

Artículos originales

Biterapia con atazanavir/ritonavir más raltegravir versus terapia triple en segunda línea: Ensayo ARTE

María Inés Figueroa, Omar Sued, Carina Cesar, Patricia Patterson, Cleyton Yamamoto, Valeria Fink, Norma Luna, Antonio Camiro-Zúñiga, Ana Gun, Pedro Cahn

Intervención educativa para mejorar la prescripción de ceftriaxona en un servicio de urgencias

María Florencia Grande Ratti, Marisa Sánchez, Naldo Genoud, Facundo Arguello, María Sol Burokas, María Inés Staneloni, Bernardo Julio Martínez, Corina Nemirovsky

Sífilis, VIH y hepatitis B en el binomio madre-hijo. Caracterización de casos atendidos en centros de tercer nivel del interior de Córdoba

Lucía G. Guzmán, Virginia Tavecchio, Laureano Fraga, María Soledad Frola y Darío Quinodoz



FUNDACIÓN HUÉSPED

sadi
Sociedad Argentina
de Infectología

Comité Editorial

Directores

Pedro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Pablo Bonvehí

Sociedad Argentina de Infectología,
Argentina

Directores adjuntos

Gustavo Lopardo

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

Zulma Ortiz

Fundación Huésped, Argentina

Editor en jefe

Leandro Cahn

Fundación Huésped, Argentina

Secretaría de redacción

María Belén Bouzas

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,
Argentina

Lautaro de Vedia

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,
Argentina

Editores asociados

Ezequiel Córdoba

Sociedad Argentina de Infectología,
Argentina

Luciana Spadaccini

Fundación Huésped, Argentina

Coordinación editorial

Laura Efrón

Consejo Asesor

**Infecciones en huéspedes
inmunocomprometidos**

Laura Barcán, Sociedad Argentina de
Trasplantes, Argentina

**Infecciones intrahospitalarias
y PROA**

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

HIV

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

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

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

Vacunas

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

Infectología general (adultos)

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

Farmacología

Waldo Belloso, Hospital Italiano,
CABA, Argentina

Infectología general (pediatría)

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

Ciencias sociales

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

Salud mental

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

Staff técnico

Administración de OJS

Betiana Cáceres

Diagramación

Valeria Goldsztein

Corrección de estilo

Laura Efrón

SUMARIO

Editoriales

Virus que matan bacterias: “Volver al futuro” después de 100 años 4
Francisco Nacinovich y María Inés Stanleoni

Las vacunas salvan vidas 7
Florencia Cahn

Artículos originales

Biterapia con atazanavir/ritonavir más raltegravir versus terapia triple en segunda línea: Ensayo ARTE..... 9
María Inés Figueroa , Omar Sued, Carina Cesar, Patricia Patterson, Cleyton Yamamoto,
Valeria Fink, Norma Luna, Antonio Camiro-Zúñiga, Ana Gun, Pedro Cahn

Intervención educativa para mejorar la prescripción de ceftriaxona en un servicio de urgencias 17
María Florencia Grande Ratti, Marisa Sánchez, Naldo Genoud, Facundo Arguello, María Sol Burokas,
María Inés Staneloni, Bernardo Julio Martínez, Corina Nemirovsky

Sífilis, VIH y hepatitis B en el binomio madre-hijo. Caracterización de casos atendidos en centros de tercer nivel del interior de Córdoba 27
Lucía G. Guzmán, Virginia Tavecchio, Laureano Fraga, María Soledad Frola y Darío Quinodoz

Comunicaciones breves

Enterobacteriales resistentes a carbapenemes: estudio epidemiológico de aislamientos en un hospital público de Santa Fe..... 36
Maximiliano Gabriel Castro, Andrea Florencia Gómez Colussi, Gisela Romina Muñoz Cena,
Lucía Inés Ubriego, Macarena Vicino, Virginia Dotti, María Fernanda Argarañá

Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en el testeo de VIH en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires..... 44
María Teresa G Rocculi

Artículos de revisión

Fagoterapia: una alternativa emergente en la era de la multirresistencia antibiótica 53
Leda Guzzi

Inteligencia artificial en enfermedades infecciosas 77
Waldo H. Belloso, Fernando Pasterán, Valeria L. Burgos, Sofía A. Díaz, Vitas Ciabis, Marcelo R. Risk

Reportes de caso

Cromoblastomycosis: abordaje con terapia combinada 91
Viviana Leiro, Patricia Fernández Pardal, Ornela Piñeiro, Mauro Coringrato, Esteban Maronna, Gabriela Santiso

Mucormycosis bronquial, un hallazgo inusual en la broncoscopia 98
Diego Armando Oquendo Gahona, Jose Jovany Puentes, Natalia Fernanda Calderón López,
Giovani Lastra González

Angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi en lesión cutánea de paciente VIH positivo 104
Graciana Lucía Cárdenas, Natalia Soledad Vittar, Javier José Ricart, Laura Gabriela Moreno Macías,
Jorge Velásquez, Esteban Maronna, Marcelo Corti

Virus que matan bacterias: “Volver al futuro” después de 100 años

“¿Quién dijo que todo está perdido?

No será tan fácil, ya sé que pasa...

No será tan simple como pensaba...”

Rodolfo “Fito” Páez (poeta, y compositor argentino)

A casi un siglo del descubrimiento y posterior desarrollo de los antimicrobianos, el problema dramático de la resistencia (RAM) es un desafío que afecta y se expande en un ecosistema amplio (salud humana, animal y medioambiental). Considerando además que el descubrimiento de nuevos fármacos se ha ralentizado en los últimos 20 años, existe un creciente interés por enfoques alternativos para mitigar los efectos de la RAM (1-4).

Conocidos desde hace más de 100 años, el desarrollo de los fagos se ha visto opacado por el uso de los antibióticos. Son considerados las entidades biológicas más abundantes del planeta, y son utilizados en la industria alimentaria para la eliminación de las principales bacterias enteropatógenas (2, 4-6). En este número de ASEI, la Dra. Guzzi realiza una detallada actualización (esperada y necesaria) sobre las características de los fagos, para pensar su rol en el contexto actual de la RAM en Argentina y en la región.

Los fagos tienen efecto bactericida, con baja influencia en la microbiota intestinal, no presentan resistencia cruzada con los antibióticos y carecen de tropismo hacia las células de los mamíferos; además, sus efectos podrían extenderse hacia otros microorganismos, como adenovirus y *Aspergillus* spp (6, 7). La actividad sobre la biopelícula permite pensar su uso en infecciones de difícil resolución (fibrosis quística, infecciones urinarias asociadas a litiasis o dispositivos urinarios, pie diabético, entre otras). La administración por vía oral permitiría su empleo para la descolonización gastrointestinal de gérmenes resistentes o la descolonización selectiva en pacientes críticos, y para el tratamiento de la infección por *C. difficile*.

Otros usos posibles son la limpieza de superficies en el ámbito hospitalario y el saneamiento de efluentes contaminados. Su empleo en salud animal abre perspectivas de interés considerando el bajo impacto ambiental de los fagos. En definitiva, sus aplicaciones podrían ser amplias y extendidas, apelando al ingenio y la creatividad.

Sin embargo, aún persisten ciertos interrogantes. Si son ubicuos, ¿actúan sobre las bacterias multirresistentes que contaminan los efluentes? ¿Hay fagos en el agua y en los alimentos que consumimos? ¿Qué efecto tienen en nosotros, si los tuviesen?

Entre los aspectos técnicos, la administración de suspensiones obtenidas únicamente mediante filtrado (que no eliminan todos los componentes bacterianos) es un problema de seguridad que podría sortearse con métodos de fabricación más precisos, al igual que la habilidad innata para transferir ADN de una bacteria a otra, aportando factores de virulencia y resistencia. En relación con la determinación del llamado “fagograma”, algunos expertos proponen la creación de centros de referencia en cada región, así como bibliotecas de fagos en cada hospital para poder efectuar las pruebas de sensibilidad, tal como se realiza actualmente con los antibióticos (4, 8). La probable superioridad de la combinación de fagos sobre la monoterapia, así como los efectos antiinflamatorios versus los proinflamatorios (que podrían intervenir en la cascada inflamatoria de la sepsis), son aspectos controvertidos. ¿Son seguros si se administran en forma sistémica para pacientes con diferentes tipos de alteraciones inmunitarias? (6, 7).

En cuanto a sus características PK/PD, cabe preguntarse cómo mantener una cantidad de fagos en sangre el tiempo suficiente para el tratamiento de infecciones bacteriémicas, o cuántos fagos hacen falta para tratar infecciones de alto inóculo. Su interacción con el sistema inmune también se vincula con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. ¿La presencia de estos últimos podría disminuir la eficacia final de los fagos? Por otro lado, la dosis activa de fagos administrados oralmente podrían verse reducida por la acidez y la actividad proteolítica gástrica.

La autora anuncia a la fagoterapia como “alternativa” a los antibióticos. Más adelante, manifiesta con firmeza su opinión de que “los bacteriófagos se erigen como la mejor solución” para combatir la RAM. Al respecto,

cabén algunas reflexiones. Será necesario superar varias barreras: la aceptación entre la comunidad médica del “nuevo-viejo” paradigma de los fagos; la accesibilidad a esta terapia, un punto clave (aunque en Argentina existen varios grupos que trabajan en el tema desde hace décadas, en especial en la industria alimentaria, que están deseosos de compartir su experiencia para aplicar en la salud humana, en sintonía con la mirada traslacional en las ciencias médicas), y la elección como “alternativa” o complemento de los antibióticos, que será evaluada acorde a la situación clínica. En este sentido, se ofrece una posibilidad interesante en términos de la “medicina personalizada”, en la que la fagoterapia podría ser un buen ejemplo de esa tendencia.

Nos sumamos a la reflexión de ciertos autores que plantean si, en la situación actual de la RAM (podríamos agregar también: en países empobrecidos y con limitado acceso o acceso heterogéneo a las nuevas drogas, siempre costosas), sigue siendo éticamente aceptable no emplear esta herramienta en escenarios adecuadamente evaluados. Con menos evidencias de las que existen hace más de 100 años sobre los fagos, se han vuelto a emplear drogas antiguas (ej.: colistin) de las que fuimos aprendiendo en la medida de su uso. ¿Cuánto más es prudente esperar para poner manos a la obra con la fagoterapia? En esta dirección, en relación a los aspectos regulatorios, deben ser consideradas múltiples aristas, pero sería deseable facilitar el uso compasivo, por ejemplo, en donde los tratamientos administrados hayan fracasado. Podría plantearse, también, ya que son entidades biológicas, una regulación similar a las que se aplican a las vacunas a virus vivos atenuados. Se impone, desde ya, un adecuado registro de su uso como un aporte para la comprensión del funcionamiento de esta herramienta terapéutica y sus productos (endolisinas). Finalmente, ¿podrá la IA ayudar en la toma de decisiones?

El problema apremiante de la RAM impone la implementación rápida de diferentes estrategias. La revisión de Guzzi ha logrado familiarizarnos con este tipo de herramientas y despertará el interés de los lectores. Los datos disponibles sobre el uso compasivo en humanos apoyan la exploración inicial de la combinación de fagos

y antibióticos. Los recientes avances en purificación y formulación de fagos contribuirán a mejorar la eficacia y seguridad de esta terapia.

Probablemente no será la solución definitiva, pero es un abordaje de enorme interés para ser aplicado en el corto y mediano plazo en nuestro país a través de iniciativas colaborativas con diferentes actores (locales y de otros países): autoridades sanitarias, sociedades científicas, universidades, compañías farmacéuticas y grupos de trabajo como INVERA, en la desigual carrera contra la RAM.

Francisco Nacinovich

Jefe de Infectología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Director y cofundador de INVERA (Investigación en Resistencia a los Antibióticos)

María Inés Staneloni

Asesora en Control de Infecciones, Hospital Italiano de Buenos Aires

Miembro y Cofundadora de INVERA (Investigación en Resistencia a los Antibióticos)

Bibliografía

1. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):487–488
2. O'Neill, J. (ed.). (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. The Review on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20 cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Kirienko NV, Rahme L and Cho Y-H (2019) Editorial: Beyond Antimicrobials: Non-traditional Approaches to Combating Multidrug-Resistant Bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:343. doi: 10.3389/fcimb.2019.00343
4. Lloyd Czaplewski, Richard Bax, Martha Clokie, Mike Dawson, Heather Fairhead, Vincent A Fischetti, Simon Foster, Brendan F Gilmore, Robert E W Hancock, David Harper, Ian R Henderson, Kai Hilpert, Brian V Jones, Aras Kadioglu, David Knowles, Sigríður Ólafsdóttir, David Payne, Steve Projan, Sunil Shaunak, Jared Silverman, Christopher M Thomas, Trevor J Trust, Peter Warn, John H Rex. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. Endersen I, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5:327-49. DOI: 10.1146/annurev-food-030713-092415
6. Diallo, K.; Dublanquet, A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* 2023, 12, 751. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040751>
7. Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóz P, Jonczyk-Matysiak E, Dabrowska K, Majewska J, Borysowski J. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1515
8. Lopardo, Horacio Angel Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 49, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 1-2



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>

Viruses that kill bacteria: “Back to the Future”, 100 years later

“Who said everything is lost?

It won't be that easy, I know what happens...

It won't be as simple as I thought...”

Rodolfo “Fito” Páez (Argentine poet and composer)

Nearly a century after the discovery and subsequent development of antimicrobials, the dramatic problem of antimicrobial resistance (AMR) is a challenge that affects and expands across a broad ecosystem (human, animal and environmental health). Considering also that the discovery of new drugs has slowed down in the last 20 years, there is a growing interest in alternative approaches to mitigate the effects of AMR (1-4).

Known for more than 100 years, the development of phages has been overshadowed by the use of antibiotics. They are considered the most abundant biological entities on the planet, and are used in the food industry for the elimination of the main enteropathogenic bacteria (2, 4-6). In this issue of ASEI, Dr. Guzzi provides a detailed update (expected and necessary) on the characteristics of phages, in order to think about their role in the current context of AMR in Argentina and the region.

Phages have a bactericidal effect, with low influence on the intestinal microbiota, no cross-resistance to antibiotics and no tropism towards mammalian cells. Furthermore, their effects could extend to other microorganisms, such as adenoviruses and *Aspergillus* spp (6, 7). Its activity on the biofilm allows us to consider its use in infections that are difficult to resolve (cystic fibrosis, urinary tract infections associated with lithiasis or urinary devices, diabetic foot, among others). Oral administration would allow its use for gastrointestinal decolonization of resistant germs or selective decolonization in critically ill patients, and for the treatment of *C. difficile* infection.

Other possible uses are the cleaning of surfaces in the hospital environment and the sanitation of contaminated effluents. Considering the low environmental impact of phages, their use in animal health opens up prospects of interest. In short, their applications could be broad and widespread, appealing to resourcefulness and creativity.

However, certain questions still remain. If they are ubiquitous, do they act on the multidrug-resistant bacteria that contaminate effluents? Are there phages in the water and food we consume? What effect do they have on us, if any?

Among the technical aspects, the administration of suspensions obtained only by filtration (which do not remove all bacterial components) is a safety issue that could be circumvented with more precise manufacturing methods, as is the innate ability to transfer DNA from one bacterium to another, thus contributing to virulence and resistance factors. In relation to the determination of the so-called “phagogram,” some experts propose the creation of reference centers in each region, as well as phage libraries in each hospital in order to perform sensitivity tests, as it is the case today with antibiotics (4, 8). The probable superiority of phage combination over monotherapy, as well as anti-inflammatory versus pro-inflammatory effects (which could intervene in the inflammatory cascade of sepsis), are a matter of discussion. If administered systemically, are they safe for patients with different types of immune disorders? (6, 7)

As for their PK/PD characteristics, one may wonder how to maintain a sufficient amount of phages in the blood for long enough to treat bacteremia infections, or how many phages are needed to treat high-inoculum infections. Its interaction with the immune system is also linked to the development of neutralizing antibodies. Could the presence of the latter decrease the ultimate efficacy of phages? On the other hand, the active dose of orally administered phages may be reduced by gastric acidity and proteolytic activity.

The author announces phage therapy as an “alternative” to antibiotics. Further on, she firmly states her opinion that “bacteriophages stand as the best solution” to combat AMR. In this regard, some reflections are in order. It will be necessary to overcome several barriers: the acceptance among the medical community of the

“new-old” paradigm of phages; the accessibility of this therapy as a key point (although in Argentina there are several groups working on the subject for decades, especially in the food industry, who are willing to share their experience to apply in human health, in line with the translational approach in medical sciences); and the choice of this therapy as an “alternative” or complement to antibiotics will be evaluated according to the clinical situation. In this sense, it offers an interesting possibility in terms of “personalized medicine,” in which phage therapy could be a good example of this trend.

We join the reflection of certain authors who ask whether, in the current situation of AMR (we could also add: in impoverished countries with limited or heterogeneous access to new drugs, which are always expensive), it is still ethically acceptable not to use this tool in adequately evaluated scenarios. With less evidence than that which has existed on phages for more than 100 years, older drugs (e.g. colistin), which we learned about through their application, have been brought back into use. How much longer is it prudent to wait before getting down to phage therapy? In this regard, and in relation to regulatory aspects, multiple factors must be considered, but it would be desirable to facilitate compassionate use, for example, where the treatments administered have failed. Since they are biological entities, a regulation similar to those applied to live-attenuated viral vaccines could also be considered. From now on, an adequate record of its use is required as a contribution to the understanding of the functioning of this therapeutic tool and its products (endolysins). Lastly, will AI be able to help in the decision-making process?

The pressing problem of AMR calls for the rapid implementation of different strategies. Guzzi’s review has succeeded in making us become familiar with such tools and will spark the readers’ interest. Available data on compassionate use in humans support the initial screening of the combination of phage and antibiotics. Recent advances in phage purification and formulation will contribute to improve the efficacy and safety of this therapy.

It will probably not be the definitive solution, but it is an approach of great interest to be applied in the short and medium term in our country through collaborative initiatives with different actors (both local and from

other countries): health authorities, scientific societies, universities, pharmaceutical companies and working groups such as INVERA, in the unequal race against RAM.

Francisco Nacinovich

Head of Infectious Diseases, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Director and co-founder of INVERA (Antibiotic Resistance Research)

María Inés Staneloni

Infection Control Advisor, Hospital Italiano de Buenos Aires

Member and co-founder of INVERA (Antibiotic Resistance Research)

References

1. Baquero F, Garau J. Prudent use of antimicrobial agents: Revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(8):487–488
2. O'Neill, J. (ed.). (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.* The Review on Antimicrobial Resistance. Available at: [http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20 cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Kirienko NV, Rahme L and Cho Y-H (2019) Editorial: Beyond Antimicrobials: Non-traditional Approaches to Combating Multidrug-Resistant Bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9:343. doi: 10.3389/fcimb.2019.00343
4. Lloyd Czaplewski, Richard Bax, Martha Clokie, Mike Dawson, Heather Fairhead, Vincent A Fischetti, Simon Foster, Brendan F Gilmore, Robert E W Hancock, David Harper, Ian R Henderson, Kai Hilpert, Brian V Jones, Aras Kadioglu, David Knowles, Sigríður Ólafsdóttir, David Payne, Steve Projan, Sunil Shaunak, Jared Silverman, Christopher M Thomas, Trevor J Trust, Peter Warn, John H Rex. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/>
5. Endersen I, O'Mahony J, Hill C, Ross RP, McAuliffe O, Coffey A. Phage therapy in the food industry. *Annu Rev Food Sci Technol* 2014; 5:327-49. DOI: 10.1146/annurev-food-030713-092415
6. Diallo, K.; Dublanquet, A. A Century of Clinical Use of Phages: A Literature Review. *Antibiotics* 2023, 12, 751. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040751>
7. Górski A, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Rogóz P, Jonczyk-Matysiak E, Dabrowska K, Majewska J, Borysowski J. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Front Microbiol.* 2016;7:1515
8. Lopardo, Horacio Angel Fagoterapia: la multirresistencia nos obliga a revisar el pasado *Revista Argentina de Microbiología*, vol. 49, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 1-2



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>

Las vacunas salvan vidas

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las vacunas y el agua potable son las dos estrategias sanitarias más importantes para la prevención de enfermedades.

Argentina cuenta con un calendario nacional de vacunación (CNV) que contempla vacunas gratuitas y obligatorias. Pasó de ser casi exclusivo para las infancias a tener vacunas para todas las etapas de la vida. Cuando decimos que las vacunas incluidas en el CNV son gratuitas y obligatorias, hacemos referencia a un derecho, pero también a una obligación, porque las vacunas no solo protegen a las personas que las reciben, sino también a quienes las rodean. Las vacunas son solidarias. El hecho de que sean gratuitas introduce el concepto de equidad, todas las personas que tengan indicación pueden recibirlas.

Las enfermedades que se previenen a través de las vacunas son graves y pueden generar complicaciones severas, dejar secuelas e incluso ser fatales. Pero las vacunas son también víctimas de su propio éxito. Gracias a ellas hay enfermedades que están controladas y son muy infrecuentes; esto lleva a una baja percepción del riesgo de enfermedad en la población y en el equipo de salud, generando una disminución en las coberturas de vacunación, lo que podría resultar en la reemergencia de patologías previamente controladas.

Es importante aclarar que no es lo mismo eliminar una enfermedad que erradicarla. Eliminar una enfermedad implica que se interrumpe la circulación del agente infeccioso que la produce. Esto se logra si hay buenas coberturas de vacunación, es decir si todas las personas que deben recibir la vacuna están vacunadas (o por lo menos un gran porcentaje). Si las coberturas de vacunación disminuyen, las enfermedades vuelven. Es decir que debemos seguir vacunándonos para sostener el estado de eliminación. En el caso de la erradicación de enfermedades, el agente infeccioso ya no circula en ningún lugar del planeta y no hace falta continuar con la vacunación. El ejemplo clásico de enfermedad erradicada es la viruela humana. En el último tiempo se reportaron miles de casos de la viruela del simio, producida por un virus de la misma familia que el que causaba la viruela humana, pero se trata de una enfermedad distinta.

Cuando hablamos de vacunas siempre resulta tentador referirse a los mitos que hay alrededor de este tema, pero no es una buena estrategia desde el punto de vista de la comunicación. Cuando queremos desmentir un mito, sin darnos cuenta podemos instalarlo, y eso podría tener graves repercusiones. Resulta más efectivo brindar un mensaje positivo sin necesidad de hacer referencia al mito, al menos no en forma directa. En Argentina y en la región de las Américas, la inmensa mayoría de las personas adhiere a los programas de vacunación y tiene sus esquemas completos o, al menos, iniciados. Hay un grupo muy minoritario de personas (los llamados “antivacunas”) pero muy “ruidoso” en foros y redes sociales. Este grupo tiene resistencia a la evidencia científica, es decir que no importa cuántos trabajos o publicaciones les mostremos, nada los va a hacer cambiar de opinión.

Pero dijimos que la mayoría de la población adhiere a la vacunación y, en el otro extremo, está el grupo de personas que, no importa lo que les digamos, no se van a vacunar.

En el medio de estos dos grupos hay personas que tienen dudas genuinas respecto a las vacunas y, en este sentido, es fundamental que, como profesionales de la salud, podamos escucharlas con empatía y sin juzgar para responder cada una de esas dudas y dar una respuesta basada en la evidencia. En este grupo de personas que dudan respecto a todas o algunas de las vacunas es el que hay que poner toda la energía, para responder sus preguntas e inquietudes que muchas veces radican en la falta de información o en la información falsa que circula por medios de comunicación, redes sociales y grupos de WhatsApp.

Hablar de provacunas y antivacunas es una falsa dicotomía porque la evidencia científica es una, no es subjetiva, no es cuestión de gustos ni de opinión. A nadie se le ocurriría armar un debate en televisión discutiendo acerca de la utilidad del agua potable con un *graph* en el que se lea “Agua potable sí, agua potable no: el debate”. Sin embargo, esto sucedió más de una vez en nuestro país.

Entre 2009 y 2019 se observó una caída de 10 puntos en las coberturas de vacunación en nuestro país y en la región de las Américas. Luego, la pandemia y las restricciones que esta demandó provocaron, entre otras consecuencias, un abrupto descenso de las coberturas:

para la mayoría de las vacunas las coberturas no alcanzaron el 80%. Esto implica un problema para la salud pública por el riesgo de reintroducción de enfermedades previamente controladas.

La falta de recomendación por parte del personal de salud es uno de los factores que pueden afectar las adecuadas coberturas de vacunación en la población y la cantidad de dosis aplicadas. Por eso es fundamental el trabajo mancomunado de todo el equipo de salud para iniciar o completar los esquemas de vacunación. Es importante recordar que los esquemas iniciados deben completarse, no deben ser reiniciados.

Lo más importante que podemos hacer como profesionales de salud es siempre escuchar, explicar y no señalar, no juzgar. Si una familia que hasta ahora no vacunó a sus hijos acude al consultorio o al vacunatorio porque decidieron comenzar, debemos recibirlos con los brazos abiertos y decirles que nunca es tarde.

Las vacunas salvan vidas.

Florencia Cahn

Directora de la división de vacunas, Fundación Huésped
Presidenta de la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología (SAVE)

Miembro de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Fuentes

1. Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología (SAVE).
2. Sociedad Argentina de Infectología (SADI).
3. OPS.
4. Ministerio de Salud de la Nación Argentina.



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

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

Vaccines save lives

According to the World Health Organization (WHO), vaccines and safe drinking water are the two most important health strategies for disease prevention.

Argentina has a national vaccination calendar (NVC) that includes free and compulsory vaccines. It went from being almost exclusively for children to offering vaccines for all stages of life. When we say that the vaccines included in the NVC are free and mandatory, we are referring to a right but also to an obligation, because vaccines not only protect those who receive them but also those around them. Vaccines are solidarity-based. The fact that they are free of charge introduces the concept of equity; anyone who has an indication can receive them.

Vaccine-preventable diseases are serious and can lead to severe complications, sequelae and even death. But vaccines are also victims of their own success. Thanks to them, some diseases are controlled and are very infrequent. This leads to a low perception of the risk of disease in the population and in the health team, generating a decrease in vaccination coverage, which could result in the re-emergence of previously-controlled pathologies.

It is important to clarify that eliminating a disease is not the same as eradicating it. Eliminating a disease implies that the circulation of the infectious agent that produces it is interrupted. This is achieved if there are good vaccination coverages, i.e. if all the people who should be vaccinated are indeed vaccinated (or at least a large percentage). If vaccination coverage decreases, diseases return. In other words, we must continue vaccinating to sustain the elimination status. In the case of disease eradication, the infectious agent is no longer circulating anywhere on the planet and vaccination is no longer necessary. The classic example of an eradicated disease is human smallpox. Recently, thousands of cases of monkeypox have been reported, produced by a virus of the same family as the one that caused human smallpox, but it is a different disease.

When we talk about vaccines, it is always tempting to refer to the myths surrounding this topic, but this is not a good strategy from a communication point of view. When we want to disprove a myth, we can inadvertently

install it, and that could lead to serious consequences. It is more effective to provide a positive message without referring to the myth, at least not directly. In Argentina and in the Americas region, the vast majority of people adhere to vaccination programs and have their vaccination schedules completed or, at least, started. There is a very small minority group of people (the so-called "antivaccine") but very "noisy" in forums and social networks. This group is resistant to scientific evidence, i.e. no matter how many papers or publications we show them, nothing is going to make them change their minds.

But we said that the majority of the population adheres to vaccination and, at the other extreme, there is this group of people who, regardless of what we tell them, are not going to get vaccinated.

In the middle of these two groups there are people who have genuine doubts regarding vaccines and, in this sense, it is essential that, as health professionals, we can listen to them, with empathy and without judgment, to answer each of these doubts and provide an evidence-based response. It is in this group of people who doubt about all or some of the vaccines where we have to put all the energy, in order to answer their questions and concerns that often lie in the lack of information or false information circulating in the media, social networks and WhatsApp groups.

To talk about pro-vaccine and anti-vaccine is a false dichotomy because scientific evidence is one, it is not subjective, it is not a matter of taste or opinion. No one would think of setting up a debate on television discussing the usefulness of drinking water with a graph reading "*Drinking water, yes or no: the debate*". However, this has happened more than once in our country.

Between 2009 and 2019, there was a 10-point drop in vaccination coverage in our country and in the region of the Americas. Later, the pandemic and the restrictions it demanded caused, among other consequences, an abrupt drop in coverage: for most vaccines, coverage did not reach 80%. This implies a public health problem due to the risk of reintroduction of previously-controlled diseases.

The lack of recommendation by health personnel is one of the factors that may affect adequate vaccination coverage in the population and the number of doses administered. For this reason, it is essential that the

entire health team work together to initiate or complete vaccination schedules. It is important to remember that vaccination schedules initiated should be completed, not restarted.

The most important thing we can do as health professionals is always to listen and explain, and not to point fingers or judge. If a family that has not vaccinated their children so far comes to the clinic or the vaccination center because they have decided to start, we should welcome them with open arms and tell them that it is never too late.

Florencia Cahn

Vaccine Division Director, Fundación Huésped
President of the Argentine Society of Vaccinology and Epidemiology (SAVE)
Member of the Vaccine Commission of the Argentine Society of Infectious Diseases (SADI)

Sources

1. Argentine Society of Vaccinology and Epidemiology (SAVE)
2. Argentine Society of Infectious Diseases (SADI)
3. PAHO
4. Ministry of Health of Argentina




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

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

ARTÍCULO ORIGINAL

Biterapia con atazanavir/ritonavir más raltegravir versus terapia triple en segunda línea: Ensayo ARTE[®]

María Inés Figueroa¹ , Omar Sued¹, Carina Cesar¹, Patricia Patterson¹, Cleyton Yamamoto¹, Valeria Fink¹, Norma Luna², Antonio Camiro-Zúñiga³, Ana Gun¹, Pedro Cahn¹.

RESUMEN

Antecedentes: La terapia dual ha surgido como un nuevo concepto para el tratamiento del VIH. Este estudio tenía como objetivo comparar un régimen dual basado en ATV/r + RAL (TD) frente a estándar de tres drogas con ATV/r + TDF/FTC (TT) luego del fracaso de un primer esquema basado en INNTR. ClinicalTrials.gov, Número: NCT01829802.

Método: Estudio piloto abierto, multicéntrico y aleatorizado. Resultado primario: proporción de sujetos con ARN del VIH-1 menor a 50 copias/mL en semana 48 (S48). Resultados secundarios: discontinuaciones asociadas a eventos adversos (EA), tiempo transcurrido hasta la supresión viral, desarrollo de mutaciones de resistencia a la integrasa y proteasa, cambio en recuento de CD4.

Resultados: De los 57 participantes seleccionados, 34 fueron asignados aleatoriamente para recibir: TD (n: 18) o TT (n: 16). En semana 48, 67% (n: 12/18) en TD tuvo respuesta virológica y 88% (n: 14/16) en rama según el análisis FDA, intención de tratamiento/expuestos ($p = NS$) y 73% (TD) y 93% (TT) según análisis por protocolo ($p = NS$). El cambio de CD4 entre basal - S48: +119 y +52 células/ μL en DT y TT, respectivamente. Cuatro participantes en TD y uno en TT presentaron fracaso virológico en la semana 48. Un participante desarrolló una mutación de resistencia a integrasa (155H).

Conclusión: ATV/r+RAL como terapia dual de segunda línea mostró una tendencia al fracaso virológico más frecuente, en comparación con TT, aunque el estudio piloto no tenía potencia para demostrar esta diferencia. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, Número: NCT01829802.

Palabras clave: Terapia dual, atazanavir, raltegravir, terapia de segunda línea, personas que viven con VIH, resistencia a la integrasa.

¹ Dirección de Investigaciones, Fundación Huésped, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital Rawson, Córdoba, Argentina.

³ Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Autora para correspondencia: María Inés Figueroa. Pasaje Dr. Carlos A. Gianantonio 3932 (C1202ABB), CABA, Argentina. maria.figueroa@huesped.org.ar

Recibido: 14/4/23 **Aceptado:** 13/6/23

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

Este estudio a iniciativa del investigador fue diseñado, conducido y patrocinado por Fundación Huésped y contó con el financiamiento de MSD, que proveyó fondos para llevar a cabo los procedimientos del estudio y el suministro de raltegravir durante todo el estudio.

Introducción

Actualmente, el régimen preferido para tratar la infección por VIH, denominado terapia antirretroviral (TARV), consiste en combinar fármacos antirretrovirales pertenecientes a por lo menos dos clases diferentes. La TARV interfiere en la replicación del VIH y es extremadamente eficaz para reducir la carga viral plasmática a niveles indetectables. Esto se traduce en una reducción de los niveles de morbilidad y mortalidad de las personas con VIH (PVVIH) y también en los riesgos de transmisión, lo que a su vez repercute en la dinámica de la epidemia mundial (1). Sin embargo, la TARV no puede curar la infección. Entonces, la necesidad de un tratamiento de por vida ha requerido regímenes más sencillos que contengan dos fármacos (en lugar de los regímenes clásicos de tres fármacos) para reducir la exposición acumulativa a los fármacos, la toxicidad y los costos. De hecho, varios estudios han demostrado la no inferioridad de la terapia dual (TD) en comparación con la terapia triple (TT) cuando se utiliza como estrategia de simplificación en individuos con supresión virológica en TARV, o como terapia inicial en sujetos sin TARV (2-5).

El objetivo de este estudio diseñado en 2014 luego de la presentación de los resultados del estudio GARDEL basado en terapia dual con inhibidores de la proteasa fue explorar la respuesta virológica, la seguridad de un régimen dual con ahorro de nucleósidos basado en atazanavir/ritonavir (ATV/r) más raltegravir (RAL) (DT) frente a la terapia estándar de ATV/r + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) (TT) en otro escenario diferente a la población *naive*; en este caso se diseñó para personas que habían recibido y fallado a un primer tratamiento con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) ya que en atazanavir y raltegravir era una opción de segunda línea según las guías vigentes en ese momento.

Materiales y métodos

El estudio ARTE (Estudio piloto randomizado abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de atazanavir/ritonavir + raltegravir en comparación con atazanavir/ritonavir + tenofovir-emtricitabina en pacientes con infección por VIH que fallaron a un esquema con INNTR) fue un ensayo clínico piloto, aleatorizado, abierto, realizado en dos centros de Argentina durante los años 2015-2017 en el que se comparó la eficacia de un régimen TARV de RAL 400 mg dos veces al día + ATV/r 300/100mg una vez al día con un régimen de TDF/FTC

300/200mg + ATV/r 300/100mg una vez al día en sujetos que fracasaron a un TARV de primera línea basado en INNTR de primera generación.

El estudio ARTE fue aprobado por el Comité de Bioética de FWA IORG0001557, IRB00002014. Los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento del estudio. Este estudio piloto no tiene potencia para evaluar eficacia virológica de esta estrategia de tratamiento. Un tamaño de muestra de 50 sujetos, 25 en cada rama, se estimó apropiado para asegurar seguridad y tolerabilidad.

La randomización se diseñó con una distribución de proporción 1:1 entre ambas ramas del estudio, asignadas aleatoriamente mediante una tabla de aleatorización generada por ordenador.

Los sujetos eran elegibles si estaban infectados con VIH-1, tenían 18 años o más, tenían estado de buena salud médica general, no estaban cursando embarazo y estaban dispuestos a utilizar dos métodos anticonceptivos, no tenían resultados de laboratorio anormales, no habían abusado de alcohol ni sustancias tóxicas y no tenían coinfección con hepatitis B o C activas ni enfermedades marcadoras de sida.

Los sujetos debían tener previamente un fracaso virológico documentado (definido como más de 500 copias/ml en dos medidas consecutivas) en un primer régimen TARV basado en 1 INNTR más 2 INTR, que debía haber sido recibido sin interrupción por al menos cuatro semanas antes del enrolamiento. El test de resistencia de VIH al momento del enrolamiento no debía mostrar resistencia a ATV o TDF de acuerdo con las directrices IAS-USA de 2013 (I50L, I84V y N88S, para las mutaciones de ATV y K65R, T69S y dos o más mutaciones análogas a la timidina, incluidas M41L o L210 para las mutaciones de TDF).

El período de enrolamiento fue de enero a diciembre de 2016. Se realizaron visitas de selección al inicio del tratamiento y en las semanas 4, 8, 12, 24, 36 y 48, visita final de seguimiento o en el momento de la finalización anticipada. Durante esas visitas se realizaron evaluaciones clínicas y se recogieron muestras de laboratorio. La densidad ósea mineral se evaluó al inicio del tratamiento (visita basal) y a las 48 semanas (S48). La adherencia se evaluó mediante el recuento de comprimidos y a través de un cuestionario de adherencia autoadministrado en cada visita, excepto en la visita final o de seguimiento.

Todos los estudios de laboratorio se realizaron en el laboratorio de la Fundación Huésped: la carga viral se midió utilizando el ensayo Abbott Real-time HIV-1 (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, EE. UU.) para las concentraciones plasmáticas de ARN VIH.

El resultado primario fue la proporción de sujetos con supresión viral (<50 copias/ml) en un análisis por intención de tratar expuestos (ITTe por sus siglas en inglés), en la semana 48. Con este método, los fracasos virológicos se definen como: tener una carga viral ARN-HIV >50 copias/mL como última medición en la semana 48; o haber discontinuado en forma temprana por la falta o pérdida de respuesta virológica; o por otros motivos diferentes a EA/muerte o pérdida de respuesta virológica, y al momento de la discontinuación tener un valor de carga viral ARN-HIV >50 copias/mL; o haber cambiado el régimen de base durante el tratamiento.

Los resultados secundarios fueron la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (EA), el tiempo transcurrido hasta la supresión viral, el tiempo transcurrido hasta la pérdida de respuesta viral, el desarrollo de mutaciones de resistencia a la integrasa y el cambio absoluto en el recuento de CD4 (medido por la diferencia entre el recuento basal de CD4 y a las 48 semanas) y cambios en perfil lipídico y densidad mineral

ósea medida entre visita basal y S48 de tratamiento.

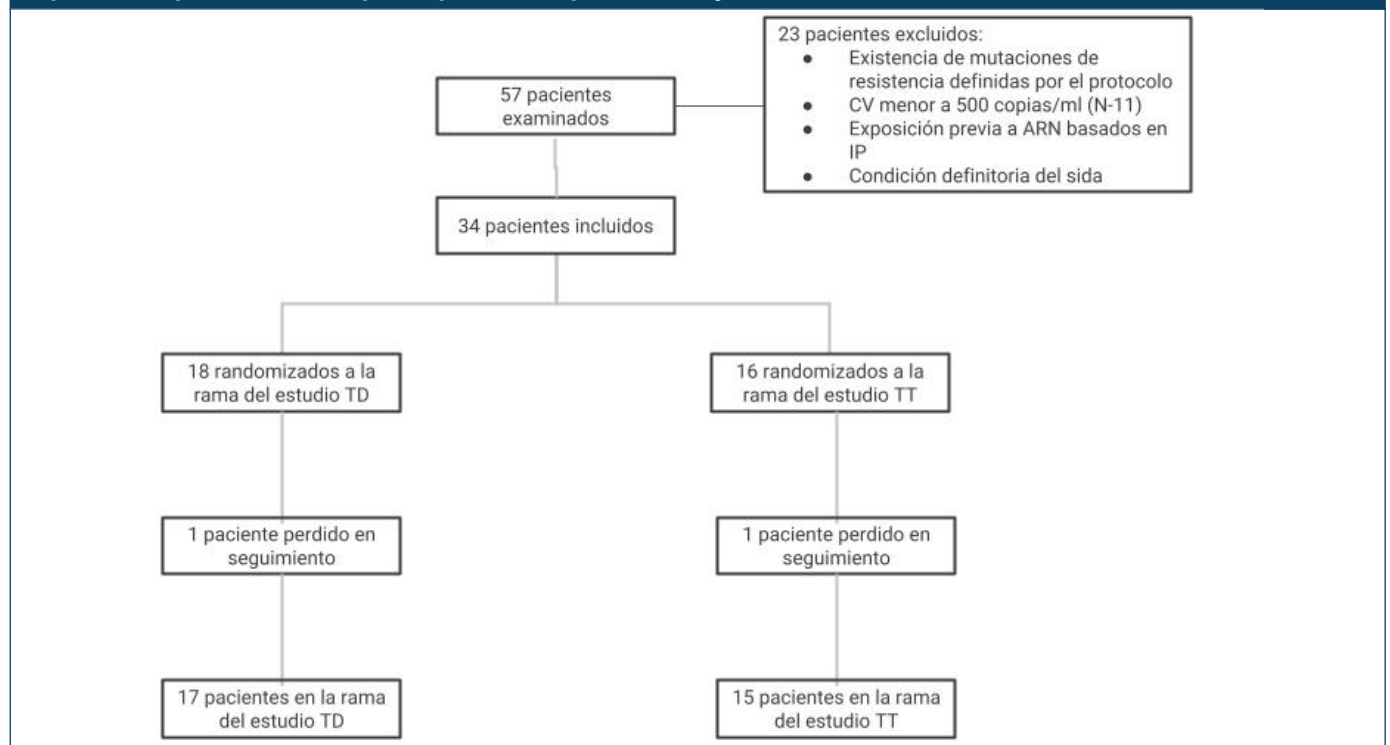
Las variables continuas se describieron utilizando medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y proporciones simples. Los resultados primarios se analizaron mediante el análisis ITTe *snapshot* de la FDA (6) y análisis por protocolo u observado. El tiempo hasta la supresión viral y el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica o fallo virológico se analizaron en la población mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer y por la prueba de rangos logarítmicos.

El estudio tuvo una baja tasa de reclutamiento y debió interrumpirse prematuramente antes de llegar a la muestra previamente calculada de 50 participantes enrolados. Por lo tanto, informamos aquí los resultados de los 34 participantes aleatorizados.

Resultados

Se seleccionaron 57 sujetos para este estudio. 23 de ellos fueron excluidos y se consideraron fallos de selección, siendo la causa más frecuente la carga viral HIV menor a 500 copias al momento de la selección (Figura 1) y 34 participantes fueron aleatorizados 1:1

Figura 1. Disposición de los participantes-diagrama de flujo del estudio



para recibir TD (N=18) o TT (N=16). El 80% eran varones y la mediana de edad era de 38 años (34-46). 50% HSH, estadio C del CDC: 35%, mediana de CVp: 3,9 Log10, CD4: 289 células/ul. Las características basales se muestran en la Tabla 1. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos. En la S48 se perdió el seguimiento de dos participantes, uno en cada rama. La respuesta virológica en la S48, según el análisis ITT, fue del 67% (N=12/18) para los participantes que recibieron TD y del 88% (N=14/16) para los participantes que recibieron TT según el análisis instantáneo de la FDA ($p=0,233$, Figura 2A). En el análisis observado la respuesta virológica fue 70% (DT) y 93% (TT) ($p=0,099$). En total, cinco participantes presentaron fracaso virológico en la S48 según definición del protocolo, cuatro participantes en rama de estudio TD (mediana de CVp 390 copias/ml) y un participante en rama TT (mediana CVp 140 copias/ml). Un participante del grupo TD no

Figura 2. Porcentaje de participantes con supresión viral (según snapshot análisis del FDA) (A), tiempo de respuesta virológica (B) y tiempo de falla virológica (C), por rama del estudio

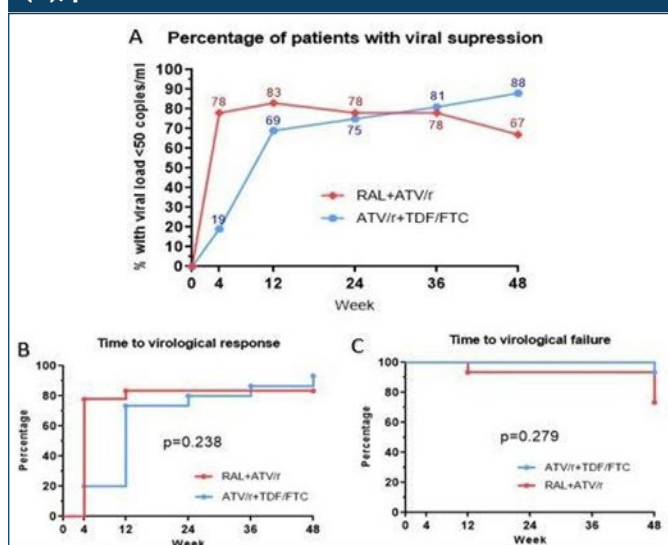


Tabla 1. Características basales demográficas de los participantes por grupo de estudio

Variable	RAL+ATV/r	ATV/r+TDF/FTC	p-value
Edad (años) – Mediana (RIC)	38,5 (31-47)	38 (35-45.5)	0,796
Género masculino	14 (77,78)	13 (81.25)	0,803
≥ 100.000 copias/mL	2	3	
≤ 200 CD4/mm ³	6	8	
IMC (kg/m ²)	26,6	25,6	
Modo de adquisición del VIH			0,053
HSH	9 (50,0)	4 (25,0)	
Heterosexual	9 (50,0)	8 (50,0)	
Otro	0 (0,0)	4 (25,0)	
Estadio CDC			0,808
A	8 (44,44)	7 (43,75)	
B	3 (16,67)	4 (25,0)	
C	7 (38,89)	5 (31,25)	
VIH ARN (log) – Mediana (RIC)	3,88 (3,64-4,34)	4,27 (3,73-4,85)	0,369
CD4 (cel/ml) – Mediana (RIC)	326 (142-386)	206 (167-360)	0,490
CD8 (cel/ml) – Mediana (RIC)	1103 (816-1474)	908 (735-1166)	0,221
CD4/CD8 razón – Mediana (RIC)	0,245 (0,125-0,518)	0,234 (0,175-0,381)	0,973

Todos los valores son N (%) a menos que se indique lo contrario.

logró la supresión virológica durante las 48 semanas y desarrolló la mutación 155H asociada a la resistencia a inhibidores de la integrasa (INSTI). Este participante fue discontinuado del estudio, se le suspendió el fármaco del estudio, inició terapia triple y presentó supresión virológica. Cuando se compararon ambos grupos, no hubo diferencias significativas en el tiempo de respuesta virológica ($p=0,238$) ni en el tiempo de fracaso virológico ($p=0,279$, Figura 2B-C), aunque el pequeño tamaño de la muestra limita este análisis. La mediana del cambio en el recuento de linfocitos T CD4 desde el inicio del tratamiento o visita basal hasta la S48 fue de +119 y +52 células/ul en DT y TT, respectivamente ($p=0,089$).

