

### Artículos originales

#### **Evaluación del impacto de la pandemia de COVID-19 en el seguimiento y tratamiento de gestantes con sífilis y sus parejas: análisis comparativo con un período prepandémico**

Margarita Barris, Laura Gisela Figueras, Carlos Zala, Lucas Gutnisky, Valeria Silenzi, Andrea Conesa, Laura Abojer, Cecilia Carro, Josefina Daneri

#### **Pandemia de COVID-19 y evolución de la resistencia a antimicrobianos en bacilos Gram negativos**

Aylén Anahí Algaba Betancor, Mariana Melina Artazcoz, Carla Andrea Ghiglione, Romina Ayelén Iovane, Luis Ignacio Laurito, María Victoria Nadalich, Lucía Andrea Piumetti, Santiago Emanuel Thea

#### **Implementación de un programa para mitigar la resistencia a los antimicrobianos en escenarios de bajos recursos**

María Florencia Prieto, María Ofelia Moulins, Griselda Joannas, Estefanía Ghiglione, Raquel Rodríguez, Fabiana Ojeda, Juan Manuel Pérez, Agustina Malvicini, Francisco Nacinovich, María Inés Staneloni



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**

Fundación Huésped, Argentina

## Consejo Asesor

### **Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos**

Laura Barcán, Sociedad Argentina de  
Trasplantes, Argentina

### **Infecciones intrahospitalarias y PROA**

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

### **HIV**

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

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

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

### **Vacunas**

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

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

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

### **Farmacología**

Waldo 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

**El rol de la medicina traslacional en las enfermedades infecciosas..... 4**

Zulma Ortiz

**Cura del VIH: ¿qué tan lejos estamos? ..... 7**

Gabriela Turk y Natalia Laufer

### Artículos originales

**Evaluación del impacto de la pandemia de COVID-19 en el seguimiento y tratamiento de gestantes con sífilis y sus parejas: análisis comparativo con un período prepandémico..... 11**

Margarita Barris, Laura Gisela Figueras, Carlos Zala, Lucas Gutnisky, Valeria Silenzi, Andrea Conesa, Laura Abojer, Cecilia Carro, Josefina Daneri

**Pandemia de COVID-19 y evolución de la resistencia a antimicrobianos en bacilos Gram negativos ..... 19**

Aylén Anahí Algaba Betancor, Mariana Melina Artazcoz, Carla Andrea Ghiglione, Romina Ayelén Iovane, Luis Ignacio Laurito, María Victoria Nadalich, Lucía Andrea Piumetti, Santiago Emanuel Thea

**Implementación de un programa para mitigar la resistencia a los antimicrobianos en escenarios de bajos recursos..... 25**

María Florencia Prieto, María Ofelia Moulins, Griselda Joannas, Estefanía Ghiglione, Raquel Rodríguez, Fabiana Ojeda, Juan Manuel Perez, Agustina Malvicini, Francisco Nacinovich, María Inés Staneloni

### Comunicaciones breves

**Diagnóstico tardío de VIH: diferencias entre nativos y migrantes internacionales. Estudio observacional en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires ..... 34**

Edgardo Bottaro, Pablo Scapellato, Mónica Lovera, Valeria Barrera

**Caracterización de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* doble productores de carbapenemasas en un hospital universitario ..... 42**

Marcela Nastro, Carla Álvarez, Nicolás Potente, Iván Cervino, Carlos Vay, Ángela Famiglietti, Carlos H. Rodríguez

**Neumonía en el paciente crítico: diagnóstico sindrómico rápido de PCR múltiple en un hospital general de agudos ..... 48**

Laura Scorzato, Néstor Pinca, Mariana Montoto, Paola Maddonni, Rosa Grignet

### Reportes de caso

**Infección de aneurisma de aorta abdominal por *Yersinia enterocolitica* ..... 55**

Analía Laura Fernández, Patricia Olga Andres, Sergio Daniel Andino Di Masi, Bárbara Aristimuño, Carla Medina Villafuerte, Elizabeth Madsen

**Trombocitopenia grave asociada a infección por viruela símica..... 61**

Ariel Braverman, Pablo Lapadula, Yamila Martín, Daniel Pryluka

# El rol de la medicina traslacional en las enfermedades infecciosas

El término medicina traslacional fue acuñado hace aproximadamente veinte años cuando, en 2003, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH, por su sigla en inglés) lanzaron su “hoja de ruta” para futuras investigaciones. En ella, los NIH dieron prioridad a la secuencia del genoma humano, con el claro mensaje de lograr la transformación de los sistemas existentes de investigación clínica a fin de conducir los esfuerzos hacia descubrimientos con beneficios para la salud y calidad de vida de las personas en tiempos más cortos que los habituales.

La medicina traslacional combina los hallazgos de la investigación básica o biomédica con la práctica clínica para acelerar procesos de investigación que buscan solucionar problemas de salud con foco en enfermedades que requieren de un diagnóstico, tratamiento o estrategias de prevención (1). El estudio de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a las enfermedades, entre ellas las infecciosas, y la estrecha colaboración entre científicos básicos, investigadores clínicos, miembros del equipo de salud, decisores y empresarios, buscan impulsar el desarrollo de respuestas innovadoras, como también mejorar la comprensión de los procesos patogénicos para optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en la era del genoma humano.

Pensar en clave de medicina traslacional es reconocer que los avances en la ciencia básica aportan cada vez más información sobre mecanismos de patogenicidad, bases genéticas y hereditarias, transmisión de infecciones y adaptación del huésped a partir de la secuenciación de genomas bacterianos y virales. En palabras de Andrea Gamarnik, “si conocemos los cambios que podemos hacer a nivel molecular para que el virus de dengue tipo 2 (DEN) no pueda contrarrestar la acción del sistema inmune podremos, por medio de ingeniería genética, diseñar mejores vacunas”, y agrega “...en nuestro trabajo encontramos que cambiando sólo un aminoácido de la proteína NS5 del DEN2 (sería equivalente a sacar un ladrillo en

todo el edificio de la proteína viral) podemos simular lo que ocurre en el DEN4 y con esa información se podrían obtener mejores vacunas...” (2).

A nivel global, se estima que alrededor del 75% de las nuevas enfermedades infecciosas descubiertas en los últimos 10 años, que afectan a los humanos, se han originado en los animales (3). Este dato, sumado a la necesidad de abordar la resistencia a los antibióticos, promover la innovación en vacunas, prepararse para la aparición de nuevas zoonosis e integrar enfoques de investigación en humanos y animales dio origen a la iniciativa One Health (4). Se trata de un enfoque traslacional, integrado y unificador, cuyo objetivo es equilibrar y optimizar de manera sostenible la salud de las personas, los animales y los ecosistemas. El enfoque que moviliza múltiples sectores, disciplinas y comunidades en diferentes niveles de la sociedad utiliza la investigación traslacional para trabajar juntos, promover el bienestar y abordar las amenazas a la salud y a los ecosistemas (5).

En las últimas décadas, Argentina ha redoblado los esfuerzos para desarrollar la medicina traslacional, que requiere un mejor intercambio de conocimientos y habilidades entre la academia, la industria y el gobierno. Este desarrollo tuvo un punto de inflexión hacia arriba en los inicios de la pandemia por COVID-19 con la creación de la Unidad Coronavirus de manera conjunta con el CONICET y la Agencia I+D+i. Sin embargo, en años anteriores, el Ministerio de Ciencia y Tecnología promovió el desarrollo de proyectos tecnológicos, con inversión en recursos humanos, infraestructura y equipamiento necesarios para la investigación traslacional en hospitales a través de convocatorias para Proyectos Biotecnológicos de Investigación Traslacional para la Salud (PBIT). Un ejemplo es la creación de un biobanco para enfermedades infecciosas, en 2017, que funciona dentro del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida (INBIRS), el cual depende de la Universidad de Buenos Aires y del CONICET (5). Por su parte, desde el Ministerio de Salud de la Nación, de acuerdo con la Resolución 2060/2020, se lanzó el Plan Nacional de Investigación Traslacional en Salud para la Red de Hospitales que incluye la creación de Unidades de Conocimiento Traslacional Hospitalarias (UCT-Hospitalarias). Por último, el CONICET creó la Red de Investigación Traslacional en Salud (RITS), una iniciativa conjunta de varias instituciones involucradas en la investigación aplicada en el área de la salud humana. La RITS promueve el trabajo colaborativo en redes para resolver las dificultades de la implementación de los resul-

tados de la investigación y para potenciar la investigación misma como resultado de la colaboración institucional. Entre los grupos *ad hoc* se encuentra el de modelización de enfermedades infecciosas (6), destinado a estudiar la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas como sistemas complejos cuya comprensión no puede lograrse desde una sola disciplina ni por la mera superposición de disciplinas; esto es, requiere diálogo y espacios de comprensión comunes.

En conclusión, la medicina traslacional exige especial atención por parte de científicos y equipos de salud para una multitud de temas. La clave es el trabajo colaborativo y transdisciplinar. Esto último entendido como proceso de integración de las disciplinas que toman un camino opuesto al recorrido de la especialización de conocimientos separados, compartimentos estancos y no bien conectados entre sí.

**Zulma Ortiz**

Directora de investigaciones de Fundación Huésped

---

## Referencias

1. Fort, D. G., Herr, T. M., Shaw, P. L., Gutzman, K. E., & Starren, J. B. (2017). Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci* 1(1), 60–66. <https://doi.org/10.1017/cts.2016.10>
2. CONICET. Entrevista a Andrea Gamarnik. Publicada el 29 de mayo de 2023. Descubren un nuevo mecanismo que utiliza el virus del dengue para desactivar la defensa natural de las células. <https://www.conicet.gov.ar/descubren-un-nuevo-mecanismo-que-utiliza-el-virus-del-dengue-para-desactivar-la-defensa-natural-de-las-celulas/>
3. Fears R, van der Meer JW, ter Meulen V. Translational medicine policy issues in infectious disease. *Sci Transl Med*. 2010 Jan 13;2(14):14cm2. doi: 10.1126/scitranslmed.3000375. PMID: 20371464.
4. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB, Almuhairi S, Behraves CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. (2022) One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog* 18(6): e1010537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537>
5. Longueira Y, Polo ML, Ghiglione Y, y col. Creación de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas en Argentina. *Actual. Sida Infecciol.*, Abril-Julio 2021; 29 (105): 30-38; <https://doi.org/10.52226/revista.v29i105.54>
6. Red de Investigación Traslacional en Salud. Modelización de enfermedades infecciosas <https://rits.conicet.gov.ar/modelizacion-de-enfermedades-infecciosas/>



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>

# The role of translational medicine in infectious diseases

The term translational medicine was coined about twenty years ago, in 2003, when the U.S. National Institutes of Health (NIH) launched their “road map” for future research. In this road map, the NIH prioritized the human genome sequence, with the clear message of transforming the existing clinical research systems and direct efforts towards discoveries that benefitted people’s health and quality of life in a shorter time than usual.

Translational medicine combines basic or biomedical research findings with clinical practice, to accelerate research processes seeking to solve health problems that focus on diseases requiring a diagnosis, a treatment, or prevention strategies (1). The study of molecular and cellular mechanisms underlying disease, including infectious diseases, and the close collaboration between basic scientists, clinical researchers, members of the health team, decision-makers, and businesspeople seeks to boost the development of innovative responses as well as improve the understanding of pathogenic processes to optimize the prevention, diagnosis, and treatment of disease in the era of human genome.

Thinking in terms of translational medicine is acknowledging that progress in basic science increasingly contributes information on pathogenicity mechanisms, genetic and hereditary bases, infection transmission, and host adaptation from the sequencing of bacterial and viral genomes. Quoting Andrea Gamarnik, “if we know the changes we can make at molecular level so that dengue virus type 2 (DEN) cannot counter the immune system action, we will be able to design better vaccines through genetic engineering”, and she adds “...in our work, we find that by just changing one amino acid in the NS5 protein of DEN2 (equal to taking out a brick from the whole building of the viral protein), we can simulate what happens in DEN4 and with this information we could obtain better vaccines...” (2).

Globally, it is estimated that around 75% of the new infectious diseases affecting humans that were discovered in the last 10 years have originated in animals (3). This information, together with the need to tackle

resistance to antibiotics, promote innovation in vaccines, prepare for the appearance of new zoonoses, and integrate research approaches in humans and animals, generated the One Health initiative (4). It consists in a translational, integrated, and unifying approach for the purpose of balancing and optimizing people, animal, and ecosystem health in a sustainable way. The approach that mobilizes multiple sectors, disciplines, and communities at different levels in society uses translational research to work together, promote wellbeing, and tackle any threats to health and ecosystems (5).

In the last decades, Argentina has doubled its efforts to develop translational medicine, which requires a better exchange of knowledge and skills between academia, industry, and the government. This development had a positive turning point at the beginning of the COVID-19 pandemic, when the Coronavirus Unit was jointly created by CONICET and I+D+I Agency. In previous years, however, the Ministry of Science and Technology promoted the development of technological projects and invested in the human resources, infrastructure, and equipment required for translational research in hospitals through calls for Biotechnological Projects on Translational Research in Health (PBIT, in Spanish). One example is the creation, in 2017, of a biobank for infectious diseases within the *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida* (INBIRS) of the University of Buenos Aires and CONICET (5). Moreover, the Ministry of Health, pursuant to Resolution 2060/2020, launched the National Plan for Translational Research in Health for the Hospital Network, which includes the creation of Translational Knowledge Hospital Units (*UCT-Hospitalarias*, in Spanish). Finally, CONICET created the Network for Translational Research in Health (*Red de Investigación Traslacional en Salud*, RITS), a joint initiative of various institutions involved in applied research in the field of human health. RITS promotes collaborative networking to solve difficulties that arise when implementing research results and to promote research itself as a result of institutional collaboration. Among the *ad hoc* teams, the infectious disease modeling group (6) studies the dynamics of infectious disease transmission as complex systems that cannot be understood from one single discipline or by merely overlapping disciplines; that is, it requires dialog and common grounds for understanding.

In conclusion, translational medicine requires special attention from scientists and health teams in many topics. The key is collaborative and transdisciplinary work,

which implies a process of integrating the disciplines by following the opposite path to that of specializing in separate knowledge and poorly connected watertight compartments.

**Zulma Ortiz**

Research Director at *Fundación Huésped*

---



## References

1. Fort, D. G., Herr, T. M., Shaw, P. L., Gutzman, K. E., & Starren, J. B. (2017). Mapping the evolving definitions of translational research. *J Clin Transl Sci* 1(1), 60–66. <https://doi.org/10.1017/cts.2016.10>
2. CONICET. Entrevista a Andrea Gamarnik. Publicada el 29 de mayo de 2023. Descubren un nuevo mecanismo que utiliza el virus del dengue para desactivar la defensa natural de las células. <https://www.conicet.gov.ar/descubren-un-nuevo-mecanismo-que-utiliza-el-virus-del-dengue-para-desactivar-la-defensa-natural-de-las-celulas/>
3. Fears R, van der Meer JW, ter Meulen V. Translational medicine policy issues in infectious disease. *Sci Transl Med*. 2010 Jan 13;2(14):14cm2. doi: 10.1126/scitranslmed.3000375. PMID: 20371464.
4. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB, Almuhairi S, Behraves CB, Bilivogui P, Bukachi SA, et al. (2022) One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog* 18(6): e1010537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537>
5. Longueira Y, Polo ML, Ghiglione Y, y col. Creación de la colección COVID-19 del Biobanco de Enfermedades Infecciosas en Argentina. *Actual. Sida Infectol.*, Abril-Julio 2021; 29 (105): 30-38; <https://doi.org/10.52226/revista.v29i105.54>
6. Red de Investigación Traslacional en Salud. Modelización de enfermedades infecciosas <https://rits.conicet.gov.ar/modelizacion-de-enfermedades-infecciosas/>



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>

# Cura del VIH: ¿qué tan lejos estamos?

Desde el inicio de la pandemia VIH/sida hace ya 40 años, se plantea la posibilidad de encontrar una cura para la infección. Esta posibilidad se hizo palpable en 2009 con la descripción del “paciente de Berlín”, una persona con VIH en la cual se erradicó la infección mediante un trasplante de médula ósea a partir de un donante CCR5Δ32 como parte de un tratamiento para la leucemia. A partir de allí, se han reportado cinco nuevos potenciales casos de cura con intervenciones similares (Tabla 1) (1). Sin embargo, sumado a la ausencia de una vacuna preventiva, aún no existe una opción de cura efectiva y escalable para todas las personas con VIH.

Antes de tratar de dar respuesta a la recurrente pregunta de qué tan lejos estamos de una cura, mencionemos primero por qué es tan importante y por qué se dedican tantos esfuerzos y recursos para encontrarla. Se han logrado grandes avances en el tratamiento para el VIH que permiten a las personas que viven con este virus mantener la viremia suprimida a niveles indetectables, evitar las consecuencias patogénicas de la replicación viral y la transmisión a otras personas. También se han desarrollado múltiples estrategias de prevención que se combinan a nivel poblacional para lograr alcanzar al mayor número de individuos posible. Sin embargo, aún hay 39 millones de personas viviendo con VIH en el mundo (140.000 en Argentina) y ocurren 1,3 millones de nuevas infecciones por año (5300 en Argentina) (2, 3). De hecho, según los últimos datos de ONUSIDA, el número anual de nuevas infecciones ha aumentado un

**Tabla 1. Casos descritos de cura espontánea o por trasplante de células hematopoyéticas**

Caso	Resultado	Comentarios
Paciente de Berlín (Timothy Brown)	Cura (>10 años)	Trasplante alogénico de células madre para la LMA en 2007. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Se requirieron dos trasplantes.
Paciente de Londres (Adam Castillejos)	Cura (>30 meses)	Trasplante alogénico de células madre para linfoma de Hodgkin en 2016. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2017.
Paciente de Dusseldorf (Marc Franke)	Cura (>2 años)	Trasplante alogénico de células madre para LMA en 2013. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección de CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2018.
Paciente de Nueva York	Posible cura (>14 meses)	Trasplante alogénico de células madre duales (haplocordón) para la LMA en 2017. Donante de células madre de sangre de cordón umbilical homocigota para la delección CCR5 Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral 37 meses después del trasplante. Primera persona mestiza y primera mujer con posible cura.
Paciente de City of Hope (Paul Edmonds)	Posible cura (>17 meses)	Trasplante alogénico de células madre para la LMA en 2019. Sexo masculino. Donante homocigota para la delección CCR5Δ32. Suspende el tratamiento antirretroviral en 2021. Persona de mayor edad con posible curación (63 años en el momento del trasplante).
Paciente de Ginebra	Posible Cura (>22 meses)	Diagnosticado en 1990. Sexo masculino. Primer probable caso de cura con donante sin la delección de CCR5Δ32. Trasplante alogénico de células madres en 2018. Uso de Ruxolitinib para tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped. Suspende tratamiento en 2021.
Paciente de San Francisco (Loreen Willenberg)	Cura sin intervención (>25 años)	Diagnosticada en 1992. No se utiliza ART. Sexo femenino. Ausencia de provirus intactos en >1500 células mononucleares de sangre periférica. Niveles bajos de anticuerpos contra el VIH. Mecanismo desconocido, presuntamente inmunológico.
Paciente Esperanza	Cura sin intervención (>10 años)	Diagnosticada en 2013. ART breve durante dos embarazos; Sexo femenino. No hay provirus del VIH intactos en >1100 millones de células mononucleares de sangre periférica. Mecanismo desconocido, presuntamente inmunológico.