En el análisis de seguridad, EA grado 2 probablemente relacionados con los fármacos del estudio, se observó en 24% (8/34) de los participantes con la siguiente distribución: 1 en rama TD (síntomas gastrointestinales) y 7 en rama TT (5 síntomas gastrointestinales, 1 cálculo renal y 1 erupción cutánea). Durante el estudio fueron reportados tres eventos adversos serios (EAS) en 2 participantes, ambos en rama TD (neumonía, accidente cerebrovascular, parálisis de Bells), ninguno relacionado con los fármacos del estudio. No se registraron muertes. La principal alteración en los análisis de laboratorio fue hiperbilirrubinemia de grado 2 o superior, que se observó en el 77% de los pacientes con TD y en el 94% de los pacientes con TT; ninguno de ellos tuvo que interrumpir el tratamiento antirretroviral. En cuanto al perfil lipídico y la densidad mineral ósea, no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas. Cabe destacar que la densidad mineral ósea mostró una disminución menor en la rama TD que en la TT, tanto en la evolución de la densidad a nivel de columna como la densidad a nivel del fémur, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Discusión

Previamente a la aprobación de los inhibidores de integrasa en los esquemas de inicio de TARV en la población sin exposición previa, los individuos recibían TARV de primera línea con un régimen basado en INNTR de primera generación como efavirenz o nevirapina (7), y si presentaban un fallo virológico con este esquema recibían un nuevo régimen basado en inhibidores de la proteasa potenciados con dos INTR. Los INNTR siguen siendo utilizados debido a su eficacia virológica amplia-

mente demostrada; sin embargo, la toxicidad, la resistencia y el desarrollo de nuevas drogas incluidas dentro de la misma familia de antirretrovirales de mejor perfil de tolerancia y resistencia limitan su uso.

Cuando se diseñó este estudio, las pruebas sobre la seguridad y eficacia de la terapia dual con ATV/r+RAL eran limitadas (8-12), la combinación de ATV/r+RAL parecía una opción prometedora debido a la ventaja de evitar las toxicidades a largo plazo de los INTR, el menor número de pastillas y un mejor perfil metabólico. Estas razones justificaron la exploración de esta combinación como régimen de segunda línea tras el fracaso virológico de un régimen basado en INNTR.

No obstante, en nuestro estudio, este régimen de TD presentó una mayor proporción de fracaso virológico que la rama de TT. Además, un sujeto desarrolló una mutación asociada a resistencia al raltegravir que podría comprometer la eficacia de los inhibidores de la integrasa de segunda generación (155H), sin que aparecieran mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa en la rama de TT. Mientras realizamos nuestro estudio, se publicaron los resultados del estudio HARNESS, en el que la supresión del VIH cambió a ATV/r más tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina ($n=37$) o a ATV/r+RAL ($n=72$). A las 48 semanas, solo el 69% en rama de TD mantuvo la supresión virológica en comparación con el 86,5% en la rama de comparación, con tasas de fracaso virológico del 12,5 % y el 2,7%, respectivamente. La menor adherencia y la mayor suspensión del tratamiento en el ATV/r+RAL podrían haber contribuido a estos resultados (13). Se publicaron hallazgos similares al mismo tiempo en 102 individuos evaluados retrospectivamente, utilizando ATV no potenciado 200 mg + RAL 400 mg dos veces al día, en los que se describió una tasa de falla virológica del 18,6%, lo que proporcionó una razón para detener prematuramente nuestro ensayo piloto (14).

La tasa de efectos secundarios fue similar entre los grupos, en general bien tolerado, con la excepción de los síntomas gastrointestinales, que fueron más frecuentes en la rama TT. La hiperbilirrubinemia asociada al ATV en ambas ramas de estudio fue elevada aunque no se asoció a interrupciones del tratamiento.

Como se observó en otros regímenes que no contienen tenofovir, hubo un menor impacto en la disminución de la densidad mineral ósea en la rama de TD, aunque no fue significativo el cambio.

La principal limitación del estudio incluye el tamaño de la muestra, ya que se diseñó como un ensayo piloto sin potencia para evaluar eficacia virológica que presentó diferentes dificultades en su enrolamiento, el cierre prematuro del estudio y la falta de análisis farmacocinético. Sin embargo, el diseño aleatorizado del estudio piloto y los estudios contemporáneos publicados que revelan tendencias similares respaldan las conclusiones.

En conclusión, ATV/r+RAL como terapia dual de segunda línea, en comparación con ATV/r+TDF/FTC, explorada en este estudio piloto, mostró una tendencia hacia un mayor fracaso virológico. Por lo tanto, es poco probable que ATV/r+RAL pueda proporcionar un beneficio suficientemente significativo sobre TT como para justificar su uso.

Reconocimientos

Este estudio fue financiado por Merck Co. a través de una beca de la Fundación Huésped para un proyecto de iniciativa del investigador. Los autores agradecemos a los participantes del estudio, a los investigadores y a nuestros equipos. Agradecemos a Fabiana Enjamio por la recolección de datos, a Mariano Destefano por la supervisión de la base de datos de RedCap y a Valeria Álvarez por el apoyo regulatorio y gerencial.

Los autores participaron en el estudio ARTE, en el que la Fundación Huésped fue el patrocinador del estudio, y MSD proporcionó fondos para llevar a cabo los procedimientos del estudio y raltegravir. Pedro Cahn formó parte de los consejos asesores de GlaxoSmithKline (ViiV), DMSB de Moderna y recibió subvenciones de Merck, ViiV y Richmond.

Referencias

1. Hull M, Lange J, Montaner JSG. Treatment as prevention—where next? *Curr HIV/AIDS Rep.* diciembre de 2014;11(4):496-504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384357/>
2. van Welzen BJ, Oomen PGA, Hoepelman AIM. Dual Antiretroviral Therapy—All Quiet Beneath the Surface? *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 17 de marzo de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.637910>
3. Rossetti B, Montagnani F, De Luca A. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother.* 3 de mayo de 2018;19(7):713-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676935/>
4. de Miguel Buckley R, Montejano R, Stella-Ascariz N, Arribas JR. New Strategies of ARV: the Road to Simplification. *Curr HIV/AIDS Rep.* febrero de 2018;15(1):11-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353398/>
5. Badowski M, Pérez SE, Silva D, Lee A. Two's a Company, Three's a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1. *Infect Dis Ther.* June 2020;9(2):185-208.
6. FDA(US). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment [Internet]. FDA; 2017 jul. <https://www.fda.gov/media/93373/download>
7. World Health Organization UUNCSFU. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector - Progress Report. 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43654>
8. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS Lond Engl.* 13 de noviembre de 2011;25(17):2113-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515052/>
9. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* febrero de 2013;29(2):256-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730929/>
10. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials.* 2012;13(3):119-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592092/>
11. Gupta S, Lataillade M, Farber S, Kozal MJ. Raltegravir with unboosted atazanavir 300 mg twice daily in antiretroviral treatment-experienced participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. 2009;8(2):87-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270153/>
12. Cordery DV, Hesse K, Amin J, Cooper DA. Raltegravir and unboosted atazanavir dual therapy in virologically suppressed antiretroviral treatment-experienced HIV patients. *Antivir Ther.* 1 de octubre de 2010;15(7):1035-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21041919/>
13. van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauk I, Serrano O, et al. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de abril de 2016;71(5):538-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605505/>
14. Marinaro L, Calcagno A, Ripamonti D, Cenderello G, Pirriatore V, Trentini L, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of atazanavir (200mg twice daily) plus raltegravir (400mg twice daily) dual regimen in the clinical setting. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* Feb 2017;87:30-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992788/>

ATV/r+RAL (DT) after failure with NNRTI

Background: Dual therapy has emerged as a novel concept for HIV treatment. This study was aimed at comparing a nucleoside-sparing dual regimen consisting of ATV/r + RAL (DT) vs standard therapy of ATV/r + TDF/FTC (TT) among individuals failing first NNRTI-containing treatment.

Methods: Randomized multicenter open-label pilot study. Primary outcome: proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA below the limit of detection (<50 copies/mL) at 48 weeks (W48). Secondary outcomes: proportion of discontinuation due to adverse events (AEs), time until viral suppression, time until loss of virological response, development of integrase resistance mutations, and absolute change in CD4 counts. The primary outcome was analyzed using the FDA snapshot analysis.

Results: Out of 57 participants screened, 34 were randomized to receive: DT (n: 18) or TT (n: 16). At W48, virological response was achieved in 67% (n: 12/18) of participants receiving DT and 88% (n: 14/16) receiving TT by FDA snapshot analysis ($p = \text{NS}$) and 73% and 93% by per-protocol analysis ($p = \text{NS}$). CD4 cell count median change from baseline to W48 was +119 and + 52 cell/ μL in DT and TT, respectively. Four participants receiving DT and one TT presented virological failure at W48, with low pVL. One participant developed an integrase resistance mutation (155H) and suppressed later on TT.

Conclusion: ATV/r+RAL as second-line therapy showed a trend to more frequent virological failure, compared to TT, although the study was unpowered to prove this difference. No major differences were seen in tolerance or toxicity.

This study is registered with ClinicalTrials.gov, Number: NCT01829802

Keywords: Dual therapy, Atazanavir, Raltegravir, second-line therapy, HIV experienced individuals, integrase 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>

ARTÍCULO ORIGINAL

Intervención educativa para mejorar la prescripción de ceftriaxona en un servicio de urgencias

María Florencia Grande Ratti^{1,2} , Marisa Sánchez³ , Naldo Genoud³ , Facundo Arguello³ ,
María Sol Burokas³ , María Inés Staneloni³ , Bernardo Julio Martínez⁴ , Corina Nemirovsky³ .

RESUMEN

Objetivo: Evaluar prevalencia y adecuación de ceftriaxona tras una intervención educativa en un servicio de urgencias.

Métodos: Estudio cuasi experimental que incluyó un muestreo consecutivo de consultas no programadas de pacientes adultos, durante dos meses preintervención y posintervención. Dicha intervención consistió en capacitación a médicos para limitar su indicación sólo a situaciones clínicas específicas (meningitis, enfermedad pélvica inflamatoria y abdomen agudo). Se utilizaron datos retrospectivos, con adicional revisión manual de historias, para validar adecuación de inicio antibiótico y apropiabilidad de droga. Se utilizó estadística descriptiva y analítica.

Resultados: De un total de 28.570 consultas, 512 recibieron ceftriaxona (1,79%; IC95% 1,64-1,95), y sólo 60,54% se hospitalizaron. En cuanto a la comparación antes-después, se observó una reducción en la tasa de uso (de 3,66% a 0,63%; $p < 0,001$), la adecuación en el inicio de un antimicrobiano se mantuvo (de 84,52% a 86,21%; $p = 0,778$), aunque la adecuación de ceftriaxona aumentó en forma significativa (de 41,78% a 84,00% respectivamente; $p < 0,001$). Adicionalmente, se redujo el tiempo de estadía hospitalaria (mediana de 6 a 5 días; $p = 0,014$), sin diferencias en la mortalidad intrahospitalaria (19,44% vs 17,24%; $p = 0,691$), ni en la mortalidad a los 30 días (23,41% vs 18,96%; $p = 0,464$).

Conclusiones: Esta intervención resultó eficaz. Los hallazgos representan un paso fundamental en los programas de optimización del uso de antimicrobianos hospitalarios, que apuntan a reducir su sobreutilización y la consecuente resistencia.

Palabras clave: Servicio de urgencia en hospital; pautas de la práctica en medicina; ceftriaxona; costos de la atención en salud; farmacoresistencia bacteriana.

¹ Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), Buenos Aires Argentina.

³ Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Central de Emergencias de Adultos y Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Autora para correspondencia: María Florencia Grande-Ratti. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, CABA (CP C1199ABB), Argentina. maria.grande@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 24/4/23 **Aceptado:** 12/6/23

Los resultados del presente estudio fueron presentados en el Congreso Nacional de Sociedad Argentina de Infectología y Congreso Nacional de Sociedad Argentina de Medicina durante 2022. En este último, se obtuvo mención en categoría "educación". Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Introducción

El uso inadecuado de antibióticos es un problema de salud pública mundial debido a la sobreutilización tanto a nivel comunitario por parte de los propios pacientes como en los hospitales por parte de los profesionales de salud (1, 2).

La relevancia de esta temática radica en que conduce a la aparición y a la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM), como a la de cefalosporinas de tercera generación entre las cepas clínicas de *Enterobacteriaceae* y otras bacterias no entéricas (3, 4). Una publicación reportó un estimado de 4,95 millones (3,62-6,57) de muertes asociadas con RAM bacteriana en 2019, incluidos 1,27 millones (IC95% 0,91-1,71) de muertes atribuibles a RAM bacteriana (5). Sin embargo, este fenómeno se da particularmente en los países de bajos y medianos ingresos (6, 7), donde cobran mayor relevancia los programas de gestión de antibióticos, que han evidenciado su utilidad a lo largo de los años.

El conocimiento inadecuado de los regímenes de tratamiento y la falta de capacitaciones han contribuido a la elección incorrecta de medicamentos, dosis incorrectas, reacciones adversas a los fármacos, interacciones medicamentosas, y el uso de aquellos más costosos cuando los más económicos serían igual o más efectivos (8). Entonces, los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) (9, 10) son realmente necesarios para monitorear y regular el consumo hospitalario (11, 12), lo que a su vez podría ayudar a detener la creciente crisis de resistencia (13).

En particular, la ceftriaxona es un antibiótico cefalosporínico β -lactámico de tercera generación que se encuentra entre los más utilizados debido a su alta potencia, amplio espectro de actividad y bajo riesgo de toxicidad, cubriendo una amplia gama de infecciones (14) como el tratamiento de la neumonía grave, las infecciones del tracto urinario y las infecciones intraabdominales (15, 16). A su vez, es un inductor de la multiresistencia y aumenta el riesgo de diarrea por *Clostridioides difficile* (15).

Pese a que se receta comúnmente en los servicios de urgencias como amplio espectro clínicamente importante (17), los datos locales sobre su frecuencia de consumo son escasos. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado un uso excesivo de recursos innecesarios y la generación de importantes costos alrededor de esta prestación de servicios de salud.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto en el consumo de ceftriaxona (CRO) tras una intervención educativa en un servicio de urgencias de adultos.

Materiales y métodos

Estudio unicéntrico observacional y retrospectivo, de tipo cuasi experimental (antes-después de una intervención educativa), realizado en un hospital argentino de tercer nivel de complejidad, con una media de 180.000 consultas anuales.

El muestreo fue consecutivo, incluyendo la totalidad de consultas no programadas ocurridas a un servicio de urgencias durante un período preintervención (del 01/08/2021 al 30/09/2021) y un período posintervención (del 01/11/2021 al 31/12/2021), correspondientes a pacientes adultos (≥ 18 años). Dicha decisión se basó en el cálculo del tamaño de muestra mínimo para evaluar la hipótesis bajo investigación, utilizando Select Statistics Services. Se utilizó la aproximación para detectar una diferencia entre dos proporciones (porcentaje de adecuación de droga indicada). Sobre una proporción basal estimada en 30% (preintervención), y esperando un aumento al 60% (posintervención), con un intervalo de confianza del 95% y un poder del 80%, serían necesarios 40 sujetos en cada grupo, con 80 sujetos en total.

La intervención educativa fue llevada a cabo en octubre de 2021 por la sección de Infectología y el Comité de Control de Infecciones, destinada a los profesionales médicos (independientemente de encontrarse en formación o no) que prestan atención en el servicio de urgencias, a través de capacitaciones. Consistió en un curso-taller donde se discutieron y resolvieron casos reales sobre el uso excesivo y/o inadecuado de CRO (ej: focos respiratorios y/o urinarios, en los que se estimuló el uso de antibióticos alternativos de menor espectro y con menor tasa de resistencia), y se apuntó a limitar o restringir su indicación sólo a situaciones clínicas específicas (meningitis, enfermedad pélvica inflamatoria y abdomen agudo). La capacitación se sostuvo durante un mes, con la intención de que la totalidad pudiera participar de al menos un encuentro teórico-práctico, a pesar de vacaciones, licencias, entre otras ausencias.

La recolección de datos se efectuó a través de bases secundarias de alta calidad, desde los registros en la historia clínica electrónica. Las variables de interés fueron

edad, género, diagnóstico principal (registrado por el médico tratante al cierre de epicrisis), y condición al alta (a domicilio, derivación a otro centro, hospitalización, internación domiciliaria, fallecimiento, fuga).

Adicionalmente, se realizó una revisión manual por expertos en Infectología, validando el foco probable de inicio, el adecuado inicio antibiótico según caso individual y la apropiabilidad del tipo de droga (antibiótico) seleccionado, resguardando la confidencialidad de todos los participantes. Se excluyó a los pacientes que no se hospitalizaron, debido a la pérdida en la continuidad de cuidado (con eventual seguimiento ambulatorio en otro centro) y por la falta de datos de interés (por subregistro).

La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, con aprobación por el Comité de Ética institucional (CEPI#6296).

Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables numéricas se expresan como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico, según correspondiera; y las categóricas se expresan como números relativos y porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). En cuanto al análisis estadístico comparativo (pre y posintervención), para las variables continuas o numéricas se usan las medias con T test y las medianas con el test de Mann-Whitney; en presencia de variables independientes categóricas múltiples con ANOVA. Para las variables dicotómicas o categóricas se compararon las proporciones con el test de Chi cuadrado o exacto de Fisher, en función de los supuestos y las frecuencias esperadas. Se reporta la tasa de uso de ceftriaxona sobre el total de las consultas, y la tasa de idoneidad sobre el total de las consultas con ceftriaxona, con sus respectivos IC95%. Se utilizaron test para proporciones, considerando significancia estadística a valores $p < 0,05$. Se utilizaron los programas Access para las bases de datos y STATA 17 para el análisis estadístico.

Resultados

Durante el período de estudio ocurrieron 28.570 consultas no programadas, de las cuales sólo 512 recibieron CRO, ver Figura 1. La tasa de uso global del período de CRO fue 1,79% (IC95% 1,64-1,95). Sin embargo, la Figura 2

muestra la tasa de uso mensual, que evidencia un abrupto descenso luego de la intervención educativa en octubre de 2021. La tasa de CRO en el grupo preintervención fue 3,66% (IC95% 3,32-4,03), comparado con 0,63% (IC95% 0,52-0,76) en grupo posintervención, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Estos cambios son consistentes ante la estratificación de las consultas que finalizan en hospitalización no programada, con respecto a las que se otorga alta para manejo y seguimiento ambulatorio.

Las características basales de los sujetos incluidos se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad de consultas en el servicio de urgencias fue de 49 años (RIC 34-71), con leve predominio de sexo femenino (60,28%). Mientras que los sujetos que recibieron CRO (n: 512) presentaron una mediana de 78 años de edad (RIC 59-88) y la mayoría finalizan con una hospitalización no programada para su manejo (60,54%).

Figura 1. Flujoograma de pacientes incluidos

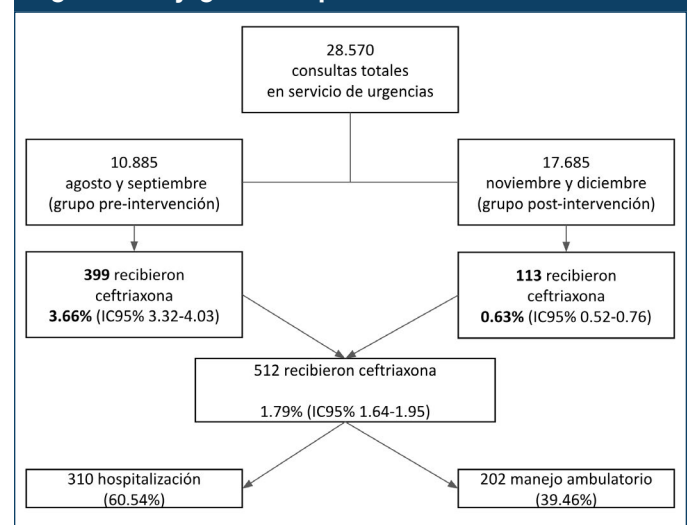


Figura 2. Tasa de uso mensual de ceftriaxona en urgencias



Los sujetos que recibieron ceftriaxona en el grupo posintervención resultaron más añosos ($p=0,001$) y con menor frecuencia de hospitalización ($p=0,023$) comparados con el grupo preintervención (Tabla 1).

La validación de la idoneidad de la prescripción médica de ceftriaxona estuvo restringida sólo a aquellos pacientes que finalizaron la consulta con una hospitalización. Como se muestra en la Tabla 2, se evidenció un aumento significativo (de 41,78% a 84,00% respectivamente; $p<0,001$) en la indicación adecuada de CRO, y una reducción en el tiempo de estadía (desde mediana de 6 a 5 días; $p=0,014$); sin objetivarse diferencias en la mortalidad intrahospitalaria (19,44% a 17,24%; $p=0,691$) ni en la mortalidad a los 30 días (de 18,96% a 23,41%; $p0,464$).

Los focos probables más frecuentes fueron respiratorio (44,84%), abdominal (20,63%) y urinario (12,30%) en el

grupo preintervención; mientras que abdominal (67,24%), sepsis (12,07%) y respiratorio (8,62%) en el grupo posintervención.

La reducción en el consumo de ceftriaxona se debió principalmente a la optimización del uso de antibióticos en los cuadros respiratorios, reconociendo como mejores opciones terapéuticas a otros antibióticos con menor espectro como ampicilina sulbactam. En segundo lugar, al uso de ceftriaxona empírico para posibles infecciones urinarias, priorizando el uso de aminoglucósidos como amikacina. Y finalmente, evitando el uso de ceftriaxona en los cuadros de síndrome confusional y negativismo, reemplazando el uso de ceftriaxona por ampicilina sulbactam cuando se sospecha un cuadro respiratorio y amikacina para una infección urinaria como causa del síndrome.

Tabla 1. Características basales de toda la población (n: 28.570)

	Consultas en urgencias (n: 28.570)	Con uso de ceftriaxona (n: 512)	Antes (n: 399)	Después (n: 113)	p valor
Tiempo de espera, en minutos *	29 (13-58)	17 (10-33)			
Tiempo de atención, en minutos *	33 (10-151)	220 (101-478)			
Prepaga institucional (plan de salud)	69,57% (19.877)	75,78% (388)			
Edad, en años *	49 (34-71)	78 (59-88)	63 (41-78)	81 (66-90)	0,001
Sexo femenino	60,28% (17.223)	59,38% (304)	61,65% (246)	51,33% (58)	0,048
Recibió ceftriaxona en urgencias	1,79% (512)				
Motivos de consulta					
Fiebre		7,22% (37)	6,76% (27)	8,84% (10)	
Dificultad respiratoria		2,73% (14)	3,50% (14)	0% (0)	
Insuficiencia respiratoria		2,53% (13)	3,01% (12)	0,91% (1)	
Neumonía		2,34% (12)	3,01% (12)	0% (0)	
Dolor abdominal		1,95% (10)	1,52% (6)	3,53% (4)	
Otros		83,20% (426)	82,20% (328)	86,72% (98)	0,062
Vía de administración intravenosa intramuscular		96,67% (495) 3,33% (17)			
Hospitalización	12,07% (3449)	60,54% (310)	63,16% (252)	51,33% (58)	0,023
* mediana (pc25-pc75)					

Tabla 2. Pacientes con ceftriaxona en urgencias y posterior hospitalización (n: 310)			
	Preintervención (n: 252)	Posintervención (n: 58)	p-valor
Edad, en años *	83 (72-90)	74 (52-82)	0,001
Sexo femenino	56,35% (142)	48,28% (28)	0,265
Tiempo de estadía, en días *	6 (4-10)	5 (3-9)	0,014
Foco probable al ingreso			
Abdominal	20,63% (52)	67,24% (39)	
Sepsis	3,17% (8)	12,07% (7)	
Respiratorio	44,84% (113)	8,62% (5)	
Urinario	12,30% (31)	5,17% (3)	
Sistema nervioso central	2,38% (6)	3,45% (2)	
Confusional/Negativismo	5,56% (14)	1,72% (1)	
Gineco-Obstétrico	0,40% (1)	1,72% (1)	
Fiebre sin foco	1,59% (4)	-	
Otros	6,75% (17)	-	
Piel y partes blandas	1,59% (4)	-	
Dato faltante	0,79% (2)	-	0,001
Adecuación del inicio de antibioticoterapia	84,52% (213/252) IC95% 79,45-88,75	86,21% (50/58) IC95% 74,61-93,85	0,778
Adecuación de droga indicada	41,78% (89/213) IC95% 35,08-48,71	84,00% (42/50) IC95% 70,88-92,82	0,001
Defunción intrahospitalaria	19,44% (49)	17,24% (10)	0,691
Mortalidad a los 30 días	23,41% (59)	18,96% (11)	0,464
* mediana (pc25-pc75)			

Discusión

Este estudio documentó la eficacia de una intervención educativa en un servicio de urgencias para reducir el consumo de ceftriaxona y aumentar la tasa de apropiabilidad del antibiótico, hallazgos que resultan fundamentales para la Organización Mundial de la Salud (18). En el subgrupo de aquellos que se hospitalizaron, esta medida se asoció con una reducción del tiempo de estadía hospitalaria ($p=0,014$) y con un aumento de la indicación adecuada (de 41,78% a 84,00%; $p<0,001$), sin afectar negativamente a la mortalidad.

Estos hallazgos resultan consistentes con la bibliografía que priorizan la capacitación y la notificación de las intervenciones de cambio de comportamiento para los equipos de gestión de antimicrobianos (19). Una revisión sistemática (19) clasificó a las intervenciones en

la mejora del diseño y la implementación de la práctica basada en la evidencia (20), de acuerdo a su función en: restrictivas o habilitadoras. Las restrictivas se definen como aquellas que usan reglas para reducir el comportamiento, tales como requerir autorización previa (aprobación de uso por expertos que validan la indicación), y/o órdenes "stop" automáticas (barreras electrónicas o administrativas en la utilización mediante la historia clínica electrónica). Mientras que las habilitadoras son auditoría y retroalimentación educativa (brindar información precisa y clara para el aprendizaje, fundamentando aciertos y errores); alcance educativo a través de la revisión de pacientes individuales con eventual recomendación de cambio; y/o recordatorios circunstanciales que estaban dirigidos a médicos que estaban manejando pacientes específicos, entre otras. La versión anterior indicó que las intervenciones restrictivas tuvieron un mayor efecto inmediato sobre la prescripción, comparadas con

las intervenciones educativas (21). Sin embargo, la re-
trealimentación se utilizó en una minoría (17% de los 23
ensayos clínicos y 47% de 43 estudios observacionales),
y son muy pocos estudios los que incluyeron el estable-
cimiento de metas o la planificación de acciones (19).

Si bien hay mucha evidencia preexistente sobre reduccio-
nes en el uso de antibióticos de amplio espectro, los cos-
tos sanitarios y la resistencia antimicrobiana, sin impacto
clínico adverso, la mayoría de los trabajos publicados co-
rresponden a unidades de cuidados intensivos (22), o pa-
cientes hospitalizados (23); habiendo muy pocos datos
en los servicios de urgencias (24). La administración de
antibióticos en este ámbito específico tiene dos objetivos
primordiales: primero, garantizar el tratamiento efectivo
de los pacientes con infección aguda (siendo la puerta de
entrada y el primer nivel de atención de estos sujetos), y
segundo, minimizar los daños colaterales (25). La guía de
Reino Unido enfatiza y reconoce la importancia de redu-
cir la prescripción inadecuada de antibióticos (26), lo que
implica que la resistencia es en gran medida una conse-
cuencia de las presiones selectivas del uso de antibióti-
cos, y que reducir estas presiones por la administración
juiciosa facilitará el regreso de bacterias susceptibles o,
al menos, evitará o disminuirá el ritmo de aparición de
cepas resistentes. Sin embargo, los cambios en los patro-
nes de resistencia hospitalaria y los datos sobre posibles
cambios en la incidencia de infecciones nosocomiales
aún no están disponibles; siendo esta una limitación im-
portante del presente estudio (24).

El efecto en la disminución del consumo de ceftriaxona
fue marcado en nuestros hallazgos. Esta reducción en el
consumo de ceftriaxona se debió principalmente a la opti-
mización del uso de antibióticos en los cuadros respira-
torios, reconociendo como mejores opciones terapéuticas
a otros antibióticos con menor espectro, como ampicilina
sulbactam. En segundo lugar, al uso de ceftriaxona em-
pírico para posibles infecciones urinarias, priorizando el
uso de aminoglucósidos como amikacina.

Sin embargo, la medición fue inmediata (posintervención
educativa) y, por ende, se desconoce la eficacia a media-
no-largo plazo. Para lograr los objetivos sostenidos en el
tiempo, la ventana temporal requerida para debería ser
mayor. Más aun, conociendo que toda intervención edu-
cativa conlleva desafíos que obstaculizan una implemen-
tación exitosa. Particularmente, el servicio de urgencias
representa un sector con alto recambio de recurso huma-
no, con alto caudal de profesionales en etapa formativa

(como residentes), y donde las condiciones laborales co-
tidianas y el hacinamiento de pacientes atentan contra la
formación profesional continua (27).

Caben mencionar algunas limitaciones. En primer lugar,
es unicéntrico, lo cual limita per se la generalización de
nuestras observaciones; aunque los datos tienen gran va-
lidez interna y son relevantes tanto para la gestión hospi-
talaria como para la comunidad científica de Latinoaméri-
ca. En segundo lugar, se trata de un análisis retrospectivo
de datos secundarios, y si bien hubiera sido interesante
medir otras variables —como el efecto en las infeccio-
nes por *Clostridioides difficile* (19), el uso concomitante
de otros antibióticos (24), y/o la duración del tratamiento
antibiótico—, esto no ha sido posible por factibilidad. En
tercer lugar, no hay certeza sobre los potenciales sesgos
inherentes al diseño observacional, y si bien se alcanzó
el número necesario de la muestra, el tamaño de la me-
dición posintervención es la tercera parte de preinterven-
ción (dibalace numérico, y de perfil de pacientes: más
mayores de edad, y probablemente más graves tras la
comparación de características en el antes-después).

Por último, la intervención educativa fue una acción muy
concreta, única y breve, lo que resulta cuestionable de-
bido a que las guías recomiendan que el entrenamiento
educativo repetitivo como factor crucial para sostener
los resultados (28). Por un lado, esa disminución de uso
de ceftriaxona puede durar poco tiempo. Por otro lado,
la reducción de CRO podría tener impacto en la disminu-
ción de la resistencia hospitalaria, pero serán necesarias
entonces mediciones a largo plazo (al menos 12 meses
desde la intervención), como la incidencia de diarrea por
Clostridioides difficile con posible adquisición hospitala-
ria. En ese sentido, las tasas hospitalarias (casos cada
1000 días paciente) se mantuvieron relativamente esta-
bles durante el periodo de estudio (0,62 en agosto, 0,49
en septiembre, 0,48 en noviembre y 0,48 en diciembre). A
pesar de todo esto, no debe confundirse asociación con
causalidad, cuando hay otras explicaciones más allá de
la intervención educativa, y otras variables en juego (ej:
variabilidad epidemiológica por diferente ventana tempo-
ral, características de los sujetos que no son los mismos,
pandemia COVID-19) que prestan confusión.

Sin embargo, hay varias fortalezas que destacar. Por un
lado, los resultados adversos son muy poco probables
(24). Por otro lado, el muestreo fue consecutivo, lo que
probablemente permitió evitar el sesgo de selección y/o
información. Para finalizar, cabe destacar que los ha-

llazgos son relevantes en el contexto de programas de optimización del uso de antimicrobianos hospitalarios. Sería interesante que futuros estudios se enfoquen en medir otros resultados clínicos (como costos sanitarios o duración del tratamiento antibiótico), explorar las barreras y los facilitadores para la implementación de los programas, o incluso plantear estudios de mayor envergadura (a nivel nacional o multicéntricos).

Conclusiones

El estudio aborda una intervención educativa que resultó eficaz para reducir su consumo en un servicio de urgencias, aumentar la tasa de apropiabilidad del antibiótico, sin evidenciarse modificaciones en la mortalidad. La difusión de estos hallazgos, en el contexto de programas de optimización del uso de antimicrobianos hospitalarios, podría tener un impacto considerable en los servicios de salud y en las políticas sanitarias.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarra-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J, et al. PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals. *Farm Hosp* 2022;46:271–81.
2. García-Sánchez P, Del Pino-Bellido C, De Miguel-Cáceres C, Guijarro-Eguinoa FJ, Molina-Gutiérrez MÁ. Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study. *Farm Hosp* 2022;46:346–9.
3. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:173–7.
4. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995;21:1107–13.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629–55.
6. Thriemer K, Katuala Y, Batoko B, Alworonga J-P, Devlieger H, Van Geet C, et al. Antibiotic prescribing in DR Congo: a knowledge, attitude and practice survey among medical doctors and students. *PLoS One* 2013;8:e55495.
7. Shimels T, Bilal AI, Mulugeta A. Evaluation of Ceftriaxone utilization in internal medicine wards of general hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a comparative retrospective study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2015;8.
8. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998;316:1295–8.
9. Kaufman AJ, McCready J, Powis J. Impact of a multifaceted antimicrobial stewardship program: A front-line ownership driven quality improvement project in a large urban emergency department. *CJEM* 2017;19:441–9.
10. Oltra Hostalet F, Núñez-Núñez M, Portillo Cano MDM, Navarro Bustos C, Rodríguez-Baño J, Retamar Gentil P. Analysis of quality antimicrobial agent use in the emergency department of a tertiary care hospital. *Emergencias* 2018;30:297–302.
11. Blomberg B, Manji KP, Urassa WK, Tamim BS, Mwaka-gile DSM, Jureen R, et al. Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2007;7:1–14.
12. Ayele AA, Gebresillassie BM, Erku DA, Gebreyohannes EA, Demssie DG, Mersha AG, et al. Prospective evaluation of Ceftriaxone use in medical and emergency wards of Gondar university referral hospital, Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6.
13. Kizito M, Lalitha R, Kajumbula H, Ssenyonga R, Muryanja D, Byakika-Kibwika P. Antibiotic Prevalence Study and Factors Influencing Prescription of WHO Watch Category Antibiotic Ceftriaxone in a Tertiary Care Private Not for Profit Hospital in Uganda. *Antibiotics* 2021;10.
14. Ramos Lázaro J, Smithson A, Jovè Vidal N, Batida Vila MT. Clinical predictors of ceftriaxone resistance in microorganisms causing febrile urinary tract infections in men. *Emergencias* 2018;30:21–7.
15. Muhammed OS, Nasir BB. Drug Use Evaluation of Ceftriaxone in Ras-Desta Memorial General Hospital, Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf* 2020;12:161.
16. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18:2.
17. Heffernan AJ, Curran RA, Denny KJ, Sime FB, Stanford CL, McWhinney B, et al. Ceftriaxone dosing in patients admitted from the emergency department with sepsis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:207–14.
18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Es fundamental la implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). Noviembre 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/17-11-2021-es-fundamental-implementacion-programas-optimizacion-antimicrobianos-proa> (accessed April 6, 2023).
19. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543.
20. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:1–12.
21. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003543.
22. Adhikari S, Piza M, Taylor P, Deshpande K, Lam D,

- Konecny P. Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:620–8.
23. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, et al. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy314.
 24. Borde JP, Kern WV, Hug M, Steib-Bauert M, de With K, Busch H-J, et al. Implementation of an intensified antibiotic stewardship programme targeting third-generation cephalosporin and fluoroquinolone use in an emergency medicine department. *Emerg Med J* 2015;32:509–15.
 25. Davey P, Sneddon J, Nathwani D. Overview of strategies for overcoming the challenge of antimicrobial resistance. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:667–86.
 26. UK 5 Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. GOVUK 2013. <https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018> (accessed February 25, 2023).
 27. Giunta DH, Pedretti AS, Elizondo CM, Grande Ratti MF, González Bernaldo de Quiros F, Waisman GD, et al. Analysis of Crowding in an Adult Emergency Department of a tertiary university hospital. *Rev Med Chil* 2017;145:557–63.
 28. Gracia G, Ruiz VR, Martínez B, Grande-Ratti MF, Mayer GF. Efficacy of an educational intervention in the management of an inhalation device among nursing professionals of an emergency department. *Enferm Clin* 2022;32:279–83.

Educational intervention to improve ceftriaxone prescription in an emergency department

Objective: To evaluate the prevalence and appropriateness of ceftriaxone after an educational intervention in an emergency department.

Methods: Quasi-experimental study, which included a consecutive sampling of unscheduled consultations of adult patients, during 2 months pre-intervention and post-intervention. The intervention consisted of training physicians to limit its indication only to specific clinical situations (meningitis, pelvic inflammatory disease, and acute abdomen). Retrospective data were used, with additional manual chart review, to validate appropriateness of antibiotic initiation and drug appropriateness. Descriptive and analytical statistics were used.

Results: Among 28570 visits, 512 received ceftriaxone (1.79%; 95%CI 1.64-1.95), and only 60.54% were hospitalized. Regarding the before-after comparison, we observed a reduction in the rate of use (from 3.66% to 0.63%; $p<0.001$), the appropriateness in starting an antimicrobial was maintained (from 84.52% to 86.21%; $p=0.778$), and the appropriateness of ceftriaxone increased significantly (from 41.78% to 84.00% respectively; $p<0.001$). Additionally, hospital length of stay was reduced (median 6 to 5 days; $p=0.014$), with no difference in in-hospital mortality (19.44% vs 17.24%; $p=0.691$), nor in 30-day mortality (23.41% vs 18.96%; $p=0.464$).

Conclusions: This intervention was effective. These findings represent a fundamental step in programs to optimize the use of hospital antimicrobials, aimed at reducing their overuse and consequent resistance.

Keywords: Emergency Service, Hospital; Practice Patterns, Physicians'; Ceftriaxone; Health Care Costs; Drug Resistance, Bacterial.



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

Sífilis, VIH y hepatitis B en el binomio madre-hijo. Caracterización de casos atendidos en centros de tercer nivel del interior de Córdoba

Lucía G. Guzmán¹, Virginia Tavecchio², Laureano Fraga^{2,3}, María Soledad Frola⁴ y Darío Quinodoz⁵.

RESUMEN

Introducción: Las infecciones perinatales pueden transmitirse al feto y al recién nacido. Sífilis, VIH y hepatitis B deben tamizarse durante la gestación.

Objetivo: Conocer la incidencia, prevalencia y manejo de sífilis, VIH y hepatitis B en el binomio madre/hijo. Comparar resultados con estadísticas oficiales.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, mediante revisión de historias clínicas del Sanatorio de la Cañada y Hospital Pasteur, Villa María, Córdoba. Período 01/12/2020 al 31/07/2021.

Resultados: Se estudiaron 870 embarazos, la incidencia de sífilis materna fue 52,87/1000 embarazos, 76,1% de las gestantes eran menores de 30 años y hubo 41% de diagnósticos tardíos. La incidencia de sífilis congénita fue de 18,3/1000 RN vivos.

La incidencia de VIH materno fue de 6,89/1000 embarazos, 66,7% tenían menos de 30 años y el 77,7% tuvo carga viral indetectable al parto. El 100% de los RN expuestos fueron estudiados, todos con carga viral indetectable al nacimiento. No hubo casos de hepatitis B.

Conclusión: 6,3% de las embarazadas presentaron al menos una serología reactiva y el mayor porcentaje diagnóstico se centró en menores de 30 años. La incidencia de sífilis congénita superó la provincial y nacional (18,3 vs. 1,18 vs. 1,14). El porcentaje de positividad de VIH materno superó al provincial. No hubo transmisión vertical de VIH al nacimiento. La prevalencia de hepatitis B fue menor a las oficiales.

Palabras clave: Transmisión vertical de enfermedad infecciosa; VIH; sífilis congénita; hepatitis B.

¹ Unidad de Infectología del Sanatorio de la Cañada de Villa María, Córdoba, Argentina.

² Servicio de Ginecología y Obstetricia del Sanatorio de la Cañada de Villa María, Córdoba, Argentina.

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Dr. L. Pasteur, Villa María, Córdoba, Argentina

⁴ Unidad de Infectología del Hospital Regional Dr. L. Pasteur de Villa María, Córdoba, Argentina.

⁵ Unidad de Infectología del Sanatorio de la Cañada de Villa María, Córdoba, Argentina.

Autora responsable de correspondencia: Lucía G. Guzmán. Av. Larrabure 1466, Villa María, Córdoba, Argentina. CP 5900. luciaguadalupe1990@gmail.com.

Recibido: 28/12/22 **Aceptado:** 14/4/23

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna para la realización de este trabajo. No hubo conflicto de intereses en la realización del estudio.

Introducción

Las infecciones perinatales son aquellas que ocurren en la embarazada e implican un riesgo de transmisión al feto y al recién nacido (RN), la transmisión vertical (TV) puede suceder durante el embarazo, el parto o aun en el puerperio (1).

Entre las infecciones perinatales que la embarazada adquiere por transmisión sexual (ITS), y siguiendo los lineamientos del Ministerio de Salud de la Nación, se deben pesquisar de forma obligatoria sífilis, VIH y hepatitis B.

Las ITS constituyen en la actualidad uno de los problemas más importantes en salud pública, con gran impacto en la morbilidad y mortalidad materno-infantil (1).

Para reducir los índices actuales de incidencia y prevalencia de las infecciones perinatales, la Organización Mundial de la Salud (2, 3) dispuso objetivos a lograr para el año 2030 a los cuales Argentina adhirió. Entre estos, destacan lograr que el 95% de las embarazadas con sífilis reciban tratamiento, que la incidencia de sífilis congénita (SC) disminuya a menos de 50 cada 100.000 RN vivos, aumentar la cantidad de países donde se interrumpa la transmisión materno infantil (TMI) de VIH y aumentar el porcentaje de RN vacunados contra hepatitis B.

En datos oficiales (4-8, 10, 11), en Argentina la tasa de SC es de 1,14 cada 1000 RN vivos, el porcentaje de positividad de las pruebas en gestantes es del 5,5%. Sobre VIH, la última TMI publicada es de 4,66 cada 100 RN. La positividad del HBsAg es del 0,10%.

En la provincia de Córdoba (4-8, 10, 11), la tasa de SC es del 1,18 cada 1000 RN y el porcentaje de positividad de las pruebas en gestantes es del 6%. Sobre VIH, la TMI es del 0,8% y el porcentaje de positividad del HBsAg en gestantes es del 0,19%.

La SM se asocia a aumento de casos de aborto, parto prematuro, feto muerto intraútero y transmisión de la enfermedad a los RN vivos con múltiples manifestaciones clínicas de aparición precoz o tardía (9, 10).

La OMS estima que el riesgo de SC en RN de madres con tratamiento incompleto o ausente es de 16 cada 100 RN vivos expuestos, mientras que con tratamiento adecuado y completo se estima en 4,8 cada 1000 RN vivos (12).

El VIH tiene como principal vía de transmisión en nuestro medio la sexual. La TV puede ocurrir intraútero, durante el parto o luego del mismo (lactancia). Se ha detectado VIH en tejidos fetales a las ocho semanas de gestación, un 30% de los RN tendrán PCR para VIH positiva al nacimiento, lo que habla de infección intrauterina (13).

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe comenzar lo más precoz posible posterior al diagnóstico, ya que el objetivo primario es llegar al momento del parto con carga viral (CV) indetectable o lo más cercano a ese valor (14, 15).

El primer control post inicio del tratamiento debe realizarse entre las cuatro y las ocho semanas, y el último lo más cercano a la fecha de parto, idealmente a la semana 36 (14).

La vía de finalización del embarazo y la necesidad de profilaxis intraparto con zidovudina (AZT) intravenoso (IV) debe decidirse en conjunto con la paciente y teniendo en cuenta si la infección es o no aguda, la CV cercana al parto, la adherencia al tratamiento y el tiempo de tratamiento (14, 15).

El RN expuesto a VIH será clasificado en paciente de alto, mediano o bajo riesgo y en base a esto se decidirán drogas a utilizar, dosis y tiempo de uso (15).

La hepatitis B (9, 16) es una enfermedad viral que puede resolver en los primeros seis meses desde el contagio (forma aguda) o no (forma crónica); menos del 5% de los adultos evolucionarán a las formas crónicas, pero hasta el 90% de los neonatos diagnosticados lo harán; la transmisión se produce en el 95% de los casos en el momento del parto y el 5% restante, intraútero.

Realizar el tamizaje en cada trimestre a la embarazada y ofrecerlo en cada oportunidad a su/s pareja/s sexual/es es la base para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de estas infecciones, contribuyendo así a reducir el riesgo de TV al RN y las complicaciones que de esta deriven.

Objetivo primario

Conocer la incidencia, prevalencia y el manejo de sífilis, VIH y hepatitis B en el binomio madre/hijo durante el periodo de estudio. Comparar los resultados con estadísticas provinciales y nacionales.

Objetivo secundario

1. Describir variables demográficas (edad, localidad de origen) de las embarazadas con serologías positivas a las ITS estudiadas.
2. Describir el seguimiento y tratamiento que reciben las embarazadas con serología reactiva a las ITS estudiadas.
3. Describir el tratamiento que recibe el RN expuesto a las ITS estudiadas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico mediante la revisión del libro de actas de nacimientos del servicio de tocoginecología de los nosocomios involucrados y las historias clínicas, desde el 1 de diciembre de 2020 al 31 de julio de 2021. Se incluyó a todas las embarazadas cuyos partos fueron atendidos en el período de estudio, y se analizó el subgrupo de pacientes con serología positiva y confirmada para las infecciones de transmisión sexual estudiadas. Se excluyeron embarazos en curso en el período estudiado, embarazos con seguimiento en dichos nosocomios pero que se finalizaron en otras instituciones, embarazos sin información serológica en la historia clínica y pacientes con serologías no concluyentes y falsos positivos.

En los casos de las infecciones de transmisión sexual detectadas, las variables registradas fueron demográficas (localidad de origen, edad) y clínicas (trimestre en el que se diagnosticó la infección, tratamiento completo o incompleto para sífilis, tratamiento para VIH durante el embarazo, valor de la carga viral de VIH a la semana 36 o lo más cercana al parto, vía de finalización del embarazo en pacientes VIH, profilaxis con zidovudina durante el parto, embarazadas con serología HBsAg positiva, carga viral para hepatitis B, indicación de tratamiento para hepatitis B).

En los casos de RN se incluyeron aquellos expuestos a las infecciones perinatales estudiadas; se registraron variables clínicas: presencia o ausencia de síntomas compatibles con sífilis congénita al nacer, mortinatos por SC, tratamiento antibiótico indicado en SC y tiempo de tratamiento, resultados serológicos de las pruebas

para VIH, inicio de la profilaxis con antirretrovirales en el RN, RN expuestos a hepatitis B, indicación de profilaxis en RN expuestos a hepatitis B.

Las definiciones de caso, así como los tratamientos y profilaxis tanto de la persona gestante como el RN expuesto se extrajeron de las guías oficiales del Ministerio de Salud de la Nación.

Los datos se tabularon en planilla de Excel para su análisis estadístico de frecuencias y porcentajes.

Características de los centros de investigación

El Sanatorio de la Cañada de Villa María es un nosocomio privado de referencia en el interior provincial, forma parte de una red de sanatorios que tienen su sede central en Córdoba Capital, su área de influencia abarca en la provincia de Córdoba los departamentos General San Martín, Unión, Marcos Juárez, Juárez Celman, Tercero Arriba, Río Segundo, zona sur de San Justo y zona norte de Río Cuarto y Roque Sáenz Peña.

El Hospital Regional Dr. Luis Pasteur de Villa María es un nosocomio público regional de referencia, su área de influencia abarca en la provincia de Córdoba los departamentos, General San Martín, Unión, Marcos Juárez, Juárez Celman, Tercero Arriba, Río Segundo y zona sur de San Justo.

Ambos nosocomios tienen servicio de tocoginecología y de neonatología, además de salas de internado general y unidad de terapia intensiva, lo que les permite ser centros de derivación de pacientes con embarazos de alto riesgo y recién nacidos que necesiten cuidados especiales.

Resultados

En el período estudiado, se atendieron en ambas instituciones el parto de 870 embarazadas, 713 en el Hospital Regional Pasteur y 157 en el Sanatorio de la Cañada.

La subdivisión de pacientes en grupos etarios dio como resultado 2 pacientes de 14 años o menos, 120 pacientes entre 15 a 19 años, 260 en el subgrupo 20 a 24 años, 218 pacientes entre 25 a 29 años, 170 en el subgrupo 30 a 34 años y 100 de 35 años o más.

Se encontraron 55/870 (6,3%) pacientes con serología reactiva para alguna de las ITS estudiadas, 46/870 (5,3%) con serología reactiva para sífilis y 9/870 (1%) para VIH; de estas últimas, 6/9 (66,7%) fueron nuevos diagnósticos y 3/9 (33,3%) tenían diagnóstico previo. Se encontró un caso de coinfección sífilis/VIH. No se encontraron casos de hepatitis B.

El diagnóstico de sífilis materna fue cinco veces más frecuente que el diagnóstico de VIH (5,3 vs. 1%).

Sífilis materna y congénita

Tras el estudio de las historias clínicas de las 46 pacientes con diagnóstico de SM, se encontró que 13/46 (28%) casos fueron diagnosticados durante el primer trimestre, 14/46 (31%) casos durante el segundo trimestre, 13/46 (28%) casos durante el tercer trimestre de embarazo y 6/46 (13%) casos al momento del parto.

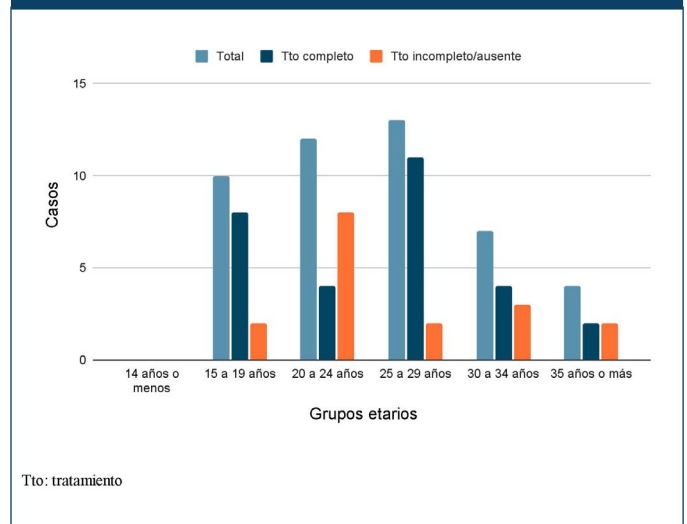
Además, 29/46 (63%) pacientes realizaron el tratamiento completo para la enfermedad y 17/46 (37%) de forma incompleta o ausente y, de estos últimos, 3/17 (17,6%) casos fueron de pacientes diagnosticadas en el primer trimestre, 1/17 (5,9%) casos durante el segundo trimestre, 7/17 (41,2%) casos durante el tercer trimestre y 6/17 (35,3%) casos al momento del parto.

Con respecto a la edad de los 46 casos de SM, se dividieron en 10/46 (21,7%) casos en el grupo 15 a 19 años, 12/46 (26,1%) casos en el grupo 20 a 24 años, 13/46 (28,3%) casos en el grupo etario de 25 a 29 años, 7/46 (15,2%) casos en el grupo 30 a 34 años, 4/46 (8,7%) casos en el grupo de 35 años o más. No se registraron casos en los embarazos de pacientes de 14 años o menos (Figura 1). Por lo tanto, el 76,1% de las embarazadas tenían 29 años o menos.

En cuanto a la edad de las 17 pacientes con tratamiento incompleto para sífilis, se dividieron en 8/17 (47,1%) casos en el grupo 20 a 24 años, 3/17 (17,6%) casos en el grupo 30 a 34 años y 2/17 (11,8%) casos para cada uno de los grupos 15 a 19 años, 25 a 29 años y 35 años o más (Figura 1). Por lo tanto, el 70,7% de las embarazadas que no completaron tratamiento tenía 29 años o menos.

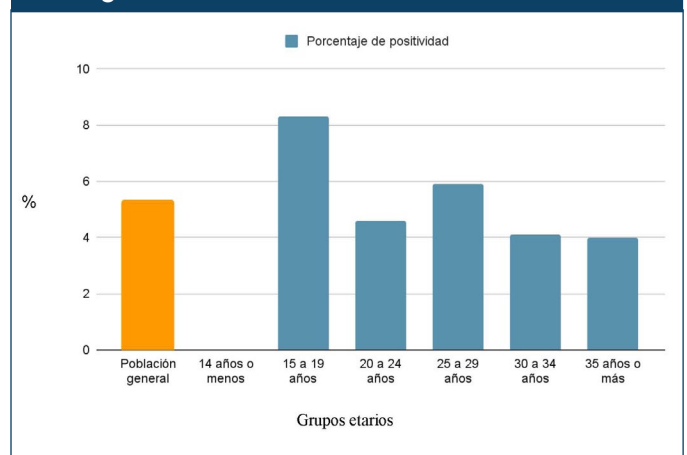
Sobre la procedencia de los 46 casos de SM, 32/46 (69,6%) pacientes eran oriundas de Villa María y 11/46 (23,9%) de otros pueblos o ciudades; en 3/46 (6,5%) pacientes no se encontraron datos.

Figura 1. Distribución de los casos de sífilis materna según grupos etario



El porcentaje de positividad para sífilis sobre el total de embarazadas atendidas en el periodo de estudio fue del 5,3% (46/870); se consideraron luego cada subgrupo etario por separado para evaluar porcentajes de positividad, como se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Porcentaje de positividad en pruebas serológicas de sífilis en embarazadas



Se puede observar un mayor porcentaje de positividad en los grupos etarios de pacientes menores de 29 años.

La incidencia general de SM fue del 52,87 casos cada 1000 embarazos. La incidencia de SM cada 1000 embarazos en cada subgrupo etario fue: para el subgrupo 15 a 19 años 83,33; en el subgrupo 20 a 24 años fue de 46,15; en el subgrupo 25 a 29 años fue de 59,63; en el subgrupo 30 a 34 años fue de 41,17 y para el subgrupo 35 años o más fue de 40. En el subgrupo de 14 años o

menos no se registraron casos, por lo cual la incidencia para este fue de 0.

Se registraron 2 casos de feto muerto intraútero en probable relación con SC, ambas embarazadas tenían tratamiento incompleto o ausente. La incidencia de este cuadro fue de 2,25 cada 1000 embarazos (2/870).

Analizando a los RN vivos, se encontraron 16 casos que ingresaron a neonatología a cumplir tratamiento con penicilina G intravenosa, de los cuales 15/16 (93,8%) fueron hijos de madres con tratamiento incompleto o ausente para la enfermedad y 1/16 (6,2%) de una madre con tratamiento completo. Este último caso correspondió a un RN con VDRL positiva en suero y examen de fondo de ojos compatible con neurosífilis congénita.

Se registraron 2/16 (12,5%) casos de neurosífilis, 1/16 (6,3%) caso con lesiones cutaneomucosas y 13/16 (81,2%) casos de RN asintomáticos y, de estos, 7/13 RN con VDRL positiva en sangre y resto de los estudios sin hallazgos patológicos, y 6/13 RN con VDRL negativa en sangre y resto de los estudios sin hallazgos patológicos.

En cuanto a los dos casos de neurosífilis, un RN tuvo diagnóstico por VDRL positiva en LCR y el otro caso por lesiones compatibles en fondo de ojos. La incidencia de este cuadro en la población estudiada fue de 2,29 (2/870) cada 1000 RN vivos.

Discriminando según la definición de caso de SC, 15/16 RN quedaron incluidos en el criterio "todo recién nacido cuya madre tuvo sífilis no tratada o que fue inadecuadamente tratada, independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio" y 3/16 RN quedaron incluidos en el criterio "todo recién nacido con evidencia clínica de sífilis congénita". A partir de estos datos se calculó la incidencia de SC sobre el total de RN (16/870), dando como resultado 18,3 cada 1000 RN vivos y la incidencia de SC con evidencia clínica (3/870), dando un valor de 3,4 cada 1000 RN vivos.

Los 16 RN vivos ingresaron a neonatología y cumplieron 10 días de tratamiento con penicilina G intravenosa.

VIH materno

Se encontraron 9 casos de VIH, 6 pacientes fueron diagnósticos nuevos realizados durante la gestación y 3

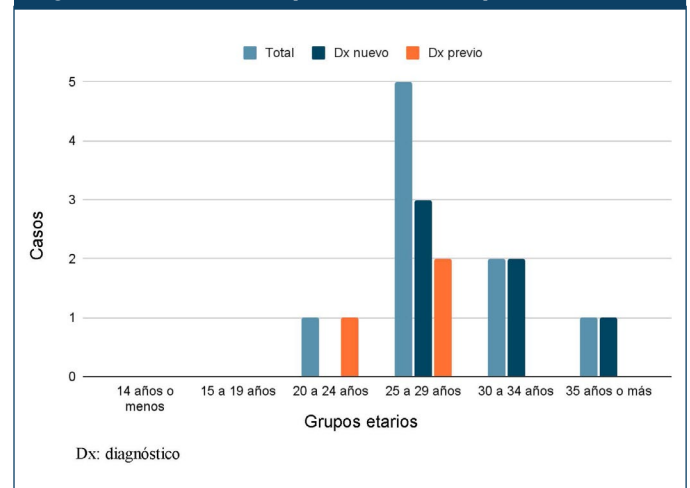
iniciaron su embarazo con diagnóstico previo. La incidencia de VIH para la población estudiada fue de 6,89 (6/870) casos cada 1000 embarazos, el porcentaje de positividad de las pruebas para VIH fue de 0,68% (6/870) y la prevalencia de VIH fue de 10,34 (9/870) casos cada 1000 embarazos.

Teniendo en cuenta los diagnósticos nuevos (n 6) y al separarlos por grupo etario pudimos calcular la incidencia en cada subgrupo, dando valores de 13,76 (3/218) cada 1000 embarazos en el subgrupo 25 a 29 años, 11,76 (2/170) cada 1000 embarazos en el subgrupo de 30 a 34 años y 10 (1/100) cada 1000 embarazos en el subgrupo 35 años o más.

Sobre la procedencia de las pacientes, de los 9 casos de VIH, 6/9 (66,7%) casos provenían de Villa María y 3/9 (33,3%) de otras ciudades o pueblos.

No hubo casos nuevos ni con diagnóstico previo en embarazadas menores a los 20 años, y la distribución etaria de las pacientes se puede observar en la Figura 3.

Figura 3. Distribución por edad de las pacientes VIH



En la primera columna se expresa el total de casos, en la segunda los diagnósticos nuevos, realizados durante la gestación, y en la tercera las embarazadas con diagnóstico previo a la gestación actual.

Referente al momento del diagnóstico, 4/6 (66,6%) pacientes fueron diagnosticadas durante el primer trimestre, 1/6 (16,7%) en el segundo y 1/6 (16,7%) en el tercero. El diagnóstico precoz (primer y segundo trimestre) comprende el 83,3% de los casos.

La carga viral a las 36 semanas estuvo disponible en 8 de los 9 casos. 7/9 pacientes tuvieron CV no detectable (<40 copias/mL), 1/9 paciente tuvo 95 copias/mL y 1/9 paciente no tuvo resultados disponibles al momento del parto. Esta paciente tuvo su diagnóstico durante el tercer trimestre, con CV inicial de 11.020 copias/mL y comenzó tratamiento a la semana 35. La vía de finalización fue cesárea por indicación obstétrica en ocho embarazos, una de las cuales fue de urgencia por feto muerto intraútero, esta paciente presentaba coinfección con sífilis y CV no detectable al momento de la cesárea; el caso restante finalizó por parto vaginal.

VIH y recién nacidos

En la totalidad de los casos de RN vivos (n 8) se realizó profilaxis intraparto con zidovudina IV, siendo innecesaria en 6 de los 8 casos, ya que las gestantes presentaron buena adherencia y llegaron con carga viral no detectable a la semana 36.

Todos los RN iniciaron profilaxis antirretroviral antes del alta hospitalaria.

Los resultados de PCR de VIH a las 48 hs de vida y a los 14-21 días de vida fueron negativos en todos los RN vivos expuestos.

Debido a que el protocolo de diagnóstico de transmisión materno infantil de VIH finaliza a los 18 meses de edad y este trabajo culminó antes, no se pudo determinar este dato en el periodo de estudio.

Hepatitis B en embarazadas

El total de las embarazadas (n 870) fueron estudiadas para hepatitis B. No se encontraron pacientes con serología reactiva en el período de estudio.

Discusión

Considerando los datos oficiales (4, 7, 8), el porcentaje de positividad de las pruebas de sífilis es menor en la población estudiada (2,3% vs. 6% en provincia y 5,5% Nación).

La incidencia de sífilis congénita supera ampliamente los valores oficiales (18,3 vs. 1,18 en provincia vs. 1,14 en Nación).

Si bien en el último boletín oficial nacional (4) se remarca que la definición de caso de SC se encuentra en etapa de revisión, para el período informado en este trabajo se tomó la definición oficial de caso que propone el Ministerio de Salud de la Nación a través de las guías y boletines disponibles en la bibliografía.

Aunque la incidencia de SC publicada en el presente trabajo sea excesivamente superior a los datos oficiales, es importante destacar que se han realizado en la actualidad otros trabajos con reportes de incidencia similares o superiores al nuestro. Por ejemplo, un estudio desarrollado en la ciudad de Posadas, provincia de Misiones, que estimó en 10 a 25 casos por cada 1000 nacidos vivos la incidencia para el año 2012 (17); un estudio efectuado en la ciudad de Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires, con una incidencia de 15 casos cada 1000 RN vivos para el año 2015 (18), y un estudio realizado en la ciudad de Corrientes, provincia de Corrientes, con 898 embarazos estudiados y un porcentaje de SC de 10,13% (10,13 cada 100 RN vivos) en 2019 (19).

En el presente estudio, el porcentaje de cesáreas programadas en pacientes que conviven con el VIH fue mayor que los valores oficiales (4,8) (77,8% vs. 49,1% Nación). No hubo ningún diagnóstico durante el parto o puerperio, el porcentaje de positividad en las pruebas de VIH es mayor a los datos oficiales así como el diagnóstico precoz de VIH (primer y segundo trimestre) (83,3% vs. 39,7%), y los porcentajes de acceso al TARV durante la gestación (100% vs. 54,7 Nación vs. 70,3 provincia).

Sobre los RN expuestos a VIH, el 100% fueron estudiados, todos presentaron PCR virales negativas al nacimiento y todos tuvieron acceso a la profilaxis antirretroviral antes del alta hospitalaria, valores superiores a los informados de forma oficial.

El porcentaje de positividad del HBsAg en las embarazadas estudiadas fue menor que los valores publicados (20) por Nación y la provincia de Córdoba (0 vs. 0,10 vs. 0,19).

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la definición actual de sífilis congénita basada en la recomendación del Ministerio de Salud de la Nación

es amplia y por lo tanto es posible que no todos los recién nacidos sufrieran realmente de sífilis congénita. No obstante, dado que los lactantes infectados no siempre presentan síntomas, signos o pruebas serológicas positivas al nacimiento, esta definición más amplia permite identificar casos de alto riesgo en los que la intervención con derivación a neonatología para realizar tratamiento intravenoso puede ser oportuna para evitar manifestaciones de sífilis congénita tardía, complicaciones o secuelas a futuro. En segundo lugar, la población del estudio se tomó en base al libro de actas de nacimientos de los nosocomios involucrados, por lo que los casos de aborto no fueron estudiados y es posible que al no incluir gestantes cuyo embarazo haya finalizado en aborto estemos excluyendo una de las manifestaciones más importantes que tiene la transmisión vertical en el binomio madre/hijo. Tercero, al no haber sido derivada la placenta para estudio en los casos de feto muerto intraútero no se puede confirmar que el cuadro se haya debido a sífilis congénita. Cuarto, al no haber abarcado el período de estudio completo de los recién nacidos expuestos hasta los 18 meses de edad, no se puede establecer la transmisión materno infantil de VIH ni tampoco la presencia de manifestaciones de sífilis congénita tardía en el seguimiento de los recién nacidos vivos. Por último, hay que resaltar que el número de casos en cada patología estudiada es reducido al comparar con los datos oficiales.

Conclusión

En el presente estudio, el 6,3% de las embarazadas que se atendieron en nuestras instituciones presentaron al menos una serología positiva para las infecciones de transmisión sexual estudiadas, siendo el diagnóstico de sífilis cinco veces más frecuente que el VIH.

La sífilis materna representa un problema urgente a tratar en la población estudiada, ya que a pesar del diagnóstico precoz no se logran tratamientos completos al final del embarazo, a diferencia de lo que ocurre con los casos de VIH donde las pacientes presentaron mejor seguimiento y acceso a tratamiento.

La falta de tratamiento a la/s pareja/s sexual/es, la falta de seguimiento del sistema de salud de la embarazada para asegurar el tratamiento completo, la falta de educación y consejería médica a la paciente para que comprenda la importancia de un tratamiento completo

y el subreporte de casos al sistema de nacional de vigilancia son factores que podrían explicar la incidencia de expuestos perinatales a sífilis.

El presente estudio demuestra que hay una oportunidad clara para mejorar el abordaje integral del control preconcepcional, prenatal y perinatal en Villa María y su zona de influencia, a partir de campañas de prevención y seguimiento de ITS enfocados en grupos etarios menores de 29 años y ofreciendo las pruebas diagnósticas a la o las pareja/s sexual/es en cada consulta con el fin de lograr la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de estas patologías.

Referencias

1. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Infecciones de transmisión vertical, "de madre a hijo". Abordaje integral. Guía 2011.
2. unctad.org [Internet]. Organización de las Naciones Unidas (ONU). Asamblea General de las Naciones Unidas. Resolución 70/1. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. A/RES/70/1. UN, 2015. [Consultado: 25 de junio de 2022]. Disponible en Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible (unctad.org)
3. who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). GHSS 2022-2030. Estrategias mundiales del sector de la salud contra el VIH, las hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el periodo 2022-2030. OMS, 2022. [Consultado: 25 de junio de 2022]. Disponible en full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022_es.pdf
4. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 38. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXIV. Diciembre de 2021.
5. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 37. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Año XXIII. Diciembre de 2020.
6. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 3 Hepatitis virales en Argentina. Situación epidemiológica de las hepatitis virales en la Argentina en base a datos de vigilancia. Año II, Diciembre de 2021.
7. cba.gov.ar [Internet]. Gobierno de la Provincia de Córdoba (Argentina). Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Programa provincial de VIH/sida, ITS y Hepatitis Virales. Disponible en <https://www.cba.gov.ar>
8. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Área de Epidemiología. Informe Epidemiológico VIH/SIDA. Año 2021.
9. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de SIDA y ETS. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento. Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. 2016.
10. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación (Argentina). Secretaría de Gobierno de Salud. Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC. Diagnóstico y tratamiento de sífilis. Recomendaciones para los equipos de salud. 2019.
11. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual (ITS). 2014.
12. who.int [Internet]. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016. Disponible en 9789241549806-eng.pdf (who.int)
13. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas Principios y Práctica. Volumen I. Novena edición, 2021. Elsevier España, S. L. U.; pág 1608-1609.
14. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de VIH e ITS. VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2018.
15. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de VIH e ITS. Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. 2021.
16. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Hepatitis Virales. Coordinación Nacional de Hepatitis Virales. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de las hepatitis B y C. 2021.
17. Parker L. A., Deschutter E. A., Bornay-Llinares F. J., Hernandez-Aguado I., Silva G., Piragine R. C., Lumberas B. Clinical and socioeconomic determinants of congenital syphilis in Posadas, Argentina. *Int J Infect Dis.* 2012 Apr;16(4):e256-61. PubMed; PMID: 22321725.
18. Silva A. M., Bois F., Duro E. Sífilis congénita. Seguimiento de casos. Diagnóstico de situación en un hospital de la provincia de Buenos Aires. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2016;58(262):127-135
19. Romero M, Galeano H, Rott M, Villalba E. E., Maldonado F. A. Caracterización de madres y recién nacidos con sífilis congénita, alojados en internación conjunta en una maternidad de la ciudad de Corrientes, en el período enero a diciembre de 2019. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina. Libro de Artículos Científicos en Salud. Edición 2021.
20. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Boletín N° 2 Hepatitis virales en Argentina. Situación epidemiológica de las hepatitis virales en la Argentina en base a datos de vigilancia. Año II, Diciembre de 2020.

Syphilis, HIV and hepatitis B in the Mother-Child binomial

Introduction: Perinatal infections can be transmitted to the fetus and new-born. Syphilis, HIV and Hepatitis B must be monitored during pregnancy.

Objective: To know incidence, prevalence and management of syphilis, HIV and Hepatitis B in the mother/child binomial. To compare results with official statistics.

Materials and methods: Retrospective, descriptive and analytical study, through the review of medical records from Sanatorio La Cañada and Hospital Pasteur in Villa Maria, Cordoba. Period 12/01/2020 to 07/31/2021.

Results 870 pregnancies were studied, the incidence of maternal syphilis was 57.87/1000 pregnancies, 76.1% of pregnant women were under 30 years old, and there were 41% late diagnoses. The incidence of congenital syphilis was 18.3/1000 live newborns. The incidence of maternal HIV was 6.89/1000 pregnancies, 66.7% were women under 30 years old and 77.7% had undetectable viral load at birth. 100% of the exposed newborns were studied, all with undetectable viral load at birth. There were no cases of Hepatitis B.

Conclusion: 6.3% of pregnant women presented at least one reactive serology and the highest diagnostic percentage was focused on those under 30 years old. The incidence of congenital syphilis exceeded the provincial and national data (18.3 vs 1.18 vs 1.14). The percentage of maternal HIV positivity was superior to the provincial one. There was no vertical transmission of HIV at birth. The prevalence of Hepatitis B was less than the official ones.

Key words: Vertical Infection Transmission; HIV, Congenital Syphilis; Hepatitis B








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

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

COMUNICACIÓN BREVE

Enterobacterales resistentes a carbapenemes: estudio epidemiológico de aislamientos en un hospital público de Santa Fe

Maximiliano Gabriel Castro^{1,2} , Andrea Florencia Gómez Colussi^{2,3}, Gisela Romina Muñoz Cena², Lucía Inés Ubiergo¹ , Macarena Vicino¹ , Virginia Dotti¹ , María Fernanda Argaraña^{2,3} .

RESUMEN

Introducción: La incidencia de *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes (ERC) se elevó en la última década, y en especial durante la pandemia de COVID-19.

Objetivo: Conocer el perfil de resistencia antimicrobiana, así como la frecuencia y tipo de carbapenemasas presentes en los aislamientos de ERC en un hospital regional.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo. Incluyó ERC aislados en muestras clínicas durante 2021 en un hospital regional de Santa Fe, Argentina. El cálculo de la incidencia (aislamientos/pacientes-día) e intervalo de confianza 95% (IC 95%), y las pruebas estadísticas se realizaron con OpenEpi.

Resultados: 348 ERC aislados (11,9 aislamientos/1000 pacientes-día; IC95% 10,7-13,2). La incidencia se correlacionó con los casos de COVID-19 ($\rho=0,874$, $p<0,001$) y fue a expensas de la Unidad de Cuidados Intensivos (76,4%). El principal ERC aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (71,4%, $n=260$). KPC fue el principal mecanismo de resistencia (61,2%). Se aislaron dos doble productores de carbapenemasas. La tasa global de resistencia a los antibióticos no betalactámicos evaluados fue superior en *Klebsiella pneumoniae* que en el resto de los aislamientos resistentes a carbapenemes (60,6% vs. 38,5%, $p<0,001$). En KPC hubo mayor resistencia a colistin (44,6% vs. 23,9%, $p=0,001$) y menor a amikacina (23,9% vs. 72,6%, $p<0,001$).

Conclusión: Frente a las escasas opciones terapéuticas en infecciones por ERC se destaca la importancia de conocer los mecanismos de resistencia implicados y la epidemiología local.

Palabras clave: *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes, carbapenemes, resistencia antibiótica.

¹ Servicio de Clínica Médica, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

² Sección de Microbiología, Hospital Dr. J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.

³ Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Autor para correspondencia: Maximiliano Gabriel Castro. Florentino Ameghino 528, Paraná, Entre Ríos, Argentina. mgabrielcastro@outlook.com

Recibido: 10/12/22 **Aceptado:** 20/5/23

Los autores declaran que no recibieron financiamiento ni presentan conflictos de interés.

Introducción

Hasta hace un poco más de una década, los carbapenemes eran considerados el último recurso antibiótico en el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes. Sin embargo, la aparición de enzimas carbapenemasas codificadas en plásmidos ha generado la diseminación de la resistencia a carbapenemes. En Latinoamérica y el Caribe, la situación se ha complejizado en los últimos años, con un aumento del número de reportes, incluso en países donde se sospecha que la limitada cantidad de métodos diagnósticos subestima la verdadera incidencia (1). En particular, la resistencia al imipenem entre los aislados de *Klebsiella pneumoniae* en Argentina ha crecido en la última década, alcanzando el 19,9% (2).

Durante la pandemia por COVID-19, a nivel mundial se observó un aumento de la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a carbapenemes (3, 4). Particularmente, en América Latina ha habido múltiples reportes (5, 6), y la Organización Panamericana de la Salud publicó un documento alertando acerca del incremento de aislamientos de bacterias productoras de carbapenemasas y los primeros aislamientos de *Enterobacterales* dobles productoras de carbapenemasas (7). Esto se ha vinculado con el uso excesivo de antibióticos (8), el aumento del número de pacientes atendidos en cada unidad, con personal disminuido y con el alto número de pacientes en aislamiento (9).

En lo relativo a nuestra institución, un centro de tercer nivel de atención de la ciudad de Santa Fe, Argentina, describimos recientemente un aumento de 2,5 veces en la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a carbapenemes durante la pandemia por COVID-19, la cual ascendió a 2,52 casos/100 pacientes-día de manera general y a 8,69 casos/100 pacientes-día en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (10).

Por lo tanto, nos propusimos **como objetivo** conocer el perfil de resistencia antimicrobiana, así como la frecuencia y tipo de carbapenemasas presentes en los aislamientos de *Enterobacterales* resistentes a carbapenemes (ERC) en un hospital de tercer nivel de atención.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo, en un hospital público de tercera complejidad

de la ciudad de Santa Fe, Argentina, entre enero y diciembre de 2021. El centro cuenta con 180 camas totales entre internación de adultos y pediátrica y constituye un centro de referencia para la región centro-norte de la mencionada provincia.

Se incluyeron para su análisis todos los aislamientos provenientes de muestras clínicas de pacientes de los servicios de Clínica Médica, Cirugía General y Cuidados Intensivos durante el período de estudio. Se excluyeron las muestras de vigilancia epidemiológica y estudios de colonización. La decisión de recolectar las muestras clínicas estuvo a cargo de los médicos tratantes y la interpretación de los resultados excede al análisis de este estudio.

Las muestras de sangre periférica así como las obtenidas desde catéteres venosos se colocaron en frascos de hemocultivo aeróbico Bact/ALERT® (bioMérieux, Argentina). A los efectos de este estudio, se consideró una serie de hemocultivos al conjunto de uno a tres frascos de hemocultivos aeróbicos tomados a la vez.

Todas las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Microbiología de acuerdo con estándares internacionales. La identificación bacteriana y las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron mediante el sistema automatizado Vitek 2C (bioMérieux, Argentina). Se definió la resistencia a carbapenemes de acuerdo a CLSI-M100:2022 (11).

Se determinó la CIM a tigeciclina por método epsilométrico (E-test), sensibilidad a fosfomicina por el método de difusión con discos y sensibilidad a colistin por método de predifusión con tabletas Rosco-Neosensitabs®.

La identificación fenotípica de las carbapenemasas presentes se realizó a través del método de sinergia con ácido fenil-borónico (APB) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) colocados entre los discos de imipenem y meropenem y con el método de discos combinados (DCMBrit, Britania®).

La incidencia de aislamientos de ERC se calculó utilizando como denominador el número de pacientes-día de análisis, calculado multiplicando el número de pacientes internados en el período evaluado por la cantidad de días de permanencia hospitalaria de los mismos durante dicho período. Se evaluó la correlación entre la incidencia de aislamientos de ERC y de casos de COVID-19

utilizando el test de Spearman a través del *software* SPSS Statistics v27.0 (IBM). Se construyó el diagrama de dispersión para dicho análisis utilizando el *software* Graphpad Prism (Dotmatics).

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que presentaron bacteriemias causadas por ERC en el período evaluado y se calculó la mortalidad intrahospitalaria.

Se calcularon los porcentajes y se diseñaron las tablas y la línea de tiempo utilizando el *software* Microsoft Excel 2017 (Microsoft). Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las incidencias y se realizaron test de χ^2 para la comparación de variables cualitativas utilizando el *software* OpenEpi Statistics. Se consideró significativo un p -valor $<0,05$.

Resultados

Se aislaron 348 ERC en un período de 12 meses y 29.346 pacientes-día de análisis. Se calculó una incidencia general de 11,9 aislamientos/1000 pacientes-día (IC95% 10,7-13,2). El 76,4% ($n=266$) de los aislamientos correspondió a pacientes internados en la UCI, donde la incidencia fue de 45,5 aislamientos/1000 pacientes-día, mientras que en las salas de Clínica Médica y Cirugía General —analizadas en conjunto— la incidencia fue de 3,49 aislamientos/1000 pacientes-día.

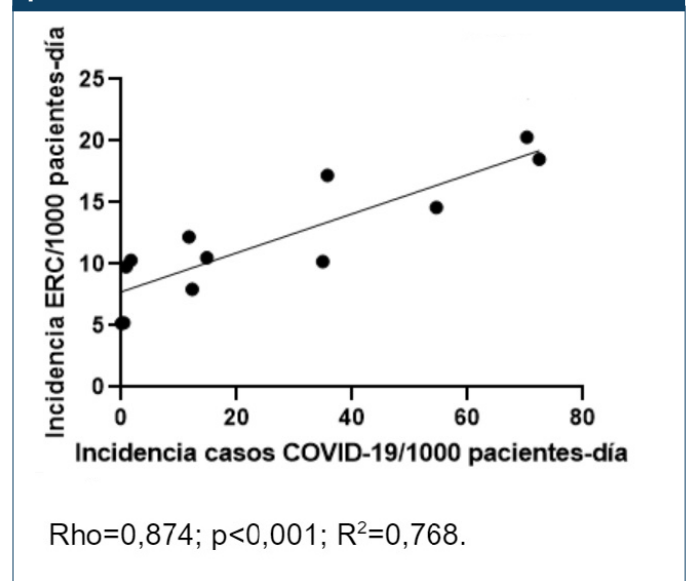
La incidencia varió en el período evaluado en relación a la incidencia de casos de COVID-19 ($\rho=0,874$, $p<0,001$) (Gráfico 1), con el pico de incidencia entre los meses de junio y agosto.

La mayoría de los aislamientos provinieron de materiales respiratorios (27,6%, $n=96$) y hemocultivos (24,4%, $n=92$), seguido por urocultivos (15,8%, $n=55$) y cultivo de punta de catéter (13,8%, $n=48$).

El principal ERC aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (71,4%, $n=260$) —cuya resistencia general a carbapenemes fue del 53,4%—, seguido por *Serratia* spp. (13,5%, $n=47$) (Tabla 1). Los mecanismos de resistencia fueron KPC (61,2%) y MBL (38,8%), aislándose en este período los dos primeros microorganismos doble productores de carbapenemasas.

Con respecto al resto de los ERC evaluados, *Klebsiella pneumoniae* presentó mayor tasa global de resistencia

Gráfico 1. Diagrama de dispersión que compara la incidencia de casos de COVID-19/1000 pacientes-día y la incidencia general de aislamientos de ERC/1000 pacientes-día.



a los antibióticos no betalactámicos estudiados (60,6% vs. 38,5%, $p<0,001$). Sin embargo, su resistencia a tigeclina fue menor (13,2% vs. 42,9%, $p=0,001$) y no hubo diferencias significativas en la resistencia a fosfomicina (18,3%). Entre los ERC, los aislamientos KPC presentaron una mayor tasa de resistencia a colistin (44,6% vs. 23,9%, $p=0,001$) y menor a amikacina (23,9% vs. 72,6%, $p<0,001$) que los aislamientos MBL (Tabla 2).

La mortalidad intrahospitalaria observada en los episodios de bacteriemia fue del 58,7% ($n=54$).

Discusión

En el presente estudio reportamos la epidemiología anual de resistencia a carbapenemes en una hospital de tercer nivel de atención de Santa Fe, Argentina. En el mismo encontramos una alta tasa de resistencia a carbapenemes en *Enterobacterales*, lo cual es concordante con las alertas de la Organización Panamericana de la Salud acerca de la emergencia de altas tasas de ERC (7), así como con las escasas experiencias latinoamericanas publicadas (5, 6, 12, 13). Más aún, recientemente nuestra institución publicó un análisis de las tasas de resistencia a carbapenemes en el conjunto de *Enterobacterales* y bacilos gram-negativos no fermentadores de glucosa entre los años 2019-2021 (10). Sin embargo, en este análisis no se incluyeron los últimos seis meses

Tabla 1. Distribución por especie de aislamientos de ERC; tasas de resistencia a carbapenemes para cada una de las especies; mecanismos de resistencia a carbapenemes de los aislamientos resistentes a carbapenemes de cada especie.

Microorganismo	N° de aislamientos de resistentes a carbapenemes por especie (% del total de ERC aislados)	Cantidad de aislamientos totales por especie	% de resistencia a carbapenemes de la especie	% KPC entre los aislamientos resistentes a carbapenemes por especie (n)	% MBL entre los aislamientos resistentes a carbapenemes por especie (n)
<i>K. pneumoniae</i>	260 (74,7%)	487	53,4%	61,2%(n=159)	38,8% (n=101)
<i>Serratia</i> sp.	47 (13,5%)	111	42,3%	91,5% (n=43)	10,6% (n=5)
<i>Enterobacter</i> spp.	20 (5,74%)	48	41,7%	35,0% (n=7)	65,0% (n=13)
<i>Proteus</i> spp.	10 (2,87%)	201	4,97%	2/10	8/10
<i>Escherichia coli</i>	5 (1,43%)	350	1,43%	2/5	3/5
<i>Providencia stuartii</i>	6 (1,72%)	43	13,95%	0/6	6/6
Total	348 (100%)	1240	28,1%	61,2% (n=213)	38,8% (n=135)

Tabla 2. Tasas de resistencia a antibióticos evaluados en ERC global y según especie y mecanismo. Las tasas de resistencia a colistin se calcularon excluyendo a las especies intrínsecamente resistentes a este antibiótico.

	Amikacina	Colistin	Ciprofloxacina	Gentamicina	TMS	Fosfomicina	Tigeciclina
Según especie							
<i>K. pneumoniae</i>	53,5% (n=139)	38,2% (n=102)	91,9% (n=239)	89,2% (n=232)	86,9% (n=226)	18,3% (n=34)	13,2% (n=15)
Otros	13,6% (n=12)	12,0% (n=3)	72,7% (n=64)	51,1% (n=45)	50,0% (n=44)	16,0% (n=8)	42,9% (n=9)
Según mecanismo de resistencia							
KPC	23,9% (n=51)	44,6% (n=75)	84,5% (n=183)	78,4% (n=167)	64,8% (n=138)	18,0% (n=18)	20,4% (n=11)
MBL	72,6% (n=98)	25,6% (n=30)	92,6% (n=125)	85,2% (n=115)	100% (n=135)	17,5% (n=17)	3,70% (n=2)
Total	42,8% (n=149)	36,8% (n=105)	88,5% (n=308)	92,5% (n=322)	78,4% (n=273)	17,8% (n=35)	24,1% (n=13)

de 2021, en los cuales en este estudio encontramos un pico en la incidencia de ERC en asociación a la tercera ola de COVID-19 en Santa Fe.

En efecto, se encontró que la incidencia de ERC se correlacionó con la incidencia de casos de COVID-19. Si bien hay múltiples factores intervinientes que podrían haber actuado, se destacan la severidad de los pacientes con COVID-19, la frecuencia de admisión a UCI y la mayor estadía hospitalaria (14), tres variables que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de infecciones por ERC (15, 16).

Si bien el mecanismo de resistencia identificado con mayor frecuencia fue KPC (61,2%), al igual que en el resto de Latinoamérica (17), encontramos una tasa elevada de MBL (38,8%), con dos casos de coproducción enzimática.

De manera similar a un reporte cubano de infecciones causadas por ERC entre 2016-2021, la tasa de resistencia a amikacina en MBL fue muy elevada (72,6%), conservando la sensibilidad a colistin en el 74,4%.

En nuestra institución, la tasa de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenemes alcanza el 54%,

y siempre mediante el mecanismo de producción de carbapenemasas. Por otra parte, en pacientes con infecciones graves por este microorganismo, el uso de colistín o amikacina como monoterapia empírica no puede ser considerado, por sus elevadas tasas de resistencia. En este contexto, dos antibióticos mantienen una sensibilidad aceptable: la fosfomicina y la tigeciclina, los que solamente pueden ser utilizados en cuadros clínicos individualizados.

Si bien no se registraron casos de KPC resistentes a cefazidima-avibactam ni MBL co-productoras de BLEE resistentes a aztreonam-avibactam en el período evaluado, el uso de estos últimos antibióticos es restrictivo, tanto por el costo como por el riesgo de desarrollar resistencia.

Finalmente, se observó una elevada mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que presentaron bacteriemia por ERC, lo cual coincide con otros estudios publicados a pesar de la heterogeneidad de los mismos (18, 19).

Conclusión

Las altas tasas de resistencia a carbapenemes presentes en *Enterobacterales*, particularmente en *Klebsiella pneumoniae*, la cual se vio agravada por la pandemia de COVID-19, y la resistencia a antibióticos no betalactámicos asociada, dificultan no solo el tratamiento empírico de los pacientes, obligando en ocasiones a evitar la monoterapia, sino que también elevan los costos y la morbilidad asociada a la atención de estos pacientes. Esto es de particular importancia ya que las infecciones invasivas por estos microorganismos se asocian a una elevada mortalidad.

La dificultad para la elección de esquemas antibióticos para ERC obliga a poner el énfasis en el conocimiento de los mecanismos de resistencia para optimizar los mismos.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de la Sección de Estadística del Hospital Dr. J. B. Iturraspe por toda la colaboración brindada para la búsqueda de la información censal necesaria para los cálculos de incidencia.