LMA: leucemia mieloide aguda. ART: tratamiento antirretroviral. Modificado de (1)

8% en la región de Latinoamérica y el Caribe, en comparación con los datos de 2010. Por otro lado, sabemos que el acceso al tratamiento no es óptimo. Sólo el 70% de las personas a nivel global acceden al mismo (2). A esto se agregan las toxicidades asociadas a la terapia antirretroviral y el costo de las drogas que no todos los gobiernos afrontan de manera completa. Finalmente, el estigma, la criminalización y la discriminación todavía existen. Queda así claro que tener una cura podría poner fin a varios de estos problemas.

Se han identificado múltiples barreras que impiden curar el VIH con las herramientas disponibles en la actualidad: el llamado reservorio viral (células donde el genoma del virus, provirus, persiste durante toda la vida), la replicación persistente del virus a pesar de una terapia antirretroviral adecuada, y la persistencia del virus en determinados sitios anatómicos "santuarios" (4). El virus que se encuentra en el reservorio es inaccesible al tratamiento antirretroviral y a los mecanismos efectores de la respuesta inmune. Además, las células que conforman el reservorio son difíciles de identificar, cuantificar y caracterizar. Esto condujo a que encontrar una cura para la infección se haya convertido en un desafío inmenso, que abarca no sólo el desarrollo de intervenciones terapéuticas (y combinaciones de estrategias) sino también la necesidad de continuar con los estudios básicos y clínicos que permitan comprender en profundidad a los reservorios virales, los mecanismos inmunes de control viral, así como el estudio de diferentes poblaciones, géneros y subtipos virales (5).

Las investigaciones realizadas hasta ahora en "controladores elite" (individuos que controlan la replicación viral en ausencia de tratamiento) y "controladores post-tratamiento" (aquellos que luego de haber recibido un tratamiento por un tiempo controlan la replicación viral en ausencia del mismo) han proporcionado información y orientación a las investigaciones. Se han identificado diferencias importantes en la composición, la actividad y la ubicación del reservorio entre personas con VIH de distinto sexo biológico o con diferentes coinfecciones. Múltiples desarrollos tecnológicos han permitido entender mejor cómo se establece la latencia del VIH y cómo se reactiva el virus después de una interrupción del tratamiento y se han desarrollado nuevos fármacos e intervenciones que han comenzado a demostrar cierto grado de éxito en modelos preclínicos y clínicos fase I (6).

En 2021, la Sociedad Internacional de Sida propuso dos nuevos conceptos sobre la cura del VIH: la remisión y la erradicación. Definen el término "remisión" como el control duradero del virus en ausencia de cualquier tratamiento antirretroviral y la "erradicación" como el control viral sumado a la eliminación completa del provirus intacto y competente para la replicación (5). Sin embargo, es importante remarcar que el concepto de cura tiene muchas acepciones dentro y fuera del campo científico. Por ejemplo, diferentes estudios del ámbito de las ciencias sociales han reportado que, para algunos grupos de personas con VIH, la cura se asocia a la posibilidad de no transmitir la infección o la posibilidad de mantener el control viral a través del tratamiento.

Hasta el momento, la única intervención que ha demostrado disminuir la magnitud del reservorio viral es el inicio del tratamiento antirretroviral muy temprano durante la infección. Sin embargo, fuera del escenario del diagnóstico perinatal es muy infrecuente identificar individuos durante la infección primaria que permitan expandir esta estrategia. Otras intervenciones apuntan a modificar los reservorios ya establecidos, ya sea logrando la reactivación de las células que contienen provirus, llevando a la transcripción viral y a la posterior eliminación por el sistema inmune (*shock and kill*), o llevando al silenciamiento permanente de los mismos (*block and lock*). Un enfoque mucho más radical para eliminar los provirus implica el uso de terapia génica, que tiene como objetivo eliminar las secuencias virales integradas al genoma a través de técnicas como CRISPR-Cas9.

Por otro lado, múltiples estrategias centradas en el sistema inmunitario se encuentran en desarrollo. La mayoría tiene como objetivo mejorar la capacidad de las células T para reconocer el VIH y controlar su replicación en ausencia de tratamiento. Otras se enfocan en la administración de combinaciones de anticuerpos ampliamente neutralizantes que permitan controlar el rebote viral en ausencia de antirretrovirales e, idealmente, también reducir o eliminar los reservorios al ser combinadas con otras intervenciones que apunten a la reactivación viral (1).

Los puntos que hemos desarrollado muestran que hay numerosos obstáculos para lograr el objetivo final. Pese a las distintas intervenciones en desarrollo, mucho trabajo queda aún por hacer. Por un lado, fortalecer la investigación sobre la infección por VIH no sólo en Argentina sino también en toda la región de Latinoamérica y el Caribe. Desconocer las características y nece-

sidades de nuestra propia población llevará a retrasos en la implementación de cualquier desarrollo efectivo. Es claro que debemos preparar el terreno e insertar a nuestros países en la agenda de la cura. Y también es claro que, para erradicar la infección no sólo debemos eliminar el virus sino también todas las desigualdades e inequidades que alimentan su diseminación.

**Gabriela Turk**

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Buenos Aires, Argentina.

**Natalia Laufer**

Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS). Buenos Aires, 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>

## Referencias

1. Landovitz RJ, Scott H, Deeks SG. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(10):657-70.
2. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Dirección de Respuesta al VIH, I., Hepatitis Virales y Tuberculosis, Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Boletín N°39. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>, 2022.
4. Payra S, Manjhi PK, Singh S, Kumar R, Singh SK, Kumar A, et al. HIV cure: Are we going to make history? *HIV Med.* 2023.
5. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong M, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021;27(12):2085-98.
6. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42.

# Cure for HIV: How far are we?

The possibility of finding a cure for HIV/AIDS has been contemplated since the beginning of that pandemic 40 years ago. This possibility became tangible in 2009 with the description of the “Berlin patient”, a person with HIV whose infection was eradicated by means of a bone marrow transplant from a CCR5Δ32 donor as part of his treatment for leukemia. Since then, five new potential cases of cure with similar procedures have been reported (Table 1) (1). However, in addition to the lack of a preventive vaccine, there is still no effective and scalable cure for all people with HIV.

Before attempting to provide an answer to the recurrent question of how far we are from a cure, we will first mention why it is so important and why so many efforts and resources are devoted to finding it. Great progress

has been made in the treatment of HIV, allowing people who live with this virus to maintain viremia suppressed at undetectable levels, and avoid the pathogenic consequences of viral replication and transmission to other people. Multiple prevention strategies combined at population level have also been developed to reach the greatest possible number of individuals. However, there are still 39 million people living with HIV in the world (140,000 in Argentina) and 1.3 million infections occur every year (5,300 in Argentina) (2, 3). In fact, according to the latest data released by UNAIDS, the annual number of new infections has increased by 8% in Latin America and the Caribbean, compared to the data from 2010. In addition, we know that access to treatment is not optimal. Only 70% of the people have access globally (2). We should also add the toxicities associated with antiretroviral therapy and the cost of the drugs that not all governments cover in full. Finally, stigma, criminalization and discrimination still exist. It is therefore clear that having a cure could put an end to several of these problems.

**Table 1. Described cases of spontaneous cure or cure through hematopoietic cell transplant**

Case	Result	Comments
Berlin patient (Timothy Brown)	Cure (>10 years)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2007. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Two transplants were required.
London patient (Adam Castillejos)	Cure (>30 months)	Allogenic transplant of stem cells for Hodgkin lymphoma in 2016. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2017.
Dusseldorf patient (Marc Franke)	Cure (>2 years)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2013. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2018.
New York patient	Possible cure (>14 months)	Allogenic transplant of dual stem cells (haplo cords) for AML in 2017. Donor of stem cells from homozygous umbilical cord blood for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment 37 months after transplantation. First mestizo person and first woman with possible cure.
City of Hope patient (Paul Edmonds)	Possible cure (>17 months)	Allogenic transplant of stem cells for AML in 2019. Male. Homozygous donor for CCR5Δ32 deletion. Stopped antiretroviral treatment in 2021. Oldest person with possible cure (63 years old when transplanted).
Geneva patient	Possible cure (>22 months)	Diagnosed in 1990. Male. First probable case of cure with donor without CCR5Δ32 deletion. Allogenic transplantation of stem cells in 2018. Use of Ruxolitinib to treat graft-versus-host disease. Stopped treatment in 2021.
San Francisco patient (Loreen Willenberg)	Cure without procedures (>25 years)	Diagnosed in 1992. No ART used. Female. Absence of intact provirus in >1,500 peripheral blood mononuclear cells. Low level of antibodies against HIV. Unknown, presumably immune mechanism.
Esperanza patient	Cure without procedures (>10 years)	Diagnosed in 2013. Brief ART during two pregnancies. Female. No intact HIV provirus in >1,100 million peripheral blood mononuclear cells. Unknown, presumably immune mechanism.

AML: acute myeloid leukemia. ART: antiretroviral treatment. Modified from (1)

Multiple barriers that prevent the cure of HIV have been identified with the tools currently available: the so-called viral reservoir (cells where the virus genome, provirus, persists during the patient's whole life), the persistent replication of the virus in spite of adequate antiretroviral therapy, and the persistence of the virus in certain anatomic "sanctuary" places (4). The virus in the reservoir is not accessible to antiretroviral treatment or to the mechanisms effecting the immune response. Moreover, the cells forming the reservoir are difficult to identify, quantify, and characterize. This has led to a situation where finding a cure to the infection has become a huge challenge, covering not only the development of therapeutic procedures (and strategy combinations) but also the need to continue with basic and clinical studies that enable us to understand viral reservoirs, viral control immune mechanisms, and the study of different viral populations, genera, and subtypes in depth (5).

Research conducted so far in "elite controllers" (individuals that control viral replication in the absence of treatment) and "post-treatment controllers" (those who, after having received treatment for some time, control viral replication in its absence) has provided information and orientation. Major differences have been identified in the composition, activity, and location of the reservoir among people with HIV and different biological sex or different coinfections. Multiple technological developments have allowed us to understand better how HIV latency is established and how the virus is reactivated after interrupting treatment, and new drugs and procedures have been developed and have started to show a certain degree of success in phase-I pre-clinical and clinical models (6).

In 2021, the International AIDS Society proposed two new concepts related to the cure of HIV: remission and eradication. They define the term "remission" as the long-lasting control of the virus in the absence of any antiretroviral treatment, and "eradication" as viral control plus complete elimination of the intact virus competent for replication (5). It is important to point out, however, that the concept of cure has many meanings in and outside the scientific field. For example, different studies in the field of social science have reported that, for certain groups of people with HIV, cure is associated with the possibility of not transmitting the infection or the possibility of maintaining viral control through treatment.

So far, the only procedure that has proved to reduce the size of the viral reservoir is the start of antiretroviral treatment very early during the infection. However, except

for the scenario of perinatal diagnosis, it is not frequent to identify individuals during primary infection to allow us to expand this strategy. Other procedures aim at modifying the already established reservoirs, either by managing to reactivate the cells containing provirus, leading to viral transcription and later elimination by the immune system (shock and kill), or to their permanent silencing (block and lock). A much more radical approach to eliminating the provirus implies the use of genic therapy, whose purpose is to eliminate the viral sequences integrated to the genome with techniques such as CRISPR-Cas9. On the other hand, multiple strategies focusing on the immune system are being developed. Most of them have the purpose of enhancing the capacity of T cells to recognize HIV and control its replication in the absence of treatment. Others focus on administering combinations of broadly neutralizing antibodies that help to control viral rebound in the absence of antiretrovirals and, ideally, also reduce or eliminate the reservoirs when combined with other procedures that aim at viral reactivation (1).

The points we have developed show that there are numerous obstacles to achieve the final goal. Despite different procedures under development, there is still a lot of work to do. On the one hand, strengthen research into infection with HIV not only in Argentina but in the whole Latina American and Caribbean region as well. Ignoring the characteristics and needs of our own population will lead to delays in the implementation of any effective development. It is clear that we must pave the way and insert our countries in the HIV cure agenda. It is also clear that, in order to eradicate the infection, we must not only eliminate the virus but also all the inequalities and inequities that feed its dissemination.

#### **Gabriela Turk**

Microbiology, Parasitology and Immunology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina.

CONICET – University of Buenos Aires. *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)*. Buenos Aires, Argentina.

#### **Natalia Laufer**

Microbiology, Parasitology and Immunology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina.

CONICET – University of Buenos Aires. *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)*. Buenos Aires, Argentina.

## References

1. Landovitz RJ, Scott H, Deeks SG. Prevention, treatment and cure of HIV infection. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(10):657-70.
2. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Dirección de Respuesta al VIH, I., Hepatitis Virales y Tuberculosis, Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina Boletón N°39. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>, 2022.
4. Payra S, Manjhi PK, Singh S, Kumar R, Singh SK, Kumar A, et al. HIV cure: Are we going to make history? *HIV Med.* 2023.
5. Deeks SG, Archin N, Cannon P, Collins S, Jones RB, de Jong M, et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med.* 2021;27(12):2085-98.
6. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42.



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

# Evaluación del impacto de la pandemia de COVID-19 en el seguimiento y tratamiento de gestantes con sífilis y sus parejas: análisis comparativo con un período prepandémico

Margarita Barris<sup>1,2</sup>, Laura Gisela Figueras<sup>1,2</sup>, Carlos Zala<sup>1</sup>, Lucas Gutnisky<sup>1</sup>, Valeria Silenzi<sup>1</sup>, Andrea Conesa<sup>2</sup>, Laura Abojer<sup>2</sup>, Cecilia Carro<sup>2</sup>, Josefina Daneri<sup>2</sup>.

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo de las gestantes con nuevo diagnóstico de sífilis atendidas en el Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio" durante los años pandémicos 2020-2021. Se asistieron 108 gestantes con sífilis: 69 en 2020 y 39 en 2021. El tratamiento de aquellas que finalizaron el embarazo al momento de realizar este estudio (n=95) fue adecuado en el 78% (74) de los casos, en el 16,8% (16) fue inadecuado y el 5,2% (5) perdió el seguimiento. El 11% presentó reinfección durante el embarazo. Con respecto a las parejas (n=103), el 84,6% (88) tenía una relación estable; se testeó al 70% (73) de las parejas, de las cuales el 45% (33) tenía VDRL positiva y se trató al 88% (29). Los resultados del estudio no muestran diferencias significativas en los indicadores evaluados (tratamiento adecuado y reinfección de la gestante y testeo/tratamiento de la pareja) al comparar los períodos prepandémico (2018-2019) vs. pandémico (2020-2021).

**Palabras clave:** sífilis, gestantes, parejas, reinfección.

<sup>1</sup> Hospital Central de San Isidro "Dr. Melchor A. Posse", Acassuso, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Hospital Materno Infantil de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:** Margarita Barris, Servicio de Infectología, Hospital Central de San Isidro "Dr. Melchor A. Posse". Santa Fe 431, Acassuso, Provincia de Buenos Aires, Argentina.  
margaritabarris@gmail.com

**Recibido:** 17/4/23 **Aceptado:** 24/8/23

## Introducción

La sífilis tiene consecuencias devastadoras para el recién nacido en madres no tratadas adecuadamente durante la gestación (1, 2, 3). Durante la pandemia por el COVID-19, en nuestro país se implementaron medidas de aislamiento social y preventivo (ASPO) como estrategias para restringir el movimiento de la población con el objetivo de controlar la epidemia y evitar la saturación de los sistemas de atención de salud (4, 5, 6). En algunas regiones se ha documentado un impacto negativo de la pandemia sobre la asistencia de diversas infecciones de transmisión sexual (7). En nuestro medio, se desconoce el impacto de la pandemia en el seguimiento y tratamiento de las gestantes con sífilis y sus parejas.

### Objetivos generales:

Evaluar la proporción de tratamientos adecuados y reinfección de gestantes con sífilis durante los años de pandemia.

Evaluar la proporción de testeos y tratamientos de las parejas de gestantes con sífilis durante el período de pandemia.

### Objetivos específicos:

Comparar los tratamientos adecuados y de reinfección con un período pre-pandémico.

Comparar los testeos y tratamientos de las parejas de gestantes con sífilis con un período pre-pandémico.

## Material y métodos

Estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo de las gestantes con nuevo diagnóstico de sífilis atendidas en el Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio" durante los años pandémicos 2020-2021 (del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021). El Hospital Materno Infantil cubre las necesidades obstétricas de las mujeres residentes en el partido de San Isidro. El número de partos hospitalarios es aproximadamente más de 1000 por año. Se define sífilis gestacional en aquellas personas gestantes con una VDRL positiva, confirmada con una prueba treponémica. Se excluyeron aquellas gestantes con antecedentes de sífilis previa al

embarazo, sin criterios de nueva infección y gestantes con VDRL positiva que tengan una prueba treponémica negativa (falso positivo). En el período de estudio, los consultorios de Infectología y de Obstetricia continuaron con el mismo programa de atención a las gestantes a partir de alertas de laboratorio ante resultados positivos que previo a la pandemia. Durante la entrevista se recomendó a las gestantes informar a sus contactos/parejas sexuales recientes y se ofreció asistencia irrestricta para el testeo. Los años pandémicos se compararon con dos años pre-pandémicos (del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019), considerando los siguientes indicadores: tratamiento adecuado, reinfección y testeo/tratamiento de las parejas. En el análisis descriptivo las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta y relativa. Se compararon dichas variables mediante Chi2 o Test de Fisher, según supuestos. Se consideró un nivel de significancia < 5%. Se analizó estadística descriptiva y analítica mediante SPSS versión 21.

Definimos:

Tratamiento adecuado para la prevención de sífilis congénita (3, 8, 9, 10):

- Indicación de penicilina benzatínica intramuscular (IM) según estadio de la sífilis, recibiendo la última dosis 30 días antes del parto.
- Disminución de 4 títulos de pruebas no treponémicas en 6 meses posteriores al tratamiento.
- Tratamiento de la pareja/s sexuales.

Reinfección: aumento de cuatro veces en el título después del tratamiento (p. ej., de 1:8 a 1:32) que se mantiene durante >2 semanas (11).

Acceso irrestricto: posibilidad de testeo sin turno previo en el sistema de salud del municipio de lunes a viernes. Acceso directo de los resultados otorgados por parte de la sección de serología al Servicio de Infectología en menos de 7 días.

## Resultados

Durante los años pandémicos se asistió a 108 gestantes con sífilis: 69 en 2020 y 39 en 2021. La mediana de edad fue 22 (rango 15-40 años).

Más del 90% iniciaron los controles obstétricos en una etapa temprana del embarazo (n=105): 69,5% (73) en el 1º trimestre y 27% (28) en el 2º trimestre, y hubo 3,5% (4) pacientes sin control del embarazo.

El diagnóstico de sífilis (n=104) se realizó 47% (49), 37,5% (39), 12,5% (13) y 3% (3) en el 1º, 2º, 3º trimestre y puerperio, respectivamente.