Bibliografía

- García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. febrero de 2021;19(2):197-213.
- Servicio de Antimicrobianos-Laboratorio Nacional/Regional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos-Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán». Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Provincias 2019. Red WHONET-Argentina. 2019.
- Belvisi V, Borgo CD, Vita S, Redaelli P, Dolce P, Pacella D, et al. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? *J Hosp Infect*. marzo de 2021;109:29.
- Gomez-Simmonds A, Annavajhala MK, McConville TH, Dietz DE, Shoucri SM, Laracy JC, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7717307/>
- Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, de-Leon-Cividanes NA, Tamez-Torres KM, Roman-Montes CM, Rajme-Lopez S, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiot Basel Switz*. 11 de febrero de 2021;10(2):182.
- Gaspar GG, Ferreira LR, Feliciano CS, Campos Júnior CP, Molina FMR, Vendruscolo ACS, et al. Pre- and post-COVID-19 evaluation of antimicrobial susceptibility for healthcare-associated infections in the intensive care unit of a tertiary hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e00902021.
- Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe - 22 Octubre 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
- Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 de mayo de 2021;72(10):e533-41.
- Legeay C, Thépot-Seegers V, Pailhoriès H, Hilliquin D, Zahar JR. Is cohorting the only solution to control carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks? A single-centre experience. *J Hosp Infect*. agosto de 2018;99(4):390-5.
- Castro MG, Ubierno L, Vicino M, Cuevas G, Argaraña F. Rising incidence of carbapenem resistant isolates: an Argentinian hospital's experience. More trouble in the aftermath of the COVID-19 pandemic. *Iberoam J Med*. 2022;4(2):92-9.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty-second informational supplement (February 2022 update). CLSI publication M100-S20-U. *Clin Lab Stand Inst*.
- López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, et al. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist Larchmt N*. marzo de 2022;28(3):338-45.
- de Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, de Jesus Capello P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect*. febrero de 2022;120:43-7.
- Alimohamadi Y, Yekta EM, Sepandi M, Sharafodin M, Arshadi M, Hesari E. Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Multidiscip Respir Med*. 9 de agosto de 2022;17(1):856.
- Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de diciembre de 2014;32:41-8.
- Pintos-Pascual I, Cantero-Caballero M, Rubio EM, Sánchez-Romero I, Asensio-Vegas A, Ramos-Martínez A. Epidemiology and clinical of infections and colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2020;
- van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 19 de mayo de 2017;8(4):460-9.
- Chen J, Ma H, Huang X, Cui Y, Peng W, Zhu F, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a

- tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 19 de diciembre de 2022;11(1):161.
19. Hsu JY, Chuang YC, Wang JT, Chen YC, Hsieh SM. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017-2019. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. noviembre de 2021;120(11):1994-2002.

Carbapenem-resistant Enterobacterales: Epidemiological study of isolates in a public hospital in Santa Fe

Introduction: The incidence of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) rose in the last decade, and especially during the COVID-19 pandemic.

Objective: To identify the antimicrobial resistance profile, as well as the frequency and type of carbapenems that were present in CRE isolations in a tertiary care hospital.

Materials and methods: Epidemiological, observational and retrospective study. It included CRE isolated in clinical samples during 2021 in a tertiary care hospital in Argentina. Incidences (isolations/patients-day), confidence intervals of 95% (CI 95%) and statistical comparisons were made with OpenEpi.

Results: 348 CRE were isolated (11.9 isolations/1,000 patients-day, IC95% 10.7-13.2). Incidence correlated to COVID-19 cases ($\rho=0.874$, $p<0.001$). Most isolations were from the Intensive Care Unit (76.4%) and the from respiratory samples (27.6%, $n=96$) and blood cultures (24.4%, $n=92$). The main isolated CRE was *Klebsiella pneumoniae* (71.4%, $n=260$), with a general carbapenem resistance of 53.4%. KPC was the main resistance mechanism (61.2%). Two double carbapenemase-producing Enterobacterales were isolated. *Klebsiella pneumoniae* presented a higher overall resistance rate to non-beta-lactam antibiotics (60.6% vs 38.5%, $p<0.001$). Among CRE, a higher colistin resistance rate was found in KPC isolations (44.6% vs 23.9%, $p=0.001$) and lower resistance to amikacin (23.9% vs 72.6%, $p<0.001$).

Conclusion: The difficulty in the selection of antibiotic regimens for CRE forces the treating physicians to put emphasis on the knowledge of resistance mechanisms to optimize them.

Keywords: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, carbapenems, antibiotic 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>

COMUNICACIÓN BREVE

Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en el testeo de VIH en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

María Teresa G Rocculi .

RESUMEN

La aparición del SARS-CoV-2 a fines de 2019 provocó dificultades en los sistemas sanitarios para cumplir con las metas propuestas por la OMS destinadas a erradicar el VIH, principalmente en países en vías de desarrollo. Con el fin de evaluar el impacto en nuestro medio, un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires relevó los testeos de VIH (asistenciales y voluntarios) y sus resultados en el periodo enero 2017-diciembre 2022 a partir de los registros del laboratorio central. Los test realizados en pandemia fueron el 62% de los históricos (38% menos) y las prevalencias de serologías reactivas del asistencial mostraron una disminución (3,13% vs. 2,56%), mientras que las del Centro de Prevención, Asesoramiento y Diagnóstico (CEPAD) aumentaron (3,56% vs. 5,39%). Teniendo en cuenta que la ausencia de diagnóstico de VIH implica perpetuación del virus en la población, y que el aumento de prevalencias de serologías reactivas en un grupo poblacional es indicativo de rebrote de VIH, es necesario retomar en forma proactiva la lucha contra el VIH.

Palabras clave: COVID-19 y VIH, test serológico, prevalencia de VIH.

Laboratorio de Planta, Sector de Diagnóstico serológico, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora para correspondencia: María Teresa G. Rocculi, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. mariterocculi@gmail.com

Recibido: 3/1/23 **Aceptado:** 6/6/23

La autora declara no presentar conflicto de intereses en relación con esta publicación.

Introducción

Uno de los aspectos adversos de la pandemia de COVID-19 es el vinculado con el cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) propuestos por la ONU. Los ODS afectados son: 1 Fin a la pobreza; 2 Hambre cero; 3 Salud y bienestar; 4 Educación de calidad; 5 Igualdad de Género; 6 Agua limpia y saneamiento; 7 Energía asequible y no contaminante; 8 Trabajo decente y crecimiento económico; 10 Reducción de las desigualdades; 11 Ciudades y comunidades sostenibles; 13 Acción por el clima; 16 Paz, justicia e instituciones sólidas; y 17 Alianzas para lograr los objetivos (1).

De los ODS mencionados, ONUSIDA rescata 10 para poner fin al sida, pero la pandemia ha puesto en riesgo asegurar una vida saludable (ODS 3).

Tanto a nivel nación como ciudad, la Argentina ha adherido como miembro integrante de la OPS a estos objetivos (2).

Respecto a asegurar una vida saludable, hay informes que revelan que el COVID-19 ha provocado interrupciones en los servicios del programa de prevención VIH (3, 4) y, como consecuencia, es más difícil lograr las metas propuestas por ONUSIDA de 95-95-95 para 2030, puesto que las de 2020 (5, 6) fueron inalcanzables.

Por este motivo es necesario hacer un análisis de situación a fin de recuperar la senda emprendida antes de la pandemia, considerando que este virus puede instalarse en una nueva agenda sanitaria (7).

Objetivos

Evaluar el impacto del COVID-19 en la detección de personas infectadas en el Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú (HGAET) en el periodo comprendido entre 2017-2022.

Materiales y métodos

Estudio observacional, analítico, retrospectivo. Se recuperaron resultados de VIH realizados con test rápido de inmunocromatografía de Abbott: HIV/Syphilis Duo y quimioluminiscencia de Abbott (para Architect plus i1000), registrados en el Sistema Informático del laboratorio (SIL) y en la base del Centro de Prevención, Aseso-

ramiento y Diagnóstico (CEPAD) del Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú.

El periodo comprendió desde enero 2017 hasta diciembre de 2022, dividido en "cohorte prepandémica": 2017-2019 y "cohorte pandémica": 2020-2022.

La población estudiada estuvo integrada por adultos mayores de 16 años voluntarios atendidos en el CEPAD y pacientes del asistencial.

Los pacientes del asistencial son aquellos que tenían solicitada la prueba de VIH dentro del contexto de control de salud (internados o ambulatorios), mientras que los voluntarios del CEPAD son una población mayoritariamente vulnerable, definida por ONUSIDA como "población clave" (8). Este grupo está integrado por personas gais, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), los/las trabajadoras sexuales y sus clientes, personas transgénero y personas que se inyectan drogas. Son grupos especialmente vulnerables al VIH, que con frecuencia carecen de un acceso adecuado a los servicios.

Fueron criterios de exclusión los estudios no confirmados o reiterados de un mismo paciente, registrándose solo el primer resultado (dato más antiguo). Así mismo, se descartaron resultados dudosos (discordantes entre las dos técnicas si ameritó confirmación, o valores en zona gris de lectura de quimioluminiscencia, que en nuestro servicio son <99%). El objetivo de esta última condición es que las prevalencias de serologías reactivas tengan una alta correlación con los diagnósticos confirmatorios por biología molecular.

Se usó el programa STATA 8.0 para cálculo de test mensuales promedio con desvíos estándar ($T/M_{p \pm SD}$), prevalencia de serologías positivas con intervalos de confianza (PSR%, IC95%) y diferencias significativas para $p < 0.05$ (test de diferencia de proporciones, y test T para varianzas distintas).

En todos los casos se cuidaron los resguardos éticos y se protegieron los datos sensibles de los voluntarios.

Resultados

(Los datos descriptivos se exponen en la Tabla 1 y los analíticos, en la Tabla 2).

Entre 2017-2019 se realizaron en el hospital un total de 11.402 test (test promedio anuales \pm SD: 3800,00 \pm 7,05) versus 7260 (2420,00 \pm 7,77) del periodo 2020-2022 (63,67%) (ver Tabla 1). En otras palabras, las medias mensuales \pm SD pasaron de 316,72 \pm 5,88, a 201,67 \pm 64,75 ($p < 0.01$). En la Figura 1 puede apreciarse la relación entre los test totales pre-pandémicos versus pandémicos.

Discriminando por servicio, el asistencial realizó alrededor del 92% de las pruebas en cada periodo. No obstante, los test asistenciales realizados durante la pandemia fueron 6722 versus 10495 históricos (64,05%, IC:63,13-64,97), mientras que los del CEPAD: 538 versus 907 (59,32%, IC:56,12-62,51).

Las serologías positivas fueron: 328 y 172 para el asistencial, y 23 y 29 para el CEPAD.

Con referencia a las PSR% globales, pasaron de 3,08% (IC95%: 2,76-3,40) pre-pandemia a 2,77% (IC95%: 2,39-3,15) pandemia ($p < 0.24$).

Calculadas las PSR% por año dieron los siguientes resultados: 2017, 4,40% (IC95%: 3,74-5,05); 2018, 3,59% (IC95%: 2,99-4,19); 2019, 2,22% (IC95%: 1,76-2,69) (p -valor 2017-2019 $< 0,01$); mientras que 2020, 2,50% (IC95%: 1,71-3,28); 2021, 2,59% (IC95%: 2,01-3,18) y 2022, 1,86% (IC95%: 1,12-2,60). El test de diferencia de proporciones de PSR% entre 2019 y cualquiera de los años pandémicos dio $p > 0.05$. En la Figura 2 puede seguirse el comportamiento de los T/Mp y las PSR% a lo largo de los años, desde 2017 hasta 2022.

Figura 1. Test de VIH con test rápido y quimioluminiscencia (automatizada) de un hospital público de CABA entre 2017-2022. Los gráficos representan testeos totales, asistenciales, y del CEPAD en la cohorte pre-pandémica (2017-2019) y pandémica (2020-2022). También se especifica el valor de la relación pandémica/pre-pandémica y la significación de la diferencia de proporciones (p valor).

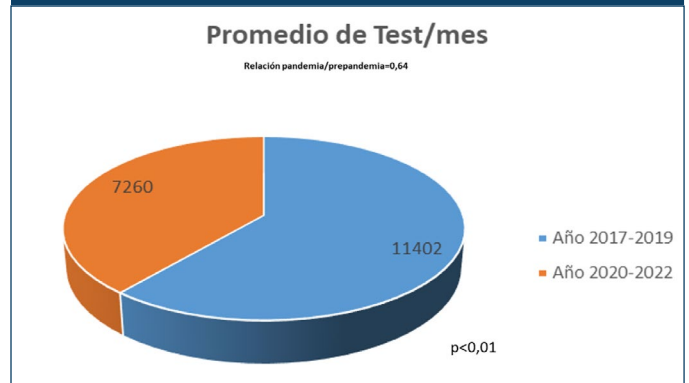


Figura 2. Comportamiento de los test promedio mensuales y de las prevalencias de serologías reactivas de VIH en función de los años, realizados en un hospital público de CABA. Periodo comprendido entre 2017-2022. T/Mp: test promedio mensuales; PSR%: prevalencias de serologías reactivas.

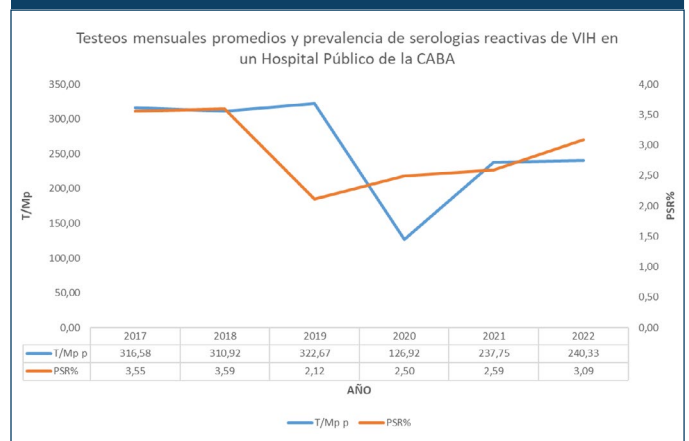


Tabla 1. Datos descriptivos los test de screening de VIH realizados en un hospital público de CABA, para las cohortes pre-pandémica (periodo ene-2017 a dic-2019) y pandémica (ene-2020 a dic-2022 inclusive), discriminados como totales, asistenciales, CEPAD, y serologías positivas respectivas. También figuran los promedios de test totales mensuales pre-pandémicos y pandémicos.

Año	Test totales	Test (+)	Asistenciales	Asistenciales (+)	CEPAD	CEPAD (+)
2017	3799	135	3554	132	245	3
2018	3731	134	3514	129	217	5
2019	3872	81	3427	67	445	15
subtotal 1	11402	351	10495	328	907	23
2020	1523	38	1376	34	147	4
2021	2853	74	2711	72	142	2
2022	2884	89	2635	66	249	23
subtotal 2	7260	201	6722	172	538	29

Respecto a las PSR% según el servicio, el Asistencial dio 3,13% (IC:3,09-3,16) y 2,56 (IC:2,18-2,94), $p=0,03$; mientras que el CEPAD, 2,54% (IC: 1,52-3,56) y 5,39% (IC: 3,48-7,30), ($p<0,01$). La diferencia entre servicios en pandemia dio $p <0,01$ (ver Tabla 2).

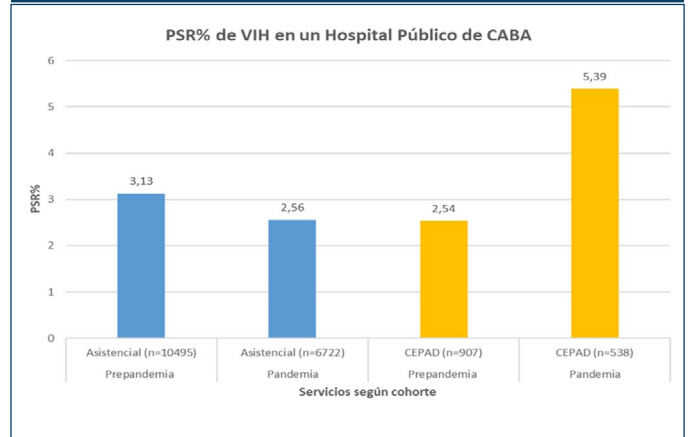
La Figura 3 muestra las PSR%, discriminadas por servicio y periodo.

Al comparar solo 2019 con 2022, la PSR% del asistencial pasó de 1,95% (IC 1,49-2,42) a 2,50% (IC 1,91-3,10), $p=0,15$; mientras que el CEPAD: de 3,37 % (IC 1,69-5,05) a 9,24% (IC 5,64-12,83), $p<0,01$.

Discusión

La aparición en 2020 del SARS-CoV-2 en la Argentina, virus responsable del COVID-19, alteró el normal funcionamiento del sistema de salud tanto público como privado, y marca un punto de inflexión para la Agenda 2030, puesto que dio por tierra con el proyecto 90-90-90- y compromete el logro de las metas de los ODS en los tiempos establecidos (9).

Figura 3. Prevalencias de serologías positivas de VIH en la población asistencial y la del CEPAD (voluntarios) de un hospital público de CABA. Cada población está discriminada en cohorte prepandémica (periodo 2017-2019) y pandémica (2020-2022). N=cantidad de testeos realizados.



En 2020, la ONU anticipó a través de la página web que el COVID-19 podía tener impacto negativo en la salud comunitaria y que profundizaría las desigualdades debido a la desaceleración económica. Al respecto, el Ministerio de Salud de la Nación (MSAL) alertó “que las medidas de

Tabla 2. Datos analíticos de los test de screening de VIH realizados en un hospital público de CABA para las cohortes prepandémica (periodo ene-2017 a dic 2019) y pandémica (ene-2020 a dic-2022), discriminados como totales, asistencial (controles de salud) y CEPAD (voluntarios). T/M_p: test mensuales promedio ± desvío estándar, PSR%: prevalencias de serologías reactivas de VIH realizadas con ELISA con intervalo de confianza del 95%. P-valor: significación estadística.

Año	TOTALES		ASISTENCIAL		CEPAD	
	T/M _p	p-valor	T/M _p	p-valor	T/M _p	p-valor
2017	316,58	<0,01	296,17	<0,01	20,42	<0,01
2018	310,92		292,83		18,08	
2019	322,67		285,58		37,08	
T/M_p prepandémico	316,72±5,88		291,53±5,41		25,19±10,36	
2020	126,92		114,67		12,25	
2021	237,75	225,92	11,83			
2022	240,33	219,58	20,75			
T/M_p pandémico	201,67±64,74	186,72±62,48	14,94±5,03			

Año	PSR%	p-valor	PSR%	p-valor	PSR%	p-valor
2017	3,55	<0,24	3,71	<0,03	1,22	<0,01
2018	3,59		3,67		2,30	
2019	2,09		1,96		3,37	
PSR% prepandémico	3,08 (IC:2,76-3,40)		3,13 (IC:3,09-3,16)		2,54 (IC:1,53-3,56)	
2020	2,50		2,47		2,72	
2021	2,59	2,66	1,41			
2022	3,09	2,50	9,24			
PSR% pandémico	2,77 (IC: 2,39-3,15)	2,56 (IC:2,18-2,94)	5,39 (IC:3,48-7,30)			

distanciamiento social, las restricciones a la movilidad, el temor al contagio en establecimientos de salud y la reasignación de recursos en los efectores de salud para aumentar la capacidad de respuesta a la pandemia redujeron la oferta y la demanda de servicios de VIH, hepatitis, TB e ITS a nivel mundial” (10).

Un año después, ONUSIDA emitió un informe sobre las grandes interrupciones en los servicios del programa de prevención del VIH que había provocado la pandemia (11), y el MSAL, en el Boletín 38, reportó que los datos recogidos durante 2020 daban cuenta de la profunda crisis que atravesaba al sistema de salud argentino en los últimos meses (12).

Enfocándonos en nuestro hospital, en el periodo 2020-2022 la Coordinación Salud Sexual, VIH e ITS del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires mantuvo el suministro de reactivos diagnósticos, y el servicio de Infectología sostuvo la atención de pacientes VIH. No obstante, hubo merma de voluntarios para testeos, reducción de la atención clínica de pacientes, y se suspendieron las campañas de testeo voluntario, como las del 1° de diciembre (Día mundial de la lucha contra el sida).

Los datos recuperados mostraron que los testeos del periodo pandémico fueron significativamente menos respecto a los tres años previos, con una caída global de un tercio. El año que mayor impacto acusó la pandemia fue 2020, en el que de los 3800 test promedio anuales cayó a 1376 (63,79% menos).

En sintonía con esta observación, otros investigadores nacionales y extranjeros (12-15) reportaron que los testeos realizados durante la pandemia eran menos a los realizados durante el período previo. Los datos también correlacionan con la denuncia de la OPS sobre la caída de diagnósticos en el primer semestre de 2020 tanto en el Caribe como en América Latina (16), las declaraciones de la presidenta de la Comisión HIV de la Sociedad Argentina de Infectología en 2021 respecto al aumento de diagnósticos tardíos en Argentina (17), y denuncias de otros países de la región (18).

Al evaluar qué servicio fue el más afectado, los controles de salud cayeron 35,95% versus el 40,68% de los testeos voluntarios.

La diferencia obedece a que el CEPAD, además de sufrir el impacto de la cuarentena por más de siete meses, y el

posterior distanciamiento (o DISPO), suspendió la atención y se interrumpieron las campañas. Si bien en 2021 reanudó la actividad, en 2022 aún no había alcanzado el desempeño histórico, por lo cual es más acentuada la caída de testeos (4,73% con referencia al asistencial).

Respecto a las PSR% globales, no se constató diferencia entre los periodos pre-pandémico versus pandémico; en otras palabras, entre 2020 y 2022 no se registró mayor promedio de serologías positivas (ver Tabla 2).

Analizando en detalle las PSR% según el año, había una caída significativa entre 2017 y 2019 desde 3,35 % a 2,12% atribuible a la acción proactiva de lucha contra el VIH que se realizaba en el país. Los siguientes 30 meses, las PSR% se amesetaron, puesto que el valor más bajo pandémico (2020: 2,50) no difirió significativamente del 2019 (ver Figura 2).

Cuando comparamos PSR% según el servicio, el Asistencial registró una prevalencia en pandemia: 2,56%, valor significativamente menor al histórico de 3,13%, es decir se redujeron las serologías positivas promedio detectadas en los controles de salud. Esto marca un cambio en la población asistencial, que seguramente está asociado a las condiciones que limitaban las internaciones, cirugías programables, estudios clínicos y atención médica, circunstancias en las que se solicita VIH de rutina.

Por su parte, la PSR% del CEPAD sufrió un aumento significativo de 2,4% a 5,39%, que no se visualiza en las PSR% globales porque los datos del CEPAD representan menos del 10% del total, pero ciertamente es una señal de alerta (Tabla 2). Refuerza esta afirmación la comparación puntual de 2019 con 2022, donde la prevalencia pandémica alcanzó valores inéditos (9,24%) (ver Figura 3).

Por lo tanto, la pandemia sí afectó a la primera etapa del programa de prevención de VIH (cascada del continuo de la atención), alejándonos de diagnosticar al 95% de los posibles infectados para 2030 a raíz de la disminución de los testeos, principalmente en 2020 cuando rigió el aislamiento social, preventivo y obligatorio seguido de la DISPO.

Para fines de 2022 no se recuperaron los testeos a los valores históricos. En forma paralela, al caer los testeos se reduce la posibilidad de diagnósticos tempranos, aumentando el caudal de personas que desconocen su condición de infectados.

En cuanto a las PSR%, el COVID-19 impactó en los grupos clave, lo cual representa un riesgo de repique de la epidemia de VIH en población vulnerable. Refuerza esta afirmación que, en 2022, las serologías positivas fueron iguales al total de serologías positivas de los últimos tres años prepandémicos (Tabla 1).

En este trabajo no evaluamos los diagnósticos tardíos ($CD4 < 200 \text{ cel/mm}^3$), que hasta 2021 eran estimados por las autoridades de 30,60%.

Por lo expuesto, creemos que se deben redoblar los esfuerzos para recuperar la capacidad diagnóstica del servicio, y alcanzar al mayor número de personas posibles sin dilatar los tiempos. Además, los sistemas sanitarios deben ser fortalecidos para llevar a cabo el proceso de erradicación del virus, estableciendo estrategias que sorteen las dificultades de situaciones tan anómalas como una pandemia.

Reconocimiento

El presente trabajo fue posible a gracias a la articulación entre el servicio de Infectología, el CEPAD, la Rieps, y el laboratorio de planta. Sin ese trabajo coordinado sería muy difícil hacer monitoreo del VIH poblacional en el área programática del hospital.

Referencias

- Objetivos de desarrollo sostenible. ONU <https://www.cepal.org/es/temas/agenda-2030-desarrollo-sostenible/objetivos-desarrollo-sostenible-ods>.
- Informe "Responsabilidad compartida, solidaridad global: una respuesta a los impactos socioeconómicos de la COVID-19" de Naciones Unidas. Marzo 2020.
- Coalición Mundial para la Prevención del VIH. Cómo prevenir las infecciones por el VIH ante una nueva pandemia: informe de síntesis sobre las interrupciones y adaptaciones del programa durante la pandemia de COVID-19 en 2020. ONUSIDA. https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2021/july/20210107_HIV_prevention_new_pandemic.
- Portilla J, et al. Confluencia de dos pandemias: COVID-19 e infección por VIH. Implicaciones en la clínica, tratamiento y prevención. *Rev. Multidisciplinaria de Sida*. N23-mayo 2021.
- <https://www.paho.org/es/noticias/30-11-2020-casos-nuevos-infeccion-por-vih-aumentaron-mas-20-america-latina-ultima-decada>
- Redacción BBC News Mundo. El nuevo coronavirus podría "no irse nunca" <https://www.bbc.com/mundo/noticias-5265718414> mayo 2020.
- La historia del VIH, en una línea de tiempo: hitos que marcaron la evolución de la enfermedad. <https://www.sidalava.org/la-historia-del-vih-en-una-linea-de-tiempo-hitos-que-marcaron-la-evolucion-de-la-enfermedad>.
- Boletín-38-Respuesta-al-VIH-ITS-Argentina.pdf Respuesta integral al VIH, Hepatitis virales, otras infecciones de transmisión sexual y Tuberculosis. <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/salud/respuesta-integral-al-vih-hepatitis-virales-otras-infecciones>
- Guía práctica para la atención integral de personas adultas con VIH en el primer nivel de atención. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis, y TBC. MSAL-2018
- María Rosa Cicciari, Enzo Rave. Informe Técnico. Efectos Sociales del Escenario Covid-19 en las Comunas y Villas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Autores. UCA. Abril 2021
- <https://www.huesped.org.ar/auto-test-de-vih/>
- Claves para entender el enfoque de acción acelerada. Poner fin a la pandemia de sida 2030. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_es.pdf
- Análisis conjunto del Sistema de Naciones Unidas 2021: Los efectos de la pandemia por Covid-19 en la Argentina. Documento de actualización del análisis común del país. Sección 8 pdf. <https://argentina.un.org/sites/default/files/2021->
- El diagnóstico a tiempo mejora la calidad de vida de las personas con VIH. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-diagnostico-tiempo-mejora-la-calidad-de-vida-de-las-personas-con-vih>
- Cómo prevenir las infecciones por el VIH ante una nueva pandemia: informe de síntesis sobre las interrupciones y adaptaciones del programa durante la pandemia de COVID-19 en 2020 (julio-2021). https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/featurestories/2021/july/20210107_HIV_prevention_new_pandemic.
- José L. Paredes, Rafaella Navarro, Diego M. Cabrera, Mónica M. Díaz, Fernando Mejía, Carlos F. Cáceres. Los desafíos en la continuidad de atención de personas viviendo con VIH en el Perú durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 38 (1) Jan-Mar 2021 <https://doi.org/10.17843/rp-mesp.2021.381.6471>
- El Comercio. Las víctimas colaterales del COVID: vivir con VIH en medio de la pandemia, entre la falta de medicinas y el miedo [Internet]. Perú: El Comercio; 2020
- Florencia Scarnato y col. Impacto del aislamiento por la pandemia de COVID-19 en la realización de pruebas rápidas de VIH en un hospital general de agudos de CABA. <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/132/102>
- International Association of providers of AIDS care. Global Experts Warn of COVID-19-Related HIV Service Disruptions [Internet]. USA: Int. Assoc. Provid. AIDS Care; 2020
- Sandra Rodríguez Ramos- Día Mundial del Sida: advierten que por la pandemia hubo una fuerte caída de las consultas por VIH. LA NACION. 1-12-2021. <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/dia-mundial-del-sida-advierten-que-por-la-pandemia-hubo-una-fuerte-caida-de-las-consultas-por-vih-nid01122021/>
- Andrés Soto-Silva La infección por VIH en tiempos de pandemia: Muchos retrocesos, innumerables desafíos. *Rev. chil. infectol.* vol.39 no.3 Santiago jun. 2022.
- Organización Mundial de Salud confirma que la variante ómicron está provocando un 'tsunami de casos'. <https://www.aa.com.tr/es/mundo/organizacion-mundial-de-salud-confirma-que-la-variante-omicron-esta-provocando-un-tsunami-de-casos-/2460867>

23. COVID-19 – Situación de nuevas variantes de SARS-CoV-2 en la Argentina -SE23/2022 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/06/vigilancia_genomica-se23.pdf
24. Información epidemiológica. Sala de Situación Coronavirus online - Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
25. IX Jornada de Salud Pública Online que, bajo el título 'Aprendizajes en VIH ante la covid-19. Fundación Gaspar Casal. <https://fundaciongasparcasal.org/difusion-archivo/ix-jornada-de-salud-publica-online-aprendizajes-en-vih-ante-la-covid-19>
26. Soto-Silva, Andrés. (2022). HIV infection in times of pandemic: many setbacks, countless challenges. *Revista chilena de infectología*, 39(3), 287-293.

Analysis on the effects of the SARS-CoV-2 Pandemic in relation to HIV testing at a Public Hospital in Buenos Aires City

The emergence of SARS-COV-2 at the end of 2019 caused difficulties for the public health system to achieve the goals set by the WHO (World's Health Organization) focused on the eradication of HIV, mainly in developing countries. With the purpose of evaluating the impact in our field, a public hospital in Ciudad Autónoma de Buenos Aires provided the information about the tested tests (assistance and voluntary) and their results from the records of the central laboratory (January 2017-December 2022).

The pandemic tests were 62% of histories (38%) and the prevalence of reactive serology the Healthcare serology decreased 3,13% vs 2,56%), while the Center for Prevention, Counseling and Diagnosis (CEPAD) serology increased (3,56% vs. 5,39%). Considering that the absence of an HIV diagnosis implies perpetuation of the virus in the population, and the increase in PSR% in a group is indicative of a possible regrowth of HIV, it is necessary to resume the fight against HIV proactively.

Keywords: COVID-19 and VIH. Serology test. VIH prevalence.




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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fagoterapia: una alternativa emergente en la era de la multiresistencia antibiótica

Leda Guzzi 

RESUMEN

La creciente resistencia antimicrobiana asociada a la crisis en la producción de nuevos antibióticos y las consecuencias humanas y económicas de este fenómeno constituyen un complejo escenario que requiere el urgente desarrollo de estrategias antimicrobianas alternativas. Los bacteriófagos son virus que infectan y lisan bacterias. Si bien se conocen desde hace más de un siglo, en las últimas dos décadas la administración de bacteriófagos ha ganado popularidad en todo el mundo. Existe un extenso cuerpo de evidencia preclínica y clínica que posiciona a la fagoterapia como una de las principales herramientas para el tratamiento de infecciones difíciles de tratar. Aunque esto es conceptualmente promisorio, su implementación está limitada por la escasez de datos clínicos de seguridad y eficacia, obtenidos acorde a los estándares científicos actuales. Esta revisión describe los datos más relevantes acerca de la biología de los fagos, los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos conocidos hasta la actualidad, los temas regulatorios y los resultados clínicos más relevantes.

Palabras clave: fagoterapia, bacteriófagos, fagos, infecciones difíciles de tratar, resistencia antimicrobiana.

Clínica Olivos, Swiss Medical Group, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Hospital Maternidad Santa Rosa, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Sociedad Argentina de Infectología.

Autora para correspondencia: Leda Guzzi. Av Maipú 1660, Florida, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
ledaguzzi@hotmail.com

Recibido: 26/1/23 **Aceptado:** 6/6/23

La autora notifica que no existen conflictos de interés a declarar. Sin fuentes de financiamiento.

Introducción

El fenómeno de resistencia a los antimicrobianos (RAM), advertido por primera vez por Sir Alexander Fleming, poco tiempo después del descubrimiento de la penicilina, se agravó seriamente en las últimas dos décadas y se aceleró de manera muy preocupante con la pandemia por COVID-19 (1-3). Esto supone una amenaza a la esencia misma de la medicina moderna y a la sostenibilidad de una respuesta de salud pública mundial frente a las enfermedades infecciosas (4). Los antimicrobianos eficaces son imprescindibles para curar, prevenir y proteger a los pacientes frente a enfermedades infecciosas potencialmente mortales y para garantizar que se puedan llevar a cabo procedimientos complejos como cirugías y quimioterapia con menores riesgos (4). Se estima que solo en 2019 se produjeron 1.27 millones de muertes directamente atribuibles a la RAM y que de no mediar intervenciones para 2050 ocasionará 50 millones de muertes anuales (5, 6).

Pero las consecuencias de la RAM van más allá del aumento de los riesgos para la salud y tienen implicancias directas en las posibilidades de desarrollo de las sociedades. La resistencia a los antimicrobianos erosiona la economía mundial, con pérdidas económicas secundarias por la menor productividad a causa de la enfermedad de los seres humanos y también de los animales, y por el incremento de los costos del tratamiento (4). Este escenario, ya de por sí complejo, se ve oscurecido por la crisis en la producción de nuevos antibióticos, dado el alto costo del desarrollo de nuevas moléculas, el tiempo que esto demanda y la escasa vida útil de las mismas, por la rápida emergencia de resistencia (7). En este contexto, la OMS y la Organización de Naciones Unidas recomendaron un plan de acción que entre otros aspectos promueve la investigación y el desarrollo de nuevas terapias antibacterianas para hacer frente a las enfermedades infecciosas (4 y 8).

Este inquietante escenario motivó un renovado interés por los bacteriófagos o fagos, que no son más que virus con capacidad para reconocer, infectar y destruir bacterias (9).

Desarrollo

Un poco de historia

Los bacteriófagos se conocen desde hace más de 100 años, incluso desde antes del descubrimiento de los an-

tibióticos. Las primeras observaciones de la actividad de los fagos fueron reportadas por el investigador británico Ernest Hanbury Hankin, quien en 1896 estudió la influencia del agua del río Ganges sobre *Vibrio cholerae*. El agua del río, gracias a la presencia de fagos específicos, eliminó a la bacteria del cólera (10).

Durante la Primera Guerra Mundial, otro científico británico, Fredrick Twort, y el científico francés Felix d'Herelle detectaron por primera vez zonas claras de lisis, libres de bacterias en medios de cultivo sólidos (10, 11). d'Herelle propuso de entrada que el fenómeno estaba causado por un virus capaz de parasitar y "comer" a las bacterias y él mismo postuló el nombre de "bacteriófagos". d'Herelle comenzó a aplicar este hallazgo en la práctica clínica para tratar infecciones bacterianas humanas y animales, y esto se considera el comienzo de la fagoterapia, siendo el hito inicial el tratamiento de un brote de disentería hemorrágica grave entre las tropas francesas estacionadas en Maisons-Laffitte en las afueras de París, en julio de 1915. Por esta idea fue nominado ocho veces al Premio Nobel, cada año desde 1925, aunque nunca fue recompensado con uno (12).

El éxito de d'Herelle hizo que varias compañías de EE. UU., Francia y Alemania se interesaran por el tema y se dedicaran a producir bacteriófagos para su empleo contra enfermedades infecciosas. De hecho, la terapia con fagos se usó en varios países desarrollados con un éxito variable hasta 1934, aproximadamente, momento en el que comenzaron las primeras críticas, porque se desconocía la naturaleza exacta de los fagos, y porque su preparación no había sido estandarizada ni se habían establecido criterios claros para poder comparar los resultados de distintas investigaciones. Sin embargo, la cancelación total de la fagoterapia en occidente sobrevino luego del descubrimiento de los antibióticos, con su potente actividad, amplio espectro y estabilidad durante su preparación. Por eso, a finales de los 40, los antibióticos terminaron de eclipsar a los fagos y después de la Segunda Guerra Mundial la fagoterapia se abandonó en el mundo occidental (13-15).

No obstante, en el ámbito soviético la fagoterapia continuó su desarrollo, especialmente en Georgia y Polonia. d'Herelle y Georgi Eliava fundaron un instituto de fagos en Tbilisi, Georgia, en 1923. El instituto comenzó a producir preparados de fagos para diversas indicaciones, y esa actividad aún continúa en Tbilisi (16). La producción de fagos también se inició en otras ciudades de la Unión

Soviética y continúa en la Rusia actual (17). Durante décadas, el Instituto Eliava de Georgia y el Instituto Ludwik Hirsztfeld de Polonia proporcionaron terapias con fagos a cientos de pacientes nacionales y de otros países y han publicado diversos estudios y reportes de casos que pasaron desapercibidos para la comunidad científica internacional durante muchos años, posiblemente porque la mayoría de ellos estaban escritos en ruso (18).

La creciente aparición de cepas bacterianas multirresistentes rescató el interés no solo en los fagos sino también en algunos productos codificados por ellos, como las endolisinas. En la actualidad, diversos hospitales de países europeos como Bélgica, Finlandia y Francia, entre otros, e incluso EE. UU., han desarrollado biobancos de fagos y están produciendo estudios con datos clínicos relevantes (18, 19).

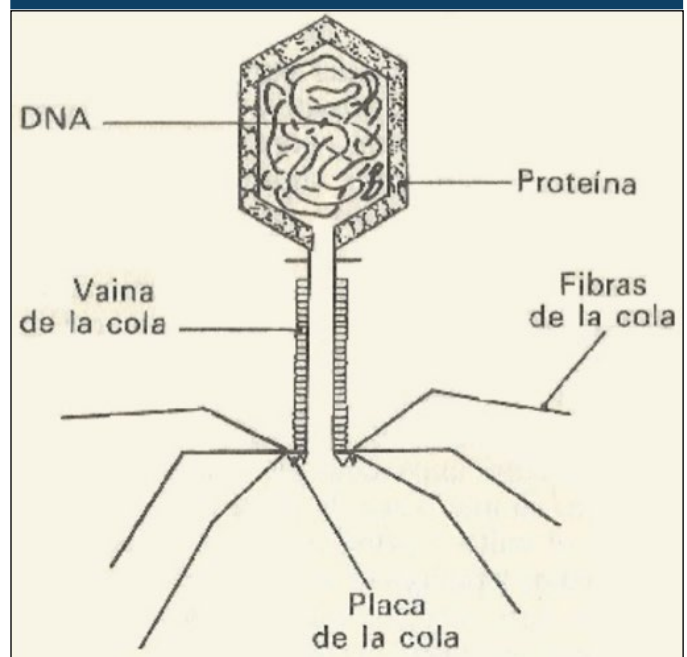
¿Qué son los fagos?

Los bacteriófagos o fagos son virus con capacidad para infectar y lisar bacterias. Son los microorganismos más abundantes en la naturaleza, con aproximadamente 10^{31} fagos como masa biológica (20). Cumplen funciones ecosistémicas esenciales, ya que actúan como “predadores bacterianos” que ayudan a evitar el sobrecrecimiento de las bacterias en la naturaleza. Se aíslan fácilmente del suelo, cuerpos de agua, heces y aguas residuales (21). Su ciclo de vida implica la lisis y la muerte de la bacteria hospedadora, de ahí su potencial utilidad terapéutica para tratar algunas infecciones.

La estructura de los fagos

Aunque los fagos presentan una variedad de estructuras morfológicas y tipos de genoma, la mayoría de ellos tienen ADN de doble cadena, empaquetado dentro de una cápside o cabeza icosaédrica y una cola que el fago utiliza para adsorberse en su bacteria huésped y a través de la cual inyecta el material genético en el citoplasma de la célula bacteriana. La cola tiene además algunas fibras que interactúan con receptores de la pared bacteriana (22) (ver Figura 1). La cola puede ser contráctil o no contráctil, corta o larga, lo que permite la clasificación viral como miovirus, podovirus y sifovirus. Por su enorme abundancia, gran diversidad genética y relativa facilidad de aislamiento, los fagos proporcionan una fuente ilimitada de agentes antibacterianos (18).

Figura 1. Estructura de un fago



Tomado de Utilización de los virus en genética. Biología. Francisco Javier Mendivil Navarro. Fecha: 19 dic 2022 <https://www.naturalezadearagon.com/biologia/virus-utilizacion.php>

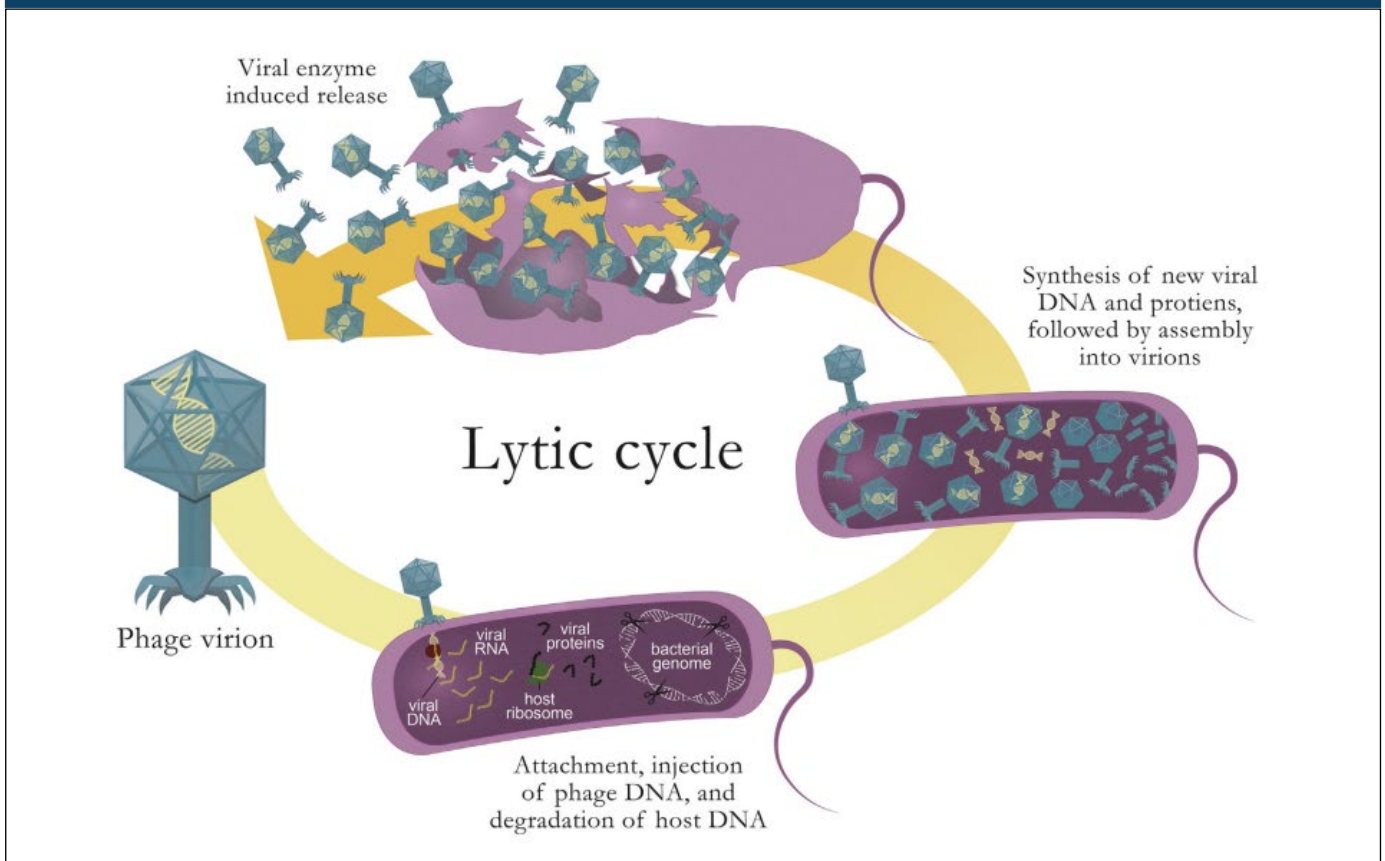
La infección por fagos tiene lugar luego de que las fibras de la cola del virus se unen de manera irreversible a receptores específicos en la pared celular bacteriana. Estos receptores son diversos e incluyen los lipopolisacáridos (endotoxinas), el ácido teicoico, los *pillis*, las proteínas de la membrana externa, las bombas de eflujo y los polisacáridos. Esta estricta compatibilidad hace que los fagos sean **específicos contra objetivos bacterianos** y **que carezcan de tropismo por las células de mamíferos**.

Ciclos vitales de los fagos y propiedades biológicas

Como parásitos intracelulares obligados de bacterias, los fagos pueden presentar dos ciclos de vida diferentes en la célula hospedadora: el lítico y el lisogénico.

En el **ciclo lítico, también llamado virulento**, el fago inyecta su genoma en la bacteria huésped, “secuestra” sus organelas, expresa sus genes virales, luego de lo cual se produce el ensamble de las partículas del fago y la liberación de la progenie en el medio ambiente (ver Figura 2). A continuación, los nuevos viriones repiten este proceso a medida que infectan células susceptibles adicionales.

Figura 2. Ciclo lítico de un fago



Tomado de Luong T, et al. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? Clin Ther. 2020 Sep;42(9):1659-1680. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32883528.

<https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2820%2930348-9/fulltext#bib12> (18)

Ciclo de infección lítica de fagos virulentos. Paso 1: adsorción: unión de las fibras de la cola al receptor específico en la pared celular bacteriana. Paso 2: inyección: el ADN viral penetra en el huésped a través de la cola del fago. Paso 3: síntesis de proteínas y secuestro del huésped. Los genes virales dirigen la síntesis de proteínas virales utilizando la maquinaria del huésped. Pasos 4 y 5: síntesis y ensamblaje del genoma viral. Paso 6: liberación de viriones que ocurre a través de hidrolasas de peptidoglicano virales (endolisinas) que median la lisis de la célula huésped. Se liberan hasta 200 fagos infecciosos.

Esto pone de relieve uno de los beneficios de la fagoterapia, que es la **capacidad autoamplificadora** en el sitio de acción. La lisis celular es el resultado de la acción de endolisinas virales que rompen los enlaces del peptidoglicano, desestabilizan a la célula y favorecen su ruptura osmótica (23). Una infección exitosa por un fago lítico siempre conduce a la lisis bacteriana.

En el **ciclo lisogénico**, también conocido como **latente o atemperado**, el genoma viral se inserta en el cromosoma bacteriano en forma de profago y se transmite de manera horizontal en cada división celular a las células hijas. Sin embargo, en un momento posterior, bajo perturbación ambiental u otro factor de estrés fisiológico, el fago lisogénico se escinde del genoma bacteriano, se sintetizan todos los componentes del fago conformando el virión

y se producen endolisinas, que conducen a la lisis bacteriana (24). Las más comunes son las hidrolasas, como la mureín-hidrolasa que actúa sobre los puentes peptídicos de la pared celular, desintegrándola. También se sintetizan hollinas, que son pequeñas proteínas que actúan sobre la membrana interna, la hidrolizan y permiten que las endolisinas lleguen al espacio periplásmico y actúen sobre el péptido glicano. En bacilos Gram negativos también se producen espaninas que acercan y fusionan las membranas interna y externa de la bacteria y facilitan la lisis.

Además, los fagos producen exolisinas (polisacáridos de polimerasas, hidrolasas del peptidoglicano y del ácido teicoico) que facilitan la penetración del genoma del fago. Una vez que las partículas de fago son liberadas al medio

ambiente, flotan hasta que encuentran una nueva bacteria huésped para repetir el ciclo de vida nuevamente. Esto continuará mientras haya bacterias huésped alrededor. Los fagos no se mueven activamente y, por lo tanto, están a merced de sus posibilidades ambientales y se encontrarán con la nueva bacteria huésped en el líquido o suelo circundante completamente por casualidad. Una consecuencia de esto es que los fagos se han vuelto muy robustos durante su larga evolución y pueden esperar la aparición de una nueva bacteria huésped durante mucho tiempo sin perder su infectividad (10).

Cada tipo de fago es **específico de un determinado género bacteriano** e incluso de una única especie dentro del mismo, lo cual determina un espectro estrecho. Esta especificidad bacteriana es **independiente de los mecanismos de resistencia que la bacteria tenga frente a los antibióticos** y es por esto que los fagos pueden ser activos tanto frente a aislamientos sensibles como frente a los multidrogo-resistentes (25).

Un aspecto importante a destacar respecto de los fagos lisogénicos es que tienen una capacidad inherente para **mediar en la transferencia de genes entre bacterias**, por transducción especializada, un evento que **puede incrementar la virulencia bacteriana o promover la antibioco-resistencia**. Esto suele descalificar a los fagos latentes como fagos con propósitos terapéuticos. Sin embargo, los avances en biología sintética han provisto nuevas oportunidades para el uso de estos fagos a través de la remoción de los genes llamados lisogénicos (26, 27). De hecho, esta modalidad se está utilizando para *Clostridiodes difficile* y para *Mycobacterium abscessus* (26, 28).

Una característica distintiva de la fagoterapia es la potencial **utilización de dosis bajas** debido a la capacidad de **autorreplicación y aumento de la concentración de los fagos en el sitio de infección**. Este fenómeno es inócuo dependiente y, para que se produzca, la concentración bacteriana objetivo debe estar por encima de un umbral de replicación estimado en $\geq 10^4$ UFC/mL (29).

Selección de fagos

No todos los fagos son candidatos para propósitos terapéuticos. Como se mencionó antes, **se prefieren los fagos virulentos** con ciclos de replicación líticos porque la lisis celular es indefinida y existe un riesgo reducido de transferencia génica horizontal mediada por virus, a través de la transducción (30).

En general, un buen candidato a fago para la terapia es aquel que infecta una amplia gama de cepas bacterianas. Existe evidencia de que los miovirus exhiben una amplia gama de huéspedes. Por ejemplo, un único fago es capaz de lisar 17 de 28 aislamientos clínicos de *S. aureus* (31). Por el contrario, los fagos de rango estrecho pueden presentar otras oportunidades terapéuticas. Por ejemplo, centrarse en una cepa frecuente y específica de bacterias patógenas podría evitar los efectos adversos asociados con la disbiosis del microbioma del huésped que, si bien es inusual, está descrita asociada a los cócteles de fagos (32).

Otra característica importante en la selección de fagos es su capacidad natural para actuar sobre bacterias empaquetadas en **biopelículas** (33). De hecho, algunos fagos portan depolimerasas en las fibras de la cola, que degradan los exopolisacáridos de la biopelícula y de esa forma “desenmascaran” los receptores celulares de las células planctónicas albergadas en las biopelículas (33, 34). A medida que los fagos van lisando las bacterias periféricas, dentro de la matriz del *biofilm*, las bacterias centrales se van exponiendo a mayores concentraciones de oxígeno y nutrientes, lo que las activa metabólicamente y las vuelve más sensibles al ataque de los fagos. Sin embargo, es importante saber que ciertos fagos penetran pobremente la matriz del biofilm y otros, incluso, pueden promover la expresión de un fenotipo mucoso en las bacterias huésped, lo que incluso facilita la formación de biopelículas (33).

La **secuenciación del genoma de los fagos** y la construcción de **bases de datos internacionales** donde esta información se vuelca y se comparte son claves para facilitar la identificación de características genéticas indeseables y para descartar rápidamente cepas de fagos no adecuadas en función de las homologías con genes ya conocidos e informados (35-37). Por ejemplo, portar genes represores e integrasas asociadas con la lisogenia, o genes de virulencia bacteriana, toxinas y/o resistencia a los antibióticos descalificaría un fago para la terapia humana (38, 39). De todas maneras, en situaciones en las que es difícil aislar un fago lítico, es posible, como ya se mencionó, eliminar los genes con características indeseables a través de ingeniería genética, volviendo apto a un fago lisogénico (27, 40).

El almacenamiento prolongado de fagos es otra consideración importante. Los fagos se purifican en una solución tamponada, se concentran y se mantienen protegidos de la luz a 4 °C (41). Aun con buenas condiciones de

almacenamiento, los recuentos de fagos generalmente se reducen durante los siguientes meses. La crioconservación puede minimizar la pérdida de fagos, pero estos pueden inactivarse con repetidos ciclos de congelación y descongelación (41). El almacenamiento a largo plazo también es factible con la liofilización de fagos (secado por congelación) utilizando aditivos estabilizadores (42). Aunque la liofilización no es compatible con la mayoría de las aplicaciones clínicas, puede ser adecuada para las terapias con fagos inhalados (43).

Formulación y administración

En la práctica clínica, los fagos pueden administrarse de tres maneras diferentes.

La primera y la más utilizada en la práctica clínica es en forma de **cóctel o mezcla fija de fagos** (27, 44, 45). Esta modalidad tiene varios beneficios:

1. Permite el tratamiento de múltiples especies bacterianas a la vez.
2. Mayor potencia por la acción de múltiples cepas de fagos que atacan la misma bacteria.
3. Limitación de la resistencia al forzar a la bacteria objetivo a desarrollar resistencia a múltiples fagos simultáneamente para sobrevivir (46).

El inconveniente es que cada fago que compone el cóctel requiere una reducción en la dosis individual para poder coformularse. También existe la posibilidad de que los fagos interfieran entre sí, por ejemplo, compitan por el mismo receptor de la célula bacteriana y generen resistencia cruzada (47). Los cócteles se fabrican bajo la producción actual de "Buenas Prácticas de Manufactura", y los productos finales se someten a pruebas clínicas de seguridad y eficacia por etapas (48).

La otra modalidad de administración consiste en la utilización de un solo fago dirigido con precisión a una cepa bacteriana específica (49, 50). Esta modalidad requiere: la **preparación magistral del fago** según la vía de administración elegida, tener identificada claramente a la bacteria patógena y contar previamente con bibliotecas grandes y diversas de fagos purificados (bancos de fagos) (19, 51). Esta modalidad no debería usarse empíricamente, por el riesgo de fallo asociado a insensibilidad bacteriana al fago. Por último, no siempre se cuenta con

un fago en el biobanco dirigido contra una determinada bacteria.

La tercera modalidad de administración es la fabricación de **productos de fagos personalizados, aislados de novo** para cubrir una necesidad específica de un paciente (27, 45, 52, 53). Bajo esta estrategia, y contando con los recursos apropiados, los fagos pueden modificarse genéticamente en forma continua para responder, por ejemplo, a la resistencia a los fagos (45, 54, 55). La principal dificultad es que el aislamiento del fago y la manufactura del producto puede demandar semanas o meses.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fagos *in vivo* son complicadas y en gran parte desconocidas (56, 57). Para que los fagos sean efectivos deben llegar al sitio de infección en concentraciones suficientes e infectar la mayor cantidad posible de bacterias objetivo, sin causar daño al paciente. Por el contrario, la eliminación de fagos del sitio de infección es un factor importante para terminar la acción lítica.

Las propiedades PK del fago son únicas debido a su tamaño relativamente grande, aproximadamente 100 veces más grande que las moléculas de antibióticos y 10 veces más que los anticuerpos. Además, los fagos cuentan con varias proteínas diferentes, que pueden activar al sistema inmune y favorecer su eliminación por el sistema reticuloendotelial y también la neutralización a través de anticuerpos antifagos (58).

La eficacia de los fagos para penetrar en cuerpos humanos o animales depende en gran medida de la vía de administración. La vía oral, por ejemplo, transporta eficazmente los fagos al tracto gastrointestinal, con un paso competente a través del estómago. La concentración que se alcanza en los sectores distales del tracto digestivo depende de la velocidad del tránsito intestinal. Así, en un estudio, los recuentos de fagos fecales alcanzaron un máximo de $3,0 \times 10^4$ UFP/g (unidad formadora de placas por gramo) después del consumo oral de $1,5 \times 10^7$ UFP en agua mineral tres veces al día (59). Sin embargo, los pacientes tratados por vía oral con fagos para el cólera agudo a una dosis de 10^{13} UFP/g tenían concentraciones fecales apenas inferiores, de $>10^{11}$ UFP/g en material fecal (60). Sin embargo, la absorción de los fagos en la sangre fue muy inferior, alcanzando solo 10^2

UFP/mL en sangre periférica minutos después de la administración (60).

Los fagos pueden penetrar fácilmente en la mayoría de los órganos, aunque se acumulan en el bazo y el hígado (18).

En modelos murinos, los fagos administrados por vía endovenosa se distribuyen en los órganos, penetrando incluso en los alvéolos pulmonares (61). Luego de un único bolo intravenoso de 1 ml de 10^{10} UFP/ml, se constató una vida media de 2,3 y 9 h en el plasma y en los tejidos (bazo, riñón, hígado y pulmón) de ratas, respectivamente (62). No obstante, la infusión continua de 0,1 ml/h durante 24 h de la misma mezcla de fagos y el mismo título dio como resultado que el plasma aumentara progresivamente la concentración, alcanzando una meseta de 10^7 UFP/ml después de 6 h, que es comparable con la concentración alcanzada después de la inyección en bolo (62).

En humanos, después de una dosis de $8,5 \times 10^7$ UFP en 4 ml de fagos diluidos en solución de Ringer lactato, administrada a través de un catéter periférico, los niveles de fagos fueron detectables después de 5 minutos en muestras de sangre, pero fueron indetectables después de 50 minutos (63). Este rápido aclaramiento de los fagos por vía endovenosa condujo a una **mayor utilización de la vía tópica o local de administración** y a la búsqueda de adyuvantes o de modificaciones genéticas que prolonguen su biodisponibilidad.

Son escasos los estudios que examinan las propiedades farmacodinámicas de los fagos, definiendo sinergia, aditividad, indiferencia, antagonismo e interacción con el sistema inmunitario del huésped.

Todavía no está claro si la dosis inicial de fagos o la replicación de fagos influye más en los resultados, así como cuál es el umbral suficiente de bacterias objetivo para permitir que la replicación de fagos supere a la replicación bacteriana (47). Es probable que la eficacia de la fagoterapia aumente a medida que empeora la infección, ya que al incrementarse el número de bacterias se facilita que los fagos se encuentren con sus huéspedes bacterianos. De todos modos, pueden surgir resultados ineficientes debido a la tendencia de los fagos a unirse a los desechos bacterianos (64).

La mayoría de los estudios de prueba de concepto de las aplicaciones terapéuticas de fagos utilizan títulos muy

altos de fagos para lograr la eficacia. Es poco probable que esas dosis se utilicen en humanos. Sin embargo, dada la **baja toxicidad de los fagos**, la fagoterapia debería tener éxito siempre que los fagos lleguen al sitio de la infección en cantidades suficientes y puedan replicarse dentro de las bacterias diana (47).

Se especula que pueden surgir reacciones adversas debido a la lisis bacteriana por parte de los fagos y/o interacciones directas entre el sistema inmunitario del huésped del mamífero y el fago y/o las toxinas bacterianas residuales en los productos de fagos (65). La liberación rápida inducida por fagos de los componentes de la pared celular bacteriana puede tener efectos adversos inmediatos para el paciente. Los estudios en animales han encontrado que la liberación de endotoxinas inducida por fagos es significativamente menor en los fagos lisogénicos en comparación con los fagos líticos, lo que conduce a una disminución de las citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α e Interleuquina 6 (IL-6). Sin embargo, la cantidad de endotoxina liberada durante la acción de los antibióticos, especialmente los β -lactámicos, también es clínicamente importante. De hecho, Dufour *et al.* (18) encontraron que los niveles de endotoxinas liberadas por lisis bacteriana mediada por fagos eran similares a los de los antibióticos β -lactámicos *in vitro* (66).

Activación del sistema inmune

Las interacciones directas entre los fagos y el sistema inmunitario del huésped pueden inducir cascadas de señalización que pueden dar lugar a citocinas elevadas, aumento de la infiltración de células inmunitarias, aumento de la fagocitosis y activación de la inmunidad adaptativa (respuesta de células T y producción de anticuerpos por parte de las células B).

Si bien la activación del sistema inmune del huésped como consecuencia de la fagoterapia no parece ser perjudicial para los seres humanos, existen algunas evidencias que podrían dar cuenta de ciertos efectos indeseables asociados a determinadas cepas de fagos. El tratamiento de ratones con colitis murina con fagoterapia condujo a la expansión de las células inmunitarias en el intestino y aumentó la producción de interferón- γ , lo que empeoró la colitis murina (67). Por su parte, en un modelo *in vitro* de células epiteliales de pulmón humano aumentó la producción de IL-6 y factor de necrosis tumoral α en respuesta a la exposición a ciertos fagos de *Pseudomonas* (68). De manera similar, algunos fagos

estafilocócicos y pseudomonales inducen citocinas proinflamatorias, como IL-6 e Interleuquina 1 β (IL-1 β), en células dendríticas murinas, mientras que otros fagos estafilocócicos no provocaron la expresión de citoquinas de células dendríticas humanas (68, 69).

Por otra parte, se encontró que la sangre humana de los receptores de fagoterapia contiene anticuerpos antifagos IgG, IgM e IgA *in vitro*. Ciertas proteínas estructurales de los fagos pueden provocar respuestas humorales débiles después de una exposición prolongada a los fagos, lo que puede conducir a la **neutralización de los fagos por parte de anticuerpos** (70, 71). Sin embargo, se han recuperado anticuerpos antifagos de pacientes que recibieron terapia con fagos así como de aquellos que no lo han hecho, presumiblemente debido al contacto natural con los fagos durante las infecciones con bacterias asociadas (18, 58). Un ensayo de seguridad en humanos en el que se utilizaron fagos por vía oral durante dos días consecutivos no encontró anticuerpos antifágicos en sangre (59). Aunque en modelos animales el consumo oral continuo de fagos indujo anticuerpos antifágicos débiles tipo IgG después de 36 días e IgA después de 79 días (70). Estos hallazgos sugieren que la activación inmune sucede luego de varias administraciones de fagoterapia prolongadas en el tiempo.

Ocasionalmente, los anticuerpos antifágicos pueden conducir a la activación del sistema del complemento (72). Sin embargo, **no se encontró correlación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes antifagos y el resultado de la terapia con fagos** (73). Más estudios son necesarios para esclarecer el rol de la activación del sistema inmune en la fagoterapia.

Resistencia a fagos

Una limitación obvia de la terapia con fagos es la evidencia de que las bacterias fácilmente desarrollarán resistencia a la infección por fagos (74, 75). Existen múltiples mecanismos de resistencia, uno de los más importantes es la regulación a la baja de la expresión de los receptores de membrana que los fagos utilizan para unirse irreversiblemente a la bacteria, frustrando de ese modo el ingreso de los fagos (74).

Otros mecanismos incluyen mutaciones cromosómicas espontáneas, producción de enzimas que modifican la restricción de ADN y la inmunidad adaptativa CRISPR-Cas (75). Sin embargo, es probable que las poblaciones bacterianas objetivo experimenten grandes oscilaciones cí-

licas (dinámica depredador-presa) en el tamaño de la población antes de que domine la resistencia (76).

En 12 estudios clínicos de terapia con fagos, siete casos confirmaron la aparición de resistencia a los fagos durante el tratamiento (77). Por ejemplo, los aislados de *Acinetobacter baumannii* de hemocultivos mostraron resistencia a los ocho fagos utilizados después de tan solo una semana de tratamiento (45). De manera similar, se desarrolló resistencia durante el tratamiento tópico, pero después de una dosificación casi continua durante tres meses (78). Nuevamente, el **tiempo de exposición a los fagos** es un factor decisivo, en este caso para la emergencia de resistencia bacteriana a los fagos. También es probable que influya la vía de administración, siendo más lenta la emergencia de resistencia cuando los fagos son administrados en forma local y más rápida cuando lo son por vía sistémica.

A pesar de la casi certeza de que surgirá la resistencia a los fagos, ocurren múltiples escenarios en los que la resistencia a los fagos no impide un resultado terapéutico positivo (45, 77). El sistema inmunológico del paciente puede potencialmente erradicar mutantes bacterianos resistentes emergentes (79). Por otra parte, el mantenimiento de los sistemas de defensa antivirales de las bacterias tiene un costo, como la modificación de la restricción del ADN y las enzimas CRISPR-Cas, lo que puede conducir a una **atenuación de la virulencia bacteriana o promover la sensibilidad colateral a los antibióticos**, como se verá en la sección siguiente (18).

Si surge resistencia al tratamiento con fagos, la administración de nuevos fagos con diferentes sitios de unión puede ser una estrategia terapéutica que mejore la eficacia (80). También, como se mencionó previamente, se puede modificar genéticamente al fago para superar los mecanismos de resistencia bacteriana.

Adyuvantes de fagos y fagos como adyuvantes de los antibióticos

Un enfoque que ha recibido poca exploración es el uso de adyuvantes de fagos, también conocidos como "potenciadores de fagos" y "rompedores de resistencia". Estos adyuvantes son compuestos activos con poco o ningún efecto sobre el crecimiento bacteriano en forma aislada y que administrados con fagos actúan mejorando la actividad de los fagos o bloqueando su resistencia. Alcoholes de azúcar, como el xilitol, el sorbitol y el eritritol, pueden funcionar como adyuvantes inhibiendo el crecimiento

bacteriano, al difundirse en la biopelícula y acumularse como un fosfato de alcohol de azúcar no metabolizable y tóxico para las bacterias (81).

Por su parte, la combinación con ciertos antimicrobianos sinérgicos puede también funcionar como adyuvante. Por ejemplo, una concentración subinhibitoria de cefalosporina aumentó siete veces la producción de partículas de fago en una célula de *E. coli* (82). En un estudio, las células de *Burkholderia cepacia* infectadas con fagos produjeron recuentos de fagos más altos, en presencia de concentraciones subinhibitorias de meropenem, ciprofloxacina y tetraciclina (83).

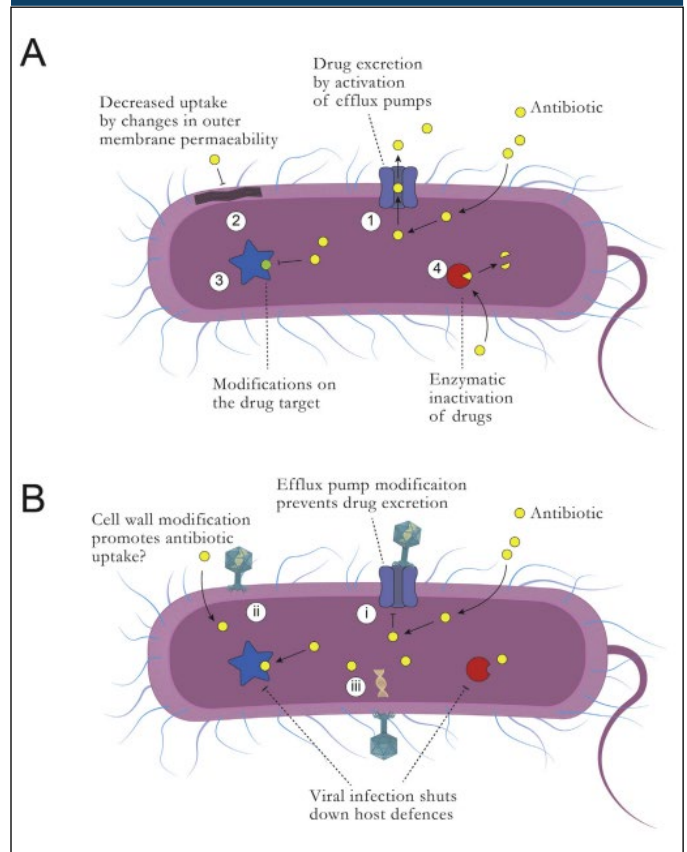
La concentración subinhibitoria de tetraciclina en particular provoca la agrupación de las bacterias, lo que favorece la actividad de los fagos al minimizar el desplazamiento lateral de los mismos entre las células contiguas y mejorar el contacto con sus receptores en las células no infectadas (83).

Es importante destacar que **la producción elevada de fagos no se altera cuando las células bacterianas se vuelven resistentes a los antibióticos**, incluso cuando esto ocurre bajo la terapia fágica (83).

En un modelo de endocarditis murina, la combinación de fagos con concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacina o meropenem logró inhibir el rebrote de mutantes resistentes a los fagos y, por lo tanto, mejorar el resultado de la terapia con fagos (62).

Por otra parte, **los fagos también pueden tener actividad, adyuvante, facilitadora o incluso “sensibilizadora” para los antibióticos**, a través por ejemplo de la unión a receptores específicos de las bombas de eflujo, como el receptor TolC o sus homólogos (ver Figura 3). Uno de los reportes más interesantes es el de Chan BK y colaboradores que utilizaron el fago lítico OMK01 que infecta a *Pseudomonas aeruginosa* multidrogoresistente, a través de la unión a la porina M de la membrana externa, que es una parte esencial de la bomba de eflujo. Al unirse a su receptor, el fago compromete el funcionamiento de la bomba. Pero más interesante es lo que sucede cuando *P. aeruginosa* activa sus mecanismos de resistencia contra el fago. En ese momento se inducen mutaciones en el gen que codifica la porina M, las que impiden la infección del fago volviéndolo ineficaz, pero se **restaura la sensibilidad a diversos antibióticos**, incluso a ciprofloxacina, al cambiar por completo la conformación de la bomba de eflujo (84).

Figura 3. Los fagos como posibles adyuvantes de los antibióticos



Tomado de Luong T, et al. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? Clin Ther. 2020 Sep;42(9):1659-1680. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32883528.

<https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2820%2930348-9/fulltext#bib12> (18)

Referencia (A) Hay 4 mecanismos principales de resistencia a los antibióticos: (1) excreción por activación de bombas de eflujo, (2) disminución de la captación por cambios en la permeabilidad de la membrana externa, (3) modificaciones en el objetivo del fármaco y (4) inactivación enzimática de la droga (B) Los fagos pueden potenciar los antibióticos al alterar las actividades fisiológicas exhibidas por las bacterias sensibles y resistentes a los fagos mediante (1) bloqueo directo o mutación del mecanismo de salida del fármaco, (2) aumento de la captación del fármaco a través de mutaciones en la pared celular (no probado) y (3) inhibición de elementos de resistencia a antibióticos.

Otra de las publicaciones que dan cuenta de la adyuvancia de los fagos es la de Chatterjee A y colaboradores, que utilizaron 19 fagos con tropismo contra *E. faecalis*. Estos fagos utilizan el receptor Epa para infectar a la bacteria. Epa es un heteroglicano expuesto en la pared celular del *Enterococco*. Ellos observaron, tanto en cultivo como en un modelo de colonización intestinal en ratones, que la

presión selectiva de los fagos favorece la mutación de los genes que codifican al receptor Epa y de esa forma el fago pierde infectividad, pero *Enterococcus* aumenta la sensibilidad a los antibióticos (85).

La identificación de **compensaciones evolutivas** es una estrategia emergente para combatir la resistencia a los antibióticos, como la prescripción de combinaciones de antibióticos en los que la evolución de la resistencia a un antibiótico induce la susceptibilidad al segundo. Lo mismo también se puede observar en combinaciones de antibióticos y fagos.

El tratamiento de biopelículas con fagos tuvo resultados prometedores en diversos estudios experimentales y de casos. La acción única que ejercen los fagos sobre las bacterias ofrece el potencial para que los dos agentes, antibióticos y fagos, actúen sinérgicamente; su eficacia total es mucho mayor que cada acción individual. La mayoría de los antibióticos por sí solos fueron ineficaces para modificar las bajas concentraciones de *S. aureus* en biopelículas *in vitro*. Sin embargo, la adición de fagos condujo a mejoras sustanciales en la eficacia (86). El uso de fagos con rifampicina también resultó efectivo para reducir el crecimiento de cepas resistentes durante el tratamiento *in vitro* (86). Por lo tanto, combinar la terapia con fagos con antibióticos tradicionales podría **ayudar a controlar mejor las biopelículas bacterianas resistentes a los antibióticos**. En algunos casos, aunque no se observa sinergia en la actividad antimicrobiana, el uso combinado de fagos y antibióticos **reduce significativamente o incluso previene el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos y fagos** (86).

Sin embargo, **puede ocurrir antagonismo** por el cual la acción molecular de los fagos interfiere de alguna manera con la acción de los antibióticos (83, 87). Las quinolonas pueden ser sinérgicas, con fagos contra *P. aeruginosa* en un estudio, siendo antagónicos en otro (84, 87).

Las altas concentraciones de antibióticos también pueden causar una reducción en la propagación de fagos (86). Este hallazgo es particularmente evidente cuando se utilizan antibióticos que se dirigen a la síntesis de proteínas celulares (88).

En resumen, la fagoterapia y la combinación de fagos y antibióticos puede mejorar o prolongar la vida útil de los antibióticos disponibles y mejorar su eficacia por acción sinérgica. Urge, entonces, la necesidad de desarrollar

más estudios con evaluación de la farmacocinética y farmacodinamia que permitan esclarecer los escenarios de sinergia y antagonismo y establecer con más precisión los regímenes de codosificación efectivos del antibiótico y de los fagos.

Productos de fagos

En el contexto de la fagoterapia, debemos conocer además la utilización de productos básicos de fagos, como las **endolisinas**, también conocidas como **“enzibióticos”**, como actores potenciales con fines terapéuticos. Las endolisinas son enzimas que el fago produce para lisar a la bacteria. Las hollinas, por ejemplo, rompen la pared celular bacteriana y liberan la progenie del fago al medio ambiente al final del ciclo de vida del fago (89, 90). Dado que las endolisinas atacan y degradan específicamente el peptidoglicano, hay mucho interés en su aprovechamiento como agentes antibacterianos. Tienen dos dominios de acción, el de unión al peptidoglicano y el catalítico, que produce la hidrólisis del peptidoglicano. Las endolisinas, en general, son **específicas de un género o familia bacteriana**. Además, debido a la estructura de la pared celular, las bacterias Gram-positivas son generalmente susceptibles a las endolisinas administradas externamente, mientras que en las bacterias Gram-negativas, la membrana externa impide la entrada de la endolisina al espacio periplásmico (90).

Las endolisinas tienen numerosas características beneficiosas:

1. Son muy específicas contra género y especie bacteriana.
2. No dañan células humanas ni la microbiota del huésped.
3. Son muy efectivas frente a bacterias que producen biofilm.
4. El desarrollo de mutantes bacterianos resistentes es más difícil que con los bacteriófagos
5. Pueden ser sinérgicas con los antibióticos.
6. Por medio de ingeniería química es posible modificar las endolisinas para cambiar el sitio de unión, o el de catálisis o para aumentar su espectro, etc.

Respecto a sus desventajas destacan:

1. Por su elevada especificidad, es necesario conocer acabadamente la bacteria causante de la infección antes de su administración; **no pueden usarse empíricamente.**
2. Los bacilos Gram negativos son relativamente impermeables a las endolisinas, por lo que es necesario algún agente químico o físico para lograr su ingreso. Se ha postulado que antibióticos, como el colistin por su acción sobre la pared celular, podrían ser una opción.
3. A diferencia de los bacteriófagos, no se autoreplican.

Situación regulatoria

Una de las principales dificultades en la implementación de la fagoterapia es la ausencia de un apropiado marco legal y regulatorio para el empleo de los fagos (91). Los países occidentales que reintrodujeron la fagoterapia en las últimas décadas abordaron el problema de diverso modo, siendo el primer escollo la forma en que definen o catalogan a los fagos (19). En la Unión Europea y Estados Unidos se clasificaron como **productos medicinales o drogas**. Como consecuencia, se impuso una gran cantidad de requisitos y procedimientos costosos y lentos para la fabricación y la obtención de la autorización de comercialización por parte de la autoridad regulatoria. Este enfoque que asemeja los fagos a otro tipo de moléculas no es compatible con la producción de fagos sostenibles (no empíricos) o personalizados, en el que los fagos deben seleccionarse y producirse *ad hoc* (54).

Son diversas las razones que inciden en las dificultades regulatorias, entre ellas:

1. Las limitaciones para la propiedad intelectual de entidades naturales como genes o fagos.
2. La especificidad de los fagos y la emergencia de resistencia bacteriana, lo que limita el uso empírico de cócteles fijos de fagos y requiere en diversos casos de un abordaje personalizado con readaptaciones para hacer frente a la resistencia.
3. Por lo anterior, la industria farmacéutica no se ha mostrado interesada en estos desarrollos.
4. Es necesario un financiamiento acorde para poder desarrollar los laboratorios, las bibliotecas de fagos, la ingeniería genética necesaria para adaptar los fagos y los recursos para llevar adelante estudios clínicos de alta calidad metodológica.

En este contexto, cada país debe resolver bajo qué marco regulatorio encuadra a los fagos. En algunos países, apelando al artículo 37 de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013), algunos pacientes en los que el estándar de cuidado ha fallado o ante una “necesidad médica insatisfecha” pueden recibir fagoterapia luego de una gestión específica frente a la autoridad regulatoria. En Bélgica, a partir de 2018, la fagoterapia comenzó a administrarse bajo un marco regulatorio de preparados magistrales, en el que si el médico tratante considera que el paciente puede beneficiarse de la fagoterapia se le puede prescribir un preparado magistral de fagos, personalizado para ese caso (19). Francia adoptó un marco regulatorio semejante (92). En Estados Unidos, la FDA aprobó diversos ensayos clínicos randomizados y controlados con fagos y también autorizó el uso de fagoterapia para pacientes severamente enfermos en los que el estándar de cuidado había fallado, bajo un acceso expandido a Nuevas Drogas en Investigación (eIND) (45).

Datos clínicos

Existen más de 10.000 publicaciones de investigaciones preclínicas y clínicas con bacteriófagos (27, 45, 53, 89, 93). Dadas la naturaleza de los fagos y las dificultades regulatorias ya señaladas, son pocos los ensayos clínicos randomizados y controlados desarrollados y la mayoría de las publicaciones son estudios experimentales y reportes de casos en los que se usó la fagoterapia bajo aprobaciones de emergencia para uso compasional. Esto dio lugar a una enorme heterogeneidad de datos no solo de los fagos utilizados, las vías de administración y dosis, sino también respecto a los criterios de evaluación clínica.

Sin embargo, en la última década se hizo un gran esfuerzo para estandarizar la producción científica en torno a la fagoterapia. El interés por los bacteriófagos y por mejorar la calidad de los datos se ve reflejado en los 80 estudios registrados en ClinicalTrials.gov al momento de escribir esta revisión (94). Estos estudios están en distintas fases de desarrollo y orientados mayormente a infecciones difíciles de tratar, como infecciones relacionadas con implantes, pie diabético, fibrosis quística e infecciones gastrointestinales, entre otras.

La revisión más grande de datos clínicos es la publicada recientemente en *The Lancet* por el grupo de trabajo en bacteriófagos de Bélgica, integrado por profesionales del Hospital Reina Astrid de Bruselas y de Leuven (95). Ellos hicieron una revisión bibliográfica para evaluar seguridad y eficacia de la fagoterapia en infecciones difíciles de tratar con o sin resistencia antimicrobiana, en las cuales el estándar de cuidado, incluyendo tratamiento antibacteriano y eventualmente quirúrgico, falló. La intervención fue la aplicación de fagos a través de diferentes vías de administración. El comparador fue el estándar de cuidado o el placebo, y los principales *outcomes* fueron la **seguridad**, incluyendo la tolerabilidad, eventos adversos a corto y largo plazo, anomalías en el laboratorio y la **eficacia** de la fagoterapia, que se evaluó según mejoría clínica, mejoría de la calidad de vida, reducción de la carga bacteriana y reducción en la masa de biofilm.

Incluyeron textos en inglés publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 22 octubre de 2020, con una actualización posterior hasta agosto 2021, de estudios randomizados y controlados, estudios observacionales, series de casos y reportes de casos publicados en Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane y ClinicalTrials.gov.

Los autores encontraron 10.785 publicaciones, de las que solo 59 fueron retenidas después de aplicar los estrictos criterios de selección, lo que implicó un total de 2241 pacientes tratados con fagoterapia. Se incluyeron infecciones pulmonares, urológicas, musculoesqueléticas, endovasculares, dermatológicas, intraabdominales, oftalmológicas, otorrinolaringológicas e incluso pacientes con infecciones agudas internados en terapia intensiva. La Tabla 1 resume los principales resultados presentados por órganos o sistemas.

Se sumaron además 1510 pacientes incluidos en las últimas dos décadas en cuatro registros de pacientes con infecciones difíciles de tratar que recibieron fagoterapia (96). En estos pacientes, la mejoría clínica se alcanzó en el 80% de los casos y la erradicación bacteriana en el 23%. También se incorporaron los reportes de seguridad de 173 voluntarios sanos enrolados en estudios controlados contra placebo. Todos recibieron una monodosis de fagos orales. 12 de 178 pacientes (12%) reportaron eventos adversos leves como malestar gastrointestinal, náuseas, dispepsia, dolor de muelas y dolor de oídos.

La duración total del tratamiento fue tan heterogénea como los estudios, siendo de 20 minutos a cuatro años con una media de cuatro meses. Solo 34 de 59 estudios reportaron la realización de un fagograma para establecer la sensibilidad de los aislamientos bacterianos a los fagos disponibles.

Respecto a la seguridad, los eventos adversos fueron reportados en 7% de los pacientes tratados con fagos y en 15% del grupo control. Estos efectos fueron generalmente leves y resolvieron luego de que la fagoterapia fue finalizada. En pacientes con sepsis, la mortalidad fue alta en relación con la severidad de la enfermedad y no estuvo relacionada con la fagoterapia. **La baja tasa de efectos adversos puede explicarse por la alta especificidad de los fagos por sus bacterias huéspedes, sin dañar la flora comensal y más probablemente las células eucariotas.**

En relación a la eficacia, **la mejoría clínica fue alcanzada en el 79% de los pacientes y la erradicación bacteriana en el 87% de los pacientes** (95). Estos resultados están en línea con diversas revisiones, entre ellas la de El Haddad L. *et al.* publicada en 2019, que encontró una eficacia del 87% y seguridad del 67% en estudios revisados (77).

A pesar de estos resultados promisorios, los datos deben interpretarse con precaución por diversas razones. Primero, existe una marcada heterogeneidad entre los estudios, lo que dificulta la extracción de conclusiones. Por ejemplo, la amplia variabilidad de patologías con un rango de enfermedad que va desde formas leves a moderadas y otras que amenazan la vida, causadas por un diverso espectro de patógenos, el tipo de tratamiento personalizado versus cócteles fijos, las diferentes vías de administración intravenosa, oral, local, combinada y además el hecho de que en numerosas estudios no hay información precisa acerca de la formulación de fagos utilizada o de la concentración de los mismos en las soluciones. Segundo, el 58% de los pacientes recibió antibióticos de amplio espectro en forma concomitante, lo que probablemente influya en la eficacia de la fagoterapia, tanto por una acción positiva de sinergia como negativa, ya que los fagos necesitan una mínima concentración de bacterias en el sitio de infección y esta concentración puede verse reducida por la antibioticoterapia (97). Tercero, en la mayoría de los reportes los criterios para medir eficacia estuvieron pobremente definidos y el período de seguimiento fue corto, con una media de duración de cuatro meses.

Tabla 1. Síntesis de resultados clínicos relevantes de la revisión

Tipo de Infección	N° de estudios	N° de pacientes	Microorganismos involucrados	Vías de administración	Uso de antibióticos concomitantes	Efectos adversos	Eficacia clínica	Tasa de erradicación bacteriana
Pulmonar (&)	11	16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5), <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (3), <i>Acinetobacter baumannii</i> (2), <i>Mycobacterium abscessus</i> (2). Otros	NB (7); EV (4), O + EV (1), NB + EV (4)	11/11 (100%)	Tormenta de citoquinas (1)	10 /11 (91%)	8/9 (89%)
Urológica (+)	7	7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (5), Polimicrobiana (1)	IV (2); O+R (1) IV+O (1); R (1); IV+R (1); O+R+IV (1)	6/7 (85%)	NO	7/7 (100%)	6/7 (85%)
Musculo-esqueléticas (*)	10	23	<i>Staphylococcus aureus</i> (10), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2), polimicrobianas (11)	L (17); IA (2); EV (2); IA+EV (2)	8/23 (34%)	Aumento transitorio de transaminasas (1)	23/23 (100%)	4/4 (100%)
Endovasculares (#)	3	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1), <i>Staphylococcus aureus</i> (2)	L (2); EV (1)	3/3 (100%)	Nauseas (1)	3/3 (100%)	1/1
Dermatológicas (\$)	10	224	<i>Staphylococcus aureus</i> (7), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (10), Polimicrobianas (164)	L (222); O+L (1); EV (1)	106/224 (47%)	Breve período de hipotensión arterial (1)	90% de quemaduras infectadas, 68% úlceras venosas crónicas, 100% de heridas irradiadas	96%
Intraabdominal (¶)	1	1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	EV+IP	Sí	No	Sí	Sí
Oftalmológica (++)	1	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	EV+L	No	No	Sí	Sí
Otorrinolaringológica (**)	3	34	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (24); <i>Staphylococcus aureus</i> (9); polimicrobiana (1)	L (24); L+O (1); IN (9)	No	Síntomas leves: epistaxis, dolor local. Reducción de la agudeza visual	95%	Sí en los casos evaluados
Sepsis (∞)	4	109	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , entre otros	O (94); EV (14); EV+L (1)	85/109 (78%)	No	90/109 (83%)	información insuficiente

Referencias: (&) infecciones pulmonares en pacientes con Fibrosis quística, trasplante pulmonar, EPOC severo, bronquiectasias infectadas, Neumonías bacterianas en pacientes con COVID crítico; (+) infecciones urinarias refractarias en pacientes con stents ureterales, epididimitis, prostatitis crónica, infección urinaria recurrente en transplantados renales; (*) osteomielitis en pie diabético, infecciones periprotésicas y asociadas a material de osteosíntesis, osteomielitis crónica; (#) infecciones asociadas a prótesis endovasculares; (\$) infecciones asociadas a quemaduras; úlceras y heridas crónicas; (¶) pseudoquiste pancreático infectado; (++) queratitis recidivante; (**) rinosinusitis crónica; otitis media crónica; (∞) sepsis severa. NB: nebulizado; EV endovenoso; O oral; R intrarrectal; IV intravesical; L local, IA intraarticular, IP intraperitoneal, IN intranasal

Por último, solo en 34 de 59 estudios se efectuó un fagograma antes del inicio de la fagoterapia, y es conocido que la falta de sensibilidad de los fagos es una de las principales causas de fallo terapéutico. En adición, la presencia de anticuerpos antifágicos, considerados un factor limitante a la eficacia de la fagoterapia, no siempre fueron mensurados ni buscados (58).

Basados en estos hallazgos, los autores concluyen que son necesarios grandes estudios cualitativos para proveer más información acerca de la seguridad y eficacia de la fagoterapia en el tratamiento de las infecciones difíciles de tratar. Los autores sostienen además la necesidad de un marco regulatorio pragmático para un abordaje personalizado de la fagoterapia.

En este punto es oportuno comentar, además, el estudio publicado recientemente en febrero de 2023, en la prestigiosa revista *Clinical Infectious Diseases* por el grupo de trabajo de la Universidad de Maryland, EE. UU., encabezado por James B. Dougt, que relata la experiencia obtenida con el tratamiento adyuvante con bacteriófagos en 10 pacientes con infecciones protésicas recalcitrantes de rodilla o cadera (98). Los 10 pacientes habían fracasado con las terapias quirúrgicas y antibióticas convencionales utilizadas previamente, por lo que solo eran candidatos a artrodesis o amputación. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugías de desbridamiento y en 4 de ellos se realizó un recambio protésico en dos tiempos, aunque los autores detallan que los focos profundos de infección no pudieron ser removidos. El tratamiento consistió en fagos personalizados, con actividad sobre bacterias planctónicas, como las que albergan las biopelículas y seleccionados según el fagograma. Los microorganismos involucrados fueron *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en la mitad de los pacientes, seguido por *Staphylococcus lugdunensis* en dos casos, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. Todos los pacientes recibieron bacteriófagos intraarticulares al final de la cirugía, excepto uno que lo recibió por artroscopía seis semanas después del tratamiento quirúrgico. Además, se administraron fagos intraarticulares en forma diaria por uno a cuatro días a través de un catéter de Hickman colocado en la articulación y, en algunos casos, terapia fágica intravenosa diaria por cinco días. Los 10 pacientes recibieron tratamiento antibiótico endovenoso estándar durante seis semanas, seguido de tratamiento supresivo en los pacientes que se sometieron a desbridamiento con retención del implante, excepto un paciente que no toleró los antibióticos.

La terapia fágica fue bien tolerada en todos los casos, cinco de ellos presentaron una elevación transitoria y reversible de transaminasas. Ningún paciente tuvo recurrencia de su infección protésica durante el período de seguimiento, que fue en promedio de 13 meses. El éxito observado con la fagoterapia en esta investigación llevó a los autores a sugerir que de confirmarse estos resultados en futuros estudios, se podría modificar el paradigma de tratamiento de las infecciones periprotésicas de carácter crónico, hacia un manejo más conservador y con menor morbimortalidad (98).