En cuanto al tratamiento, en aquellas que finalizaron el embarazo al momento de realizar este estudio (n=95), el 78% (74) fue adecuado, 16,8% (16) fue inadecuado y el 5,2 % (5) perdió el seguimiento.

El 11% presentó reinfección durante el embarazo.

Con respecto a las parejas (n=103), el 84,6% (88) tenía una relación estable, se testeó al 70% (73) de las parejas, de las cuales el 45% (33) tenía VDRL positiva y se trató al 88% (29).

Cuando realizamos el análisis comparativo con los años prepandémicos (Tabla1), no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la proporción de tratamientos inadecuados, reinfección ni en el testeo y tratamiento de las parejas.

## Discusión

La pandemia de COVID-19 ha impactado drásticamente en la salud pública a nivel mundial (12, 13). El objetivo de implementar la cuarentena fue principalmente no saturar el sistema de salud (4). Como consecuencia, estas restricciones tuvieron un impacto negativo a nivel económico, psicosocial y en el acceso al sistema de salud para el diagnóstico y tratamiento de patologías agudas y crónicas (5, 6, 13, 14).

Antes de la pandemia de COVID-19, las infecciones de transmisión sexual (ITS) se encontraban en aumento en todas las regiones (1, 2, 15). A nivel mundial, las ITS constituyen un problema serio en términos de morbilidad a escala poblacional: afectan significativamente la salud sexual y reproductiva, aumentan la frecuencia de complicaciones obstétricas y actúan como facilitadores de la transmisión sexual del VIH (16). En nuestro país, la incidencia de sífilis creció en forma sostenida durante los últimos años con índices particularmente elevados en personas jóvenes (17).

Estimaciones de la OPS mostraron una tendencia creciente de la sífilis materna y la sífilis congénita en las Américas en el período de 2012 a 2016. Para evaluar el

**Tabla 1. Análisis comparativo de los indicadores con un período prepandémico**

	2018-2019	2020-2021	p=
<b>TRATAMIENTO ADECUADO (n=)</b>	<b>147(%)</b>	<b>95 (%)</b>	<b>NS</b>
No	21 (14.2)	16 (16,8)	
Sí	116 (79)	74 (78)	
Sin seguimiento	10 (6.8)	5 (5,2)	
<b>REINFECCIÓN (n=)</b>	<b>147 (%)</b>	<b>98 (%)</b>	<b>NS</b>
No	128 (87)	82 (84)	
Sí	9 (6)	11 (11)	
Sin seguimiento	10 (7)	5 (5)	
<b>TESTEO PAREJAS (n=)</b>	<b>147(%)</b>	<b>103 (%)</b>	<b>NS</b>
Negativa	51 (34.7)	40 (39)	
Positiva	54 (36.7)	33 (32)	
No se testeó	42 (28.6)	30 (29)	
<b>TRATAMIENTO PAREJAS (n=)</b>	<b>100 (%)</b>	<b>63 (%)</b>	<b>NS</b>
No	6 (6)	6 (9,5)	
Sí	52 (52)	29 (46)	
No se testeó/trató	42 (42)	28 (44,5)	

progreso hacia la meta de <50 casos de sífilis congénita por 100.000 nacidos vivos para 2030, la prevalencia de la sífilis materna no podría ser mayor que 0,5 o 0,6%. Para 2020, Argentina reportó la mayor seropositividad a la sífilis en mujeres embarazadas (4,6%), en constante aumento en los últimos años (18).

La sífilis congénita se puede prevenir mediante un diagnóstico y tratamiento adecuados durante el embarazo (19). Su persistencia pone de manifiesto problemas en la atención prenatal, por controles prenatales insuficientes o acceso tardío a los resultados, o incluso por tratamiento inadecuado o ausente de la sífilis materna (20). Como parte de la atención prenatal, se implica la participación de la pareja de la gestante para el diagnóstico de sífilis u otras ITS, con el tratamiento adecuado (21, 22, 23).

Los resultados del estudio no muestran diferencias significativas en los indicadores evaluados (tratamiento adecuado y reinfección de la gestante y testeo/tratamiento de la pareja) al comparar los períodos 2018-2019 vs. 2020-2021.

Desde 2014, para mejorar el acceso al sistema de salud de las gestantes con sífilis se implementaron medidas articuladas entre los diferentes niveles de atención incluyendo el trabajo multidisciplinario de los servicios de Infectología, Bioquímica y Obstetricia. Desde entonces, ante una VDRL positiva detectada en el laboratorio se realiza una prueba treponémica confirmatoria y a partir de un circuito establecido se transmite la alerta a la obstétrica/obstetra del primer nivel de atención que cita a la paciente e inicia el tratamiento con penicilina benzatínica 240000 ui IM (24). Luego se deriva a la paciente a la maternidad donde continúa en seguimiento con Infectología y Obstetricia de manera mensual. Se realiza la búsqueda activa de las pacientes que no concurren al seguimiento, por medio de la comunicación telefónica o las promotoras de salud de los barrios periféricos visitan sus domicilios.

También se estableció un consultorio de demanda espontánea donde las gestantes concurren con una nota de derivación. A todas las pacientes se les solicita verbalmente referir la/s pareja/s sexual/es para testeo en acuerdo con la Resolución 1340/2013 del Boletín Oficial que recomienda el ofrecimiento activo de serologías a la/s pareja/s de la persona gestante (21). De esta manera se realiza un seguimiento en simultáneo de la embar-

zada con su/s pareja/s sexual/es en los consultorios de Infectología de la maternidad. El testeo irrestricto de las parejas consiste en realizar la extracción de sangre por demanda espontánea para todas las serologías (VDRL, TPHA, HIV, HCV, HBsAg y AC anti core) previo a la firma del consentimiento informado. Seguidamente, se administra profilaxis según guías vigentes (21). Luego se realiza la devolución de los resultados a los 7 días a cargo de los profesionales sin esperar que los pacientes retiren los mismos.

Durante la pandemia, más del 90% de las gestantes con sífilis iniciaron los controles prenatales en una etapa temprana y casi el 80% tuvo un tratamiento adecuado. Estos resultados contrastan con el impacto negativo observado en otras demandas sanitarias de la población como consecuencia de las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19. En las gestantes en quienes se consideró el tratamiento para sífilis como inadecuado se asociaron diversos factores, < incluyendo algunos embarazos sin control, consultas tardías, secundarismos sífilíticos en embarazos avanzados con VDRL previa negativa y por último reinfecciones.

Se testeó al 70% de las parejas, de las cuales el 45% tenía VDRL positiva y se trató casi al 90%. Aún hay un 30% que no se testea. Dentro de las barreras al testeo, se encuentran los pacientes en situación de encierro, quienes por el horario laboral no pueden concurrir y, por último, a pesar de que la recomendación de testeo fue para todas las parejas que tengan o no una relación estable, muchas de las ex parejas no eran notificadas y, por ende, no realizaban testeo/tratamiento adecuado.

El algoritmo reverso es una modalidad a tener en cuenta para el diagnóstico precoz de las parejas (8, 18, 25). De esta manera se evitan falsos negativos, una situación clínica de singular riesgo en el caso de parejas donde la mujer cursa un embarazo.

La expansión del uso de los test rápidos para sífilis es una herramienta fundamental en la atención primaria para detectar aquellas positivas en la primera consulta prenatal. Su realización es sencilla en manos de personal sanitario entrenado, por lo que puede realizarse en el lugar de consulta, acortando el tiempo hasta el tratamiento (21, 26).

A partir del seguimiento en simultáneo con las parejas en la misma consulta, el porcentaje de reinfección ha

disminuido del 26% en 2014/2015 a alrededor del 10% a partir de 2018. En cada consulta, trabajamos en la educación sexual explicando los riesgos de la reinfección y fomentamos las relaciones sexuales protegidas con entrega de preservativos a cada gestante.

Aun cuando la respuesta del sistema de salud en el tratamiento de la sífilis no fue afectada por la pandemia, el número de mujeres con sífilis materna continúa siendo alarmante. En ese contexto, la implementación de nuevas estrategias de detección se mantiene como un imperativo del sistema de salud.

En resumen, considerando las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19, nuestros resultados sugieren la fortaleza de un programa multidisciplinario que garantizó el acceso al diagnóstico y tratamiento de las gestantes con sífilis.

.

## Referencias

- Williamson D, Chen M. Emerging and Reemerging Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med* 2020;382:2023-32.
- Behavioral Counseling Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* August 18, 2020 Volume 324, Number 7.
- The Diagnosis and Management of Syphilis: An Update and Review. March 2019. New York City Department of Health and Mental Hygiene, and the New York City STD Prevention Training Center.
- Boletín Oficial de la República Argentina. Aislamiento social preventivo y obligatorio 2020. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
- Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D. How will country based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931–934.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395:912–920.
- [https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/impact-Coronavirus%20disease%202019%20\(COVID%2D19,of%20the%20pandemic%20on%20STDs](https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/impact-Coronavirus%20disease%202019%20(COVID%2D19,of%20the%20pandemic%20on%20STDs).
- Diagnóstico y tratamiento de sífilis. Recomendaciones para el equipo de salud. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Argentina, 2019.
- Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual de la Comisión de HIV/SIDA y de ITS de la Sociedad Argentina de Infectología. Año 2021.
- Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y HIV. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. Dirección de SIDA Y ETS. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Año 2016.
- Workowski K, Bachmann L, Chan P, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4. July 23, 2021.
- Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e23.
- Irene A. Stafford, MD; Jennie O. Coselli, MD; Danielle. STI and Adverse Perinatal Outcomes Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA NetworkOpen*.2022;5(2):e220568.
- Cecchini D., Ballivian J., Ortiz de Zárate M., Evaluación del impacto de la cuarentena por la pandemia de COVID-19 en la transmisión perinatal del VIH en Buenos Aires, Argentina. Actualizaciones en sida e infectología. Buenos Aires. noviembre 2021. volumen 29. número 107: 104-112.
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual 2016-2021: Hacia el Fin de las ITS. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250253/WHO-RHR-16.09-spapdf?sequence=1>.
- Guía de la OMS sobre detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas. Washington, D.C.:Organización Panamericana de la Salud; 2019.
- Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Salud de la Nación. Respuesta al VIH y las ITS en Argentina. Boletín N°38. Año XXIV, Diciembre 2021; Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/Boletin-38-Respuesta-al-VIH-ITS-Argentina.pdf>.
- Epidemiological Review of Syphilis in the Americas, December 2021, PAHO Pan American Health Organization, 2022.
- Abordaje de la sífilis en personas adolescentes y adultas. Edición 2022. Recomendaciones clínicas para equipos de salud. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2022.
- Alberto Novaes Ramos Jr. Persistencia de la sífilis como desafío para la salud pública en Brasil: el camino es fortalecer el SUS, en defensa de la democracia y de la vida. *Cad. Saúde Pública* 2022; 38(5):ES069022.
- Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI-PLUS. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2022.
- Braga Rocha A., Leite Araújo M., Espinosa Miranda A. Management of sexual partners of pregnant women with syphilis in northeastern Brazil – a qualitative study. *BMC Health Services Research* (2019) 19:65.
- García P, Williams E., Cárcamo C. Partner Notification Among Peruvian Pregnant Women With Syphilis. *Sexually Transmitted Diseases* • Volume 42, Number 8, August 2015.

24. Utilización de penicilina B como tratamiento para la prevención de sífilis congénita en el primer nivel de atención 2017. Ministerio de Salud Prov de BA.
25. Man-Li Tong, Li-Rong Lin, LI-LI Liu. Analysys of 3 Algorithms for syphilis serodiagnosis and Implications for clinical Management. *Clinical Infectious Diseases* 2014 ;58 (8):1116-24
26. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC - Ministerio de Salud de la Nación. Guía para la utilización de pruebas rápidas de sífilis 2019. [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001566cnt-2019-09\\_guia-para-la-utilizacion-de-pruebas-rapidas-de-sifilis.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001566cnt-2019-09_guia-para-la-utilizacion-de-pruebas-rapidas-de-sifilis.pdf)

### Evaluation of the impact of the COVID-19 pandemic on the follow-up and treatment of pregnant women with syphilis and their partners: comparative analysis with a pre-pandemic period

A retrospective cross-sectional descriptive observational study of pregnant women with a new diagnosis of syphilis treated at the San Isidro Maternity Hospital during the 2020-2021 pandemic years was carried out. 108 pregnant women with syphilis were assisted: 69 in 2020 and 39 in 2021. The treatment of those who ended their pregnancy at the time of this study (n=95) was adequate in 78% (74) of the cases, 16,8% (16) were inadequate and 5.2% (5) lost follow-up. 11% presented reinfection during pregnancy. Regarding the couples (n=103), 84.6% (88) had a stable relationship, 70% (73) of the couples were tested, of which 45% (33) had positive vdrI and were treated 88% (29). The results of the study do not show significant differences in the indicators evaluated (adequate treatment and reinfection of the pregnant woman and testing/treatment of the partner) when comparing the pre-pandemic (2018-2019) vs. pandemic (2020-2021) periods.

**Keywords:** syphilis, pregnancy, couple, reinfection



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

# Pandemia de COVID-19 y evolución de la resistencia a antimicrobianos en bacilos Gram negativos

Aylén Anahí Algaba Betancor , Mariana Melina Artazcoz , Carla Andrea Ghiglione , Romina Ayelén Iovane , Luis Ignacio Laurito , María Victoria Nadalich , Lucía Andrea Piumetti , Santiago Emanuel Thea .

## RESUMEN

**Introducción:** La emergencia y diseminación de la resistencia a antimicrobianos está vinculada en parte al abuso y/o mal uso de los mismos. La propagación del SARS-CoV-2 implicó un mayor consumo de antibióticos. El objetivo de este trabajo fue analizar los mecanismos de resistencia a betalactámicos (MRB) en bacilos Gram negativos (BGN) y la resistencia a amikacina (R AKN) en *Acinetobacter baumannii*.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 2863 muestras con aislamientos de BGN remitidas al sector de Bacteriología del hospital de mayo 2019 a abril 2022. Se definieron tres períodos: mayo 2019-abril 2020 (P0), mayo 2020-abril 2021 (P1) y mayo 2021-abril 2022 (P2).

**Resultados:** En P0 se halló un 15% de MRB. En P1, un 17,7% y en P2, un 21%. La combinación de BLEE+MBL se encontró en un aislamiento de P0, en dos de P1 y en 13 de P2. KPC+MBL se halló en nueve aislamientos de P2. La R AKN en *A. baumannii* fue de 20,8% en P0, 29,8% en P1 y 42,7% en P2.

**Conclusiones:** Hubo un aumento significativo de aislamientos de BGN con MRB. BLEE fue el MRB más frecuente y *Klebsiella* sp. el microorganismo con MRB aislado con mayor frecuencia. En P2 se observó un aumento de aislamientos con combinación de MRB. Se observó diferencia significativa en la R AKN en *A. baumannii* entre P0 y P2. Con la pandemia de COVID-19 aumentó la cantidad de BGN con MRB y la R AKN en *A. baumannii*.

**Palabras clave:** resistencia, antimicrobianos, BGN, COVID-19.

Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Laboratorio, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:** María Victoria Nadalich. Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina. vicnadalich@hotmail.com

**Recibido:** 26/6/23 **Aceptado:** 24/10/23

Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de interés con el trabajo presentado.

## Introducción

En todo el mundo, más de la mitad de los antibióticos se recetan, distribuyen o venden de manera inadecuada (1). La emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) está vinculada en parte al abuso y/o mal uso de los mismos (2).

La RAM produce falla de tratamientos empíricos, demora en la instauración de tratamientos adecuados, mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro e incremento de los costos de atención (3). Además, causa alrededor de 700.000 muertes cada año y se prevé que para el 2050 esta cifra ascenderá a 10 millones (4).

Los bacilos Gram negativos (BGN) son altamente eficientes en la adquisición de mecanismos de resistencia a antibióticos, especialmente por la presión de selección ejercida por su uso inadecuado (5).

La propagación del SARS-CoV-2 implicó un mayor consumo de antibióticos por la preocupación de sobreinfección bacteriana en pacientes con COVID-19, principalmente en aquellos con comorbilidades específicas, complicaciones, estadía prolongada, ventilación mecánica y tratamiento con esteroides (6). Este aumento en el consumo también puede atribuirse a la dificultad para diferenciar entre COVID-19 y las infecciones bacterianas en los primeros momentos de la pandemia, a las interrupciones en las medidas de prevención y control de infecciones en los sobrecargados sistemas de salud, y a la desviación de los recursos humanos y financieros asignados a la vigilancia y la respuesta a la amenaza de la RAM (7).

Al día de hoy continúa siendo necesario asegurar la asignación de recursos para prevenir, detectar y responder rápidamente a la aparición y propagación de nuevos agentes patógenos multiresistentes. Se debe invertir y concientizar sobre la optimización de la prescripción y el uso de antimicrobianos, además de abogar por la investigación y el desarrollo en materia de diagnóstico y tratamiento de las infecciones. También es fundamental seguir vigilando el impacto de la pandemia de COVID-19 en cuanto a las características epidemiológicas de la RAM (6, 8).

Debido a la importancia y el impacto de la evolución de la resistencia a antimicrobianos en los últimos años, se analizaron los mecanismos de resistencia a betalactámicos (MRB) en BGN aislados de pacientes del Hospital

Interzonal General de Agudos San Roque, de Gonnet, provincia de Buenos Aires, Argentina, entre mayo de 2019 y abril de 2022. Se evaluó el MRB y el microorganismo con MRB más frecuentes en estos aislamientos, se analizó la presencia de combinación de MRB por período, y se estudió la variación en la resistencia a amikacina (AKN) en *Acinetobacter baumannii*.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo sobre 2863 muestras con aislamientos de BGN remitidas al sector de Bacteriología del Servicio de Laboratorio del hospital, en el período comprendido entre mayo de 2019 y abril de 2022. Se incluyeron muestras respiratorias, de orina, sangre, punta de catéter, líquidos de punción y partes blandas de pacientes internados y ambulatorios en las que el microorganismo aislado se consideró causal de infección. En los casos en los que se aisló el mismo agente en distintas muestras de un paciente se contabilizó una sola vez.

La sensibilidad de los aislamientos fue evaluada mediante un método fenotípico automatizado (BD Phoenix M50). Los valores de CIM obtenidos fueron interpretados por el *software* del equipo según los lineamientos del CLSI. En aquellos microorganismos en los que se observó resistencia a betalactámicos se realizó la búsqueda de MRB mediante la técnica de difusión en placa de agar Mueller Hinton con discos dispuestos según la recomendación del centro de referencia ANLIS - Malbrán. Los MRB analizados de esta manera fueron BLEE (sinergia entre amoxicilina/ácido clavulánico - aztreonam - ceftazidima/avibactam), KPC (sinergia entre imipenem - ácido fenilborónico y entre aztreonam - ceftazidima/avibactam) y MBL (sinergia entre meropenem - EDTA - ceftazidima/avibactam). La producción de doble carbapenemasas se confirmó por inmunocromatografía. No se consideraron en el análisis las OXA 51-like presentes de manera intrínseca en *A.baumannii*.

Para el análisis se definieron tres períodos de tiempo: mayo 2019 - abril 2020 (P0), mayo 2020 - abril 2021 (P1) y mayo 2021 - abril 2022 (P2).