La experiencia de San Diego (99)

El caso del primer paciente tratado con fagoterapia en EE. UU. ocurrió en 2017. Se trata de un médico psiquiatra de San Diego que padeció un episodio de pancreatitis necrotizante grave con desarrollo de un pseudoquistes infectado con *A. baumannii* extremadamente resistente (45). El paciente se encontraba críticamente enfermo y con diseminación sistémica de la infección. Recibió el tratamiento médico y quirúrgico estándar por cuatro meses, con empeoramiento progresivo, luego de lo cual accedió a fagoterapia a través de una aprobación de emergencia para uso compasional. En ese momento recibió antibióticos más bacteriófagos aplicados por vía endovenosa por dos semanas y bacteriófagos locales administrados a través de un catéter percutáneo abocado al pseudoquistes, por 18 semanas. El paciente evolucionó favorablemente, alcanzando la cura clínica y la recuperación *ad integrum* (45).

A partir de entonces se creó el Centro de Aplicaciones y Terapéutica de Fagos Innovadores (IPATH) en la Universidad de California en junio de 2018. Desde esa fecha hasta julio de 2020 el Centro recibió 785 consultas de pacientes interesados en la fagoterapia, 68% de EE. UU. y el resto de otros países (99). La mayoría de ellos fueron excluidos por padecer enfermedades no infecciosas o virales o por faltar detalles de la historia clínica, varios también fueron excluidos por no enviar la muestra microbiológica, y por último por no encontrar el fago lítico apropiado. Finalmente, 17 pacientes fueron sometidos a fagoterapia, de los cuales 10 ya finalizaron el seguimiento. De estos 10 pacientes, todos con infecciones refractarias al tratamiento estándar, 8 eran por bacilos Gram negativos multiresistentes *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *E coli* y 2 por *S. aureus*. Las patologías fueron absceso intraabdominal, infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística o trasplante pulmonar, osteomielitis e infecciones asociadas a

implantes osteoarticulares, infección urinaria recurrente, bacteriemia recurrente a partir de un dispositivo endovascular aórtico y una infección asociada a un dispositivo de drenaje ventricular. Todos fueron tratados con antibióticos sistémicos asociados a los fagos. Para la aprobación de emergencia, la autoridad regulatoria de EE. UU. requiere la secuenciación genética de los fagos que demuestre la ausencia de genes que codifican plásmidos que confieren resistencia antimicrobiana, o que codifiquen lisogenia, y el máximo recuento de endotoxina aceptado para cada dosis es de 5 EU/kg de peso/hora de administración (unidades de endotoxinas por kilogramo de peso y por hora de administración). **Siete de nueve pacientes tuvieron una evolución favorable a la mejoría clínica**, dos fallaron y en un caso los resultados no fueron interpretables.

La terapia fue **segura y bien tolerada**, solo uno de 10 pacientes presentó una reacción asociada a la infusión de un nuevo cóctel de fagos. El paciente tuvo un cuadro transitorio de fiebre, sibilancias y disnea después de dos dosis consecutivas y resolvió con paracetamol, difenhidramina y corticoides. Las sucesivas administraciones del cóctel de fagos, en dosis crecientes, no provocaron efectos adversos. Los autores atribuyeron ese episodio a la posibilidad de pirógenos asociados a los solventes utilizados para la dilución (99).

La mitad de los pacientes fueron tratados inicialmente internados con monitoreo estricto de signos vitales y posteriormente fueron tratados en sus domicilios. Un paciente en plena pandemia por COVID-19 recibió todo el trata-

miento en su domicilio, con teleseguimiento. Ninguno de estos pacientes tuvo reacciones adversas.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con una combinación de varios fagos con diferentes receptores bacterianos para reducir el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana a los fagos; sin embargo, tres de 10 pacientes la desarrollaron. El problema se resolvió con la utilización de nuevos fagos.

En el primer caso tratado, correspondiente al pseudoquitte infectado por *A. baumannii*, los autores encontraron sinergia entre la fagoterapia y la minociclina, a pesar de que el aislamiento era resistente a minociclina (45).

Desde la creación de IPATH como el primer centro de Fagoterapia en EE. UU. otros sitios han desarrollado centros clínicos, como Baylor College of Medicine, Mayo Clinic y Johns Hopkins University.

Los autores concluyen que la fagoterapia es una herramienta que resultó exitosa y segura en la mayoría de los pacientes, pero más estudios clínicos son necesarios para esclarecer numerosos aspectos ignorados acerca de ella.

Síntesis de ventajas y desventajas de los bacteriófagos

En la Tabla 2 se presenta un resumen de las ventajas y desventajas de la fagoterapia.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los bacteriófagos	
Ventajas	Desventajas
<p>Altamente específicos de especie y de cepa bacteriana. Pueden autoamplificarse en el sitio de acción.</p> <p>Algunos pueden degradar el biofilm y actuar sobre bacterias planctónicas.</p> <p>No actúan sobre las células eucariotas, por lo que no alteran la microbiota.</p> <p>Pueden modificarse genéticamente para mejorar su actividad (aumentar la especificidad, la biodisponibilidad, mejorar la lisis bacteriana, etc.).</p> <p>Pueden coevolucionar con sus huéspedes bacterianos para adaptarse a la resistencia.</p> <p>Su actividad sobre una determinada bacteria es independiente de la resistencia antibiótica.</p>	<p>Debe conocerse el agente etiológico.</p> <p>La actividad in vitro no siempre correlaciona con la actividad in vivo.</p> <p>Las bacterias pueden generar resistencia frente al fago.</p> <p>El huésped humano puede desencadenar una respuesta inmune contra el fago.</p> <p>El proceso de purificación de los fagos no es simple. Farmacocinética y farmacodinámica complejas, no completamente esclarecidas.</p> <p>Pueden generar endotoxemia cuando la lisis bacteriana es extensa.</p>

Discusión

La emergencia de la RAM amenaza los extraordinarios beneficios para la salud obtenidos con el descubrimiento de los antibióticos. A medida que nos enfrentamos a esta crisis, la fagoterapia se presenta como una estrategia cada vez más promisoriosa en base a los éxitos clínicos reportados en diversos estudios. Bien sea como alternativa a los antibióticos, en combinación con ellos, como adyuvante, como herramienta sinérgica o incluso como una forma de preservar los antibióticos para el futuro, los bacteriófagos se erigen como la mejor solución a corto o mediano plazo.

Aunque la mayoría de los estudios desarrollados sugieren que los fagos son seguros y bien tolerados, la factibilidad de su empleo clínico en escenarios reales aún requiere una definición cuidadosa. Son numerosas las brechas de conocimiento que abarcan las vías de administración apropiadas, la selección de fagos, la frecuencia de administración, la dosis, la resistencia a los fagos, la respuesta inmunológica en el huésped humano y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fagos.

La escasez de ensayos clínicos bien controlados y los complejos marcos regulatorios promovieron la generación de datos sobre la base del uso compasional. Por otra parte, la mayoría de los datos clínicos incluyen el uso concomitante de antibióticos, lo que dificulta sacar conclusiones sólidas sobre la eficacia de los fagos.

Sin embargo, las recientes mejoras en ingeniería genética, en la purificación y en la formulación de fagos, han contribuido en gran medida a mejorar la eficacia y la aplicabilidad de la fagoterapia. Urge además el desarrollo concomitante de otras tecnologías necesarias para poner a punto la fagoterapia. Estas tecnologías incluyen (1) métodos y criterios de evaluación de fagos, rápidos y precisos, (2) estandarización de la fabricación de fagos, (3) constitución de bibliotecas de fagos, (4) pautas claras de estabilidad del producto de fagos durante el almacenamiento y el transporte y (5) criterios específicos de selección de candidatos a la fagoterapia, puntos críticos de evaluación y estandarización de esquemas de seguimiento.

Por último, para facilitar la implementación futura de la fagoterapia en la práctica clínica de rutina, es necesario abordar y resolver el tema regulatorio y promover la creación de grupos multidisciplinarios de trabajo compuestos

por científicos, microbiólogos, ingenieros en genómica, médicos y farmacéuticos. En Argentina, al momento actual, nunca se han empleado bacteriófagos en entornos clínicos para tratamiento de pacientes, sin embargo, numerosos investigadores están trabajando con fagos desde hace tiempo. Destaca la producción científica y las publicaciones de la Dra. Leticia Bentancor, quien está estudiando al bacteriófago que produce la Shiga, toxina del síndrome urémico hemolítico, su expresión en células eucariotas y eventuales factores que puedan inhibir la producción de la toxina (100-103).

Conclusión

La fagoterapia es una alternativa promisoriosa para el tratamiento de las infecciones difíciles de tratar y podría ser un componente clave en la batalla contra la RAM. Este tratamiento es considerado seguro a través de diferentes rutas de administración, con una baja incidencia de eventos adversos. Ensayos de alta calidad metodológica son urgentemente necesarios para mejorar nuestro conocimiento relativo a la eficacia clínica a largo plazo de este tratamiento.

Bibliografía

1. Fleming A. Sir Alexander Fleming—Nobel Lecture. Penicillin. (accessed on 18 Feb 2023). Available online: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>
2. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/lobal-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
3. OPS Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe - 22 Octubre 2021. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-emergencia-e-incremento-nuevas-combinaciones-carbapenemasas>
4. OMS Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos 1 de enero de 2016 <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
6. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016 Release. (accessed on 18 February 2023); Available online: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
7. Kwon JH, Powderly WG. The post-antibiotic era is here. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):471. doi: 10.1126/science.abl5997. PMID: 34326211. https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl5997?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. United Nations Draft Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance (16-16108 (E)). 2016 Release. (accessed on 17 December 2017); Available online: http://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ES-CAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf
9. Thiel K. Old dogma, new tricks—21st Century phage therapy. *Nat Biotechnol*. 2004 Jan;22(1):31-6. doi: 10.1038/nbt0104-31. PMID: 14704699. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704699/>
10. Skurnik M. Can Bacteriophages Replace Antibiotics? *Antibiotics* (Basel). 2022 Apr 26;11(5):575. doi: 10.3390/antibiotics11050575. PMID: 35625219; PMCID: PMC9137811. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9137811/>
11. Twort F.W. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet*. 1915;189:1241-1243. doi: 10.1016/S0140-6736(01)20383-3. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)20383-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)20383-3/fulltext)
12. Sejas Guzman CP. Fagoterapia: Tratamiento alternativo para el Control de las Infecciones Bacterianas en Pacientes Quemados. Volumen 31 - n° 2 2021 - Revista Argentina De Quemaduras. (acceso 18 Feb 2023). Disponible en: <http://raq.fundacionbenaim.org.ar/vol-32-oct-2021/RAQ-32-OCT-2021-FAGOTERAPIA.pdf>
13. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibioticoterapia?. *Rev Esp Quimioter*. 2018 Apr;31(2):101-104. Spanish. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29451376; PMCID: PMC6159377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/>
14. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):226-35. doi: 10.4161/viru.25991. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23973944; PMCID: PMC3916379. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916379/>
15. Abedon ST, García P, Mullany P, et al. Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future. *Front Microbiol*. 2017 Jun 15;8:981. doi: 10.3389/fmicb.2017.00981. PMID: 28663740; PMCID: PMC5471325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471325/>
16. George Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology. (accessed on 18 Feb 2023). Available online: <https://eliava-institute.org/?lang=en>
17. MicroGen National Manufacturer of Immunobiological Products in Russia. (accessed on 18 Feb 2023). Available online: <https://www.microgen.ru/en/company/>
18. Luong T, Salabarria AC, Roach DR. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? *Clin Ther*. 2020 Sep;42(9):1659-1680. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.014. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32883528. <https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918%2820%2930348-9/fulltext#bib12>
19. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, et al. The Magistral Phage. *Viruses*. 2018 Feb 6;10(2):64. doi:

- 10.3390/v10020064. PMID: 29415431; PMCID: PMC5850371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850371/>
20. Mushegian AR. Are There 10³¹ Virus Particles on Earth, or More, or Fewer? *J Bacteriol.* 2020 Apr 9;202(9):e00052-20. doi: 10.1128/JB.00052-20. PMID: 32071093; PMCID: PMC7148134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071093/>
 21. Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol.* 2007 Oct;5(10):801-12. doi: 10.1038/nrmicro1750. PMID: 17853907. <https://www.nature.com/articles/nrmicro1750>
 22. Ackermann HW, Prangishvili D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Arch Virol.* 2012 Oct;157(10):1843-9. doi: 10.1007/s00705-012-1383-y. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22752841. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1383-y>
 23. Roach DR, Donovan DM. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. *Bacteriophage.* 2015 Jun 23;5(3):e1062590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590002/>
 24. Howard-Varona C, Hargreaves KR, Abedon ST, Sullivan MB. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017 Jul;11(7):1511-1520. doi: 10.1038/ismej.2017.16. Epub 2017 Mar 14. PMID: 28291233; PMCID: PMC5520141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520141/>
 25. Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Aug 6;8(3):162-173. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547374/>
 26. Monteiro R, Pires DP, Costa AR, Azeredo J. Phage Therapy: Going Temperate? *Trends Microbiol.* 2019 Apr;27(4):368-378. doi: 10.1016/j.tim.2018.10.008. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30466900. [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(18\)30231-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X18302312%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(18)30231-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X18302312%3Fshowall%3Dtrue)
 27. Detrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med.* 2019 May;25(5):730-733. doi: 10.1038/s41591-019-0437-z. Epub 2019 May 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6557439/>
 28. Hargreaves KR, Clokie MR. *Clostridium difficile* phages: still difficult? *Front Microbiol.* 2014 Apr 28;5:184. doi: 10.3389/fmicb.2014.00184. PMID: 24808893; PMCID: PMC4009436. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4009436/>
 29. Wiggins BA, Alexander M. Minimum bacterial density for bacteriophage replication: implications for significance of bacteriophages in natural ecosystems. *Appl Environ Microbiol.* 1985 Jan;49(1):19-23. doi: 10.1128/aem.49.1.19-23.1985. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23833>
 30. Fillol-Salom A, Alsaadi A, Sousa JAM, et al. Bacteriophages benefit from generalized transduction. *PLoS Pathog.* 2019 Jul 5;15(7):e1007888. doi: 10.1371/journal.ppat.1007888. PMID: 31276485; PMCID: PMC6636781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636781/>
 31. Gupta R, Prasad Y. Efficacy of polyvalent bacteriophage P-27/HP to control multidrug resistant *Staphylococcus aureus* associated with human infections. *Curr Microbiol.* 2011 Jan;62(1):255-60. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20607539. DOI: 10.1007/s00284-010-9699-x
 32. Casey E., van Sinderen D. Mahony J. In vitro characteristics of phages to guide 'real life' phage therapy suitability. *Viruses.* 2018; 10: 163. <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/4/163>
 33. Hansen MF, Svenningsen SL, Røder HL, et al. Big Impact of the Tiny: Bacteriophage-Bacteria Interactions in Biofilms. *Trends Microbiol.* 2019 Sep;27(9):739-752. doi: 10.1016/j.tim.2019.04.006. Epub 2019 May 22. PMID: 31128928. [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(19\)30099-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X1930099X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(19)30099-X?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X1930099X%3Fshowall%3Dtrue)
 34. Lin H, Paff ML, Molineux IJ, Bull JJ. Antibiotic Therapy Using Phage Depolymerases: Robustness Across a Range of Conditions. *Viruses.* 2018 Nov 12;10(11):622. doi: 10.3390/v10110622. PMID: 30424521; PMCID: PMC6266388. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266388/>
 35. McNair K, Bailey BA, Edwards RA. PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages. *Bioinformatics.* 2012 Mar 1;28(5):614-8. doi: 10.1093/bioinformatics/bts014. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22238260; PMCID: PMC3289917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289917/>
 36. Edwards RA, McNair K, Faust K, Raes J, Dutilh BE. Computational approaches to predict bacteriophage-host relationships. *FEMS Microbiol Rev.*

- 2016 Mar;40(2):258-72. doi: 10.1093/femsre/fuv048. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26657537; PMCID: PMC5831537. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831537/>
37. McNair K, Aziz RK, Pusch GD, Overbeek R, Dutilh BE, Edwards R. Phage Genome Annotation Using the RAST Pipeline. *Methods Mol Biol.* 2018;1681:231-238. DOI: 10.1007/978-1-4939-7343-9_17. PMID: 29134599.
 38. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage.* 2011 Mar;1(2):111-114. doi: 10.4161/bact.1.2.14590. PMID: 22334867; PMCID: PMC3278648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278648/>
 39. Philipson C.W., Voegtly L.J., Lueder M.R. et al. Characterizing phage genomes for therapeutic applications. *Viruses.* 2018; 10: 188. <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/4/188>
 40. Martel B, Moineau S. CRISPR-Cas: an efficient tool for genome engineering of virulent bacteriophages. *Nucleic Acids Res.* 2014 Aug;42(14):9504-13. doi: 10.1093/nar/gku628. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25063295; PMCID: PMC4132740. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4132740/>
 41. Bonilla N, Rojas MI, Netto Flores Cruz G, et al. Phage on tap-a quick and efficient protocol for the preparation of bacteriophage laboratory stocks. *PeerJ.* 2016 Jul 26;4:e2261. doi: 10.7717/peerj.2261. PMID: 27547567; PMCID: PMC4975003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975003/>
 42. González-Menéndez E, Fernández L, Gutiérrez D, et al. Comparative analysis of different preservation techniques for the storage of *Staphylococcus* phages aimed for the industrial development of phage-based antimicrobial products. *PLoS One.* 2018 Oct 11;13(10):e0205728. doi: 10.1371/journal.pone.0205728. PMID: 30308048; PMCID: PMC6181408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181408/>
 43. Leung SSY, Parumasivam T, Gao FG, et al. Effects of storage conditions on the stability of spray dried, inhalable bacteriophage powders. *Int J Pharm.* 2017 Apr 15;521(1-2):141-149. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.01.060. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28163231; PMCID: PMC5389863. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389863/>
 44. Law N, Logan C, Yung G, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection.* 2019 Aug;47(4):665-668. DOI: 10.1007/s15010-019-01319-0. Epub 2019 May 17. PMID: 31102236.
 45. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep 22;61(10):e00954-17. doi: 10.1128/AAC.00954-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610518/>
 46. Ross A, Ward S, Hyman P. More Is Better: Selecting for Broad Host Range Bacteriophages. *Front Microbiol.* 2016 Sep 8;7:1352. doi: 10.3389/fmicb.2016.01352. PMID: 27660623; PMCID: PMC5014875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014875/>
 47. Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2010 Jan;11(1):28-47. DOI: 10.2174/138920110790725410. PMID: 20214606.
 48. Fauconnier A. Phage therapy regulation: from night to dawn. *Viruses.* 2019; 11: 352. <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/4/352>
 49. Doub J.B., Ng V.Y., Johnson A.J. et al. Salvage bacteriophage therapy for a chronic MRSA prosthetic joint infection. *Antibiotics.* 2020; 9: 241. <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/5/241>
 50. Chan BK, Turner PE, Kim S, et al. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health.* 2018 Mar 8;2018(1):60-66. doi: 10.1093/emph/eoy005. PMID: 29588855; PMCID: PMC5842392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842392/>
 51. Gibson SB, Green SI, Liu CG, et al. Constructing and Characterizing Bacteriophage Libraries for Phage Therapy of Human Infections. *Front Microbiol.* 2019 Nov 12;10:2537. doi: 10.3389/fmicb.2019.02537. PMID: 31781060; PMCID: PMC6861333. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6861333/>
 52. Law N, Logan C, Yung G, et al. Successful adjunctive use of bacteriophage therapy for treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis patient. *Infection.* 2019 Aug;47(4):665-668. DOI: 10.1007/s15010-019-01319-0. Epub 2019 May 17. PMID: 31102236.
 53. Cano EJ, Caflisch KM, Bollyky PL, et al. Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee *Klebsiella pneumoniae* Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 1;73(1):e144-e151. doi: 10.1093/cid/

- ciaa705. PMID: 32699879; PMCID: PMC8246933. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8246933/>
54. Pirnay JP, De Vos D, Verbeken G, et al. The phage therapy paradigm: *prêt-à-porter* or *sur-mesure*? *Pharm Res.* 2011 Apr;28(4):934-7. DOI: 10.1007/s11095-010-0313-5. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21063753.
 55. Mattila S, Ruotsalainen P, Jalasvuori M. On-Demand Isolation of Bacteriophages Against Drug-Resistant Bacteria for Personalized Phage Therapy. *Front Microbiol.* 2015 Nov 13;6:1271. doi: 10.3389/fmicb.2015.01271. PMID: 26617601; PMCID: PMC4643220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643220/>
 56. Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. *Ups J Med Sci.* 2019 Nov;124(4):218-227. doi: 10.1080/03009734.2019.1688433. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31724901; PMCID: PMC6968538. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6968538/>
 57. Dąbrowska K, Abedon ST. Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2019 Oct 30;83(4):e00012-19. doi: 10.1128/MMBR.00012-19. PMID: 31666296; PMCID: PMC6822990. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822990/>
 58. Łusiak-Szelachowska M, Zaczek M, Weber-Dąbrowska B, et al. A phage neutralization by sera of patients receiving phage therapy. *Viral Immunol.* 2014 Aug;27(6):295-304. doi: 10.1089/vim.2013.0128. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24893003; PMCID: PMC4076984. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076984/>
 59. Bruttin A, Brüssow H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2874-8. doi: 10.1128/AAC.49.7.2874-2878.2005. PMID: 15980363; PMCID: PMC1168693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980363/>
 60. Monsur KA, Rahman MA, Huq F, Islam MN, et al. Effect of massive doses of bacteriophage on excretion of vibrios, duration of diarrhoea and output of stools in acute cases of cholera. *Bull World Health Organ.* 1970;42(5):723-32. PMID: 4988693; PMCID: PMC2427496. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427496/>
 61. Dufour N, Clermont O, La Combe B, et al. Bacteriophage LM33_P1, a fast-acting weapon against the pandemic ST131-O25b:H4 *Escherichia coli* clonal complex. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Nov;71(11):3072-3080. doi: 10.1093/jac/dkw253. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27387322. <https://hal.science/pasteur-01539016>
 62. Oechslin F, Piccardi P, Mancini S, et al. Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence. *J Infect Dis.* 2017 Mar 1;215(5):703-712. doi: 10.1093/infdis/jiw632. PMID: 28007922; PMCID: PMC5388299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388299/>
 63. LaVergne S, Hamilton T, Biswas B, et al. Phage Therapy for a Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Craniectomy Site Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Mar 23;5(4):ofy064. doi: 10.1093/ofid/ofy064. PMID: 29687015; PMCID: PMC5905571. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905571/>
 64. Aviram I, Rabinovitch A. Dynamical types of bacteria and bacteriophages interaction: shielding by debris. *J Theor Biol.* 2008 Mar 7;251(1):121-36. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.11.003. Epub 2007 Nov 13. PMID: 18160076. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160076/>
 65. Van Bellegem JD, Merabishvili M, Vergauwen B, et al. A comparative study of different strategies for removal of endotoxins from bacteriophage preparations. *J Microbiol Methods.* 2017 Jan;132:153-159. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.11.020. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27913133.
 66. Dufour N, Delattre R, Ricard JD, et al. The Lysis of Pathogenic *Escherichia coli* by Bacteriophages Releases Less Endotoxin Than by β -Lactams. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 1;64(11):1582-1588. doi: 10.1093/cid/cix184. PMID: 28329379; PMCID: PMC5434335. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434335/>
 67. Gogokhia L, Buhre K, Bell R, et al. Expansion of Bacteriophages Is Linked to Aggravated Intestinal Inflammation and Colitis. *Cell Host Microbe.* 2019 Feb 13;25(2):285-299.e8. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.008. PMID: 30763538; PMCID: PMC6885004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885004/>
 68. Shiley JR, Comfort KK, Robinson JB. Immunogenicity and antimicrobial effectiveness of *Pseudomonas aeruginosa* specific bacteriophage in a human lung in vitro model. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017 Nov;101(21):7977-7985. DOI: 10.1007/s00253-017-8504-1. Epub 2017 Sep 15. PMID:

- 28914348.
69. Freyberger H.R. He Y. Roth A.L. et al. Effects of *Staphylococcus aureus* bacteriophage k on expression of cytokines and activation markers by human dendritic cells in vitro. *Viruses*. 2018; 10: 617. <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/11/617>
 70. Majewska J, Beta W, Lecion D, et al. Oral Application of T4 Phage Induces Weak Antibody Production in the Gut and in the Blood. *Viruses*. 2015 Aug 20;7(8):4783-99. doi: 10.3390/v7082845. PMID: 26308042; PMCID: PMC4576206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576206/>
 71. Majewska J, Kaźmierczak Z, Lahutta K, et al. Induction of Phage-Specific Antibodies by Two Therapeutic Staphylococcal Bacteriophages Administered per os. *Front Immunol*. 2019 Nov 14;10:2607. doi: 10.3389/fimmu.2019.02607. PMID: 31803179; PMCID: PMC6871536. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6871536/>
 72. Abd El-Aziz AM, Elgaml A, Ali YM. Bacteriophage Therapy Increases Complement-Mediated Lysis of Bacteria and Enhances Bacterial Clearance After Acute Lung Infection With Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2019 Apr 16;219(9):1439-1447. doi: 10.1093/infdis/jiy678. PMID: 30476337. <https://academic.oup.com/jid/article/219/9/1439/5199417?login=false>
 73. Żaczek M, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, et al. Antibody Production in Response to Staphylococcal MS-1 Phage Cocktail in Patients Undergoing Phage Therapy. *Front Microbiol*. 2016 Oct 24;7:1681. doi: 10.3389/fmicb.2016.01681. PMID: 27822205; PMCID: PMC5075762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075762/>
 74. Labrie SJ, Samson JE, Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat Rev Microbiol*. 2010 May;8(5):317-27. DOI: 10.1038/nrmicro2315. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20348932.
 75. Vale PF, Little TJ. CRISPR-mediated phage resistance and the ghost of coevolution past. *Proc Biol Sci*. 2010 Jul 22;277(1691):2097-103. doi: 10.1098/rspb.2010.0055. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20236977; PMCID: PMC2880148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880148/>
 76. Cortez MH, Weitz JS. Coevolution can reverse predator-prey cycles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 May 20;111(20):7486-91. doi: 10.1073/pnas.1317693111. Epub 2014 May 5. PMID: 24799689; PMCID: PMC4034221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4034221/>
 77. El Haddad L, Harb CP, Gebara MA, et al. A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant *ESKAPE* Organisms in Humans. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun 18;69(1):167-178. doi: 10.1093/cid/ciy947. PMID: 30395179. <https://academic.oup.com/cid/article/69/1/167/5159998?login=false>
 78. Zhvania P, Hoyle NS, Nadareishvili L, et al. Phage Therapy in a 16-Year-Old Boy with Netherton Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Jul 3;4:94. doi: 10.3389/fmed.2017.00094. PMID: 28717637; PMCID: PMC5494523. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494523/>
 79. Roach DR, Leung CY, Henry M, et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2017 Jul 12;22(1):38-47.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.06.018. PMID: 28704651. [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(17\)30258-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312817302585%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(17)30258-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312817302585%3Fshowall%3Dtrue)
 80. Wright R.C.T., Friman V.P., Smith M.C.M. et al. Resistance evolution against phage combinations depends on the timing and order of exposure. *mBio*. 2019; 10 (e01652-01619). 81 <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01652-19>
 81. Chhibber S, Bansal S, Kaur S. Disrupting the mixed-species biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 and *Pseudomonas aeruginosa* PAO using bacteriophages alone or in combination with xylitol. *Microbiology (Reading)*. 2015 Jul;161(7):1369-77. doi: 10.1099/mic.0.000104. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25922418. <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000104#tab2>
 82. Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, et al. Phage-Antibiotic Synergy (PAS): beta-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PLoS One*. 2007 Aug 29;2(8):e799. doi: 10.1371/journal.pone.0000799. PMID: 17726529; PMCID: PMC1949050. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949050/>
 83. Kamal F, Dennis JJ. *Burkholderia cepacia* complex Phage-Antibiotic Synergy (PAS): antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl Environ Microbiol*. 2015 Feb;81(3):1132-8. doi: 10.1128/AEM.02850-14. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452284; PMCID: PMC4292504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292504/>

84. Chan BK, Siström M, Wertz JE, et al. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016 May 26;6:26717. doi: 10.1038/srep26717. PMID: 27225966; PMCID: PMC4880932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880932/>
85. Chatterjee A, Johnson CN, Luong P, et al. Bacteriophage Resistance Alters Antibiotic-Mediated Intestinal Expansion of *Enterococci*. *Infect Immun*. 2019 May 21;87(6):e00085-19. doi: 10.1128/IAI.00085-19. PMID: 30936157; PMCID: PMC6529655. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529655/>
86. Dickey J, Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro. *PLoS One*. 2019 Jan 16;14(1):e0209390. doi: 10.1371/journal.pone.0209390. PMID: 30650088; PMCID: PMC6334939. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334939/>
87. Knezevic P, Curcin S, Aleksic V, et al. Phage-antibiotic synergism: a possible approach to combatting *Pseudomonas aeruginosa*. *Res Microbiol*. 2013 Jan;164(1):55-60. DOI: 10.1016/j.resmic.2012.08.008. Epub 2012 Sep 7. PMID: 23000091.
88. Akturk E., Oliveira H. Santos S.B. et al. Synergistic action of phage and antibiotics: parameters to enhance the killing efficacy against mono and dual-species biofilms. *Antibiotics*. 2019; 8: 103. <https://www.mdpi.com/2079-6382/8/3/103>.
89. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, Lyon BJI Study Group. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention ("DAIR") With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient With Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018 Oct 24;5(11):ofy269. doi: 10.1093/ofid/ofy269. PMID: 30474047; PMCID: PMC6240628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240628/>
90. Tkhilaishvili T, Winkler T, Müller M, et al. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multi-drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Dec 20;64(1):e00924-19. doi: 10.1128/AAC.00924-19. PMID: 31527029; PMCID: PMC7187616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187616/>
91. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 23;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376. PMID: 30406049; PMCID: PMC6205996. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205996/>
92. ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Comité scientifique spécialisé temporaire: phagothérapie. http://ansm.sante.fr/content/download/91159/1144681/version/1/file/CR_CSST_Phagotherapie_CSST201611013_24-03-2016.pdf2016
93. Pirnay JP, Ferry T, Resch G. Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. *FEMS Microbiol Rev*. 2022 Jan 18;46(1):fuab040. doi: 10.1093/femsre/fuab040. PMID: 34289033. <https://academic.oup.com/femsre/article/46/1/fuab040/6325169?login=false>
94. NIH. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=bacteriophages&cntry=&state=&city=&dist=>
95. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2022 Aug;22(8):e208-e220. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00612-5. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248167.
96. Duplessis C, Stockelman MG, Hamilton T, et al. A case series of emergency investigational new drug applications for bacteriophages treating recalcitrant multi-drug resistant bacterial infections: confirmed safety and a signal of efficacy. *J Intensive Crit Care* 2019; 5: 11. <https://www.primescholars.com/articles/a-case-series-of-emergency-investigational-new-drug-applications-for-bacteriophages-treating-recalcitrant-multidrug-resi-96802.html>
97. Tagliaferri TL, Jansen M, Horz HP. Fighting Pathogenic Bacteria on Two Fronts: Phages and Antibiotics as Combined Strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Feb 18;9:22. doi: 10.3389/fcimb.2019.00022. PMID: 30834237; PMCID: PMC6387922. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387922/>
98. Doub JB, Johnson AJ, Nandi S, Ng V, Manson T, Lee M, Chan B. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1463-e1466. doi: 10.1093/cid/ciac694. PMID: 36104853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36104853/>
99. Aslam S, Lampley E, Wooten D, et al. Lessons Learned From the First 10 Consecutive Cases of Intravenous Bacteriophage Therapy to Treat Multidrug-Resistant Bacterial Infections at a Single Center in the

- United States. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Aug 27;7(9):ofaa389. doi: 10.1093/ofid/ofaa389. PMID: 33005701; PMCID: PMC7519779. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519779/>
100. Amorim JH, Del Cogliano ME, Fernandez-Brando RJ, Bilen MF, Jesus MR, Luiz WB, Palermo MS, Ferreira RC, Servat EG, Ghiringhelli PD, Ferreira LC, Bentancor LV. Role of bacteriophages in STEC infections: new implications for the design of prophylactic and treatment approaches. *F1000Res.* 2014 Mar 18;3:74. doi: 10.12688/f1000research.3718.2. PMID: 25580222; PMCID: PMC4288416. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288416/>
101. Del Cogliano ME, Pinto A, Goldstein J, Zotta E, Ochoa F, Fernández-Brando RJ, Muniesa M, Ghiringhelli PD, Palermo MS, Bentancor LV. Relevance of Bacteriophage 933W in the Development of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). *Front Microbiol.* 2018 Dec 13;9:3104. doi: 10.3389/fmicb.2018.03104. PMID: 30619183; PMCID: PMC6300567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6300567/>
102. Del Cogliano ME, Hollmann A, Martinez M, Semorile L, Ghiringhelli PD, Maffía PC, Bentancor LV. Cationic Antimicrobial Peptides Inactivate Shiga Toxin-encoding Bacteriophages. *Front Chem.* 2017 Dec 19;5:122. doi: 10.3389/fchem.2017.00122. PMID: 29312928; PMCID: PMC5742231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742231/>
103. Torres AG, Amaral MM, Bentancor L, Galli L, Goldstein J, Krüger A, Rojas-Lopez M. Recent Advances in Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Research in Latin America. *Microorganisms.* 2018 Sep 28;6(4):100. doi: 10.3390/microorganisms6040100. PMID: 30274180; PMCID: PMC6313304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313304/>

Phagotherapy: an emerging alternative in the antibiotic multidrug resistance era

The rising antimicrobial resistance associated with the crisis in new antibiotics production and the human and economic consequences of this phenomenon constitute a complex scenario that requires the urgent development of alternative antimicrobial strategies. Bacteriophages are viruses that infect and lyse bacteria. They have been known for over a century but in the last two decades, phage administration has gained popularity worldwide. There is an extensive body of preclinical and clinical evidence that positions phage therapy as one of the main tools for the treatment of difficult-to-treat infections. Although this is conceptually promising, its implementation is limited by the paucity of clinical data on safety and efficacy, obtained according to current scientific standards. This review describes the most relevant data on phage biology, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects known to date, regulatory issues, and the most relevant clinical results.

Key words: fagotherapy bacteriophage, phage, difficult-to-treat infections, antimicrobial 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>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inteligencia artificial en enfermedades infecciosas

Waldo H. Belloso^{1,2}, Fernando Pasterán^{2,3}, Valeria L. Burgos^{4,5}, Sofía A. Díaz^{1,4}, Vitas Ciabis^{1,4}, Marcelo R. Risk^{1,4-5}.

RESUMEN

Estamos asistiendo a una verdadera revolución tecnológica en el campo de la salud. Los procesos basados en la aplicación de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático (AA) están llegando progresivamente a todas las áreas disciplinares, y su aplicación en el campo de las enfermedades infecciosas es ya vertiginoso, acelerado por la pandemia de COVID-19.

Hoy disponemos de herramientas que no solamente pueden asistir o llevar adelante el proceso de toma de decisiones basadas en guías o algoritmos, sino que también pueden modificar su desempeño a partir de los procesos previamente realizados.

Desde la optimización en la identificación de microorganismos resistentes, la selección de candidatos a participar en ensayos clínicos, la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos antimicrobianos, el desarrollo de nuevas vacunas, la predicción de futuras epidemias y pandemias, y el seguimiento clínico de pacientes con enfermedades infecciosas hasta la asignación de recursos en el curso de manejo de un brote son actividades que hoy ya pueden valerse de la inteligencia artificial para obtener un mejor resultado.

El desarrollo de la IA tiene un potencial de aplicación exponencial y sin dudas será uno de los determinantes principales que moldearán la actividad médica del futuro cercano. Sin embargo, la maduración de esta tecnología, necesaria para su inserción definitiva en las actividades cotidianas del cuidado de la salud, requiere la definición de parámetros de referencia, sistemas de validación y lineamientos regulatorios que todavía no existen o son aún solo incipientes.

Palabras clave: inteligencia artificial, enfermedades infecciosas, aprendizaje automático, validación, sistema regulatorio.

¹ Terra Nova, Unidad de Innovación y Vinculación Tecnológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

² INVERA, Asociación Civil, Argentina.

³ Servicio de Antimicrobianos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán", Argentina.

⁴ Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, CONICET - Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia: Waldo Belloso. Terra Nova, Unidad de Innovación y Vinculación Tecnológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. INVERA, Asociación Civil, Argentina. waldo.belloso@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 15/6/23 **Aceptado:** 28/6/23

Los autores declaran que no recibieron financiamiento ni presentan conflictos de interés.

Introducción

“El aspecto más triste de la vida actual es que la ciencia gana en conocimiento más rápidamente que lo que la sociedad gana en sabiduría”, Isaac Asimov.

En 1970, William B. Schwartz predijo que hacia el año 2000 la computación tendría un rol completamente nuevo en la medicina, actuando como una poderosa extensión del intelecto del profesional, aumentando y en algunos casos reemplazando actividades cotidianas (1). Esta predicción se basaba en el reconocimiento creciente de sistemas de reglas utilizados para la toma de decisiones y en la posibilidad de reconocimiento de patrones que, comparados con perfiles previamente almacenados, permitieran una caracterización más rápida y eficiente de una situación médica particular. Sin embargo, este destino se encontraba con dos dificultades principales, la disponibilidad limitada de memoria y velocidad de las computadoras y su falta de “conocimiento” fisiopatológico (2).

Estos escollos fueron progresivamente disipándose a partir de fines de los años 90 y principios del nuevo siglo, y hoy el poder computacional permite el almacenamiento y codificación de datos provenientes de fuentes tan diversas como historias clínicas electrónicas, redes sociales, blogs, páginas web, imágenes, videos y biosensores. En la actualidad, las redes neuronales permiten la identificación de relaciones entre datos no estructurados, e incluso los nuevos chatbots procesan lenguaje natural para comprender preguntas y automatizar respuestas, simulando una conversación humana (3).

Esta revolución tecnológica alcanza a prácticamente todas las áreas disciplinares de las ciencias de la salud, y en el campo de las enfermedades infecciosas permite la optimización de procesos tan diversos como la vigilancia y el análisis epidemiológicos, el manejo clínico de pacientes cursando patologías infecciosas y de las personas en riesgo de contagio, la identificación más precoz de microorganismos resistentes y la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos y vacunas (4).

Sin embargo, al igual que lo ocurrido con otros desarrollos innovadores, se dispone primero de la tecnología y sus productos derivados antes de que se definan sus estándares de validación, se conozcan todas sus potencialidades y sus riesgos, y se establezca su marco regulatorio. La inteligencia artificial ha llegado para quedarse;

ya permite mejorar nuestras capacidades asistenciales y de investigación, y su potencial es aún inimaginable. Tenemos todavía un largo camino por delante para la maduración, orientación e integración de esta tecnología en nuestra práctica cotidiana.

Desarrollo

Aspectos generales de la inteligencia artificial y su aplicación en ciencias de la salud

En los últimos años, las ciencias biomédicas se han visto beneficiadas por la disponibilidad y accesibilidad incrementadas a un gran flujo de datos digitales, generados por el extenso avance tecnológico. Esto ha posibilitado la generación de conocimiento biológico a gran escala, fundamentalmente debido al continuo desarrollo y refinamiento de herramientas de análisis provenientes de la inteligencia artificial (IA) y la ciencia de datos.

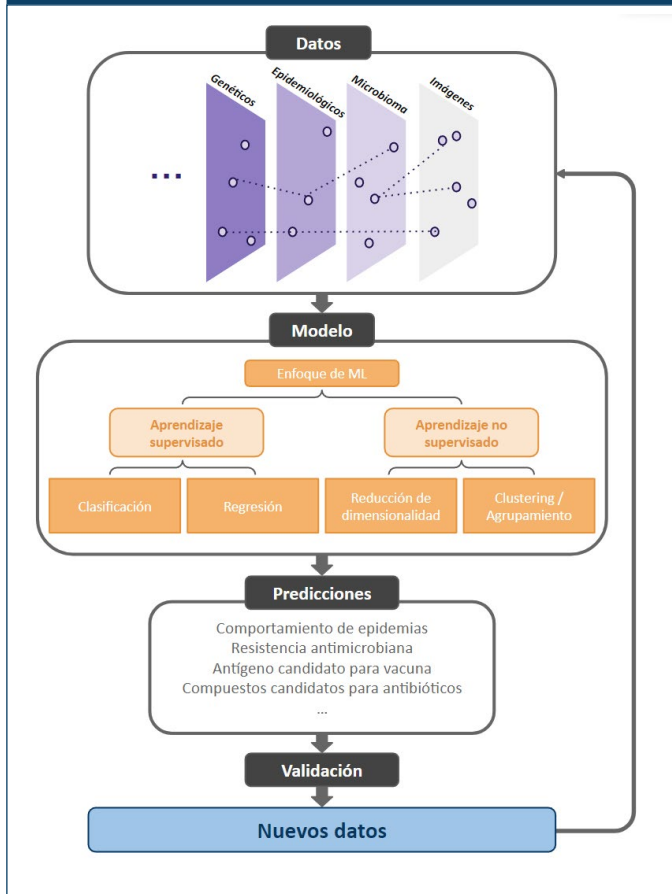
En su definición más básica, la IA es una rama de las ciencias de la computación que busca no solamente entender sino también construir entidades inteligentes (5). En base a esto, la IA estudia y desarrolla métodos enfocados en procesos de pensamiento y razonamiento (recreando las capacidades de la mente humana, tal como la toma de decisiones) además de racionalidad (comportamiento de acuerdo a un desempeño ideal).

La IA estudia y desarrolla algoritmos y técnicas que recrean las capacidades de la mente humana, tales como toma de decisiones a partir de información en forma de datos, aprendiendo de dichos procesos y aplicando luego el aprendizaje sobre nuevos datos.

El aprendizaje automático o *machine learning* (ML) es una disciplina componente de la IA e incluye un conjunto de métodos que apuntan a que un algoritmo aprenda un modelo en base a un determinado número de datos, de tal modo que pueda identificar uno o más patrones contenidos en los mismos. Estos patrones se identifican mediante una serie sucesiva de pasos de avance y retroceso en los que se evalúa el resultado del proceso, se identifican y corrigen errores y se vuelve a repetir hasta que el resultado no puede mejorarse más. Esta instancia se identifica como el “entrenamiento” del modelo (6). Los patrones identificados (aprendidos) pueden ser usados para hacer estimaciones (predicciones) sobre datos nuevos, similares a los datos usados para armar

el modelo. Es decir, ML confiere a una computadora la capacidad de adaptarse a nuevas circunstancias, detectar y extrapolar patrones (5) (Figura 1).

Figura 1. Modelo general del aprendizaje automático para la interpretación de conjuntos de datos en infectología



En base a los datos y a los problemas que se intentan resolver, los algoritmos de ML se dividen principalmente en cuatro categorías: supervisado, no supervisado, semisupervisado y por refuerzo.

- **Supervisado.** En el conjunto de datos hay una clase o variable dependiente, la cual se utiliza como etiqueta para entrenar los algoritmos. Luego viene una etapa de validación para calcular el desempeño del algoritmo.
- **No supervisado.** Los algoritmos infieren patrones a partir de datos que no tienen etiquetas o variables dependientes, todos los datos son atributos.
- **Semisupervisado.** Son algoritmos que combinan una primera etapa supervisada y luego otra etapa no

supervisada. Es muy útil para un conjunto de datos donde la mayoría de las instancias no están etiquetadas.

- **Refuerzo.** Los algoritmos se nutren de datos provenientes, por ejemplo, de un entorno y luego aprenden monitoreando los resultados de interacciones. Se utilizan en aplicaciones de robótica, navegación de vehículos autónomos, entre otras.

La aplicación de IA y de ML han definido cambios significativos en áreas tan diversas como planificación urbana y ciudades inteligentes, reconocimiento facial, educación y segmentación de clientes bancarios, solo por nombrar algunas (7-12).

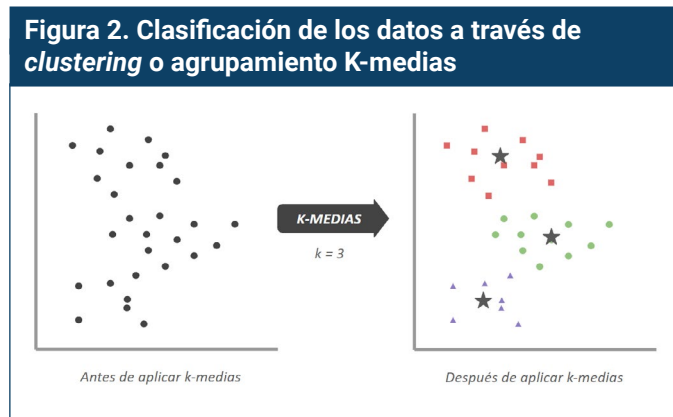
En las disciplinas relacionadas con la salud, el desempeño general y la posibilidad de adopción de métodos de IA en los últimos años se vieron favorecidos por factores tales como la digitalización de historias clínicas, la anotación de datos a gran escala, la disponibilidad de datos en diversos formatos digitales, el refinamiento en los métodos de ML para analizar múltiples variables complejas y su disponibilidad como código abierto, etc. Sin embargo, dado el continuo desarrollo de algoritmos de ML cada vez más eficientes y los múltiples modelos que consecuentemente pueden ser generados, la selección de los métodos que consigan un desempeño confiable representa un desafío en medicina.