Con la información recopilada de los registros del sector de Bacteriología se creó una base de datos en Microsoft Excel, que posteriormente se utilizó para el procesamiento estadístico empleando el test de diferencia de proporciones.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestra la cantidad de aislamientos de BGN con MRB por período. En P0 se hallaron 123 BGN con MRB de un total de 819 (15%), en P1 se detectaron 168 BGN con MRB de un total de 951 (17,7%) y en P2 se encontraron 230 BGN con MRB de un total de 1093 (21%).

A partir del análisis estadístico de los datos, se advirtió una diferencia significativa al comparar la cantidad de BGN con MRB aislados en P0-P2, es decir entre el período anterior a la pandemia y el último período. El intervalo de confianza de 95% (IC95) de la diferencia de porcentajes de MRB en P0-P2 fue (0,026;0,094).

## Discusión

Al comparar P0 y P2 se encontró un aumento significativo de aislamientos de bacilos Gram negativos con mecanismos de resistencia a betalactámicos. Si bien no se incluyeron en el análisis los aislamientos de *A.baumannii* (cuyo MRB es intrínseco), resulta relevante el aumento de los aislamientos de este microorganismo a la hora de considerar opciones terapéuticas para los pacientes. El MRB hallado más frecuentemente fue BLEE y *Klebsiella* sp. el microorganismo con MRB aislado con mayor frecuencia. En P2 se observó un marcado aumento de aislamientos con combinación de MRB.

		<i>Enterobacter</i> sp	<i>E. coli</i>	<i>Citrobacter</i> sp.	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	<i>Providencia</i> sp.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> sp.	<i>A. baumannii</i>	Total MRB
P0	BLEE	2	55		48	4				123
	MBL				2		1	10		
	OXA								24	
	KPC				2					
P1	BLEE	1	64	1	62			5		168
	MBL	3	3		4		1	22		
	OXA								47	
	KPC				1			1		
P2	BLEE	11	73	1	80	3	1	7		230
	MBL	3			26		3	4		
	OXA				1				75	
	KPC		1		13			3		

NOTA: En el total de MRB no se contabilizaron las OXA de *A.baumannii*.

De las combinaciones de MRB posibles, se hallaron BLEE+MBL y KPC+MBL. BLEE+MBL se encontró en un aislamiento de P0, en dos aislamientos de P1 y en 13 aislamientos de P2. KPC+MBL se halló en nueve aislamientos de P2.

De un total de 24 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en P0, cinco fueron resistentes a AKN (20,8%). En P1, de un total de 47 aislamientos, 14 fueron resistentes (29,8%), y en P2, de un total de 75 aislamientos, 32 fueron resistentes (42,7%). Los intervalos de confianza de 95% (IC95) de la diferencia de R AKN fueron entre P0-P1 (-0.330;0.082), entre P1-P2 (-0.304;0.046) y entre P0-P2 (-0.447;-0.057). Se halló diferencia significativa entre P0 y P2.

La resistencia a AKN en *A. baumannii* aumentó significativamente entre P0 y P2.

Con la pandemia de COVID-19 aumentó la cantidad de aislamientos de BGN con MRB y la R AKN en *A. baumannii*.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo están en concordancia con los reportes y estudios publicados por otros autores.

Pasteran y colaboradores reportaron a *Klebsiella* sp. como la principal especie responsable de la diseminación de carbapenemasas en un estudio multicéntrico

sobre aislamientos en pacientes internados de enterobacterias productoras de carbapenemasas (9).

En un estudio multicéntrico sobre presencia de combinación de mecanismos de resistencia en BGN, Faccone y colaboradores reportaron que la especie involucrada en el 94% de los casos fue *Klebsiella* sp., hallándose en el presente trabajo en el 89% de los casos. Los autores también mencionan un 20% de aislamientos con KP-C+MBL respecto del total de aislamientos con carbapenemasas y en este trabajo el porcentaje es de 16% (10).

## Reconocimientos

A las bioquímicas Mariana Suarez, Fabiana Verdile y Natalia Fadón por la orientación y el acompañamiento en la elaboración de este trabajo y por brindar los datos del sector de Bacteriología para la realización del mismo.

## Bibliografía

1. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation [Internet]. Who. int. World Health Organization; 2018 [citado el 01 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514880>
2. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2017 [citado el 01 de julio de 2022];41:e88. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/e88/es>
3. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado el 01 de julio de 2022];371(19):1761–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271470/>
4. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Disponible en: [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
5. Aguilera Calzadilla Yaumara, Díaz Morales Yayquier, Ortiz Díaz Leonardo Abilio, Gonzalez Martínez Olga Linee, Lovelle Enríquez Orlando Adolfo, Sánchez Álvarez María de Lourdes. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2020 Sep [citado el 01 de julio de 2022]; 49(3): e793. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572020000300003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000300003&lng=es). Epub 25-Nov-2020.
6. Cataño-Correa JC, Cardona-Arias JA, Porras Mancilla JP, García MT. Bacterial superinfection in adults with COVID-19 hospitalized in two clinics in Medellín-Colombia, 2020. *PLOS ONE* 16(7): e0254671. 2021 Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254671>
7. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de Covid-19 [Internet]. Paho.org. [citado el 01 de julio de 2022]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55928/OPSC-DEAMRCOVID19220006\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55928/OPSC-DEAMRCOVID19220006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
8. Rawson, T.M., Ming, D., Ahmad, R. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 18, 409–410 (2020). Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>
9. Pasteran F, Echegorry M, Olivieri L, Faccione D, Albornoz E, Faccione, D., Gomez, S. A., de Mendieta, J. M., Sanz, M. B., Echegorry, M., Albornoz, E., Lucero, C., Rapoport, M., Ceriana, P., Menocal, A., De Mendieta, J., Grupo RECAPT-AR, Corso, A. (2022) Prevalencia Nacional de Enterobacteriales Productoras de Carbapenemasas (CPE) en la era COVID-19 en Argentina: resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo (RECAPT-AR). XXII XXII CONGRESO SADI 2022, Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2022/09/Prevalencia-Nacional-de-Enterobacteriales-Productoras-de-Carbapenemasas-CPE-en-la-era-COVID-19-en-Argentina.pdf>
10. Faccione, D., Gomez, S. A., de Mendieta, J. M., Sanz, M. B., Echegorry, M., Albornoz, E., Lucero, C., Ceriana, P., Menocal, A., Martino, F., De Belder, D., Corso, A., & Pasterán, F. (2023). Emergence of hyper-epidemic clones of Enterobacteriales clinical isolates co-producing KPC and metallo-beta-lactamases during the COVID-19 pandemic. *Pathogens*, 12(3), 479. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030479>

## COVID-19 pandemic and evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli

**Introduction:** emergency and dissemination of antimicrobial resistance is partly linked to abusive or wrong usage of them. The spread of SARS-CoV-2 implied a rise in antibiotics consumption. The aim of this study was to analyze the mechanisms of resistance to beta lactams (MRB) in Gram negative bacilli (BGN) and amikacin resistance (R AKN) in *Acinetobacter baumannii*.

**Methods:** a retrospective, descriptive study was made on 2863 samples with BGN isolates which were remitted to the bacteriology laboratory from May 2019 to April 2022. 3 periods were defined: May 2019 - April 2020 (P0). May 2020 - April 2021 (P1) and May 2021 - April 2022 (P2).

**Results:** in P0, 15% had MRB. In P1, 17,7% and in P2, 21%. Combination of BLEE+MBL was found in 1 isolate of P0, in 2 of P1 and in 13 of P2. KPC+MBL was found in 9 isolates of P2. R AKN in *A. baumannii* was 20.8% in P0, 29.8% in P1 and 42.7% in P2.

**Conclusion:** there was a significant increase in BGN isolates with MRB. BLEE was the most frequent MRB and *Klebsiella* sp. the most frequently isolated microorganism with MRB. A significant difference was observed in R AKN in *A. baumannii* between P0 and P2. After COVID-19 pandemic, there was an increase in the number of BGN with MRB and in R AKN in *A. baumannii*.

**Keywords:** resistance, antimicrobials, BGN, COVID-19.






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

# Implementación de un programa para mitigar la resistencia a los antimicrobianos en escenarios de bajos recursos

María Florencia Prieto<sup>1</sup> , María Ofelia Moulins<sup>2</sup>, Griselda Joannas<sup>3</sup>, Estefanía Ghiglione<sup>2</sup>, Raquel Rodríguez<sup>4</sup>, Fabiana Ojeda<sup>4</sup>, Juan Manuel Perez<sup>5</sup>, Agustina Malvicini<sup>6</sup>, Francisco Nacinovich<sup>6</sup> , María Inés Staneloni<sup>6</sup> .

## RESUMEN

Estudio cuasi-experimental desarrollado para disminuir el impacto de la resistencia a los antimicrobianos a través de un programa de prevención de infecciones y optimización del uso de antimicrobianos construido "a medida" según las posibilidades de la institución. Se implementó: vigilancia de colonización e infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC); vigilancia y medidas preventivas para infecciones urinarias asociadas a sonda vesical (ITU); vigilancia e intervenciones para mejorar la higiene de manos; guías locales de tratamiento de enfermedades infecciosas con evaluación de adherencia a las mismas y consumo de antibióticos (ATB).

**Resultados:** Comparando periodo pre y postintervención: tasa de EPC en muestras clínicas: 1,1 a 0/días paciente; razón de tasas de incidencia (IRR: 0.00, p: 0.033); tasa de colonización: 3,3 a 0,61/días paciente (IRR: 0.18, p: 0.5). Tasa de ITU 8,9 a 7,2/1000 días catéter urinario (IRR: 0.81, p 0.5). Adherencia a higiene de manos: 77,5% a 70,38% (p 0.0067). Consumo de ATB: 376,24 a 176,82 DDD, (disminución 53%). Adherencia a guías en elección de ATB: 57,1% a 95,4% (p 0.00031); duración de ATB: 92,8% a 98,4% (p 0.16); adecuación según rescate microbiológico: 57,1% a 100% (p <0.01).

**Conclusión:** Un programa con medidas simples, a medida, con supervisión externa, redujo en un tiempo relativamente corto las infecciones por EPC, el consumo y uso apropiado de ATB en un hospital público de medianos/bajos recursos.

**Palabras clave:** Resistencia antimicrobiana, EPC, resistencia a carbapenems, prevención microorganismos multirresistentes, control de infecciones, programas de optimización del uso de antimicrobianos.

<sup>1</sup> Servicio de Infectología, Hospital Felipe Heras, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Felipe Heras, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

<sup>3</sup> Departamento de Farmacia, Hospital Felipe Heras, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

<sup>4</sup> Departamento de Enfermería, Hospital Felipe Heras, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

<sup>5</sup> Hospital Felipe Heras, Concordia, Entre Ríos, Argentina. Maestrando en Maestría en Efectividad Clínica (IECS) y en Maestría en Ciencia de Datos y Aprendizaje Automático (Facultad de Ingeniería, Montevideo - UDELAR).

<sup>6</sup> Grupo INVERA. En representación del Grupo INVERA (Investigación en Resistencia Antibiótica), Buenos Aires, Argentina: Wanda Cornistein, Fernando Pasteran, José Luis Montes, Waldo Belloso.

**Autora responsable para correspondencia:** María Florencia Prieto. Entre Ríos 135, Concordia, Entre Ríos Argentina. CP 3200. maflorenciap@yahoo.com.ar

**Recibido:** 17/6/23 **Aceptado:** 25/7/23

El estudio contó con soporte económico mediante una subvención irrestricta no comercial otorgada por el Laboratorio Merck Sharp and Dohme (MSD). Los autores de este trabajo declaran que los contenidos del material expuesto no han sido publicados anteriormente. Ninguno de los autores declara conflicto de intereses en relación a esta publicación.

“Que todos sepan que todos pueden”

(Adaptado del lema de la Expedición Argentina Atlantis:

“Que el hombre sepa que el hombre puede” - 1984)

## Introducción

La magnitud y relevancia del problema de la resistencia antimicrobiana (RAM) y su impacto a nivel mundial (en la salud humana como en la salud animal y medioambiental) demandan acciones coordinadas, dinámicas y sostenidas en el tiempo, con el apoyo y compromiso de las autoridades sanitarias (1). En la actualidad, esta amenaza proyecta más muertes para 2050 que las causadas por cáncer en el mismo periodo, constituyendo una “nueva pandemia”, silente para la comunidad, que debemos enfrentar, detener o contener enérgicamente (2).

En los países con medianos y bajos recursos (con realidades heterogéneas dentro del mismo territorio), y/o con serios problemas por el impacto de la RAM, suele resultar dificultoso identificar, priorizar los problemas y elegir por dónde iniciar el cambio, implementando medidas acordes a un objetivo definido, efectivas, que en lo posible ofrezcan resultados en el mediano plazo y según los recursos disponibles en el lugar, junto al imprescindible apoyo de diferentes niveles de decisión y gestión (tanto a nivel institucional como gubernamental) que permitan garantizar su cumplimiento, comprendiendo la gravedad del problema y asumiendo como propio este desafío (3).

Entre las herramientas disponibles en salud humana, contamos con los denominados programas en control de infecciones (PCI) y de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) con personal de salud especialmente dedicado a estas estrategias (4, 5). Lamentablemente, en nuestro país (como en la región latinoamericana) no existen en todos los centros de atención médica y de internación estos programas, ni personal entrenado y con tiempo disponible para llevarlos adelante y, menos aún, con tiempo protegido para esta tarea, lo que pone en evidencia una cultura asimétrica entre la necesidad de estos PCI/PROA y los escasos recursos (tanto humanos como económicos) destinados a los mismos (5). Por otra parte, es necesario resaltar que un PCI eficaz impacta claramente en la reducción de los costos que ocasionan las infecciones y la estadía hospitalaria, permitiendo destinar los recursos de manera apropiada a las necesidades de la institución (6).

## Material y métodos

El Hospital Felipe Heras (Concordia, provincia de Entre Ríos, Argentina) es una institución de baja a mediana complejidad situada en una de las regiones más empobrecidas de Argentina, a pesar de pertenecer a una pujante zona de producción agropecuaria. Brinda atención médica a todas las personas de la zona centro y sur de la ciudad con patologías de baja a mediana complejidad. A su vez, es un centro de referencia y derivación de gran parte de la provincia de Entre Ríos y del sur de la provincia de Corrientes para consultas ambulatorias de diversas especialidades (Oftalmología, Salud mental, Infectología, Neumonología y Tuberculosis). El hospital carece de quirófanos, maternidad y unidades de terapia intensiva.

Con la iniciativa y asesoramiento externo de un grupo multidisciplinario de expertos (INVERA - Investigación en Resistencia a los Antibióticos) y junto al compromiso de las autoridades institucionales, entre enero y octubre de 2021 se llevó adelante un proyecto cuasi-experimental para medir el impacto de un programa construido “a medida”, según las elecciones y expectativas del grupo conformado *ad hoc* (integrado por representantes de enfermería, farmacia, microbiología e infectología) para reducir los efectos de la RAM.

Se consideró como período preintervención propiamente dicho (período de diagnóstico y evaluación inicial) al transcurrido entre enero a marzo de 2021; el período de intervención entre abril y septiembre y el postintervención entre octubre 2021 a octubre 2022. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes adultos hospitalizados en la sala de Clínica médica (enero 2021 a octubre 2022). A lo largo de los tres periodos se realizaron encuentros virtuales y presenciales (según permitían las autoridades nacionales y locales, de acuerdo a las medidas de confinamiento por la pandemia de la COVID-19) y el seguimiento era en forma semanal, con al menos una reunión para ello en forma virtual, además de estar disponible el grupo INVERA 24/7 para consultas.

En el primer período de evaluación (tres meses) se completó un cuestionario/ficha con datos y características relevantes de la institución y se acordaron las estrategias a implementar. El grupo de trabajo local eligió enfocarse en los siguientes aspectos: a) disminuir las infecciones asociadas a sonda vesical (con una definición estandarizada como la del National Healthcare Safety Network - NHSN) (9); b) implementar la vigilancia de la colonización e in-



fección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), c) optimizar el uso de los antimicrobianos (elaborando o actualizando guías propias de tratamiento y promoviendo la adherencia a las mismas) y d) vigilar y promover la adherencia a la higiene de manos.

Las infecciones urinarias asociadas a sonda vesical fueron seleccionadas por ser las más prevalentes en este centro y una de las causas más frecuentes de uso de antimicrobianos. Se propuso disminuirlas a través de diferentes estrategias enfocadas hacia la correcta colocación (*checklist*), cuidados y duración de este dispositivo. Se armó un *kit* de colocación con todos los materiales necesarios junto con la farmacia del hospital, un *checklist* para controlar los cuidados a diario (mantener el sistema cerrado, el flujo de orina sin obstrucción y la bolsa por debajo de la vejiga) y una vigilancia diaria de aquellos pacientes sondados, a fin de determinar el retiro precoz junto con el equipo médico a cargo. El indicador de la tasa de ITU asociada a SV se realizó también a través de la metodología del NHSN (número de episodios/1000 días de sonda vesical).

La vigilancia para EPC fue elegida debido a que el hospital recibe frecuentemente pacientes colonizados con EPC provenientes de centros de mayor complejidad, identificando este aspecto como una situación de riesgo para su diseminación. Se implementó la vigilancia rutinaria de portación de microorganismos multirresistentes y en muestras clínicas por primera vez, con el servicio de bacteriología. Con este fin, se adquirieron los *kits* correspondientes para poder procesar adecuadamente las muestras, se capacitó al personal de enfermería en la toma de muestras y se inició la búsqueda semanal a aquellos pacientes internados >7 días o derivados de otra institución; se establecieron y consensuaron criterios para determinar qué pacientes debían mantener el aislamiento de contacto "preventivo" hasta obtener el resultado del hisopado rectal de vigilancia. Al identificarse pacientes con infección o colonización por EPC se implementaron precauciones de contacto hasta el alta del paciente. Los indicadores de resultados fueron construidos según la metodología del NHSN (n° de muestras clínicas o hisopados de vigilancia/1000 días paciente) en un paciente internado >72 horas en el sector analizado, en el mes.

El desarrollo de guías locales de tratamiento antimicrobiano adaptado a la propia epidemiología es uno de los primeros aspectos a considerar en la implementación de un PROA, herramienta esencial para disminuir el impacto de la RAM. Para ello se evaluaron los urocultivos

y antibiogramas de los seis meses previos a la intervención, de las consultas ambulatorias y de los pacientes internados. El servicio de Infectología estableció guías de tratamiento para las ITU asociadas a SV y de la comunidad. Además, se redactó una guía de tratamiento ATB empírico para las patologías infecciosas más frecuentes diagnosticadas en el hospital. Esta guía fue difundida a los médicos de guardia, consultorio externo y salas de internación para unificar criterios. Se evaluó mensualmente el uso apropiado de los ATB con un indicador de proceso (porcentaje de adherencia a las guías locales). Luego de cada una de estas mediciones se realizaban las correspondientes devoluciones a los médicos de la sala de clínica médica a través de sesiones educativas. En estos encuentros era prioritario explicar las ventajas y desventajas de indicar diferentes tipos de ATB y la duración. Además, se consideró como un aspecto fundamental en este PROA el monitoreo del uso de los ATB a través del consumo de antimicrobianos con mediciones mensuales de DDD a través del equipo de Farmacia, que fue capacitado para lograr las métricas necesarias.