Los principios de los algoritmos de ML más comúnmente utilizados en las ciencias de la salud son:

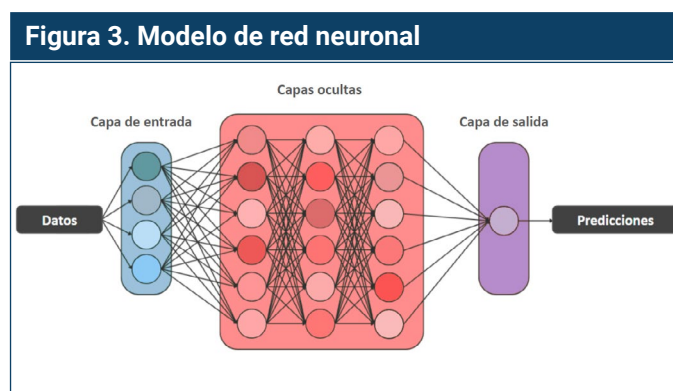
- **Agrupamiento o clustering.** Comprende una gran variedad de métodos que tienen como objetivo descubrir un número k de *clusters* o de grupos afines dentro de un conjunto de datos. La finalidad de esta técnica de ML no supervisado es agrupar objetos o instancias que estén lo más estrechamente relacionados entre sí (es decir, una alta similitud intra-clase) en comparación con los objetos de otros *clusters* (baja similitud entre-clase). Para ello, existen varias métricas que definen el grado de similitud (o disimilitud) entre los objetos individuales.

K-medias es un método de partición de los datos donde cada k grupo está representado por el valor medio de las observaciones (centroide). Se inicia con un conjunto inicial de centroides. En el primer paso, los datos son asignados al centroide más cercano considerando

una medida de distancia o similaridad. El paso siguiente consiste en actualizar los centroides considerando el promedio de todos los datos asignados a cada *cluster*. El algoritmo repite ambos pasos hasta que se consigue la estabilización de los centroides (es decir, no se producen más cambios en los *clusters*), alcanzando así un número definido de iteraciones (Figura 2).



- **Redes neuronales.** Inspirada en la topología de las conexiones neuronales del cerebro humano, una red neuronal artificial (RNA) consiste en una serie de capas de neuronas (nodos) interconectadas entre sí que funcionan como elementos de procesamiento. La arquitectura básica de una RNA incluye una capa de entrada, una o más capas ocultas y una capa de salida. El flujo de datos es inicialmente detectado por los nodos de la capa de entrada, luego el procesamiento continúa en las capas internas ocultas para finalmente expresar un resultado en la capa de salida (Figura 3).



El modelado de sistemas biológicos complejos puede ser optimizado por una arquitectura de RNA de muchas capas a fin de obtener resultados significativos. El procesamiento e integración de la información en este tipo

de estructuras requiere un mayor flujo de datos, mayor tiempo de cómputo y un diseño avanzado en las conexiones internodos a fin de conseguir un desempeño óptimo en la identificación de patrones. Las características mencionadas son la base de *deep learning*, una forma de ML que incluye diferentes modelos tal como la red neuronal convolucional, que es un tipo de RN de propagación hacia adelante (*feed-forward*) donde la conectividad entre los nodos está basada en la topología de la corteza visual.

IA en la identificación de microorganismos patógenos, el análisis de mecanismos de resistencia y del microbioma

La lectura de la susceptibilidad de las bacterias a partir de discos de difusión es un proceso cuya calidad depende del operador y, con el objeto de disminuir la probabilidad de errores de interpretación, existe una incipiente pero significativa tendencia de utilizar algoritmos basados en IA para este y otros procedimientos de la microbiología de interpretación (13). El desarrollo de estos algoritmos es complejo y su eficacia predictiva está sujeta al mantenimiento de las condiciones de captura de datos del sistema, especialmente las condiciones con las que se analizan imágenes (14). Algunos de estos desarrollos incluyen PhenoMatrix® para la identificación de *Streptococcus* y el sistema APAS Independence® para la identificación de muestras sin desarrollo de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes y de muestras generales de urocultivo (15-17). Aun más, dado que estos tipos de dispositivos no siempre están al alcance de laboratorios con presupuestos limitados, un grupo de desarrolladores patrocinados por Médicos Sin Fronteras creó una aplicación móvil que emplea la cámara del teléfono y algoritmos de aprendizaje automático para definir la susceptibilidad de bacterias de un modo preciso y escalable (18).

Por otro lado, existen ya en la actualidad distintas bases de datos que utilizan las herramientas de la IA para proporcionar modelos algorítmicos relacionados a las bases moleculares de la resistencia bacteriana. Una de ellas es la base CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database), desarrollada a partir de *software* de fuente abierta en los laboratorios de la Universidad McMaster, en Canadá, la cual provee referencias de calidad curada tanto de secuencias como de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) organi-

zadas a través del sistema ARO (Antibiotic Resistance Ontology) y que pueden ser consultadas de manera libre. Este tipo de bases permite la predicción del resisto- ma bacteriano a partir de secuencias moleculares.

El microbioma humano es considerado hoy como un determinante principal de la salud, la enfermedad y el crecimiento. Sin embargo, la diversidad y complejidad de sus componentes es tal que la transformación de datos en información científicamente válida y predictiva es un desafío mayor. Es este un contexto adecuado para la implementación de herramientas basadas en el aprendizaje profundo. Esto permitiría profundizar en el conocimiento de las múltiples interacciones (sinérgicas o disbióticas) entre microorganismos y huésped (19).

IA en el análisis epidemiológico y la toma de decisiones en el manejo clínico de las infecciones

Las infecciones emergentes constituyen un desafío continuo a los sistemas de salud, y la aplicación de desarrollos basados en IA puede permitir la detección precoz de epidemias y pandemias y favorecer la rápida implementación de medidas de control que permitan mitigar sus impactos sanitarios y económicos (20).

La identificación temprana de pequeños brotes puede definir en distintas ocasiones el éxito de la prevención de epidemias o pandemias mediante la aplicación de estrategias de aislamiento, rastreo de contactos y cuarentenas. Los sistemas tradicionales de vigilancia habitualmente presentan una demora que torna dificultosa la implementación de estas estrategias dentro de la ventana de tiempo ideal. En este sentido, la complementariedad de la vigilancia tradicional con IA de código abierto permite la optimización de los tiempos de respuesta.

En contextos de salud pública, en los que la adopción de tecnologías basadas en IA es mucho menor que en áreas clínicas y terapéuticas, los sistemas de código abierto son esenciales para favorecer una rápida disponibilidad y accesibilidad a los instrumentos.

Existen ya algunos ejemplos de este tipo de sistemas que ofrecen acceso abierto a la inteligencia artificial de las epidemias. El sistema ProMED Mail, primariamente cualitativo, viene ofreciendo avisos tempranos de bro-

tes epidémicos desde hace varios años (21). HealthMap utiliza herramientas de procesamiento de lenguaje natural en la búsqueda de señales de brotes de infecciones emergentes en tiempo real utilizando como referencia un diccionario de patógenos conocidos y áreas geográficas. De esta manera difunde alertas tempranas a emergencias y sirvió, por ejemplo, para identificar un “grupo de casos de neumonía de etiología desconocida” unos pocos días después de la identificación del primer caso de COVID-19, y también el brote de viruela símica en 2022 (22, 23). Y el sistema EPIWATCH, desarrollado por la Universidad de Nueva Gales del Sur, en Australia, ofrece un acceso gratuito a información global sobre epidemias de los últimos 30 días, incluyendo herramientas específicas como FLUCAST, un predictor de influenza estacional (24, 25).

Es importante destacar que en el aspecto de la predicción epidemiológica, los sistemas que se basan en IA dependen exquisitamente de la cantidad y calidad de datos clínicos y de diagnóstico, dado que la inexactitud de los registros originales solo haría magnificar el error. Y, por otra parte, deben considerarse los aspectos éticos vinculados al manejo de datos sensibles de las personas involucradas (26).

Una vez detectada la alerta, la IA puede intervenir en la investigación epidemiológica, que es crucial en la identificación de determinantes patogénicos, características de transmisión y distribución de la situación en estudio. El análisis de todas las trayectorias posibles de infección, las vías y las fuentes permite una mejor identificación de contactos cercanos y personas en riesgo. Y a partir de ahí el componente fundamental es la decisión de intervención precoz para interrumpir el brote y evitar mayores daños. Esta interrupción se basa en la asignación de recursos humanos y materiales en función del mapa epidemiológico y del establecimiento e implementación de medidas de control individuales y poblacionales (27-29).

La versión hasta el momento más avanzada de la inteligencia artificial, el modelo llamado GPT-4 de procesamiento de texto natural, ha comenzado a ser evaluado en su desempeño en el proceso de toma de decisiones respecto del manejo de patologías infecciosas tales como la neumonía, con resultados preliminares alentadores (30).

Por otra parte, los procesos basados en la aplicación de IA también pueden colaborar en la identificación de

personas candidatas para participar en desarrollos de nuevos tratamientos o vacunas en base a su genoma y exposoma (31).

IA en la pandemia de COVID-19

Distintos aspectos epidemiológicos y asistenciales relacionados a la pandemia de SARS-CoV-2 se vieron optimizados, o al menos impactados, por procesos basados en IA. Desde el punto de vista epidemiológico, tanto el monitoreo en tiempo real de la evolución de la pandemia, la identificación predictiva de nuevos epicentros y la logística de la distribución de recursos se basaron en desarrollos de IA en distintos países y localidades. Por otra parte, también se utilizó este tipo de herramientas para facilitar el diagnóstico y seguimiento de casos clínicos de la enfermedad así como la identificación y desarrollo de vacunas y potenciales tratamientos (32).

El desarrollo de la IA aplicada al procesamiento de imágenes contribuyó al proceso de diagnóstico de pacientes con compromiso pulmonar por SARS-CoV-2. Esta discriminación era fundamental para la toma de decisiones y el establecimiento de criterios pronósticos de los pacientes infectados. Durante la pandemia se desarrollaron diferentes métodos basados en aprendizaje profundo (*deep learning*) tales como redes neuronales convolucionales para las tareas de clasificación adecuada de las imágenes. El modelo de red neuronal convolucional (*convolutional neural network*, CNN) es un tipo de red neuronal artificial en el que las neuronas artificiales se disponen en campos receptivos de percepción multicapa similares a los de la corteza visual primaria de un cerebro biológico (V1) (33). Para la clasificación de las características de las imágenes procesadas se utilizan algoritmos de aprendizaje supervisado tales como máquinas de vector de soporte (*support vector machine*, SVM) y diferentes funciones. Durante la pandemia se publicaron varios modelos de procesamientos de imágenes con niveles de exactitud cercanas al 100%, aunque la sensibilidad y especificidad de los sistemas dependen en gran medida de la magnitud y variedad de los conjuntos iniciales de datos disponibles, y hay todavía un largo camino por delante en la implementación exitosa de estos sistemas en la práctica asistencial cotidiana (34-37).

El análisis de datos de la trayectoria clínica de pacientes con infección por SARS-CoV-2 a partir de la infor-

mación contenida en historias clínicas electrónicas permitió avanzar en la precisión de las predicciones en relación a la morbilidad, mortalidad, severidad y pronóstico. Los mejores resultados se obtuvieron mediante la combinación multimodal de datos clínicos con imágenes (38, 39). Existieron tanto iniciativas académicas como otras promovidas por organismos públicos en este sentido (40). A partir de la generación de estas bases de datos —tanto de centros individuales como multicéntricas utilizando plataformas interoperables— se desarrollaron algunos ejemplos de combinación con métodos de IA con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva y contribuir de esa manera al *triage* de pacientes y a la toma de decisiones asistenciales (41-43).

Desde bien temprano en el curso de la pandemia se utilizaron herramientas de IA para la modelización de la red de interacciones proteína-proteína entre el virus y el huésped, y para la identificación de potenciales blancos proteicos para la acción de fármacos, tanto aquellos ya existentes en el mercado (reposicionamiento) como nuevas moléculas en desarrollo (44-46). En los análisis de reposicionamiento *in silico* de fármacos, la combinación de métodos de *docking* (predicción de la orientación preferente de una molécula en su interacción con otro ligando) con recursos de IA permite optimizar el tiempo y la cantidad de estructuras químicas que pueden ser evaluadas (47, 48).

Del mismo modo, se utilizaron herramientas basadas en la IA para la identificación de epítopes potenciales de células T para SARS-CoV-2 cercanos al dominio RBD de la espícula o bien en otras estructuras virales (49- 51).

La irrupción de la pandemia con sus urgencias y las demandas de rápida respuesta a los sistemas de salud se nutrió rápidamente de los modelos de predicción basados en IA para definir prioridades y establecer líneas de acción (52).

La mayoría de los modelos de predicción del comportamiento poblacional utilizados durante la epidemia se basaron en mecanismos generales del aprendizaje automático tales como regresión lineal, regresión polinómica, soporte vectorial o red neuronal artificial; y se entrenaron con modelos epidemiológicos tradicionales como la transición de Susceptible a Infectado, de Susceptible a Infectado y nuevamente Susceptible, de Susceptible a Infectado a Recuperado y a Susceptible, de Expuesto

a Infectado a Recuperado y a Susceptible, o bien de Ex-puesto a Infectado a Fallecido, etc. (53).

También en este caso la exactitud de la predicción de los modelos se vio definitivamente influenciada por la cantidad de variables culturales, sociológicas, económicas y políticas que se tuvieron en cuenta (54-56). La comparación entre series temporales de predicción para los 16 países que contenían cerca del 80% del total acumulativo de casos mostró un mejor desempeño de aquellas que tenían en cuenta el comportamiento estacional de la epidemia (57). Otros modelos de predicción del comportamiento pandémico demostraron la capacidad de identificar el pico de casos y el impacto de la variación estacional con aceptable precisión (58-60).

La combinación de los modelos matemáticos clásicos para las enfermedades infecciosas con modelos de aprendizaje profundo se potenció durante la pandemia y seguirá siendo objeto de estudio y perfeccionamiento en el futuro como herramienta de predicción del comportamiento de las epidemias.

El desarrollo de la tecnología 5G y su mayor capacidad de interconexión permitió el rápido avance de las soluciones basadas en telemedicina (61). No solamente se obtuvieron avances en la llegada a residentes de zonas alejadas de los centros hospitalarios pudiendo verificar su estado clínico durante y con posterioridad a la enfermedad aguda sino que también a través del procesamiento de la historia reciente de viajes y la sintomatología inicial mediante IA se pudo aumentar la eficacia del *screening* inicial de casos de sospecha de COVID-19 (62, 63).

La aceleración en el acceso a este tipo de tecnología ocurrida durante la pandemia permitió la planificación y la ejecución de acciones relacionadas con la proyección epidemiológica y con la asistencia clínica basadas en IA, tanto en países desarrollados como así también en aquellos con bajos y medianos niveles de ingresos (64).

Como ejemplo de esto, en nuestro país se evaluó la utilidad de una herramienta de detección de patrones de sonido basada en IA para la aproximación diagnóstica a la enfermedad aguda por SARS-CoV-2 en base a la tos registrada a través de un *chatbot* basado en WhatsApp. En esta prueba piloto se aproximó el diagnóstico de la enfermedad con una exactitud del 88% (65).

IA en el desarrollo de antimicrobianos

La incorporación de técnicas de aprendizaje automático al proceso del descubrimiento de nuevos agentes anti-bióticos puede aumentar la eficiencia y reducir tanto los recursos necesarios como los costos involucrados (66).

Uno de los ejemplos más interesantes que sustentan esta aseveración es el de la halicina, una nueva molécula con propiedades antibióticas que fue identificada originalmente a través de la aplicación de la IA en el proceso de *screening* inicial de compuestos candidatos.

La aplicación de la quimioinformática en el diseño de nuevos fármacos no es nueva sino que comenzó ya hace varias décadas. Sin embargo, la exactitud predictiva de estos modelos era insuficiente hasta la reciente incorporación de avances en los algoritmos de representación molecular basados en redes neuronales (67, 68). La innovación actualmente disponible en estas redes permite que la representación de distintos compuestos químicos sea aprendida de manera automática mediante el mapeo de moléculas en vectores continuos que son posteriormente utilizados para predecir sus propiedades (69). De esta forma, se disminuye el costo de la identificación de moléculas candidatas porque el proceso de *screening* resulta más eficiente al tiempo que se aumenta la tasa de positividad en la identificación de compuestos estructuralmente novedosos que mantienen la actividad biológica deseada y se disminuye el tiempo y esfuerzo requeridos para la selección de estos compuestos, de varios meses o años a pocas semanas. El proceso más focalizado permite la evaluación de un número de compuestos al menos dos órdenes de magnitud mayor que el *screening* empírico tradicional (70).

A partir de la aplicación de esta tecnología sobre la biblioteca de compuestos del Drug Repurposing Hub, investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. identificaron un compuesto inhibidor de kinasas originalmente considerado como antidiabético, estructuralmente divergente de antibióticos convencionales, que presentaba importante actividad *in vitro* frente a *E. coli*, *C. difficile*, *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, *A. baumannii* pan resistente e incluso *M. tuberculosis*, al cual denominaron "halicina" en homenaje a Hal 9000, la famosa supercomputadora de la saga de ciencia ficción *Odisea del Espacio* de Arthur C. Clarke (71, 72).

A partir del mismo mecanismo de identificación, bioingenieros del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) pudieron seleccionar otros compuestos que presentan actividad antibacteriana de amplio espectro y tienen un bajo grado de similitud estructural con antibióticos ya existentes. De este modo, parecería abrirse un camino para la identificación de próximos agentes antimicrobianos optimizado por la aplicación de la IA. En el futuro, las moléculas podrán ser identificadas y seleccionadas no solamente en base a su mecanismo de acción y su potencial de generación de toxicidad, sino también por otras condiciones fenotípicas deseadas, un determinado espectro de acción o la predicción de su comportamiento farmacocinético (73, 74).

IA en el desarrollo de vacunas

El camino hacia el diseño y desarrollo exitoso de nuevas vacunas se basa en la selección apropiada de los modelos para testear el producto candidato y los mecanismos implementados para la reducción de sesgos. Las técnicas de la IA, en conjunto con la biología de sistemas, son ya ampliamente utilizadas en este campo.

Los avances en la biología estructural experimental permiten optimizar el proceso del diseño de vacunas a partir de la identificación de patrones específicos de respuesta frente a antígenos, que contribuyen a predecir aspectos relevantes de la inmunogenicidad (75).

Adicionalmente, la IA puede incorporarse en la aceleración del desarrollo mediante la identificación de nuevos antígenos candidatos, la predicción de epítopes más adecuados para la generación de respuesta inmune (la llamada "vacunología inversa"), la predicción de péptidos que se unen a antígenos del sistema HLA y de epítopes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el diseño universal de prototipos y el análisis predictivo de la respuesta inmune sistémica (76-79). La integración de datos provenientes de fuentes diversas (textos, imágenes, proteómica/genómica) permite generar perfiles más precisos de antígenos candidatos, descartando aquellos con mayor riesgo de fallas *in silico*, reduciendo así el costo y el riesgo de fracasos en la experimentación preclínica (80). De hecho, desde el punto de vista toxicológico, el análisis de homología de secuencia, basado en herramientas de IA, puede predecir si epítopes específicos tendrían mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas o autoinmunes (81).

El diseño "inteligente" de vacunas basadas en la identificación de epítopes específicos es considerado hoy como un ejemplo de medicina personalizada, y representa una esperanza concreta en distintas áreas terapéuticas.

Conclusiones

Futuros desafíos

En los últimos años, la aplicación de herramientas basadas en aprendizaje automático y otras modalidades de inteligencia artificial ha crecido de manera exponencial. Ya estamos inmersos en los albores de una era en la que la disponibilidad de algoritmos orientados al proceso de toma de decisiones puede transformar de manera fundamental la manera en que diagnosticamos y tratamos a nuestros pacientes y que abordamos problemas de salud pública. El impacto en nuestra vida cotidiana es innegable, y sus potencialidades parecen no tener límites. Sin embargo, la vertiginosa disponibilidad y la rápida implementación de estos desarrollos antes de completar un ciclo exhaustivo de validaciones han demostrado no solo los riesgos en relación a la gobernanza de los datos sino también los peligros de las fallas de desempeño, la generación imprevista de daños y la profundización de las inequidades (82).

Desde el punto de vista esencialmente técnico, la eficacia y utilidad de los productos basados en *big data* y en IA dependen de la magnitud, variedad y calidad de los datos con que se realice el entrenamiento de los sistemas. Y en medicina, muchas veces los datos no son completos ni su calidad es la mejor.

Por otra parte, la mayoría de estos desarrollos presentan un grado limitado de explicabilidad y de transparencia de procesos, dado que las redes neuronales complejas ejecutan sus acciones bajo un modelo de "caja negra" (*black box*) en el que no se puede controlar ni desagregar la forma en la que el modelo llegó a determinada conclusión luego de su aprendizaje.

Por su propia naturaleza, el comportamiento de los algoritmos va cambiando cuando se aplica a diferentes tipos de datos y en diferentes momentos, introduciendo un sesgo en el aprendizaje, lo cual supone una dificultad incremental a la hora de plantear evaluaciones de desempeño o procesos de validación que puedan conducir a una

regulación sensata y eficiente. La estimación del grado de incerteza de las predicciones realizadas mediante IA es uno de los desafíos más grandes de la implementación de esta tecnología. La utilización de técnicas específicas, como la predicción conformal, puede ser de una ayuda decisiva en este sentido (83).

Una vez más en la historia de las innovaciones en salud, las estrategias de validación y control son posteriores a los desarrollos ya disponibles y, en este sentido, la disciplina de la "algoritmovigilancia" es aún demasiado precaria (84). Sin embargo, aun dentro de este contexto de necesidad insatisfecha, algunas agencias regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. están intentando establecer algunas reglas básicas de cumplimiento obligatorio para la autorización de distintos algoritmos basados en IA, asimilando varios de ellos a "dispositivos médicos basados en *software*" (85). El aspecto de los estándares de validación es fundamental dado que los resultados de la aplicación de estos instrumentos impacta en cuestiones relacionadas con la eficacia y la seguridad de los procesos del cuidado de la salud, y por ello requerirá un rigor de evaluación similar al que ya presentan otros tipos de tecnologías médicas (86).

En el ínterin, varios líderes de opinión, tanto del campo de la informática médica como así también de otras disciplinas, han planteado la necesidad de establecer guías y códigos de conducta para la transparencia en el desarrollo de productos para la salud basados en IA, particularmente para aquellos que aplican las versiones tecnológicas más avanzadas de procesamiento de lenguaje natural (87, 88). Hasta el momento existe una virtual ausencia de legislación en el avance de la IA que provea un marco de crecimiento menos anárquico y más orientado hacia la cooperación y a la protección de los datos personales, siendo aspectos imprescindibles para el crecimiento y maduración de los procesos basados en IA en el ámbito de la salud en general, y el de las enfermedades infecciosas en particular (89).

Siguiendo a Kuhn, la ciencia no avanza de manera lineal sino en escalones que se definen por los sucesivos paradigmas aceptados (90). La IA plantea muy claramente un nuevo paradigma, cuya adopción y consolidación dependerá de la mejor comprensión de sus riesgos y del establecimiento de guías de consenso de aplicación que no solamente una élite tecnológica sino la sociedad en su conjunto puedan validar (91).

Referencias

1. Schwartz WB. Medicine and the computer - the promise and problems of change. *N Engl J Med* 1970; 283:1257-64.
2. Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine 2023. *N Engl J Med* 2023, 388(13):1201-8. doi:10.1056/NEJMra23023038
3. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits , limits and risks of GPT-4 as an AI chatbot for medicine. *N Engl J Med* 2023(18):1233-9
4. Brownstein JS, Rader B, Astley CM, Tian H. Advances in artificial intelligence for infectious-disease surveillance. *N Engl J Med* 2023; 388(17):1597-607.
5. Russell, S. J., Norvig, P. Artificial intelligence: a modern approach 2010. Prentice and Hall, New Jersey, 3a edición, 2019..
6. Camacho DM, Collins KM, Powers RK, Costello JC, Collins JJ. Next-generation machine learning for biological networks. *Cell* 2018; June 14, 173:1581-92.
7. Omrani, H. Predicting travel mode of individuals by machine learning. *Transportation research procedia* 2015; 10, 840-849.
8. Ullah, Z., Al-Turjman, F., Mostarda, L., & Gagliardi, R. Applications of artificial intelligence and machine learning in smart cities. *Computer Communications* 2020, 154, 313-323.
9. Tripathi, B. K. On the complex domain deep machine learning for face recognition. *Applied Intelligence* 2017, 47(2), 382-396.
10. Raju, K., Chinna Rao, B., Saikumar, K., & Lakshman Praptap, N. An Optimal Hybrid Solution to Local and Global Facial Recognition Through Machine Learning. *A Fusion of Artificial Intelligence and Internet of Things for Emerging Cyber Systems* 2022, 203-226.
11. Cardona, T., Cudney, E. A., Hoerl, R., & Snyder, J. Data mining and machine learning retention models in higher education. *Journal of College Student Retention: Research, Theory & Practice* 2020, 1521025120964920.
12. Tran, H. D., Le, N., & Nguyen, V. H. Customer Churn Prediction in the Banking Sector Using Machine Learning-Based Classification Models. *Interdisciplinary Journal of Information, Knowledge, and Management* 2023; 18, 087-105.
13. DeYoung B, Morales M and Giglio S. Microbiology 2.0—A “behind the scenes” consideration for artificial intelligence applications for interpretive culture plate reading in routine diagnostic laboratories. *Front. Microbiol* 2020; 13:976068. doi: 10.3389/fmicb.2022.976068
14. Ford, B. A., and McElvania, E. Machine learning takes laboratory automation to the next level. *J. Clin. Microbiol* 2020; 58:e00012-20. doi: 10.1128/JCM. 00012-20
15. Van, T. T., Mata, K., and Dien Bard, J. Automated detection of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis by use of colorex strep a CHROMagar and WASPLab artificial intelligence chromogenic detection module software. *J. Clin. Microbiol* 2019; 57:e00811-19. doi: 10.1128/JCM.00811-19
16. Glasson, J., Hill, R., Summerford, M., Olden, D., Papadopoulos, F., Young, S., et al. Multicenter Evaluation of an Image Analysis Device (APAS): comparison between digital image and traditional plate reading using urine cultures. *Ann. Lab. Med* 2017; 37, 499–504. doi: 10.3343/alm.2017.37.6.499
17. Gammel, N., Ross, T. L., Lewis, S., Olson, M., Henciak, S., Harris, R., et al. Comparison of an automated plate assessment system (APAS independence) and artificial intelligence (AI) to manual plate reading of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* CHROMagar surveillance cultures. *J. Clin. Microbiol* 2021; 59:e0097121. doi: 10.1128/JCM.00971-21
18. Pascucci M, Royer G, Adamek J, y col. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. *Nat Commun* 2021;12:1173 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21187-3>
19. Human Microbiome Project Consortium. The integrative Human Microbiome Project dynamic analysis of microbiome-host omics profile during periods of human health and diseases. *Cell Host Microbe* 2014, 16:276-89.
20. MacIntyre CR, Lim S, Quigley A. Preventing the next pandemic; use of artificial intelligence for epidemic monitoring and alerts. *Cell Reports Med* 2022, 3, 100867, Dec 20.
21. Rolland C, Lazarus C, Giese C, Monate B, Travert AS, Salomon J. Early detection of public health emergencies of international concern through Undiagnosed disease reports in ProMED-Mail. *Emerg Infect Dis* 2020, 26:336-339. <https://doi.org/10.3201/eid2602.191043>
22. Bhatia S, Lassmann B, Cohn E, Desai AN, Carrion M, Kraemer MUG, Herringer ;M, Brownstein J, Madoff L, Cori A, Nouvellet P. Using digital surveillance tools for near-time mapping of the risk of infectious diseases spread. *NPJ Digit Med* 2021, 4,73. <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00442-3>
23. Brownstein JS, Freifeld CC, Reis BY, Mandl KD. Sur-

- veillance Sans Frontières: internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project. *PLoS Med* 2008;5(7):e151.
24. Hii A, Chughtai AA, Housen T, Saketa S, Kunasekaran MP, Sulaiman F, Yanti NS, MacIntyre CR. Epidemic intelligence needs stakeholders in the Asia-Pacific region. *Western Pac Surveill Response J* 2018, 9:28-36. <https://doi.org/10.5365/wpsar.2018.9.2.009>.
 25. Moa A, Muscatello D, Chughtai A, Chen X, MacIntyre CR. Flucast: a real-time tool to predict severity of an influenza season, *JMIR Public Health Surveill* 2019, 5, e11780. <https://doi.org/10.2196/11780>
 26. Lee EWJ, Yee AZH. Toward data sense-making in digital health communication research: why theory matters in the age of big data. *Front Commun* 2020, 5, doi:10.3389/fcomm.2020.00011.
 27. Laventhal N, Basak R, Dell ML, et al. The ethics of creating a resource allocation and patient triage during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics* 2020, 146(1):e20201243. doi:10.1542/peds.2020-1243.
 28. Thompson RN. Epidemiological models are important tools for guiding COVID-19 interventions. *BMC Med* 2020, 18(1)152. doi:10.1186/s12916-020-01628-4
 29. Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, y col. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science* 2021;371(6531):eabd9338. doi:10.1126/science.abd9338.
 30. Chirino A, Wiemken T, Furmanek S, Mattingly W, Chandler T, Cabral G, Cavallazzi R, Carrico R, Ramirez J. High consistency between recommendations by a pulmonary specialist and ChatGPT for the management of a patient with non-resolving pneumonia. *Norton Healthcare Medical Journal*. Publicado online Mayo 17, 2023. doi:10.59541/001c.75456
 31. Harrer S, Shah P, Anthony B y col. Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends Pharmacol Sci* 2019, 40(8):577-91. doi:10.1016/j.tips.2019.05.005.
 32. Jain K. Artificial intelligence applications in handling infectious diseases. *Primary Health Care* 2020, 10 (5):351-353.
 33. Cruz, Y.J.; Rivas, M.; Quiza, R.; Villalonga, A.; Haber, R.E.; Beruvides, G. Ensemble of convolutional neural networks based on an evolutionary algorithm applied to an industrial welding process. *Computers in Industry* 2021, 133. doi:10.1016/j.compind.2021.103530.
 34. Wang H, Jia S, Li Z, Duan D, Tao G y Zhao Z. A comprehensive review of artificial intelligence in prevention and treatment of COVID-19 pandemic. *Front Genet* 2022; Vol 13: 845305 doi:10.3389/fgene.2022.845305
 35. Chowdhury MEH, Rahman T, Khandakar A, Mazhar R, Kadir MA, Mahbub ZB y col. Can AI help in screening viral and COVID-19 pneumonia? *IEEE* 2020 132665-132676
 36. Rasheed J, Hameed AA, Djeddi C, Jamil A, Al-Turjman F. A machine-learning based framework for diagnosis of COVID-19 from chest X-ray images. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2021; 13, 103-117. doi:10.1007/s12539-020-00403-6.
 37. El Asnaoui K Chawki Y. Using X-ray images and deep learning for automated detection of coronavirus disease. *J Biomol Struct Dyn* 2021; 39, 3615-3526 doi:10.1080/07391102.2020.1767212
 38. Liang W, Yao J, Chen A, Lv Q, Zanin M, Liu J y col. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nat Commun* 2020, 11,3543-3550, doi:10.1038/s41467-020-17280-8
 39. Chen X, Tang Y, Mo Y, Li S, Lin D, Yang Z y col. A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: a multi-center study. *Eur Radiol* 2020, 30, 4893-4902, doi:10.1007/s00330-020-06829-2.
 40. Brat GA, Weber GM, Gehlenborg N, Avillach P, Palmer NP, Chivato L y col. International electronic health record-derived COVID-19 clinical course profiles: the 4CE consortium. *Npj Digit Med* 2020, 3,109-118. doi:10.1038/s41746-020-00208-0
 41. Razavian N, Major VJ, Sudarshan M, Burk-Rafel J, Stella P, Randhawa H, y col. A validated real-time prediction model for favorable outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Npj Digit Med* 2020, 3, 130-143, doi:10.1038/s41746-020-00343-x
 42. Yadaw AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *The Lancet Digital Health* 2020, 2, e516-e525. doi:10.1016/S2589-7500(20)30217-X
 43. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Zang T, Zhao P y col. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis* 2020, 71, 1393-1399, doi:10.1093/cid/ciaa414
 44. Das JK, Chakraborty S, Roy S. A scheme for inferring viral-host associations based on codon usage patterns identifies the most affected signaling pathways during COVID-19. *J Biomed Inform* 2021, 118, 103801-103814, doi:10.1016/j.jbi.2021.103801
 45. Yaar E, Cola KC, Yologlu S. Artificial intelligence-based prediction of Covid-19 severity on the results of protein profiling. *Comput Methods Programs Biomed* 2021, 202, 105996-106007, doi:10.1016/j.cmpb.2021.105996

46. Wang J. Fast identification of possible drug treatment of coronavirus disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study. *J Chem Inf Model* 2020, 60, (6), 3277-3296. doi:10.1021/acs.jcim.0c00179
47. Ton AT, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Mol Inform* 2020, 39, e2000028. doi:10.1002/minf.202000028.
48. Cavasotto CN, Di Filippo JI. In silico drug repurposing for COVID-19: targeting SARS-CoV-2 proteins through docking and consensus ranking. *Mol Inform* 2021 Jan;40(1):e2000115. doi: 10.1002/minf.202000115. Epub 2020 Aug 18.
49. Chen, B., Khodadoust, M. S., Olsson, N., Wagar, L. E., Fast, E., Liu, C. L., et al. Predicting HLA class II antigen presentation through integrated deep learning. *Nat. Biotechnol* 2019. 37, 1332–1343. doi: 10.1038/s41587-019-0280-2
50. Jurtz, V., Paul, S., Andreatta, M., Marcatili, P., Peters, B., and Nielsen, M. NetMHCpan-4.0: improved peptide–mhc class i interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J. Immunol* 2017; 199, 3360–3368. doi: 10.4049/jimmunol.1700893
51. Fast, E., and Chen, B. Potential T-cell and B-cell Epitopes of 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020 [Preprint]. doi: 10.1101/2020.02.19.955484 (texto sin revisión por pares)
52. Foppa LM, Kermack WO, McKendrick AG. “WO Kermack and AG McKendrick: A Seminal contribution to the mathematical theory of epidemics” en “A Historical introduction to mathematical modeling of infectious diseases” 2017, Editor IN Foppa, Cambridge, Massachusetts, US Academic Press, 59-87, doi:10.1016/b978-0-12-802260-3-00004-3.
53. Rahimi I, Chen F, Gandhi AH. A review on COVID-19 forecasting models. *Neural computing and applications. Neural Comput Applic* 2021, doi:10.1007/s00521-020-05626-8.
54. Ivorra B, Fernández MR, Vela-Pérez M Ramos AM. Mathematical modeling of the spread of the Coronavirus diseases 2019 (COVID-19). Taking into account the undetected infections. The case of China. *Commun. Nonlinear Sci Numer Simulation* 2020, 88, 105303-105355. doi:10.1016/j.cnsns.2020.105303
55. de Oliveira IS, Gruetzmacher SB, Teixeira JP. COVID-19 time series prediction. *Proced Comput Sci* 2021, 181, 973-980. doi:10.1016/j.procs.2021.01.254
56. Leslie L, Yeager MB. Balancing health privacy, health information exchange and re-search in the context of COVID-19 pandemic. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 963-966. doi:10.1093/jamia/ocaa039
57. Arun Kumar KE, Kalaga DV, Sai Kumar CM, Chilkoor G, Kawaji M, Brenza™. Forecasting the dynamics of cumulative COVID-19 cases (confirmed, recovered and deaths) for top-16 countries using statistical machine learning models: auto-regressive integrated moving average (ARIMA) and seasonal auto-regressive integrated moving average (SARIMA). *Appl Soft Comput* 2021, 103, 107161-107187. doi:10.1016/j.asoc.2021.107161
58. Husnayain A, Fuad A, Su EC-Y. Applications of google search trends for risk communication in infectious disease management: a case study of COVID-19 outbreak in Taiwan. *Int J Infect Dis.* 2020;95:221-223.
59. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, Munroe PB, Joe B, Cheng X. Artificial Intelligence and Machine Learning to Fight COVID-19. *Physiol Genomics.* 2020;52:200-202.
60. McCall B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. *Lancet Digit Health.* 2020;2:e166-e167.
61. Wosik J, Fudim M, Cameron B, Gellad ZF, Cho A, Phinney D, y col. Telehealth transformation: COVID and the rise of virtual care. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 957-962. doi:10.1093/jamia/ocaa067
62. Rao SR, Vázquez JA. Identification of COVID-19 can be quicker through artificial intelligence. Framework using a mobile phone-based survey when cities and towns are under quarantine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020, 41, 826-830. doi:10.1017/ice.2020.61
63. Tucker A. Rapid implementation of a COVID-19 remote patient monitoring program. *J Am Med Inform Assoc* 2020, 27, 1326-1330. doi:10.1093/jamia/ocaa097.
64. Arshadi AK, Webb J, Salem M, Cruz E, Calad-Thompson S, Ghadirian N, Collins J, Díez-Cecilia E, Kelly B, Goodarzi H, Shiun Yuan J. Artificial intelligence for COVID-19 drug discovery and vaccine development. *Front Artif Intell* 2020, 3, 020 <https://doi.org/10.3389/frai.2020.00065>
65. Pizzo DT, Esteban S. IATos: study of an IA-powered pre-screening tool for COVID-19 from cough audio samples. <https://arxiv.org/pdf/2104.13247.pdf> (texto sin revisión por pares)
66. Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM, MacNair CR, French S, Carfrae LA, Bloom-Ackermann Z, Tran VM, Chiappino-Pepe A, Badran AH, Andrews IW, Chory EJ, Church GM, Brown

- ED, Jaakola TS, Barzilay R, Collins JJ. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell* 2020, 180, 688-702. doi:org/10.1016/j.cell.2020.01.021
67. Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Steijaert M, Wegner J, Ceulemans H, Clevert DA, Hochreiter S. Large-scale comparison of machine learning methods for drug target prediction on ChEMBL. *Chem Sci* 2018, 9, 5441-5451
68. Wu Z, Ramsundar B, Feinberg EN, Gomes J, Geniesse C, Pappu AS, Leswing K, Pande V. MoleculeNet: a benchmark for molecular machine learning. *Chem Sci* 2017, 9, 513-530.
69. Yang K, Swanson K, Jin W, Coley C, Eiden P, Gao H, Guzmán-Pérez A, Hopper T, Kelley H, Mathea M, Palmer A, Settels V, Jaakkola T, Jensen K, Barzilay R. Analyzing learned molecular representations for property prediction. *J Chem Inf Model* 2019. 13:10.1021/acs/jcim.9b00237.
70. Brown DG, May-Dracka TL, Gagnon MM, Tommasi R, trends and exceptions of physical properties on antibacterial activity from Gram-positive and Gram-negative pathogens. *J Med Chem* 2014, 57, 10144-10161
71. De SK, Stebbins JL, Chen LH, Riel-Mehan M, Machleidt T, Dahl R, Yuan H, Emdadi A, Barile E, Chen V Murphy R, Pellecchia M. Design, synthesis and structure-activity relationship of substrate competitive, selective and in vivo active triazole and thiadiazole inhibitors of the c-Jun N-terminal kinase. *J Med Chem* 2009, 52, 1943-1952.
72. Jang S, Yu LR, Abdelmegeed MA, Gao Y, Banerjee A, Song BJ. Critical role of c-jun N-terminal protein kinase in promoting mitochondrial dysfunction and acute liver injury. *Redox Biol* 2015, 6, 552-564.
73. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JL, Miller AA, ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery *Mat Rev Drug Discov* 2015, 14, 529-542.
74. Stokes JM, Brown ED. Chemical modulators of ribosome biogenesis as biological probes. *Nat Chem Biol* 2015, 11, 924-032.
75. Haks MC, Bottazzi B, Cecchinato V, y col. Molecular signatures of immunity and immunogenicity in infection and vaccination. *Front Immunol* 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01563
76. Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. Prediction of epitopes using neural network based methods. *J Immunol Methods* 2011;374(1-2):26-34.
77. Moxon R, Reche PA, Rappuoli R. Editorial: reverse vaccinology. *Front Immunol* 2019; 10:1-2
78. Mak KK, Pichika MR. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug Discov Today* 2019;24(3):773-780
79. Pappalardo F, Flower D, Russo G, y col. Computational modeling approaches to vaccinology. *Pharmacol Res (internet)* 2015;92:40-45.
80. Russo G, Reche P, Pennisi M, Pappalardo F. The combination of artificial intelligence and systems biology for intelligent vaccine design. *Exp Opin Drug Discov* 2020; doi:10.1080/17460441.2020.1791076
81. De Groot AS, Bosma A, Chinai N, y col. From genome to vaccine: in silico predictions, ex vivo verification. *Vaccine* 2001;19(3):4385-4395.
82. Christensen DM, Manley J, Resendez J. Medical algorithms are failing communities of color. *Health Affairs blog*. Sep 9, 2021. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20210903.976632/> (Acceso 5 Abr 2023)
83. Olsson, H., Kartasalo, K., Mulliqi, N. et al. Estimating diagnostic uncertainty in artificial intelligence assisted pathology using conformal prediction. *Nat Commun* 13, 7761 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34945-8>
84. Embi PJ. Algorithmovigilance - Advancing methods to analyze and monitor artificial intelligence-driven health care for effectiveness and equity. *JAMA Network Open* 2021; 4(4):e214622. doi:10.1001/jama-network-open.2021.4622
85. US Food and Drug Administration. Artificial intelligence and machine learning in software as a medical device. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device> (Acceso 5 Abr 2023)
86. Beam AL, Drazen JM, Kohane IS, Leong T-Y, Manrai AK, Rubin EJ. Artificial intelligence in medicine. *N Engl J Med* 2023; 388(13):1220-21.
87. Dorr DA, Adams L, Embi P. Harnessing the promise of artificial intelligence responsibly. *JAMA* 2023; doi:10.1001/jama.2023.2771
88. Harari Y, Harris T, Razkin A. You can have the blue pill or the red pill, and we're out of blue pills. *New York Times*, Guest Essay, Marzo 24, 2023.
89. Jiao Z, Ji H, Yan J, Qi X. Application of big data and artificial intelligence in epidemic surveillance and containment. *Intelligent Med* 2023 (3); 36-43.
90. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago. University of Chicago Press 1970. ISBN 0-226-45803-2
91. Belloso WH. On innovation. *Ther Innov Reg Science* 2020, Feb 5. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00125-3>

Artificial intelligence in infectious diseases

We are in the midst of a true technological revolution in healthcare. Processes based upon artificial intelligence and machine learning are progressively touching all disciplinary areas, and its implementation in the field of infectious diseases is astonishing, accelerated by the COVID-19 pandemic. Today we have tools that can not only assist or carry on decision-making processes based upon guidelines or algorithms, but also modify its performance from the previously completed tasks.

From optimization of the identification of resistant pathogens, selection of candidates for participating in clinical trials, the search of new antimicrobial therapeutic agents, the development of new vaccines, the prediction of future epidemics and pandemics, the clinical follow up of patients suffering infectious diseases up to the resource allocation in the management of an outbreak, are all current activities that can apply artificial intelligence in order to improve their final outcomes.

This development has an exponential possibility of application, and is undoubtedly one of the main determinants that will shape medical activity in the future.

Notwithstanding the maturation of this technology that is required for its definitive insertion in day-to-day healthcare activities, should be accompanied by definition of reference parameters, validation systems and regulatory guidelines that do not exist yet or are still in its initial stages.

Palabras clave: artificial intelligence, infectious diseases, machine learning, validation, regulatory system.






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

Cromoblastomycosis: abordaje con terapia combinada

Viviana Leiro¹ , Patricia Fernández Pardal¹ , Ornela Piñero¹ , Mauro Coringrato¹ , Esteban Maronna² , Gabriela Santiso³ .