Respecto a la higiene de manos, como medida costo efectiva para disminuir la RAM (7) se realizaron valoraciones a través de observadores ciegos o de incógnito (desconocidos para los observados) con el personal de enfermería designado a tal fin. Para el cálculo de la adherencia a la higiene de manos se estableció una tasa en la cual el numerador eran las oportunidades en las cuales se observaba el antes y después del contacto con el paciente, y el denominador es el total de observaciones realizadas. Se organizaron actividades educativas en las diferentes áreas del hospital y videos participativos en el día conmemorativo mundial de la higiene de manos, a cargo de Enfermería. Además, se realizaron reformas edilicias en la institución con separaciones de las camas con paneles en los cuales se colocaron dispensadores de alcohol-gel y se distribuyeron en todas las áreas del hospital para facilitar el acceso y el cumplimiento de la norma.

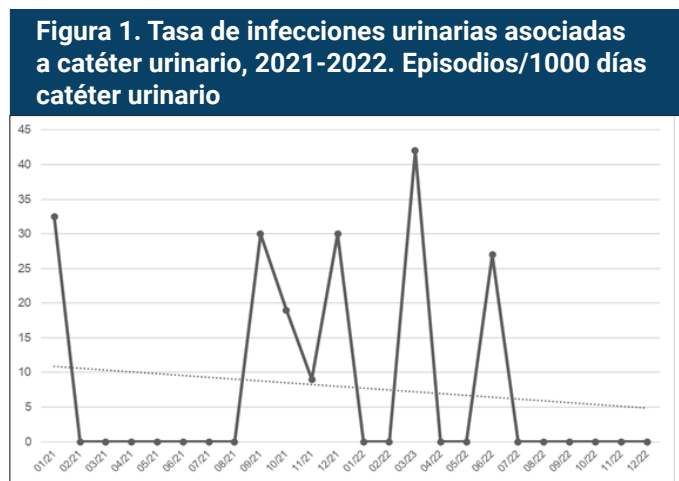
A fin de implementar estas intervenciones, en el periodo de intervención (seis meses) se vio la necesidad de crear, por primera vez en esta institución centenaria, el Comité de Control de Infecciones, formalizando la tarea del grupo local con el apoyo de los directivos del hospital. El Comité acordó reuniones periódicas y según necesidades concretas para la resolución de problemas. Además, se designó a una enfermera para iniciar un entrenamiento formal en control de infecciones con un curso

de educación a distancia y prácticas en la institución, facilitado por INVERA. Ambas iniciativas fueron factores esenciales para otorgar sustentabilidad al proyecto y así alcanzar soluciones concretas considerando las características, la epidemiología y los recursos disponibles de la institución.

Para los cálculos estadísticos se usó el lenguaje de programación Python, a través de JupyterLab. Para comparar las tasas de EPC y de infecciones urinarias se usó la prueba Byar que es una aproximación al intervalo de confianza exacto de Poisson. La prueba de Byar se basa en la razón de tasas y el intervalo de confianza (IC 95%) de esta. Dado que la hipótesis de investigación es que la intervención debería reducir la tasa de incidencia, se hizo una prueba unilateral (o de una cola) y el nivel de significancia fue de 0,05. Para la comparación de proporciones se utilizó el test exacto de Fisher (0.95, unilateral).

## Resultados

La tasa de ITU asociada a SV preintervención fue 8,9/1000 días vs. postintervención 7,2/1000 días (IRR: 0.81; p 0.5). Aunque no se observó una diferencia significativa en el periodo analizado, sin embargo, la tasa alcanzada fue 0 en forma sostenida en los últimos cuatro meses del estudio (Figura 1).



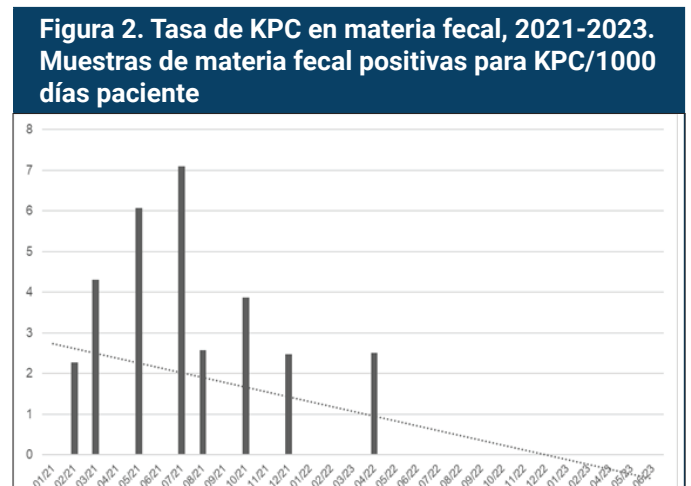
La tasa de EPC en muestras clínicas disminuyó significativamente de 1,1/1000 días/paciente vs. 0/1000 días/paciente (razón de tasas de incidencia (IRR) = 0.00; p: 0.033); también disminuyó en muestras de colonización rectal de 3,3/1000 días/paciente vs 0,61/1000 días/pa-

ciente (IRR: 0.18; p 0.5) pero sin alcanzar significancia estadística (Tabla 1 y Figura 2).

**Tabla 1. Tasa de enterobacterias productoras de carpabapenemasas (EPC) en muestras clínicas y materia fecal**

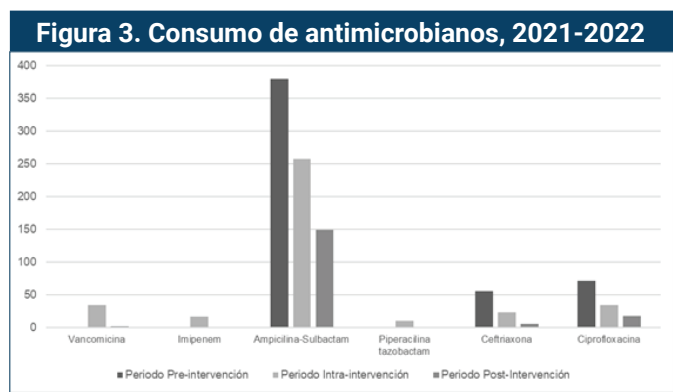
	Periodo pre-intervención	Periodo post-intervención	
EPC MC / 1000 días paciente	1,1	0	IRR: 0.00, p: 0.033
1er muestra clínica positiva >72 hs	1	0	
Días paciente en el sector	903	4882	
EPC MF / 1000 días paciente	3,3	0,61	IRR: 0.18, p: 0.5
1er muestra materia fecal positiva >72 hs	3	3	
Días paciente en el sector	903	4882	

EPC: Enterobacterias productoras de carpabapenemasas  
 MC: muestras clínicas  
 MF: materia fecal  
 Numerador: primera muestra clínica para EPC por paciente luego de 72 horas de internación  
 Denominador: días paciente en el sector  
 IRR: Razón de tasas de incidencia



KPC: *Klebsiella* productora de betalactamasa  
 MF: Materia fecal

En el PROA observamos una mejora en la elección del antibiótico, cumpliendo con la guía local de tratamiento (57,1% vs. 95,4%;  $p$  0.00031); hubo una mejora en la adecuación del ATB según el rescate microbiológico, estadísticamente significativa (57,1% vs. 100%;  $p$  <0.01) y en cuanto a la duración del esquema ATB, se mantuvo en niveles elevados en ambos periodos (92,8% vs. 98,4%;  $p$  0.16). Este progreso en la utilización apropiada de antimicrobianos se reflejó en el descenso del consumo: la tasa global de DDD/100 días/paciente fue 376,24 vs. 176,82 (disminución de 53%) y de los ATB de amplio espectro (vancomicina, imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftriaxona y ciprofloxacina) fue 119,08 vs. 27,59 (disminución de 76,83%). (Figura 3).

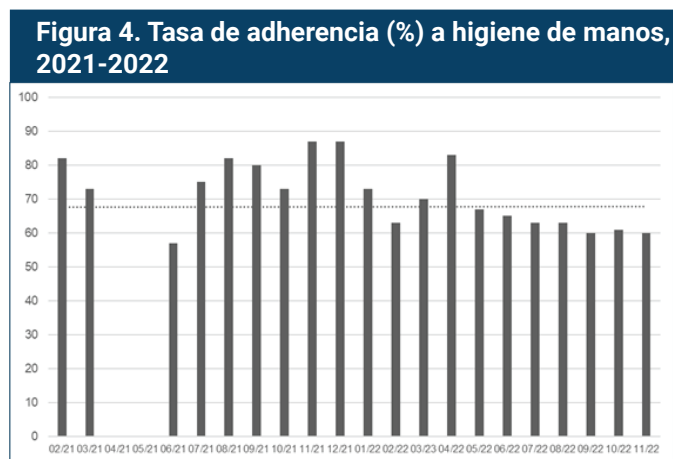


Periodo preintervención: 01-03/21

Periodo intraintervención: 04-09/21

Periodo postintervención: 10/21-10/22

Finalmente, en la evaluación de la adherencia a la higiene de manos se observó una disminución de las tasas observadas en el periodo postintervención (77,5% vs. 70,3%; ( $p$ : 0.0067) (Figura 4).



## Discusión

En este estudio observamos que a través de un programa de prevención de infecciones con medidas básicas, adaptadas a un hospital público con bajos recursos (sin la presencia previa de un Comité de Control de Infecciones) y un programa de uso adecuado de ATB, a cargo de un referente de infectología, microbiología y farmacia del hospital, asesorados por un equipo técnico externo, fue posible alcanzar logros en un periodo relativamente corto (seis meses de intervención): reducir las infecciones por EPC, optimizar el uso de antimicrobianos y disminuir el consumo de ATB. Al ser la RAM un complejo desafío multicausal, un enfoque integrado con los PCI y los PROA parecería ser el de mayor posibilidad de éxito, como se ha descrito en el metanálisis de Baur *et al.*, en el cual se observó una reducción de la RAM del 66% con programas integrados de PCI, PROA e higiene de manos (12).

Durante el desarrollo del proyecto, iniciado en un escenario usualmente difícil por las características de la institución y su área de influencia, y el hecho de encontrarse en medio de la pandemia de COVID-19, observamos interesantes efectos que, quizás sorpresivamente, trascendieron los objetivos establecidos entre el grupo de trabajo local e INVERA. Arbitrariamente los denominaremos como efectos “médicos” y efectos “comunitarios”. Encontramos que su análisis puede resultar una fuente de estímulo e ideas para instituciones con realidades y situaciones socioeconómicas similares.

En cuanto a los primeros (efectos “médicos” del programa), es importante tener en perspectiva el tiempo en el que se realizaron las intervenciones. Por otra parte, para iniciar cualquier cambio es clave poder establecer un punto de partida mensurable, que pueda ser evaluado en el tiempo (con sistemas definidos previamente) y permita identificar oportunidades de mejora. Los miembros del equipo de salud suelen conocer bien los problemas y las medidas que deberían instalar para resolverlos; además, es posible acceder con facilidad a una extensa información y múltiples ofertas docentes sobre el tema. Sin embargo, no debe sorprender que, aun con un fuerte interés en el cambio, no se sepa con claridad por dónde debería comenzar, dando el primer paso. Ese escenario lleva frecuentemente a la inacción. En este sentido, la colaboración externa de un equipo técnico permitió al equipo local identificar sus áreas de oportunidad y comenzar a realizar una vigilancia de estos fenómenos.

Dada la baja complejidad de la institución, se eligió a las ITU asociadas a SV para iniciar los cambios y mejorar los hábitos de atención y cuidado, pues la percepción del grupo de trabajo local era que ese escenario podría ser un espacio de intervención y mejora. Aunque no se pudo observar un descenso significativo en la tasa de infección a pesar de las medidas implementadas, sí se advirtió que se logró alcanzar una tasa de cero infecciones en el último periodo estudiado. Se mejoraron claramente los procesos en cuanto a los cuidados en la colocación (*checklist*, *kit* de insumos), los cuidados posteriores y la duración del sistema (estrategia no implementada nunca antes) que facilitaba el trabajo del área de enfermería y de farmacia. Al analizar con más detalle, la adherencia no fue homogénea en toda la institución, observándose mayor dificultad en cumplir con las normas en el área de emergencias.

Como hemos mencionado, los cambios más relevantes se manifestaron en las muestras clínicas con EPC. La vigilancia se considera un elemento sustancial para evitar brotes. Es interesante destacar que en nuestro país no se practica en forma sistemática la vigilancia de portación rectal de microorganismos resistentes. De hecho, los datos que nos ofrece periódicamente el Laboratorio Nacional de Referencia (ANLIS/Instituto Malbrán) a través de su red de hospitales solo muestran la, por otra parte, dramática “punta del iceberg” en Argentina, con resultados obtenidos de muestras clínicas, no de portación gastrointestinal. La implementación de la vigilancia en el Hospital F. Heras permitió ofrecer un panorama de lo que realmente sucedía en la institución y establecer medidas simples y concretas, precauciones de contacto y protocolo de limpieza para estas habitaciones de los pacientes. La “vigilancia para la acción” fue un elemento clave para anticiparse a la diseminación de este microorganismo; además, actúa como un desencadenante de otras intervenciones, es una métrica para evaluar el curso de los programas e identifica a los pacientes que pueden ser beneficiados con un tratamiento empírico adecuado frente a la aparición de una infección (10). Por ejemplo, en un estudio realizado en Italia sobre un PCI para reducir la transmisión de EPC y las bacteriemias en un hospital docente de 1420 camas, con 30 meses de seguimiento, se observó que cuando los niveles de adherencia al protocolo de vigilancia de EPC se mantenían por encima del 75% se evitan recaídas en la tasa de EPC (11). La implementación de este protocolo pudo realizarse a través del nuevo Comité de Control de Infecciones en esta institución y el trabajo en conjunto con el Departamento de Enfermería.

Los PROA se han transformado en otra de las herramientas esenciales para mitigar los efectos de la RAM. El proyecto PROA desarrollado en esta institución (con la participación de los equipos de Microbiología, Farmacia e Infectología) tiene como fortaleza la elaboración de intervenciones simples y efectivas, que responden a una necesidad cotidiana del equipo médico: desarrollo de guías de tratamiento antibiótico para las infecciones más prevalentes, basadas en la epidemiología local, la posterior difusión y capacitación, el monitoreo de la apropiabilidad y consumo de antibióticos y, finalmente, la devolución de datos obtenidos. Uno de los aspectos enfatizados en las capacitaciones fue la concientización de los profesionales de la salud sobre la gravedad y el riesgo que en la actualidad representa la RAM; ofrecer una mirada global del problema, pero también otra más individual en cuanto al efecto perjudicial de la prescripción inapropiada de antimicrobianos en el individuo que acude a la consulta. Este programa produjo cambios positivos en la prescripción de estas drogas, mayor comunicación entre las diferentes disciplinas y, aunque no fue calculado en este estudio, una probable reducción de costos.

En cuanto a los resultados obtenidos en la higiene de manos, si bien en promedio la adherencia se mantuvo por encima del 70%, a pesar de las intervenciones implementadas (disponibilidad de alcohol-gel, educación, cartelera, etc.) observamos una disminución en esta práctica comparando ambos periodos. Esto podría deberse a varios factores, entre los que podemos mencionar la dificultad de arraigar el hábito de la higiene de manos en el personal de salud en niveles adecuados; por otra parte, es probable que las tasas al inicio reflejen el interés y entusiasmo inicial del equipo de salud en cuanto al proyecto instaurado y las tasas observadas hacia el final la dificultad de la sustentabilidad en el tiempo de esta herramienta. Este es uno de los desafíos a enfrentar en la institución en el corto plazo.

En relación a los efectos “comunitarios” observados, desde otra perspectiva es interesante destacar algunos de esos logros ya que resultan vitales para la implementación y posterior continuidad de un proyecto de estas características. Detrás del desafío global que supone la RAM por sí misma y su negativo impacto en la salud, existen miles de personas que se desempeñan en diferentes establecimientos de salud diariamente, que deben hacer frente a una situación grave con mínimos o nulos recursos.

En el espíritu mismo de la constitución del grupo de trabajo multidisciplinario INVERA se encuentra la idea de establecer redes de solidaria colaboración desde diferentes disciplinas y experiencias individuales, inspirando y empoderando a las personas que desean realizar cambios y requieren ayuda concreta, en este caso, para combatir la RAM. Este espíritu fue captado inmediatamente por el grupo de trabajo local, iniciando la formación de nuevas redes de trabajo institucionales y aunando los esfuerzos (que solían realizarse de manera individual, aislada) en un objetivo propio y común a través del Comité de Control de Infecciones, con estrategias elegidas por ellos mismos, medidas y evaluadas a lo largo del tiempo. En la experiencia de la cooperación hay un efecto transformador que fortalece y empodera a los equipos locales que enfrentan la RAM cotidianamente. A su vez, conformar este tipo de redes que llevan adelante cambios simples y concretos, acompañados estrechamente por el soporte científico y la experiencia de un grupo calificado de expertos externos y apoyados en sus iniciativas por las autoridades institucionales, funciona como multiplicador de efectos sociales a escala más amplia. Como ejemplos se pueden mencionar la inclusión de los internos de la prisión local y su carpintería en la manufactura de estructuras para la reforma edilicia del hospital involucrado en este proyecto para colocar dispensadores para la higiene de manos; en ocasión de la Semana del Uso Responsable de los Antibióticos promovida por la OMS en el mes de noviembre de cada año, se logró que todos los edificios públicos de la ciudad estuvieran iluminados para recordar el evento, haciendo partícipes de este modo a las autoridades locales de la ciudad.

Finalmente, es esencial que estos programas sean apoyados por el liderazgo de la institución. Los administradores y directores de las instituciones de salud, al asegurar que existan equipos para el cumplimiento de los objetivos en los PCI y PROA (8) pueden colaborar (con el ahorro de insumos) destinando recursos económicos a otras áreas del hospital que favorezcan la calidad de atención de los pacientes.

Al momento de la redacción de este manuscrito, las actividades descritas en este estudio continúan llevándose a cabo, así como el vínculo con el grupo INVERA.

## Conclusión

En este estudio observamos que un programa integrado de PROA y PCI adaptado a la realidad institucional, y con la guía de un grupo externo de expertos y el compromiso de las autoridades locales, logró mejorar en forma significativa la incidencia de EPC y el uso de los antimicrobianos. Estos objetivos fueron alcanzados a través de la implementación de vigilancia de colonización rectal y en muestras clínicas con EPC, elaboración de guías propias de tratamiento antibiótico basadas en la epidemiología local, capacitaciones, monitoreo de apropiabilidad y consumo de antimicrobianos, y difusión de avances del proyecto. A pesar de un escenario local con niveles elevados de RAM, falta de comité de control de infecciones previo y recursos limitados, en un escenario desafiante por la pandemia de la COVID-19, fue posible impactar en prácticas vinculadas a la RAM, contener EPC y mejorar cómo se utilizan los antimicrobianos en el corto y mediano plazo.