RESUMEN

La cromoblastomycosis es una micosis de implantación crónica y progresiva causada por diversos hongos de la familia *Dematiaceae*. En Latinoamérica, las especies encontradas con más frecuencia son *Fonsecaea pedrosoi* y *Cladophialophora carrionii*.

El tratamiento de esta micosis puede ser un desafío por la falta de respuesta y la recidiva, en especial en individuos con lesiones crónicas y extensas.

Se presenta un individuo con recaída de cromoblastomycosis (causada por *Fonsecaea pedrosoi*) en miembro inferior derecho que había realizado tratamiento incompleto con terbinafina e itraconazol. El paciente respondió de manera favorable al retratamiento con itraconazol y terbinafina combinado con resección quirúrgica parcial de la lesión e injerto de piel en sitio quirúrgico.

Palabras clave: Cromoblastomycosis, terbinafina, itraconazol, *Fonsecaea pedrosoi*, síndrome verrugoso tropical.

¹ Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.

² División Anatomía Patológica, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.

³ Unidad de Micología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina.

Autora para correspondencia: Viviana Leiro. Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz , CABA, Argentina. vivianaleiro@gmail.com

Recibido: 29/1/23 **Aceptado:** 4/5/23

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna para la realización de este trabajo. No hubo conflicto de intereses en la realización del estudio.

Introducción

La cromoblastomycosis es una micosis de implantación conocida también con el nombre de cromomicosis, dermatitis verrugosa cromomicótica y micosis de Rudolph, Pedroso y Lane (1).

Fue descrita inicialmente por Pedroso en 1911 y por Terra *et al.*, en Brasil, en 1922.

El término cromoblastomycosis deriva del griego *chromos* (color), en referencia al pigmento del hongo (2-4). Es una micosis que afecta la piel y el tejido celular subcutáneo, de evolución crónica, causada por diferentes especies de hongos pigmentados (familia *Dematiaceae*), cuyo reservorio habitual es el suelo, los vegetales o la madera en descomposición (4).

En Latinoamérica, *Fonsecaea pedrosoi* es el agente etiológico principal en zonas tropicales y subtropicales. *Cladophialophora carrionii* se aísla principalmente en áreas con climas secos. En la región, Brasil presenta la mayor cantidad de casos. Es una infección poco frecuente en Argentina y otros países vecinos (1-5).

En individuos con cromoblastomycosis se ha evidenciado una desregulación en la respuesta inmune, con elevación de citoquinas con perfil T *helper* 2 y disminución de aquellas con perfil T *helper* 1. Esto favorecería la cronicidad de la infección por la incapacidad del individuo de eliminar el hongo (6). También se ha comprobado que los hongos que desencadenan la enfermedad generan biofilms, y esto se relaciona con la resistencia al efecto de los antifúngicos (7).

La cromoblastomycosis predomina en hombres adultos de 30 a 50 años y trabajadores rurales. La infección se produce por el ingreso del microorganismo en la piel a través de un traumatismo. El período de incubación es de semanas a meses e inicia con una lesión tipo pápula de crecimiento progresivo. Se observa generalmente en miembros inferiores (piernas y pies), sin embargo, Hongfang *et al.* (6), en una publicación reciente, encontraron los miembros superiores como el sector más afectado. Otras localizaciones descritas son tronco, región genital y polo cefálico (8, 9).

En 1950, Carrión describió cinco formas clínicas de acuerdo con la morfología observada: nodular, tumoral, verrugosa, tipo placa y cicatricial. Posteriormente, se

comunicaron nuevas variedades clínicas, entre las que destacan la cutánea difusa, la anular, la eczematosa y la pseudovacuar (5).

La forma clínica más frecuente es la verrugosa, caracterizada por placas o neoformaciones verrugosas de tonalidad parduzca con puntos negros en su interior. Las lesiones pueden ser asintomáticas, generar prurito, dolor e impotencia funcional (2, 3, 5, 6).

La gravedad de la enfermedad se clasifica en base al número y al tamaño de las lesiones (5):

- leve: lesión única, < 5 cm de diámetro;
- moderada: lesiones únicas o múltiples de aspecto tumoral, verrugoso o en placa, en una o dos áreas corporales, no mayores de 15 cm de diámetro;
- severa: lesiones de cualquier morfología que comprometan una extensa área corporal.

La afectación sistémica es infrecuente; no obstante, se han publicado casos con compromiso pulmonar y corneal en pacientes inmunosuprimidos.

La progresión de la enfermedad es lenta y puede llegar a presentarse con más de 30 años de evolución. Las lesiones cutáneas pueden complicarse con sobreinfección bacteriana, linfedema, úlceras crónicas y raramente con carcinoma espinocelular (3).

La cromoblastomycosis se incluye en el síndrome verrugoso tropical, junto con tuberculosis, esporotricosis, paracoccidioidomycosis, lobomycosis y leishmaniasis. Otras dermatosis a considerar en el diagnóstico diferencial son: psoriasis, verrugas y carcinoma espinocelular (9).

El diagnóstico se confirma con el estudio micológico e histopatológico de las lesiones. En el examen micológico directo de las escamocostras o biopsias se observan estructuras esféricas, de 4 a 10 μm de diámetro, de color pardusco y paredes gruesas; las mismas se encuentran solas o agrupadas y se denominan cuerpos muriformes (1-3). El cultivo permite obtener el agente etiológico para su identificación por métodos fenotípicos y moleculares (4). En la histopatología, además de los cuerpos muriformes, se evidencia hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa, y en dermis, una reacción inflamatoria granulomatosa con células gigantes (11).

Por la baja casuística de esta patología no se dispone de estudios a gran escala que validen un tratamiento de elección. Las lesiones pequeñas pueden ser tratadas con termoterapia, criocirugía o resección quirúrgica. Para los casos con lesiones más extensas, o como complemento de la cirugía, se utilizan antifúngicos sistémicos (itraconazol, terbinafina, ketoconazol, 5-fluorocitosina y anfotericina B). Se ha descrito como tratamiento complementario anfotericina intralesional y terapia fotodinámica. Los antifúngicos más utilizados son itraconazol (200 a 400 mg por día) y terbinafina (500 a 1000 mg por día) durante varios meses hasta alcanzar la resolución de las lesiones. En los últimos años se ha ensayado la terapia combinada de antifúngicos, especialmente en aquellas formas más extensas y refractarias (6, 12, 13).

A continuación, se presenta un paciente con recidiva de cromoblastomicosis extensa causada por *Fonsecaea pedrosoi* que mostró muy buena respuesta al tratamiento combinado con terbinafina e itraconazol asociado a la escisión quirúrgica.

Caso clínico

Hombre de 51 años, oriundo de Paraguay, trabajador rural, con lesión verrugosa en miembro inferior derecho que refería tres años de evolución y crecimiento progresivo.

Como antecedentes de enfermedad actual, el paciente presentó nueve años antes (13), en el mismo sitio, cromoblastomicosis debida a *Fonsecaea pedrosoi*, realizó tratamiento antifúngico combinado con itraconazol y terbinafina por siete meses, con buena respuesta, observándose cicatriz blanquecina y máculas residuales. El paciente posteriormente suspendió el seguimiento y el tratamiento.

Al examen físico presentaba en rodilla derecha, con extensión a fosa poplítea, una tumoración exofítica, de tonalidad pardo-grisácea y de aspecto verrugoso, sembrada por puntos negros, alternando con cicatrices atróficas correspondientes a la resolución de lesiones previas (Figura 1, fotos A, B). No se palpaban adenomegalias regionales, el paciente estaba en buen estado general, las lesiones eran levemente pruriginosas y no se asociaba a impotencia funcional de la extremidad.

Se solicitaron los siguientes exámenes complementarios: análisis clínicos de rutina y serologías para HIV y sífilis, radiografía de tórax y ecografía abdominal sin

particularidades. En el examen micológico directo en fresco con hidróxido de potasio al 40% de las escamostras extraídas de las lesiones se visualizaban cuerpos muriformes; y en el cultivo se obtuvo desarrollo de *Fonsecaea pedrosoi* (Figura 2, foto A). La histopatología de piel evidenció en dermis granulomas con cuerpos muriformes en su interior (Figura 2, foto B).

Se arribó al diagnóstico de recidiva de cromoblastomicosis (moderada). Se reinstauró tratamiento con itraconazol 400 mg/día y terbinafina 500 mg/día y, en forma paralela, se realizó resección quirúrgica parcial de la lesión e injerto de piel en sitio quirúrgico. En cuanto a la técnica, la cirugía se realizó con anestesia tumescente, que permitió la resección amplia sin necesidad

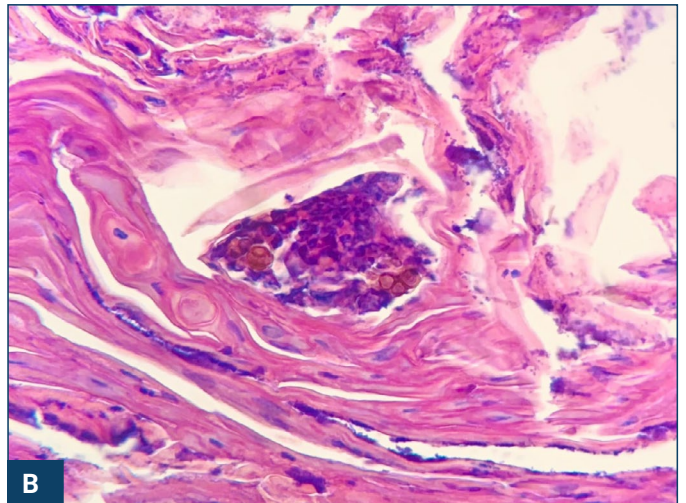
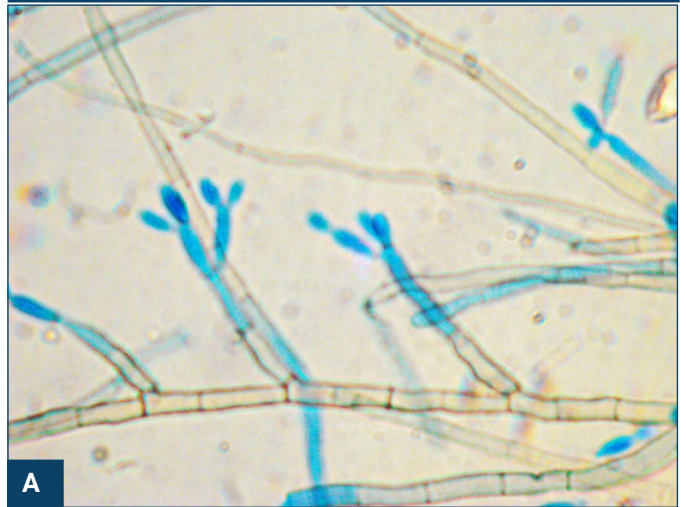
Figura 1. En rodilla derecha, cara anterior (A) e interna (B), tumoración exofítica pardo-grisácea de aspecto verrugoso, sembrada por puntos negros; alternando con cicatrices atróficas correspondientes a lesiones previas. Evolución a los 6 meses de tratamiento (C) (D). Se observa involución de las lesiones con cicatriz blanquecina y máculas amarronadas residuales.





de recurrir a la anestesia general y los injertos fueron finos tomados con la técnica en pellizco. Las lesiones remanentes resolvieron a los 45 días de haber iniciado el tratamiento antifúngico (Figura 1, fotos C, D). El paciente cumplió tratamiento farmacológico por 12 meses. A los 18 meses de seguimiento no se observa recidiva de la enfermedad. Se destaca que el paciente no presentó complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Figura 2. (A) Cultivo, donde se observan esporos típicos de *Fonsecaea pedrosoi*. (H-E). (B) Pústula intracornea dentro de la cual se identifican abundantes levaduras micóticas pigmentadas, compatibles con cuerpos fumagoides.



Discusión

El tratamiento de la cromoblastomycosis, en especial las formas crónicas y extensas, es un verdadero desafío terapéutico debido a la escasa respuesta clínica a los tratamientos antifúngicos convencionales y a la alta tasa de recidiva. La combinación de itraconazol y terbinafina ha mostrado mejores resultados que las terapias con un fármaco debido a su efecto sinérgico. Se recomienda prolongar el tratamiento antimicótico por 12 a 18 meses (6, 9, 12).

El paciente tuvo buena respuesta en el primer esquema de tratamiento combinado, pero suspendió el tratamiento y el seguimiento antes de los 12 meses.

La recidiva fue tratada con el mismo esquema de antifúngicos y se le adicionó la resección parcial de la lesión. El tratamiento quirúrgico permite además eliminar el biofilm que genera el hongo y que puede asociarse a la reducción de la eficacia del tratamiento antimicótico. Es necesario el control periódico para evaluar y diagnosticar en forma precoz las posibles recaídas.

Bibliografía

1. Heliana Marcela Botello-Mojica; Lucía Vanden den-Medina; Felipe Jaramillo-Ayerbe; Mayra Alejandra Marulanda-Galvis Cromomycosis, una enfermedad tropical olvidada: revisión de tema a propósito de un caso clínico. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2021; 29(1): 45-55.
2. Queiroz-Telles F., Esterre P., Pérez-Blanco M., Vitale R. G. et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment, *Med. Mycol.*, 2009, 4: 1-13.
3. Burstein Z., Cromomycosis: clínica y tratamiento; situación epidemiológica en Latinoamérica, *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*, 2004, 3: 167-176.
4. Padilla M.C., Martínez V., Peña J., Novales J. et al. Chromoblastomycosis. Presentación de dos casos, *Rev. Cent. Dermatol. Pascua*, 2006, 15: 181-187.
5. Minotto R, Bernardi CD, Mallmann LF, Edelweiss MI, Scroferneker ML. Chromoblastomycosis: a review of 100 cases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 585-592.
6. Liu H, Sun J, Li M, Cai W, Chen Y, Liu Y, Huang H, Xie Z, Zeng W, Xi L. Molecular Characteristics of Regional Chromoblastomycosis in Guangdong, China: Epidemiological, Clinical, Antifungal Susceptibility, and Serum Cytokine Profiles of 45 Cases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 18; 12:810604. doi: 10.3389/fcimb.2022.810604. PMID: 35252030; PMCID: PMC8894709.
7. Sousa IS, Mello TP, Pereira EP, Granato MQ, Alviano CS, Santos ALS, Kneipp LF. Biofilm Formation by Chromoblastomycosis Fungi *Fonsecaea pedrosoi* and *Phialophora verrucosa*: Involvement with Antifungal Resistance. *J Fungi (Basel).* 2022 Sep 15;8(9):963. doi: 10.3390/jof8090963. PMID: 36135688; PMCID: PMC9504689.
8. Negroni R. Micosis profunda de la piel y tejidos blandos, *Lecciones de Clínica Micológica*, Ed. La Agenda, Buenos Aires, 1997, 84-85.
9. Negroni R., Helou S. Problemas clínicos en micología médica: problema nº 6, *Rev. Iberam. Micol.*, 2003, 20: 179-180.
10. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014; 31: 310-321.
11. Patterson JW. *Weedon's skin pathology.* 4th ed. USA: Elsevier. 2016. pp. 703-705.
12. Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases. *J Dermatolog Treat.* 2005; 16: 47-51.
13. Olivia De Tezanos Pinto, Patricia Fernández Pardal, Liliana Olivares, Ricardo Negroni, Alicia Arechavala, María Emilia Candiz, Esteban Maronna. Chromoblastomycosis: una nueva propuesta terapéutica *Dermatol. Argent.*, 2012, 18(5): 396-400).

Chromoblastomycosis: a combination therapy approach

Chromoblastomycosis is a chronic and subcutaneous mycosis caused by various dematiaceous fungi. In Latin America, the most frequently found species are *Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carrionii*.

Treatment is a challenge because of the lack of response and recurrence in some cases, especially in patients with extensive and chronic lesions.

We report an individual with relapse of chromoblastomycosis (by *Fonsecaea pedrosoi*) in the right lower limb, who had undergone incomplete treatment with terbinafine and itraconazole. The patient responded favorably to retreatment with itraconazole and terbinafine combined with partial surgical resection of the lesion and skin grafting at the surgical site.

Keywords: Chromoblastomycosis, terbinafine, itraconazole, tropical wart syndrome







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

Mucormicosis bronquial, un hallazgo inusual en la broncoscopia

Diego Armando Oquendo Gahona¹ , Jose Jovany Puentes¹ , Natalia Fernanda Calderón López¹ ,
Giovani Lastra González¹⁻² .

RESUMEN

La mucormicosis es una infección causada por hongos oportunistas pertenecientes al orden de los mucorales. Desde la aparición de la pandemia por SARS-CoV-2 se han emitido alertas sobre el incremento en la presentación de esta infección. La presentación de mucormicosis traqueo-bronquial representa el 37% de la afectación pulmonar.

A continuación, se desarrolla el caso clínico de una paciente diabética con neumonía severa por SARS-CoV-2, con evolución desfavorable, quien es llevada a broncoscopia, encontrando pseudomembranas blanquecinas que obstruían la luz del bronquio fuente izquierdo, confirmándose histopatológicamente la presencia de mucorales.

Se realiza reporte del presente caso para reconocer la aparición de infecciones fúngicas en pacientes que presentan diabetes mal controlada e infección por SARS-CoV-2 que tienen una evolución tórpida. La presencia de pseudo membranas blancas puede ser un signo de alarma para tener este tipo de infecciones dentro de las posibilidades diagnósticas.

Palabras clave: Diabetes *mellitus*, mucormicosis, SARS-CoV-2.

¹ Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana. Neiva, Huila, Colombia.

² Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia: Diego Armando Oquendo Gahona. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana. Calle 9 No. 15-25, Neiva, Huila, Colombia. daoquendo91@gmail.com

Recibido: 7/3/23 **Aceptado:** 4/5/23

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

Introducción

La mucormicosis es una infección generalmente aguda, poco frecuente, causada por un hongo mucoral de la clase de los Zigomicetos que origina necrosis difusa con destrucción tisular (1). Tiene diferentes presentaciones clínicas, dependiendo de su localización anatómica, compromete el sistema nervioso central (rino-orbito-cerebral), pulmonar, piel, cavidad abdominopélvica, y una variedad de otras formas (2). Por lo general está asociada a patologías subyacentes, afectando principalmente a diabéticos, inmunosuprimidos o con enfermedades hematológicas. El pronóstico está estrechamente relacionado con el estado de inmunosupresión y factores de riesgo, así como a estados de descompensación o cetoacidosis (2, 3).

La importancia actual de las mucormicosis está condicionada por el aumento de casos reportados a pesar de suponer tan solo el 1,6% de las infecciones fúngicas invasivas, situación que se vio relacionada con la infección por SARS-CoV-2 (2, 4). El diagnóstico de mucormicosis pulmonar puede ser difícil ya que en su presentación no hay hallazgos específicos de la enfermedad. Por lo que se basa en un constructo que involucra presentación clínica, hallazgos imagenológicos, microbiológicos e histopatológicos.

La broncoscopia es una forma de acercarse al estudio microbiológico e histopatológico. Dentro de las características macroscópicas observadas se han reportado inflamación de la mucosa, tejido de granulación, imágenes sugestivas de masa endobronquial, y se han reportado casos en donde se encuentra material mucoso, blanco-grisáceo.

Se reporta el caso de una paciente que padece diabetes, con neumonía por SARS-CoV-2 con evolución tórpida, en quien su estudio broncoscópico demuestra la presencia de unas membranas blanca-grisáceas, confirmándose mediante estudio histopatológico la presencia de mucorales. Se trata de un hallazgo infrecuente, que a la fecha no tiene reportes en Colombia, y que debe alertar al personal médico sobre plantear la sospecha de esta infección ante estos hallazgos.

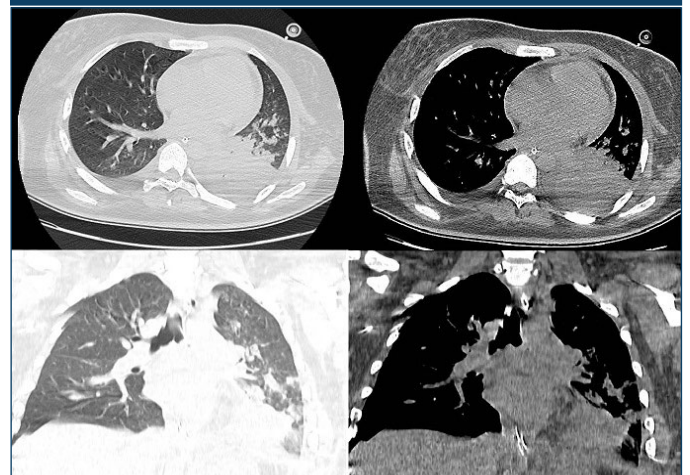
Descripción del caso

Se presentó un caso clínico en una mujer de 17 años, con diagnóstico reciente de diabetes *mellitus* tipo 1 en

manejo con insulina, sin adherencia al tratamiento, quien ingresa por síntomas respiratorios bajos de nueve días de evolución, que en los últimos tres días se exacerban, aumentando la disnea y aparición de fiebre. Ingresó con signos de dificultad respiratoria, afebril, con saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría de 93%, presión arterial (136/82 mmHg). Frecuencia cardíaca de 136 latidos por minuto, presenta taquipnea con 23 respiraciones por minuto. Sin presencia de agregados pulmonares, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Su control paraclínico muestra leucocitosis y neutrofilia y PCR para SARS-CoV-2 positivo (paciente no vacunada). Los gases arteriales evidenciaron una acidemia metabólica con pH 7.21, bicarbonato: 14. Radiografía de tórax sin signos de compromiso pleuropulmonar. Se plantea que cursa con COVID-19, además de cetoacidosis diabética.

Dos días después, en la unidad de cuidado intensivo, evoluciona a falla respiratoria hipoxémica con necesidad de intubación orotraqueal, falla multiorgánica (cardiovascular, renal, pulmonar); se sospecha sobreinfección bacteriana, por lo cual se adiciona piperacilina tazobactam más linezolid. La tomografía de tórax muestra consolidados en bases pulmonares (ver Figura 1).

Figura 1. Tomografía computarizada de tórax. En el lóbulo inferior izquierdo hay imágenes densas que corresponden a consolidados pulmonares.



El control radiográfico seis días después documenta atelectasia izquierda, por lo cual se solicita broncoscopia diagnóstica y terapéutica. Se observa engrosamiento de la mucosa con abundante secreción, recubierta de membranas blanquecinas con obstrucción completa (ver Figura 2). Con estos hallazgos se planteó la posibilidad de aspergilosis, dando inicio a voriconazol. Se obtu-

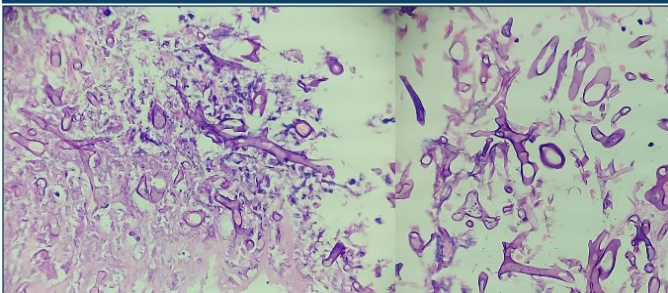
vieron cultivos negativos y estudio de PCR y cultivo para micobacterias negativo.

Cuatro días después, la biopsia mostró un tejido fibroconectivo con abundantes hifas, no septadas, que sugirió hallazgo de infección por mucor, por lo que se ajustó manejo a anfotericina B. Su evolución es tórpida, con necesidad de terapia de reemplazo renal y tres días después fallece.

Figura 2. Imágenes durante broncoscopia diagnóstica. Se observa engrosamiento de la mucosa con abundante secreción, recubierta de membranas blanquecinas con obstrucción completa.



Figura 3. Tejido fibroconectivo con abundantes hifas, no septadas, compatibles con un diagnóstico de mucormicosis.



Discusión

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han reportado casos de súper infección por mucormicosis. Estos casos inicialmente fueron reportados en la India, en donde encontraron que hasta 1,8% de los pacientes ingresados por COVID-19 desarrollaban infección por mucorales (5). El 11 de junio de 2021, la Organización

Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta sobre el incremento en los casos de mucormicosis asociados a COVID-19 (CAM), teniendo para dicha fecha un reporte de 16 casos en América Latina (6).

Como se presentó en el caso, el principal factor de riesgo corresponde a la diabetes *mellitus* con estado de cetoacidosis, hallazgo que se presenta en el 76% a 93% de los pacientes con mucormicosis y COVID-19 (5, 7). El diagnóstico en la paciente fue realizado al día número 12 de su estancia en la UCI, lo cual es similar a lo reportado en la literatura con medias de 10 días (7). La mayoría de los diagnósticos se basan en hallazgos imagenológicos y estudios de histología o cultivo de tejidos, no hay menciones especiales en cuanto a hallazgos broncoscópico característicos.

La mucormicosis traqueobronquial es otra forma de presentación clínica de esta infección, que representa el 34% de la mucormicosis pulmonar (8). El Dr. Ruoxi reporta en 2018 un seguimiento a 12 pacientes con hallazgos de mucormicosis traqueobronquial, resaltando que para ese momento no había iniciado la pandemia de COVID-19. Los hallazgos imagenológicos que documentaron fueron masa solitaria en un 33%, consolidación pulmonar 23%, lesión endobronquial 23%, cavitación pulmonar 19%, atelectasia 17%, nódulo solitario 14% y nódulos múltiples 5% (9).

En la paciente se documentó que tenía compromiso del bronquio fuente izquierdo, y se observó la presencia pseudomembranas blanquecinas que obstruían por completo la luz del mismo. Para dicho momento se dio manejo con voriconazol, pensando en que se trataba de una aspergilosis; luego el reporte de histopatología confirmó la presencia de hifas no septadas con ramificaciones ángulo recto, lo que confirmó la presencia del hongo. El diagnóstico se realizó gracias a la biopsia endobronquial, que dio inicio a la anfotericina B liposomal.

Hasta el momento del estudio histológico esta posibilidad no fue considerada, situación que es similar en otros casos de mucormicosis traqueobronquial. Una revisión sistemática documentó 26 casos en los cuales se inició manejo luego del reporte de la biopsia. En el 30% la broncoscopia además de diagnóstica fue terapéutica, utilizándose para desobstruir el bronquio. La mortalidad de este cuadro se reporta en un 50%, siendo su principal causa la hemoptisis masiva secundaria a la angio invasión por la mucormicosis. En el caso de la paciente

reportada, la muerte se dio por el daño multisistémico (10).

Aunque hacen falta estudios para determinar la sensibilidad y especificidad de los hallazgos macroscópicos en el diagnóstico de mucormicosis traqueo bronquial, se debe estar atentos a la aparición de pseudomembranas como un signo de alarma para tener en consideración este diagnóstico que, en un contexto clínico, paraclínico e imageneológico adecuado, podría incluso permitir el inicio anticipado de terapia antifúngica.

Bibliografía

1. L. Bernal-Martínez, M.J. Buitrago, M.V. Castelli, J.L. Rodríguez, M. Cuenca. Development of a single tube multiplex real-time PCR to detect the most clinically relevant Mucormycetes species. *Clin Microbiol Infect*, 19 (2013), pp. E1-E7 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03976>.
2. JC Laderas; AP Moreno; CP Salido, JC Arista; MJ Linares. Mucormicosis diseminadas en pacientes sin inmunodeficiencias: una enfermedad que también existe. *Revista Iberoamericana de Micología*. Vol. 32. Núm. 2.páginas 63-70 DOI: 10.1016/j.riam.2014.01.006
3. Guinea J, Canton E, Garcia-Rodriguez J, Martin-Mazuelos E, Pemán J. Métodos microbiológicos para el diagnóstico, manejo y estudio de la infección fúngica invasora. En: Cercenado E, Canton R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Madrid: SEIMC; 2012, cap 45. p.1-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.008>
4. U. Binder, C. Lass. Epidemiology of invasive fungal infections in the mediterranean area. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 3 (2011), pp. e20110016. <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2011.016>
5. Selarka L, Sharma S, Saini D, Sharma S, Batra A, Waghmare VT, et al. Mucormycosis and COVID-19: An epidemic within a pandemic in India. *Mycoses*. 2021;64(10):1253–60. <https://doi.org/10.1111/myc.13353>
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Mucormicosis asociada a COVID-19. Washington, D.C. OPS/OMS. 2021
7. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, Rudramurthy SM, Arastehfar A, Gangneux J-P, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe*. 2022 1;3(7): e543–52. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
8. Kim KH, Choi YW, Jeon SC, Shin DH, Jung JI, Seo HS, et al. Mucormycosis of the central airways: CT findings in three patients. *J Thorac Imaging*. 1999 Jul;14(3):210–4. <https://doi.org/10.1097/00005382-199907000-00009>
9. He R, Hu C, Tang Y, Yang H, Cao L, Niu R. Report of 12 cases with tracheobronchial mucormycosis and a review. *Clin Respir J*. 2018 Apr;12(4):1651–60. <https://doi.org/10.1111/crj.12724>
10. Damaraju V, Agarwal R, Dhooria S, et al. Isolated tracheobronchial mucormycosis: Report of a case and systematic review of literature. *Mycoses*. 2023;66(1):5-12. doi:10.1111/myc.1351

Bronchial mucormycosis, an unusual finding on bronchoscopy

Mucormycosis is an infection caused by opportunistic fungi belonging to the order Mucorales. Since the SARS CoV 2 pandemic, warnings have been issued about the increase in the presentation of this infection. The presentation of tracheobronchial mucormycosis represents 37% of pulmonary involvement.

We present the clinical case of a diabetic patient with severe pneumonia due to SARS VOC 2, with unfavorable evolution, who was taken to bronchoscopy and found whitish pseudomembranes obstructing the lumen of the left main bronchus, confirming histopathologically the presence of mucormycosis.

A report of the present case is made to recognize the appearance of fungal infections in patients with poorly controlled diabetes and SARSe COV 2 infection, who have a torpid evolution. The presence of white pseudomembranes should be an alarm sign to have this type of infections within the diagnostic possibilities.

Keywords: Diabetes mellitus; mucormycosis; SARS-CoV-2.



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

Angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi en lesión cutánea de paciente VIH positivo

Graciana Lucía Cárdenas¹ , Natalia Soledad Vittar¹ , Javier José Ricart¹ , Laura Gabriela Moreno Macías¹ , Jorge Velásquez¹ , Esteban Maronna² , Marcelo Corti³ .

RESUMEN

La angiomatosis bacilar (AB) es una enfermedad infecciosa poco frecuente, causada por bacterias del género *Bartonella* spp. transmitidas por vectores como pulgas, piojos y mosquitos. En el ser humano provoca diferentes síndromes clínicos. En pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de LT CD4 + <100 cél/μL se asocia a lesiones angiomatosas con neovascularización que comprometen la piel y, en menor medida, mucosas, hígado, bazo y huesos.

El sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia caracterizada por hiperplasia vascular multifocal de origen endotelial relacionada con el herpes virus humano 8. También puede afectar piel, mucosas y vísceras, siendo la variante epidémica una enfermedad marcador de la infección avanzada por VIH. El principal diagnóstico diferencial clínico para las lesiones cutáneas y mucosas del SK es la AB.

Presentamos un paciente con enfermedad VIH/sida que desarrolló AB y SK en forma concomitante en la misma lesión cutánea.

Palabras clave: angiomatosis bacilar, sarcoma de Kaposi, VIH, sida.

¹ Unidad 11, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Anatomía patológica, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, CABA, Argentina.

³ División B VIH/SIDA, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, CABA, Argentina

Autora para correspondencia: Graciana Lucía Cárdenas. Unidad 11, División B, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Uspallata 2272, CABA, Argentina. gracianacardenas@gmail.com

Recibido: 15/3/23 **Aceptado:** 6/6/23

Los autores declaran que no recibieron financiamiento ni presentan conflictos de interés.

Introducción

La angiomatosis bacilar (AB) y el sarcoma de Kaposi (SK) son las lesiones angiomasos más frecuentemente asociadas con la infección por el VIH. La AB fue descrita por primera vez por Stoler *et al.* en 1983 (1), se trata de una infección provocada por cocobacilos gramnegativos microaerófilos del género *Bartonella*. En este género, dos especies han sido reconocidas como agentes causales: *B. henselae* y *B. quintana* (2). Debido a la capacidad de infectar y permanecer en eritrocitos, células endoteliales y macrófagos, pueden ser transmitidas por vectores artrópodos como piojos, pulgas y flebótomos.

Se trata de una patología infecciosa oportunista e infrecuente en individuos con enfermedad avanzada por VIH. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la presencia de lesiones vasculares proliferativas que explican la frecuente aparición de lesiones cutáneas angiomasos que comienzan como pequeñas pápulas que pueden crecer hasta formar nódulos friables, de color rojo violáceo, pudiendo presentarse como lesiones nodulares, pedunculadas o verrugosas (3). Puede comprometer otros órganos como mucosas, tracto respiratorio e intestinal, hígado, bazo, ganglios, cerebro y hueso. El principal diagnóstico diferencial es el SK.

El SK es una neoplasia maligna, corresponde a un tumor vascular de bajo grado, que puede comprometer la piel, mucosas y vísceras. Fue descrito por primera vez en 1872 por Moritz Kaposi, dermatólogo húngaro, y se asocia en su patogenia con la infección por el herpes virus humano 8 (HHV-8) (4). Existen cuatro variantes epidemiológicas y clínicas, entre ellas la forma epidémica asociada al VIH/sida, siendo esta la más agresiva y una enfermedad marcador de sida (4).

Las lesiones del SK evolucionan desde máculas a placas que, posteriormente, pueden convertirse en nódulos más grandes, los cuales pueden ulcerarse, causar linfedema, presentarse como crecimiento exofítico o invadir los tejidos subyacentes (por ejemplo, hueso). Lesiones en diferentes estadios pueden coexistir en el mismo individuo en el mismo momento. Etapas similares del crecimiento del SK se aplican tanto a lesiones cutáneas como mucosas. Aunque el SK se presenta comúnmente en sitios mucocutáneos, también puede comprometer los ganglios linfáticos así como vísceras, especialmente los tractos respiratorio y gastrointestinal (5).

El SK tiene un curso clínico variable, que va desde enfermedad mínima localizada en la piel y que se presenta como un hallazgo incidental hasta una neoplasia rápidamente progresiva con compromiso de piel, mucosas y vísceras (especialmente pulmón), que se asocia con alta morbilidad y mortalidad.

Caso clínico

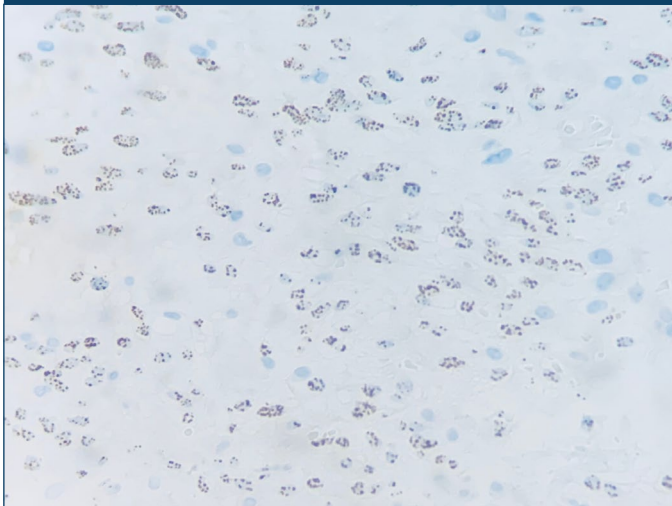
Paciente varón de 55 años, VIH positivo, con recuento de LT CD4 + 6 células/ μ L (1%) y abandono de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), con antecedentes de psoriasis sin tratamiento y hepatitis B curada. Ingresó a la Unidad 11 de la División B de VIH/sida del hospital de referencia en enfermedades infecciosas del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, por síndrome de impregnación asociado a tos crónica. Se realizó tomografía computada (TC) de tórax sin contraste que mostró un patrón de árbol en brote; con este hallazgo se decidió iniciar tratamiento empírico para tuberculosis (TB) con cuatro drogas de primera línea. En el examen clínico-semiológico el paciente presentó una dermatosis caracterizada por extensas áreas de lesiones descamativas en relación con la psoriasis y múltiples lesiones violáceas sobreelevadas, bien delimitadas, resaltando tres lesiones tumorales de aspecto angiomatoide con superficie ulcerada y no dolorosas. Se realizó toma de muestra para biopsia de una de las lesiones cutáneas, cuyo estudio histopatológico puso en evidencia una proliferación de células ahusadas con moderada atipia nuclear en la dermis, dispuestas formando fascículos y estructuras cribiformes, con presencia de luces vasculares y extravasación de eritrocitos. La inmunohistoquímica fue positiva para HHV-8, confirmando el diagnóstico de SK. También se realizó en la misma lesión prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que resultó positiva para *Bartonella* spp. La serología para la detección de anticuerpos de tipo IgG contra *Bartonella* spp. resultó negativa.

Se inició tratamiento con doxiciclina a la dosis de 100 mg cada 12 horas, ya que se encontraba recibiendo rifampicina (RFP) a la dosis de 600 mg/día como tuberculostático, la cual tiene actividad contra *Bartonella*. También inició TARGA con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y dolutegravir, este último a doble dosis, alcanzando en el primer control de laboratorio CV VIH <40 copias/mL y recuento de LT CD4+ 39 células/ μ L.

Figura 1. Lesión tumoral de aspecto angioma toide coloración rojiza y superficie ulcerada, ubicada por debajo del maléolo interno.



Figura 2. Inmunohistoquímica de la lesión de piel positiva para HHV-8 en las células ahusadas.



Discusión

Las lesiones cutáneas típicas de la AB son pápulas, nódulos o placas de color rojo brillante a púrpura, pudiendo ser únicas o múltiples (3) y sangrar profusamente ante un traumatismo. Esta enfermedad suele acompañarse

de un síndrome infeccioso inespecífico de repercusión general con fiebre, astenia, anorexia, sudoración nocturna y pérdida de peso. También puede haber compromiso de la mucosa oral con lesiones similares, compromiso hepático llamado peliosis hepática y más raramente compromiso del bazo (peliosis esplénica) (6). La peliosis hepática se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones lacunares llenas de sangre. Eventualmente, la peliosis hepática puede ser la única o la primera manifestación de la enfermedad diseminada. Clínicamente, el principal diagnóstico diferencial es el SK, aunque también deben considerarse el granuloma piógeno, hemangioma, dermatofibroma, infección por micobacterias, coccidioidomicosis, criptococosis e histoplasmosis (7).

Tanto el SK como la AB se presentan en pacientes infectados por VIH con bajo recuento de LT CD4. Con menor frecuencia, los pacientes con SK también presentan síntomas B. Las manifestaciones cutáneas, semejantes en ambas patologías, las hacen clínicamente indistinguibles. Las lesiones del SK pueden causar linfedema en miembros inferiores, párpados, y labios, con afectación frecuente de la cavidad oral con lesiones que comprometen paladar blando, duro y encías. La AB puede tener lesiones orales que imitan las del SK.

Es infrecuente la presencia de procesos patológicos duales o múltiples en una biopsia de piel, a lo que se suma que la existencia de dos enfermedades en una misma muestra de biopsia puede ser pasada por alto, en especial cuando hay predominio histológico de un tipo de lesión. Por este motivo, es muy importante mantener un alto índice de sospecha clínica en pacientes VIH/sida severamente inmunosuprimidos sin TARGA (8).

El estudio anatomopatológico es fundamental para el diagnóstico definitivo y así diferenciar la AB del SK. En el caso de AB, mostrará células endoteliales protuberantes rodeadas por grupos de bacilos que son visibles con la tinción de Warthin-Starry, capilares bien desarrollados e infiltración del estroma cutáneo con acúmulos de basófilos y un infiltrado inflamatorio agudo. En tanto, el SK se caracteriza por una proliferación vascular mal desarrollada con espacios en forma de hendidura, células fusiformes prominentes, eritrocitos extravasados, siderófagos y depósitos extracelulares de hemosiderina. La extravasación de eritrocitos y los depósitos extracelulares de hierro son dos características histopatológicas del SK que ayuda a los patólogos para el diagnóstico diferencial. Además, el SK a menudo tiene una gran cantidad de

células plasmáticas, en contraste con el infiltrado mixto, con un predominio de neutrófilos que caracteriza a la AB (5). El uso de pruebas basadas en PCR tiene un rol fundamental en el diagnóstico de infecciones asociadas con microorganismos del género *Bartonella spp* por la dificultad de aislar este microorganismo a partir de muestras de tejidos.

Aunque no existe un tratamiento de consenso para AB, la recomendación de expertos se basa en la utilización de macrólidos por vía oral o doxiciclina como fármacos de elección, durante 8 a 12 semanas para evitar recaídas (9). El tratamiento de los pacientes con SK debe tener en cuenta la extensión de las lesiones mucocutáneas y los órganos comprometidos, especialmente el tracto gastrointestinal y respiratorio. Para enfermedad limitada, definida como menos de 10 lesiones cutáneas con o sin edema proximal y sin o con mínimo compromiso de las mucosas, se prefiere solo TARGA con seguimiento clínico estricto. Las indicaciones para la quimioterapia sistémica incluyen la afectación generalizada de la piel (más de 10 lesiones), compromiso oral extenso, edema sintomático marcado, enfermedad rápidamente progresiva, SK visceral sintomático, y la presencia de dolor intenso. Actualmente, las antraciclinas liposomales y los taxanos, como monoquimioterapia, son la columna vertebral de la terapia citotóxica sistémica del SK (5).

En una búsqueda bibliográfica que incluyó las principales bases de datos biomédicos, solo se encontró un artículo en el que se describe un paciente con características similares al que se presenta (10).

En conclusión, existen escasos reportes en la literatura del diagnóstico simultáneo de AB y SK en una misma lesión cutánea. Las alteraciones vasculares de ambas entidades pueden ser clínica e histológicamente similares, están asociadas a la infección avanzada por VIH, y se requiere un diagnóstico temprano y preciso debido a su manejo clínico y terapéutico diferente. El pronóstico de estos pacientes es favorable con el tratamiento antibiótico adecuado y el rápido inicio de la TARGA.

Referencias

1. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RT et al. An atypical subcutaneous infection associated with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1983; 80: 714–718.
2. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P et al. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. *AIDS.* 1998; 12: 1973-1803.
3. Forrestel AK, Naujokas A, Martin JN et al. Bacillary angiomatosis masquerading as Kaposi's sarcoma in East Africa. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2015; 14: 21–25.
4. Corti M, Villafane MF, Metta H et al. Detection of Kaposi's sarcoma associated human herpes virus type 8 DNA in biopsy smears of human immunodeficiency virus-infected patients. *Glob Dermatol.* 2016; 3: 238-240.
5. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137: 289–294.
6. Corti M, Villafañe M, Castello T et al. Angiomatosis bacilar con peliosis hepática en un paciente con SIDA. *Revista Medicina.* 2006; 66: 153.
7. Cortes EE, Saraceni V, Medeiros D et al. Bacillary angiomatosis and Kaposi's sarcoma in AIDS. *AIDS Patient Care and STDS.* 2000; 14: 179–182.
8. Grayson W. Recognition of dual or multiple pathology in skin biopsies from patients with HIV/AIDS. *Patholog Res Int.* 2011.
9. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1993. 17: 612–624.
10. Correa J, Villafane MF, De Carolis L, Corti M, Sforza R et al. Diagnosis of Bacillary Angiomatosis and Kaposi's Sarcoma in the same skin lesion in a patient with recent HIV/AIDS diagnosis. *Clin Dermatol Res Ther* 2017; 1: 113-7.

Bacillary angiomatosis and Kaposi's sarcoma in skin lesion of HIV positive patient

Bacillary angiomatosis (BA) is a rare infectious disease, caused by bacteria of the genus *Bartonella* spp, transmitted by vectors such as fleas, lice and mosquitoes. It causes different clinical syndromes in humans. In patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection with an LT CD4 + <100 cell/ μ L count, it is associated with the development of angiomatous lesions with neovascularization involving the skin and, with less frequency, mucous membranes, liver, spleen and bones. Kaposi's sarcoma (KS) is a neoplasm characterized by multifocal vascular hyperplasia of endothelial origin related to human herpes virus 8. It can also compromise the skin, mucous membranes and viscera, with the epidemic variant being a marker disease of advanced HIV infection. The main clinical differential diagnosis for KS skin and mucosal lesions is the BA.

Herein we present a patient with HIV/AIDS disease that developed BA and KS concomitantly in the same skin lesion.

Keywords: Bacillary angiomatosis, Kaposi's sarcoma, HIV, AIDS.



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>