## Reconocimientos

Los autores del trabajo deseamos expresar el reconocimiento a la Dirección del Hospital Felipe Heras por conformar el Comité de Control de Infecciones de manera permanente, lo cual permite que continúe su trabajo en los años sucesivos sin importar la continuidad de la gestión que tenga la institución. Además, al sector de Contaduría del Hospital Felipe Heras por colaborar con apoyo financiero en cuanto a las capacitaciones del personal que conforma el CCI. Finalmente, esta iniciativa no hubiese prosperado sin la colaboración del personal de enfermería de la institución y los integrantes de los demás sectores del hospital que se sumaron a este proyecto, aportando su buena predisposición para adquirir nuevos conocimientos y herramientas para mejorar la asistencia de los pacientes.

## Sobre el registro

La confección del registro fue elaborada respetando la protección de la identidad y los datos del paciente acorde a la normativa legal vigente, Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (*habeas data*) en concordancia con la normativa internacional sobre registro de enfermedades y protección de datos personales y privados, de acuerdo con 18th World Medical Assembly de Helsinki (1964).

## Referencias

1. Comisión Uso Adecuado de Recursos. SADI (2021). Alerta y emergencia epidemiológica en Argentina - Resistencia a antimicrobianos. Enterobacterias doble productoras de carbapenemasa. <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1425-alerta-y-emergencia-epidemiologica-en-argentina-resistencia-a-antimicrobianos-enterobacterias-doble-productoras-de-carbapenemasa>
2. Tackling drug-resistant infections globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. (2016) [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)
3. Tomczyk S, Twyman A, de Kraker M, Coutinho Rehse AP, Tartari E, Toledo JP, Cassini A, Pittet D, Allegranzi B. (2022). The first WHO global survey on infection prevention and control in health-care facilities. *Lancet Infect Dis* 2022;22: 845–56
4. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017
5. Avortri GS, Nabyonga-Orem J. The Global call for action on infection prevention and control. *Int J Health Care Qual Assur*. 2019 Jul 8;32(6):927-940. doi: 10.1108/IJHCQA-03-2018-0063. PMID: 31282256.
6. Slater F. (2001) Cost-Effective Infection Control Success Story: A Case Presentation. *Emerging Infectious Diseases*;7(2):293-294. doi:10.3201/eid0702.700293.
7. Thi Anh Thu L, Thi Hong Thoa V, Thi Van Trang D, Phuc Tien N, Thuy Van D, Thi Kim Anh L, Wertheim HF, Truong Son N. (2015) Cost-effectiveness of a hand hygiene program on health care-associated infections in intensive care patients at a tertiary care hospital in Vietnam. *Am J Infect Control*. Dec 1;43(12): e93-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.08.006. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26432185.
8. Silvia I. Acosta-Gnass (2011) OPS. Manual de Control de Infecciones y Epidemiología Hospitalaria. [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51545/ControlInfecHospitalarias\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51545/ControlInfecHospitalarias_spa.pdf)
9. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf)
10. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. European society of clinical microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1-55.
11. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, Cristini F, Gibertoni C, Venturi S, Cavalli M, De Palma A, Puggioli MC, Mosci D, Callea E, Masina R, Moro ML, Lewis RE. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):242-7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.020. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25658534.
12. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep;17(9):990-1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28629876.

## Implementation of a program to face antimicrobial resistance on a low resources hospital

This quasi-experimental study was developed in a public hospital with the goal of reducing the impact of antimicrobial resistance through an infection prevention and antimicrobial stewardship program. The following measures were implemented: surveillance of colonization and infection by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE); surveillance and preventive measures for urinary catheter-associated infections (UTIs); surveillance and interventions for hand hygiene; local guidelines for treatment of infectious diseases with compliance and antibiotic (ATB) consumption metrics.

**Results:** comparing the pre-intervention and post-intervention period, CPE rate in clinical samples 1.1 to 0/patient days, incidence rate ratio (IRR): 0.00, p: 0.033 and colonization of 3.3 to 0.61/days patient, IRR: 0.18, p-value: 0.5. UTI rate 8.9 to 7.2/1000 days urinary catheter IRR: 0.81, p 0.5. Hand Hygiene compliance: 77.5% to 70.38%, p 0.0067. ATB consumption: 376.24 to 176.82 DDD, 53% decrease. Compliance to guidelines in ATB selection: 57.1% to 95.4% p 0.00031, duration of ATB from 92.8% to 98.4% p 0.16, and adequacy to microbiological rescue of 57.1% at 100%, p <0.01.

**Conclusion:** it is possible to reduce CPE infections, the consumption of antimicrobials and optimize their use in a public hospital in a country with medium/low resources through a program with basic and tailored measures.

**Keywords:** antimicrobial resistance, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae, multidrug resistant microorganisms, infection control, antimicrobial stewardship.



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

# Diagnóstico tardío de VIH: diferencias entre nativos y migrantes internacionales. Estudio observacional en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Edgardo Bottaro<sup>1</sup> , Pablo Scapellato<sup>1</sup> , Mónica Lovera<sup>2</sup> , Valeria Barrera<sup>2</sup> .

## RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico tardío de la infección por VIH y el acceso de los pacientes con enfermedad avanzada al sistema de salud afectan negativamente los beneficios individuales y colectivos del tratamiento antirretroviral. A nivel mundial existe una alta prevalencia de diagnóstico tardío especialmente en poblaciones vulnerables como los migrantes.

**Objetivos:** Medir la prevalencia de diagnóstico tardío de infección por VIH entre migrantes internacionales y compararla con la de los argentinos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, de personas mayores de 16 años asistidas en el Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni que hubieran recibido diagnóstico de infección por VIH entre 01/1/2018 y el 31/12/2021. Se determinó la mediana de recuento de CD4 basal y la prevalencia de diagnóstico tardío. Aplicamos la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la variable continua y la prueba de Fisher para comparar proporciones.

**Resultados:** Incluimos 199 personas (52 migrantes, 147 argentinos). Los migrantes presentaron un nivel basal de linfocitos CD4 significativamente menor [Mediana (RIC 25-75) 248 (79-466) vs. 331 (166-532);  $p=0,044$ ], mayor tasa de presentación tardía [69,2% vs. 54,4%; RR 1,27 (IC95 1,01-1,61);  $p=0,072$ ] y con sida [44,2% vs. 30,6%; RR 1,44 (IC95 0,98-2,13);  $p=0,089$ ] y una menor proporción de diagnósticos en etapa temprana [13,5% vs. 29,3%; RR 0,46 (IC95 0,22-0,96);  $p=0,026$ ].

**Conclusiones:** Los migrantes internacionales accedieron al diagnóstico en peor estado clínico que los argentinos. Conocer este dato es imprescindible para elaborar políticas tendientes a mejorar el acceso al diagnóstico de esta población vulnerable.

<sup>1</sup> Unidad Infectología, Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> División Laboratorio Central, Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, CABA, Argentina.

**Autor para correspondencia:** Edgardo Bottaro, Gualeguaychú 1451, CABA. [egbottaro@gmail.com](mailto:egbottaro@gmail.com)

**Recibido:** 19/4/23 **Aceptado:** 23/6/23

Conflicto de intereses: ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación

**Palabras clave:** VIH, diagnóstico tardío, migrantes, población vulnerable.



## Introducción

El diagnóstico tardío de la infección por VIH y el acceso de los pacientes a los sistemas de salud en etapas avanzadas de la enfermedad afectan negativamente los efectos benéficos individuales y colectivos del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (1-3). Por ello resulta imprescindible identificar las barreras que impiden que la población acceda al diagnóstico oportunamente.

La Organización Panamericana de la Salud estima que en Latinoamérica aproximadamente un tercio de las personas que viven con VIH acceden al diagnóstico de manera tardía, con un recuento de linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> (4).

En Argentina, alrededor del 30% de los nuevos diagnósticos de VIH se hacen en etapas tardías de la enfermedad (5). Esta problemática no sólo afecta a los países con bajos ingresos, sino también a aquellos de altos recursos económicos (6), impactando especialmente en las poblaciones más vulnerables (7).

Entre los grupos vulnerables se hallan los migrantes, especialmente afectados por dificultades con el idioma, una menor educación formal, el bajo ingreso económico, el temor al estigma, el racismo, la xenofobia y los aspectos vinculados con la irregularidad así como la desconfianza, situaciones que se convierten en barreras que interfieren en su oportuno acceso a la primera prueba de VIH (8). Varios países informan que el diagnóstico de VIH es más tardío en este grupo que en la población general (9-11).

En Argentina carecemos de datos sobre la oportunidad del diagnóstico de VIH en la población migrante internacional.

Nuestro hospital asiste a una importante población migrante procedente de países limítrofes y de Perú que habitan los barrios del sur de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y los partidos limítrofes de la provincia de Buenos Aires.

Enmarcados en la recomendación de OPS de “establecer y/o fortalecer alertas y respuestas tempranas para apoyar la identificación de los riesgos de salud y guiar intervenciones de prevención y control” (12), decidimos llevar a cabo el presente estudio con el objetivo de eva-

luar la prevalencia de diagnóstico tardío de infección por VIH entre migrantes internacionales y compararla con la de los nativos.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y observacional. Identificamos a las personas mayores de 16 años de edad asistidas en el Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni entre el 01/01/2018 y el 31/12/2021 que hubiesen recibido diagnóstico de infección por VIH entre 01/01/2018 y 31/12/2021 y de quienes pudimos conocer el recuento basal de linfocitos CD4 (al momento del diagnóstico de la infección por VIH). Para ello revisamos los registros de laboratorio del hospital y las historias clínicas. Excluimos a aquellas personas con diagnóstico de infección por VIH de quienes no pudimos conocer el recuento basal de linfocitos CD4 y a quienes hubieran ingresado al país con diagnóstico de infección por VIH realizado en su país de origen.

Se registraron las variables nacionalidad, edad, género autopercibido, recuento basal de linfocitos CD4 y estado clínico (según la clasificación del CDC) al momento del diagnóstico de cada paciente, datos que fueron volcados a una planilla Excel®. Para la definición de migrante seguimos la propuesta por la Agencia de las Naciones Unidas para la Migración: cualquier persona que se desplace o se ha desplazado a través de una frontera internacional o dentro de un Estado fuera de su lugar habitual de residencia, independientemente de su estatus legal, si el movimiento es voluntario o involuntario, cuáles son las causas del movimiento y cuál es la duración de la estadía (13). En nuestro estudio nos referimos a los migrantes procedentes de otros países.

Para definir presentación tardía seguimos la propuesta por ONUSIDA (14) y analizamos los dos puntos de corte propuestos: pacientes con recuento de linfocitos CD4 <350 células CD4/mm<sup>3</sup> y <200 células CD4/mm<sup>3</sup> al momento de diagnóstico de infección por VIH. Denominamos “presentación tardía” a los primeros, y “presentación con sida” a los últimos. Dentro de este último grupo incluimos a quienes se presentaron cursando una patología marcadora de sida, independientemente del nivel de linfocitos CD4.

Se calcularon las medianas del recuento basal de linfocitos CD4 con sus respectivos rangos intercuartílicos. Cal-

culamos las proporciones de pacientes con presentación tardía y con presentación con sida. También medimos la proporción de pacientes con presentación temprana en estadio A1 de la clasificación del CDC (asintomáticos con CD4 basal >499/mm<sup>3</sup>).

Se aplicó la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para la variable continua (con el programa estadístico Statistix ®) y la prueba de Fisher para comparar las proporciones (con el programa estadístico EpiInfo 7.2.2.6 ®). Se asumió que había diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p fuera <0,05.

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni.

Dado el carácter retrospectivo del estudio y el tratamiento anonimizado de los datos, el CEI no requirió la firma de consentimiento informado.

### Resultados

En el periodo referido, 230 personas reunieron los criterios de inclusión. Pudimos conocer el recuento de CD4 basal de 199 de ellos, lo que constituyó nuestra población de estudio. En 31 casos no pudimos acceder al recuento de CD4 basal debido a que no constaba en los registros consultados. En algunos casos pudimos constatar que si bien había registro de la carga viral basal, no se halló el del recuento de CD4. Eso se debió a problemas en la toma de la muestra (ausencia del paciente a la requisitoria de nueva muestra) o en la logística de la derivación de la muestra hasta el centro en que se procesaba (nuestro laboratorio no procesa esas muestras, sino que las deriva). En la Tabla 1 se muestran las características de la población estudiada.

Al momento del diagnóstico de infección por VIH, la población migrante presentó un nivel de linfocitos CD4 significativamente menor ( $p=0,044$ ), una mayor tasa de presentación tardía ( $p=0,072$ ) y con criterios de sida ( $p=0,089$ ) y una menor proporción de diagnósticos en estadio A1 ( $p=0,026$ ) que la población originaria de Argentina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Otros análisis por diferencias por género, edad y nacionalidad del migrante no mostraron diferencias.

**Tabla 1. Características de la población estudiada**

Variable	Migrantes n=52	Argentinos n=147
Género masculino/ femenino/trans	30/22/0	94/51/2
Edad; mediana (RIC 25-75)	31,9 (27,3-42)	38,3 (28,4-51,3)
País de procedencia; n (%)		
Bolivia	26 (50)	NC
Paraguay	13 (25)	NC
Perú	4 (7,7)	NC
Venezuela	3 (5,8)	NC
Uruguay	2 (3,8)	NC
Desconocido	4 (7,7)	NC

**Tabla 2. Características inmunológicas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico de la infección por VIH**

Variable	Migrantes n=52	Argentinos n=147	RR (IC 95)	P
Recuento de CD4; mediana (RIC 25-75)	248 (79-466)	331 (166-532)	NC	0,044
Presentación con sida; n (%)*	23 (44,2)	45 (30,6)	1,44 (0,98-2,13)	0,089
Presentación tardía; n (%)	36 (69,2)	80 (54,4)	1,27 (1,01-1,61)	0,072
CDC A1; n (%)	7 (13,5)	43 (29,3)	0,46 (0,22-0,96)	0,026

\*definido por patología marcadora o por recuento de CD4 <200/mm<sup>3</sup>.

### Discusión

En nuestro estudio observamos que los migrantes internacionales asistidos en nuestro hospital presentaron una mayor tasa de presentación tardía y con sida que los argentinos y un mayor inmunocompromiso (medido por el recuento basal de linfocitos CD4) al momento del diagnóstico de infección por VIH.

El diagnóstico temprano de la infección por VIH se traduce en beneficios clínicos para los pacientes, en térmi-

nos de disminución de la morbilidad y la mortalidad por la infección. Asimismo, acceder al diagnóstico permite que los pacientes inicien el TARGA, disminuyendo la magnitud de la viremia, con impacto en la reducción de la transmisibilidad (15), al tiempo que también permite a los pacientes adoptar medidas para limitar su transmisión (16). Por lo tanto, un diagnóstico temprano de la infección se traduce en un beneficioso e importante logro epidemiológico y en su consecuente beneficio social.

Del mismo modo, hay evidencias que permiten sostener que el diagnóstico temprano reduciría los costos derivados de la asistencia a personas más gravemente enfermas (17).

Los determinantes epidemiológicos vinculados con el diagnóstico tardío de VIH son muy variados. Mientras que algunas publicaciones lo relacionan al género masculino (18), otras lo vinculan al género femenino (6). El diagnóstico tardío también se ha asociado a la mayor edad, la condición heterosexual (6) y proceder de África (19), etc. Si bien la asociación entre las migraciones y el diagnóstico tardío de VIH se ha estudiado en muchos países, las características de los fenómenos migratorios locales son diferentes, lo cual impide hallar determinantes universalmente asociadas al diagnóstico tardío de VIH.

Mientras que en Australia la tasa de diagnóstico tardío de infección por VIH es similar en migrantes y nativos (20), en algunos países de Europa se observa una mayor prevalencia de diagnóstico tardío entre migrantes provenientes de África subsahariana (21).

Demeke HB y colaboradores describen, en Estados Unidos, que el diagnóstico de infección por VIH fue más tardío entre migrantes afroamericanos provenientes del Caribe y África (22). En una revisión sistemática, Chen NE y col. describen, en ese mismo país, que la población hispana recibía el diagnóstico de VIH más tardíamente que los blancos no hispanicos, siendo más tardío aun el observado entre los varones hispanicos migrantes (23).

Los datos procedentes de Latinoamérica son escasos y se extraen de publicaciones involucrando a un número pequeño de personas.

En Chile se observó un aumento en la incidencia de infección por VIH en personas de 15 a 44 años de edad, entre 2010 y 2018, con un descenso en 2019. Sin embargo, entre migrantes, a diferencia de lo observado entre los

nativos, los casos aumentaron en 2019, especialmente en personas procedentes de Venezuela y Haití (24).

Un estudio cualitativo efectuado por Floersheim C. y col. entre personas viviendo con VIH en una zona de emprendimientos mineros ilegales en la frontera brasilera con la Guyana Francesa permitió identificar a la condición de ilegalidad de la actividad desarrollada, a la no percepción del riesgo de contraer VIH y a la priorización de atención de otras emergencias sanitarias como los factores condicionantes del diagnóstico tardío (25).

Un estudio llevado a cabo en un hospital de Lima sobre la situación de los migrantes venezolanos con VIH mostró un aumento del número de diagnósticos de infección por VIH hasta 2018, momento en que las restricciones al ingreso al país se hicieron más estrictas y el número de migrantes se redujo. Sin embargo, entre 2017 y 2019 los migrantes venezolanos arribaron en peores condiciones clínicas, con un aumento de los diagnósticos concretados en Perú y mostrando bajas tasas de supresión virológica (26).

Un estudio sobre la migración indígena de Chamula, México, hacia Estados Unidos refleja la profunda desigualdad y vulnerabilidad de la población inmigrante no sólo por un mayor riesgo de adquisición de enfermedades de transmisión sexual sino también por un menor acceso a pruebas diagnósticas, tanto por la menor oferta como por la falta de conciencia de la posibilidad de adquirir el VIH (27).

Estos datos avalan el concepto de vulnerabilidad de la población migrante internacional.

Si bien en varias partes del mundo la población migrante representa un alto porcentaje de los nuevos diagnósticos de infección por VIH año tras año (28), ignoramos el impacto que los diagnósticos de VIH de población migrante pueda tener en Argentina, así como las características de los migrantes que reciben el diagnóstico de infección por VIH y que se presentan al sistema de salud requiriendo atención médica.

Nuestro estudio presenta limitaciones por ser retrospectivo, con datos limitados a un solo hospital que asiste a personas que habitan en el Área Metropolitana de Buenos Aires y por incluir un pequeño número de pacientes. Por eso es que no fue posible obtener conclusiones sobre la influencia de variables como el nivel de instrucción formal, el tiempo de residencia en el país y la presencia o

ausencia de redes de contención locales, la etnia, (datos que no siempre se registran en el contexto de la atención diaria de los pacientes y cuya valoración surge al momento de desarrollar revisiones retrospectivas como la nuestra), el género, la edad y la nacionalidad de los migrantes.

Con los datos aquí presentados, y reconociendo las limitaciones, proponemos que la condición de migrante podría ser una desventaja para el acceso temprano al diagnóstico de VIH. El derecho a migrar, reconocido en el artículo 4 de la Ley 25.871 de 2003 (“el derecho a la migración es esencial e inalienable de la persona y la República Argentina lo garantiza sobre la base de los principios de igualdad y universalidad”), implica otros derechos en igualdad de condiciones que para los nacionales. Sin embargo, en la práctica, ese paradigma sigue siendo distante, ya que los requisitos, procedimientos y prácticas diseñadas por los Estados así como pueden facilitar la igualdad y la no discriminación, también pueden construir barreras jurídicas y administrativas que obstaculizan el acceso a la residencia y a los derechos (29).

Por otra parte, no descartamos que algunos factores propios de alguno de los colectivos migrantes prevalentes en Argentina (barreras culturales, idiomáticas, etc.) tengan un impacto negativo en el acceso a los servicios de salud y al diagnóstico temprano de VIH (30).

Entendemos que nuestro estudio es el primero que explora esta problemática en nuestro país y podría servir como punto de partida para otras investigaciones.

La elaboración de cualquier estrategia destinada a resolver un determinado problema de salud de la población requiere conocer dicho problema y las particularidades clínicas, epidemiológicas y sociales de la población destinataria de la misma.

Si bien en nuestro estudio no hallamos diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones llevadas a cabo, creemos que la tendencia observada es motivo suficiente para generar estudios de mayor magnitud a fin de explorar de modo más amplio la forma en que los migrantes internacionales acceden al diagnóstico de infección por VIH en Argentina. Esto permitirá hacer un diagnóstico de la situación para identificar barreras y contribuir a elaborar políticas dirigidas a reducirlas y derribarlas.

## Agradecimiento

A Daniela Scapellato por revisar el resumen en inglés.

## Referencias

1. May M, Gompels M, Delpech V, Porter K, Post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ*. 2011 Oct 11; 343: d6016. <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d6016>
2. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006 Jun 26; 20 (10):1447-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791020/>
3. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Sep; 46 Suppl 1:S3-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17713423/>
4. <https://www.paho.org/en/topics/hivaids> (acceso 8 de enero de 2023).
5. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2022. Boletín N° 39 Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-ndeg-39-respuesta-al-vih-y-las-its-en-la-argentina>
6. Collins S, Namiba A, Sparrowhawk A, Strachan S, Thompson M, Nakamura H. Late diagnosis of HIV in 2022: Why so little change? *HIV Med*. 2022 Dec; 23 (11): 1118-1126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36397250/>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2019. *HIV Surveillance Supplemental Report* 2021;26 (No. 2). <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published May 2021. Acceso 09-01-2023.
8. Arora AK, Ortiz-Paredes D, Engler K, Lessard D, Mate KKV, Rodriguez-Cruz A, et al. Barriers and Facilitators Affecting the HIV Care Cascade for Migrant People Living with HIV in Organization for Economic Co-Operation and Development Countries: A Systematic Mixed Studies Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2021 Aug; 35 (8): 288-307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375137/>
9. Borchmann O, Haukali Omland L, Gerstoft J, Schade Larsen C, Somuncu Johansen I, Lunding S, Jensen J, Obel N, and Eg Hansen AB. Length of stay in Denmark before HIV diagnosis and linkage to care: a population-based study of migrants living with HIV, Denmark, 1995 to 2020. *Euro Surveill*. 2022 Jul; 27 (30): 2100809. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9336168/>
10. Alvarez-del Arco D, Monge S, Azcoaga A, Rio I, Hernandez V, Gonzalez C, et al. HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2013 Dec; 23 (6): 1039-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002238/>
11. Ross J, Cunningham CO, Hanna DB. HIV outcomes among migrants from low-and middle-income countries living in high-income countries: a review of recent evidence. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Feb; 31 (1): 25-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095720/>
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Documento de orientación sobre migración y salud. Documentos de Orientación sobre Migración y Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/documento-orientacion-sobre-migracion-salud> (acceso 17 enero de 2023).
13. <https://www.un.org/en/fight-racism/vulnerable-groups/migrants> (acceso 22 de mayo de 2023).
14. <https://indicatorregistry.unaids.org/indicator/late-hiv-diagnosis> (acceso 22 de mayo de 2023).
15. Le Messurier J, Traversy G, Varsaneux O, Weekes M, Avey MT, Niragira O, et al. Risk of sexual transmission of human immunodeficiency virus with antiretroviral therapy, suppressed viral load and condom use: a systematic review. *CMAJ*. 2018 Nov 19; 190 (46): E1350-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455270/>
16. Gorbach, PM, Drumright, LN, Daar, ES. Transmission behaviors of recently HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 May; 42 (1): 80-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16763494/>
17. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA, and HIV Research Network. The Economic Burden of Late Entry Into Medical Care for Patients With HIV Infection. *Med Care*. 2010 Dec; 48 (12): 1071-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022268/>
18. Shehan D, Trepka MJ, Fennie KP, Prado G, Madhivanan P, Dillon FR, et al. Individual and neighborhood determinants of late HIV diagnosis among Latinos, Florida, 2007-2011. *J Immigr Minor Health*. 2017 Aug; 19 (4): 825-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5083229/>
19. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins RO, Vandamme AM, Bobkova M, et al. Determinants of HIV-1 late presentation in patients followed in Europe.

- Pathogens. 2021 Jul 2; 10 (7): 835. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357985/>
20. Marukutira T, Gunaratnam P, Douglass C, Jamil MS, McGregor S, Guy R, et al. Trends in late and advanced HIV diagnoses among migrants in Australia; implications for progress on Fast-Track targets: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99 (8): e19289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034696/>
21. Prost A, Elford J, Imrie J, Petticrew M, Hart GJ. Social, behavioural, and intervention research among people of sub-saharan African origin living with HIV in the UK and Europe: literature review and recommendations for intervention. *AIDS Behav*. 2008 Mar; 12 (2): 170-94. <https://psycnet.apa.org/record/2008-05720-002>
22. Demeke HB, Johnson AS, Zhu H, Gant Z, Duffus WA, Dean HD. HIV Infection-Related Care Outcomes among U.S.-Born and Non-U.S.-Born Blacks with Diagnosed HIV in 40 U.S. Areas: The National HIV Surveillance System, 2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct 30; 15 (11): 2404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30380715/>
23. Chen NE, Gallant JE, Page KR. A systematic review of HIV/AIDS survival and delayed diagnosis among Hispanics in the United States. *J Immigr Minor Health*. 2012 Feb; 14 (1): 65-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21773882/>
24. Villanueva Pabon LP, Alfaro Fierro VF, Lagunas Pizarro MA, Horna-Campos OJ. Caracterización epidemiológica de los nuevos diagnósticos de infección por virus de inmunodeficiencia humana en Chile período 2010-2019. *Rev Chilena Infectol* 2022; 39: 405-12. <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1295>
25. Floersheim C, Musso S, Eubanks A, Douine M, Spire B, Sagaon-Teyssier L, et al. What can lead to late diagnosis of HIV in an illegal gold mining environment? A qualitative study at the French Guiana's border with Brazil. *BMJ Open*. 2022 Sep 5; 12 (9): e061237. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9445782/>
26. Huerta-Vera GS, Amarista MA, Mejía FA, Graña AB, Gonzalez-Lagos EV, Gotuzzo E. Clinical situation of Venezuelan migrants living with HIV in a hospital in Lima, Perú. *Int J STD AIDS*. 2021 Oct; 32 (12): 1157-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156882/>
27. García Sosa JC, Meneses Navarro S, Palé Pérez S. Migración Internacional Indígena y vulnerabilidad ante el VIH-sida. *Los chamulas entre barras y estrellas*. *LiminaR* 2007; Junio; V (1): 119-44.
28. World Health Organization. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual\\_HIV\\_Report\\_final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf). (acceso 17 enero de 2023).
29. Centro de Estudios Legales y Sociales (CELS). Comisión Argentina de para Refugiados y Migrantes (CAREF). *Laberintos de papel. Desigualdad y regularización migratoria en América del Sur*. <https://www.cels.org.ar/web/publicaciones/laberintos-de-papel-desigualdad-y-regularizacion-migratoria-en-america-del-sur/>. Octubre 2020.
30. Cerrutti M. *Salud y migración internacional: mujeres bolivianas en Argentina*. Centro de Estudios de Población. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Primera Edición. Noviembre 2010.

## Late diagnosis of HIV-infection: differences between natives and international migrants. Observational study in a hospital of Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Introduction:** The late diagnosis of HIV infection and the access of patients to health system with advanced disease negatively affect the individual and collective benefits of antiretroviral treatment. There is a worldwide high prevalence of late diagnosis, specially in vulnerable populations, such as migrants.

**Objectives:** to measure the prevalence of late diagnosis of HIV infection among international migrants and compare it with the people born in Argentina.

**Material and methods:** retrospective and observational study of people over 16 years old, assisted at the Donación Francisco Santojanni General Hospital, who had received a diagnosis of HIV infection between 01-01-2018 and 12-31-2021. The median baseline CD4 cell count and the prevalence of late diagnosis were determined. We applied the Wilcoxon rank sum test for the continuous variable and the Fisher test to compare proportions.

**Results:** 199 subjects (52 migrants, 147 Argentinians) were included. Migrants presented a significantly lower baseline CD4 cell count [Median (IQR 25-75) 248 (79-466) vs 331 (166-532);  $p=0.044$ ], a higher rate of late presentation [69.2% vs 54.4%; RR 1.27 (CI95 1.01-1.61);  $p=0.072$ ], presentation with aids [44.2% vs 30.6%; RR 1.44 (CI95 0.98-2.13);  $p=0.089$ ]; and a lower proportion of early stage presentation [13.5% vs 29.3%; RR 0.46 (CI95 0.22-0.96);  $p=0.026$ ].

**Conclusions:** international migrants accessed to the diagnosis in a worse clinical condition than Argentinians. Knowing this information is essential for the development of policies aimed to improve the access to diagnosis of this vulnerable population.

**Keywords:** HIV, late diagnosis, migrants, vulnerable population.



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

# Caracterización de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* doble productores de carbapenemasas en un hospital universitario

Marcela Nastro, Carla Álvarez, Nicolás Potente, Iván Cervino, Carlos Vay, Ángela Famiglietti, Carlos H. Rodríguez.

## RESUMEN

La emergencia de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* doble productores de carbapenemasas (KPC y NDM) es una de las consecuencias de la pandemia causada por SARS-CoV-2 que ha causado un impacto significativo en las tasas de resistencia a los antimicrobianos en las infecciones intrahospitalarias por esta enterobacteria. Estos aislamientos representan un desafío para los servicios de salud, por su detección y caracterización y posterior tratamiento. En este trabajo se describen los aislamientos portadores de KPC y NDM recuperados durante 2022 aislados de distintas muestras clínicas de pacientes internados en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires, se los caracteriza fenotípicamente y genotípicamente como portadores de ambas carbapenemasas y se destaca la excelente actividad *in vitro* de la combinación ceftazidima-avibactam y aztreonam en el tratamiento de estas infecciones en donde las alternativas terapéuticas estarían limitadas a antibióticos no  $\beta$ -lactámicos con porcentajes de resistencia que superan el 70%.

**Palabras clave:** *Klebsiella pneumoniae*, doble carbapenemasa, KPC, NDM.

Departamento de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Bacteriología, INFIBIOC. Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:** Marcela Nastro. Avenida Córdoba 2351, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. marcelanastro@hotmail.com

**Recibido:** 2/2/23 **Aceptado:** 13/7/23

El presente trabajo fue en parte financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (UBACyT 20020130100167BA- Ángela Famiglietti) que cuenta con la aprobación general del Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.



## Introducción

La emergencia de aislados de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasa de tipo KPC (Kpn-KPC+) cambió significativamente la epidemiología y el tratamiento de las infecciones causadas por *Enterobacteriales* (1, 2). Antes de esta irrupción, la resistencia a carbapenemes estaba limitada a bacilos Gram-negativos no fermentadores, con menor frecuencia de aislamiento y/o menor virulencia. La capacidad de producir brotes a nivel global de Kpn-KPC+ estuvo fundamentalmente relacionada al clon epidémico ST258 (2, 3). En cambio, la aparición de la metalobetalactamasa de tipo NDM en *Enterobacteriales* fue en nuestro país un fenómeno más paulatino, asociado a la familia *Morganellaceae* (*Proteus mirabilis* y *Providencia stuartii*) (4). Por otro lado, los aislamientos de Kpn productores de NDM (Kpn-NDM+) no estaban asociados a un clon en particular (5).

La pandemia causada por SARS-CoV-2 fue el hecho epidemiológico de mayor relevancia en las últimas décadas. Sus consecuencias en la sociedad fueron económicas, sociales, culturales y, por supuesto, sanitarias. Dentro de estas últimas, el número de fallecimientos directos e indirectos son los más graves e irreparables, pero los impactos causados en los sistemas de salud fueron múltiples. Entre ellos, se destaca el incremento de la resistencia a los antimicrobianos, mucho más silenciosa pero estable en el tiempo y más mortal en el mediano y largo plazo que la pandemia original. Las tasas de resistencia alcanzadas en la postpandemia en algunas infecciones hospitalarias se proyectaban recién para el año 2030.

Durante la primera ola de COVID-19 nos encontramos con la diseminación de *Enterobacteriales*, específicamente *Klebsiella pneumoniae*, con producción de combinaciones de  $\beta$ -lactamasas y/o coproducción de carbapenemasas que constituyeron un doble desafío para el control de infecciones y para la elección de un tratamiento óptimo en estos pacientes con largos periodos de internación y sometidos a múltiples esquemas antibióticos. Los objetivos del presente trabajo fueron analizar la epidemiología y caracterizar fenotípicamente a los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* doble productores de carbapenemasas (DPC) en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y evaluar la actividad de las asociaciones de aztreonam con avibactam y con ácido clavulánico.

## Material y métodos

Se estudiaron prospectivamente todos los aislamientos de enterobacterias doble productores de carbapenemasas de pacientes internados durante 2022. Se seleccionaron aislamientos con CIM de meropenem > 1  $\mu$ g/ml.

### Identificación bacteriana

La identificación de los aislados recuperados de especímenes clínicos considerados significativos por el Laboratorio de Bacteriología según los manuales de procedimientos vigentes fue realizada mediante espectrometría de masa MALDI-TOF (Bruker, Daltonics). Los resultados fueron analizados con la base de datos de Biotyper (versión 3.1, BD, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania).

### Estudios de sensibilidad antimicrobiana

Se evaluó la sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos a través del sistema automatizado Phoenix (Becton Dickinson) de acuerdo a las condiciones establecidos por el fabricante. Para determinar la sensibilidad a colistina (COL) se empleó el método de sensibilidad a una dilución validado previamente por nuestro laboratorio (6). Los resultados fueron interpretados según los criterios establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (7) y/o por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (8). En la totalidad de los aislados se determinó la sensibilidad a aztreonam (AZT), ceftazidima-avibactam (CZA), ácido clavulánico (CLA) aztreonam/avibactam (AZA) y aztreonam/ácido clavulánico (AZC) mediante dilución seriada en agar Mueller-Hinton siguiendo las recomendaciones generales del CLSI. La concentración final de avibactam y de ácido clavulánico fue de 4  $\mu$ g/ml y de 2  $\mu$ g/ml, respectivamente. Como control de calidad de las pruebas de sensibilidad se emplearon las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

### Pruebas fenotípicas para la detección de carbapenemasas

A la totalidad de los aislados se les realizó la prueba de Blue carba para estudiar la presencia de actividad carbapenemática (9). Si el resultado fue positivo (cambio de color) se adicionaron los ensayos de inhibición con EDTA y con ácido borónico (APB) con imipenem (IMI)

y meropenem (MER) para distinguir fenotípicamente entre serinocarbapenemasas y metalobetalactamasas, respectivamente. Debido a la circulación de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* que producen conjuntamente las enzimas NDM y KPC, en el laboratorio de Bacteriología se usa un esquema de detección donde se evalúa simultáneamente las sinergias anteriormente mencionadas más las interacciones entre ácido clavulánico-AZT y CZA-AZT.

## Métodos genotípicos

Se realizó PCR convencional aplicando técnica y condiciones previamente descritas con *primers* específicos para los genes *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>NDM</sub> y *bla*<sub>VIM</sub> y posterior secuenciación en todos los aislamientos con sospecha de producción de carbapenemasas para confirmar la detección fenotípica (10).

## Registro de datos

Todos los aislamientos resistentes a los carbapenemes fueron prospectivamente incluidos en las bases de datos específicas del Laboratorio de Bacteriología en un programa especial establecido desde 2016 para el seguimiento de bacterias multirresistentes.

## Resultados

Todos los aislamientos con doble producción de carbapenemasas fueron identificados como *Klebsiella pneumoniae*. Durante 2022 se recuperaron 32 aislamientos de *K. pneumoniae*-DPC correspondientes a 20 pacientes distribuidos en salas de internación de la siguiente ma-

nera: Unidad de Cuidados Intensivos, 10; Clínica Médica, 9 y Traumatología, 1. Los especímenes clínicos fueron: orina, 10; muestras respiratorias, 7; sangre, 10; líquido abdominal, 2; piel y partes blandas, 2 y retrocultivos, 1. La prueba de Blue Carba fue positiva en el 100% de los aislamientos. Todos los aislamientos presentaron altos niveles de resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo carbapenemes, AZT (CIM  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$ ) y CZA (CIM  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$ ). La sensibilidad a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos se detalla en la Tabla 1.

La sinergia carbapenemes-EDTA mostró resultado positivo en el 70% de los aislados mientras que la sinergia carbapenemes-APB lo hizo en el 40%. La sinergia AZT-AVI fue positiva en la totalidad de los aislamientos, mientras que la sinergia AZT-CLA fue negativa en los 32 aislamientos.

Se confirmó la doble presencia de las enzimas de tipo KPC y NDM por PCR en el 100% de los aislamientos (Tabla 2).

**Tabla 1. Porcentajes de resistencia a los antibióticos no  $\beta$ -lactámicos en los 32 aislamientos de *K. pneumoniae***

Antimicrobiano	Porcentaje de resistencia (%)
Trimetoprima-sulfametozaxol	100
Ciprofloxacina	100
Amikacina	91
Gentamicina	91
Colistina	74
Tigeciclina	75
Fosfomicina	73

**Tabla 2. Distribución de los fenotipos y genotipos en los 32 aislamientos de *K. pneumoniae***

Fenotipo	n aislamientos/n total	Sinergia carbapenemes-APB	Sinergia carbapenemes-EDTA	Sinergia AZT-AVI	Sinergia AZT-CLA	PCR <i>bla</i> <sub>KPC</sub>	PCR <i>bla</i> <sub>NDM</sub>	PCR <i>bla</i> <sub>OXA</sub>	PCR <i>bla</i> <sub>VIM</sub>
1	6/32	pos	pos	pos	neg	pos	pos	neg	neg
2	3/32	neg	neg	pos	neg	pos	pos	neg	neg
3	7/32	pos	neg	pos	neg	pos	pos	neg	neg
4	16/32	neg	pos	pos	neg	pos	pos	neg	neg

## Discusión

La emergencia de aislamientos de Kpn-KPC+NDM+ evidencia la capacidad de *K. pneumoniae* de producir múltiples  $\beta$ -lactamasas con el mismo perfil de hidrolisis. Estos aislados que habían sido descritos previamente en diversos países (11, 12, 13) fueron detectados en nuestro medio en forma simultánea en un gran número de centros asistenciales. En el Hospital de Clínicas fueron detectados por primera vez en agosto de 2020, triplicándose su presencia en 2022.

En lo que respecta a las sinergias con inhibidores, se demostró la excelente capacidad del avibactam para proteger a AZT en estos aislamientos resistentes a CZA por producción de metalobetalactamasas, mientras que la asociación CLA-AZT no presentó actividad *in vitro* debido a la fuerte actividad hidrolítica de la enzima de tipo KPC (13). La disminución en la eficiencia de la detección fenotípica de las carbapenemasas se debe a que ambas  $\beta$ -lactamasas enmascaran mutuamente los perfiles de inhibición. La no disponibilidad de métodos fenotípicos alternativos como los kits inmunocromatográficos, por su alto costo, también dificulta la rápida identificación de estas cepas.

## Conclusión

La emergencia y posterior diseminación de aislamientos de Kpn-KPC+NDM+ ocurrida durante el periodo postpandemia representa un doble desafío tanto para los laboratorios de microbiología clínica, los cuales deben aportar resultados rápidos y certeros, como para los servicios médicos que disponen de escasas alternativas terapéuticas para instaurar el tratamiento para las infecciones causadas por estos microorganismos y a la vez implementar medidas de control para evitar su diseminación. La combinación ceftazidima-avibactam-aztreonam representa una muy buena opción a tener en cuenta en estos aislamientos con multi y extrema resistencia.

## Referencias

1. Nastro M, de Gregorio S, Rodríguez H, Farina J, Foccoli M, Vay C, Famiglietti A. Enterobacterias portadoras de KPC en un hospital universitario. *Rev. Asoc. Méd. Argent.* 2016 Jun; 129(2): 10-12.
2. Cejas D, Fernandez Canigia L, Nastro M, Rodríguez C, Tanco A, Rodríguez H, Vay C, Maldonado I, Famiglietti A, Giovanakis M, Magariños F, Berardinelli E, Neira L, Mollerach M, Gutkind G, Radice M. Hyperendemic clone of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 in Buenos Aires hospitals. *Infect Genet Evol.* 2012 Apr;12(3):499-501.
3. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. *Front Microbiol.* 2016 Jun 13;7:895.
4. Pasteran F, Meo A, Gomez S, Derdoy L, Albronz E, Faccone D, Guerriero L, Archuby D, Tarzia A, López M, Corso A. Emergence of genetically related NDM-1-producing *Providencia rettgeri* strains in Argentina. *J Glob Antimicrob Resist.* 2014 Dec;2(4):344-345.
5. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int.* 2014;2014:2498562014
6. Rodriguez CH, Maza J, Tamarin S, Nastro M, Vay C, Famiglietti A. In-house rapid colorimetric method for detection of colistin resistance in *Enterobacteriales*: A significant impact on resistance rates. *J Chemother.* 2019 Nov-Dec;31(7-8):432-435.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA; 2018.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2021. Setting Breakpoints for New Antimicrobial Agents, EUCAST SOP 1.4. Basel, Switzerland: EUCAST.
9. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol.* 2013 Dec;51(12):4281-3.
10. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70:119–23.
11. Zhang X, Li F, Cui S, Mao L, Li X, Awan F, Lv W, Zeng Z. Prevalence and Distribution Characteristics of *bla*<sub>KPC-2</sub> and *bla*<sub>NDM-1</sub> genes in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist.* 2020 Aug 20; 13:2901-2910.
12. Cervino I, Gonzalez D, Nastro M, Vega J, Reyes AP, et al. *In vitro* synergistic activity of aztreonam (AZT) plus novel and old  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations against metallo- $\beta$ -lactamase-producing AZT-resistant *Enterobacteriales*. *J Med Microbiol.* 2021 Oct;70(10).
13. Genç S, Kolaylı F, Özçelik EY. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K.pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. *J Infect Chemother.* 2022 Feb;28(2):192-198.

## Phenotypic and genotypic characterization of double carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a University Hospital

The emergence of double-carbapenemase (KPC and NDM) producing *Klebsiella pneumoniae* isolates is one of the consequences derived from the SARS CoV-2 pandemic, which has caused significant impact on the antimicrobial resistance rates in hospital acquired infections. These isolates represent a real challenge for Health Services due to their difficult detection and characterization and subsequent treatment. In the present work we describe the double carbapenemase producing isolates recovered during the year 2022 from clinical samples belonging to hospitalized patients at a University Hospital in Buenos Aires city, we report their phenotypic and genotypic characterization and the excellent “in vitro” activity of the ceftazidime-avibactam-aztreonam combination in the treatment of infections in which the therapeutical options are restricted to non  $\beta$ -lactamic antimicrobials which hold resistance rates higher than 70%.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, double carbapenemase, KPC, NDM




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

# Neumonía en el paciente crítico: diagnóstico sintromico rápido de PCR múltiple en un hospital general de agudos

Laura Scorzato , Néstor Pinca, Mariana Montoto, Paola Maddonni, Rosa Grignet

## RESUMEN

Está demostrado en diversos estudios que los avances en el diagnóstico microbiológico reducen el tiempo de entrega de resultados y poseen un impacto clínico evidente. Hoy en día, las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos nos permiten hacer diagnóstico directamente de la muestra y sumar la posibilidad de detectar más de un agente. Esto impacta tanto en el control de la multiresistencia (MR) como en el inicio de una terapéutica apropiada. La implementación de un sistema de PCR múltiple rápido para neumonía puede ser útil en áreas críticas, donde son frecuentes las infecciones respiratorias agudas (IRA) y el tiempo es un condicionante del éxito terapéutico. El objetivo de nuestro proyecto fue evaluar la implementación del diagnóstico sintromico rápido por PCR múltiple para neumonía en el manejo del tratamiento de IRA en una unidad de cuidados intensivos. La conducta terapéutica fue la variable relevante. Este nuevo diagnóstico nos proporcionó una herramienta ágil, con un tiempo de respuesta de tres a cuatro horas. La ausencia o presencia de genes de resistencia y el microorganismo identificado fueron lo que condujo a la conducta terapéutica acertada en el 75% de los casos. Constituyó una herramienta importante para el control de la multiresistencia bacteriana y aumentó la oportunidad de éxito terapéutico.

**Palabras clave:** diagnóstico rápido, neumonía, PCR, conducta terapéutica.

Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:**

Laura Scorzato  
laurascorzato@hotmail.com

**Recibido:** 31/5/23 **Aceptado:** 22/9/23

## Introducción

En los últimos años, la tendencia en las nuevas metodologías para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y sus opciones terapéuticas es ir creciendo en cuanto a rapidez, precisión, accesibilidad y sencillez (1). El aumento de las tasas de infecciones graves causadas por gérmenes con multiresistencia antimicrobiana condiciona aún más la necesidad de este tipo diagnóstico, con el objeto de minimizar la probabilidad de error en el tratamiento de inicio (2, 3, 4).

Actualmente estamos asistiendo a cambios importantes en los laboratorios de diagnóstico clínico, en donde los avances tecnológicos incorporan tanto al diagnóstico molecular (5) como a las técnicas de espectrometría de masas en el ámbito de la microbiología (6).

Está demostrado en diversos estudios que los avances en el diagnóstico microbiológico reducen el tiempo de entrega de resultados y poseen un impacto clínico evidente (7, 8, 9).

En infecciones respiratorias agudas, hasta hace algunos años se seguían evaluando distintas estrategias de rápido diagnóstico presuntivo, como tinciones directas de muestras del tracto respiratorio. Estas técnicas clásicas, como la coloración de Gram, nos daban alguna aproximación al sugerir la presencia de microorganismos potencialmente patógenos en un contexto clínico de neumonía (10).

Posteriormente fuimos testigos de la llegada de técnicas de tinción de inmunofluorescencia directa y de inmunocromatografía que intentaban detectar de forma rápida las neumonías agudas adquiridas en la comunidad (11). Aún así, se estima que aproximadamente la mitad carece de diagnóstico definitivo. Otra limitación a la cual nos enfrentamos es no saber cuál es el verdadero impacto de la neumonía por más de un patógeno. En las infecciones respiratorias un diagnóstico basado en la clínica no es confiable, ya que los síntomas y signos se superponen según distintos agentes etiológicos.

Hoy en día, las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos nos permiten hacer diagnóstico directamente de la muestra y sumar la posibilidad de detectar más de un agente, como es el caso de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiples disponibles en el mercado (12). Sin embargo, no debe-

mos olvidar que las técnicas moleculares no diferencian microorganismos viables de no viables, y no diferencian entre portación y enfermedad, ya que muchos de ellos se encuentran normalmente colonizando el tracto respiratorio (13). Con técnicas cuantitativas moleculares se pudo resolver esta situación, dándole el valor patógeno al agente según valores de corte en recuento de copias y con una clínica que lo sustente. Si bien no resuelve el esquema final antibiótico, lo acerca, al determinar el agente causal junto con la detección de la presencia o corroborar la ausencia de mecanismos de resistencia. Este hecho hace indispensable la recuperación del germen en cultivo, para posteriores análisis en cuanto a determinar la susceptibilidad antibiótica y así poder optar por el tratamiento que más se ajuste al paciente. Actualmente se aplican protocolos clínico-microbiológicos para la interpretación y valoración de resultados.

El diagnóstico microbiológico rápido, entonces, brinda la oportunidad de tomar decisiones terapéuticas tempranas y más acertadas (14) tanto para el paciente como para la epidemiología de la resistencia local (15). Detecta mecanismos de resistencia de alto grado de diseminación en el microorganismo portador, que le confiere multiresistencia (MR) con opciones terapéuticas acortadas y costosas. También proporciona una respuesta inmediata, tanto para el control de la MR como para una terapéutica apropiada desde el inicio (16, 17).

El uso no adecuado de los antibióticos en el hospital aumenta las tasas de infección y la MR bacteriana; implica efectos indeseados, mayor estadía hospitalaria y empeora el pronóstico de los pacientes (18).

La implementación de un sistema de PCR múltiple rápido para neumonía puede ser útil en áreas críticas donde son frecuentes las infecciones respiratorias agudas (IRA) y el tiempo es un condicionante del éxito terapéutico (19, 20).

## Objetivo

El objetivo de nuestro proyecto fue evaluar la implementación del diagnóstico sindrómico rápido por PCR múltiple para neumonía en el manejo del tratamiento de infecciones respiratorias en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en nuestro hospital.

## Materiales y métodos

El tipo de estudio fue descriptivo prospectivo, donde fueron incluidos 19 pacientes ventilados críticos de entre 24 y 87 años, con una mediana de 56 años. Se presentaron 28 eventos de neumonía según criterios clínicos y radiológicos en la UCI de nuestro hospital general de agudos durante el período de enero a junio de 2022. De ellos, 4 se definieron como neumonías agudas de las comunidades, con menos de 48 hs de ingreso al diagnóstico (NAC) y 24 fueron asumidos como neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAV) (21): 7 definidas como neumonías tempranas (con cuatro a siete días de evolución) y 17 neumonías tardías (con más de siete días) (22).

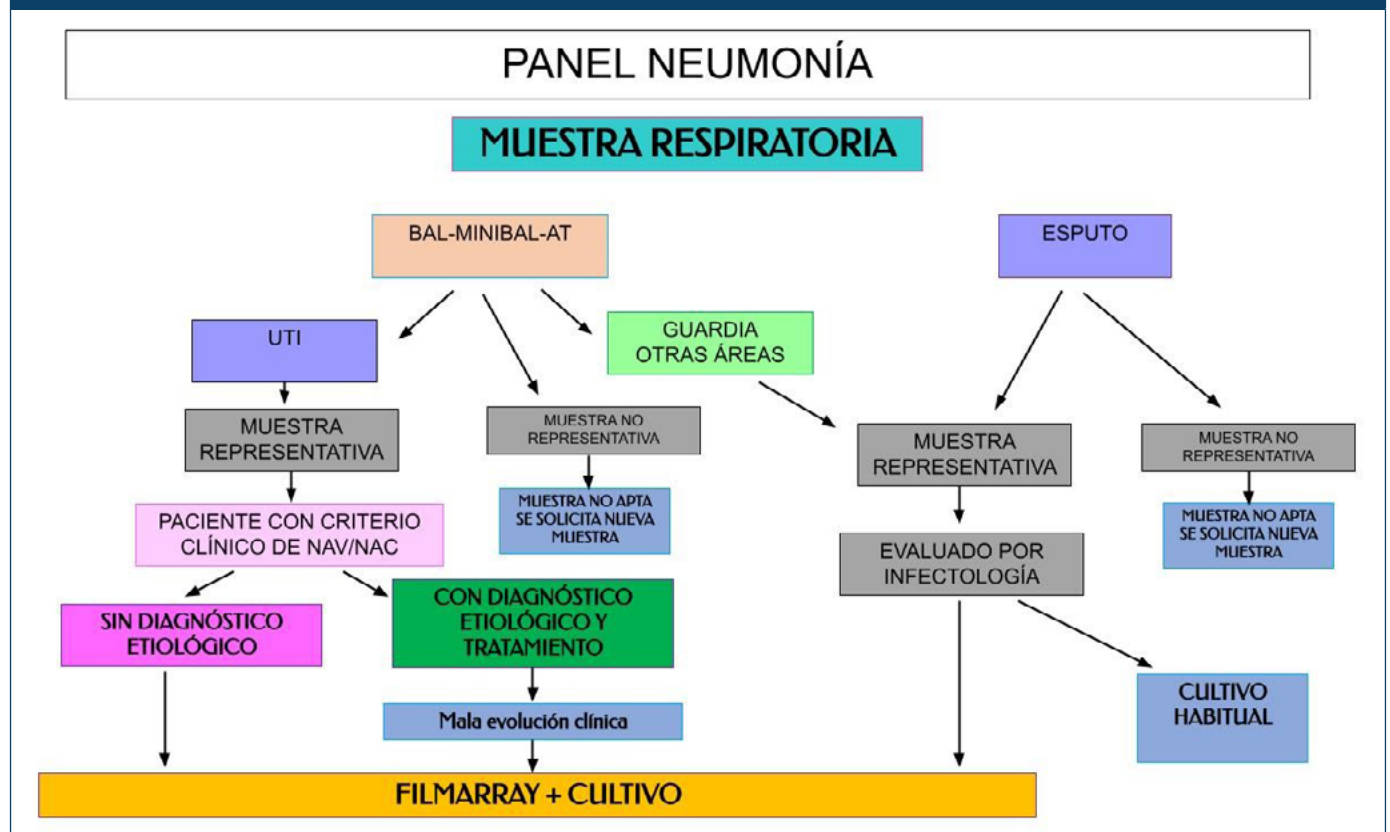
Todas las muestras se obtuvieron de aspirados traqueales de alta calidad según Murray & Washington como criterio de aceptación: presencia de células epiteliales menor a 10 y leucocitos mayor a 25 por campo (23).

El diagnóstico molecular se realizó con el sistema de FilmArray® (BioFire®, Salt Lake City UT, EE. UU.) (FA) con su panel de neumonía (PP) en PCR múltiple que incluye a los 26 microorganismos de mayor frecuencia relacionados con neumonía y a 7 genes de resistencia (MR) de

mayor relevancia según variantes circulantes; los resultados se obtienen en 1:40 h con un tiempo de preparación de las mismas de menos de 5 min. Estos resultados se presentan en forma semicuantitativa (copias/mL) y se asume de relevancia diagnóstica aquellos recuentos que superen las  $10^5$  copias/ml, para las 15 bacterias que usualmente producen neumonía, a excepción de *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* y de 8 virus, donde el resultado es cualitativo (positivo o negativo) (24).

Las muestras fueron analizadas en paralelo con cultivo convencional (CC). Se asume como jerarquizable aquellos aislados que en recuento cuantitativo (QC) resulten de  $10^5$  o  $10^6$  UFC/ml (25). Se utilizó VITEK 2 COMPACT Biomerieux para tipificación y antibiograma del agente según el caso. Ante el resultado FA se comunica en forma inmediata al efector de la decisión terapéutica y lo mismo sucede a las 24/48 y hasta 72 horas ante los resultados preliminares y final. Todos los eventos y decisiones están ajustados a un algoritmo de trabajo consensuado por el equipo de salud implicado (Tabla 1) y el tratamiento empírico o de inicio se basa en la epidemiología local de la resistencia en UCI, actualizada cada tres meses por el Comité de Control de Infecciones (CCI).

Tabla 1. Panel de neumonía





La conducta terapéutica (CT) fue la variable relevante. Se toma como base la situación de tratamiento del paciente antes de la toma de muestra (resultaron 12 eventos con tratamiento previo) y como CT aquella tomada ante el resultado de FA y según epidemiología local.

Las distintas CT fueron: 1) inicia (I): paciente sin tratamiento previo; 2) sin cambio (SC): el paciente continúa con su tratamiento de base; 3) suspende o no inicia (S): el paciente con tratamiento previo lo suspende o no se indica que inicie tratamiento; 4) escalona (E): un paciente con tratamiento de base rota a un antibiótico de mayor categoría según OMS (acceso, precaución y último recurso) o desescala tratamiento (D): indica un antibiótico de menor categoría (26).

La conducta terapéutica acertada (tratamiento adecuado) (CT/A) fue definida como aquella que coincida con el tratamiento dirigido que se hubiese tomado ante el resultado del CC, en términos de especie/s y mecanismo de resistencia detectado o no en cada aislado.

## Resultados

De los 28 eventos, se obtuvo un total de 21 aciertos (CT/A), 0 desaciertos y en 7 ausencia de base de datos en FilmArray®, detectados por CC. En un evento se aisló *Corynebacterium striatum* en CC, el cual no se encuentra entre los microorganismos detectados en FA; en este caso se corrigió CT con el agregado de vancomicina (detectado previamente por coloración de Gram). Tampoco se encuentra en el panel *Stenotrophomonas maltophilia*, que se obtuvo en dos oportunidades en cultivo (CC) y corrigió CT con TMS, en cuatro eventos, donde *Acinetobacter baumannii* resultó resistente a colistin, detectados por técnica colistin spot y no por FA, ya que no lo incluye en su base de datos. De todas formas, en este caso nos dejó sin opción terapéutica. A pesar de no haber corrección en CT, se asumió como discrepancia por no tener la capacidad de detección de dicho mecanismo.

Se detectó la presencia de 9 genes de resistencia que se asocian a los agentes etiológicos identificados en 8 de los eventos: 1NDM, 1VIM, 3CTX-M, 4MR y la ausencia en dos genes de resistencia relevantes (ausencia de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* y ausencia de meticilino resistencia en *Staphylococcus aureus*) en dos eventos que condujeron a tomar la CT acertada.

Las distintas CT tomadas se pueden visualizar en la Tabla 2.

EVENTOS	FA	MR (+/-)	CT/A	I	SC	S	E	D
POSITIVOS	22	8/2	16	6	1	3	4	2
NEGATIVOS	6	-	5	-	-	5	-	-
TOTALES	28	8	21	6	1	8	4	2

Referencias: FA: FilmArray; MR (+/-): presencia o ausencia de mecanismo de resistencia; CT/A: acierto en la conducta terapéutica; I: inicia tratamiento; SC: sin cambio terapéutico; S: no inicia o suspende; E: escala en categoría antibiótica; D: descala en categoría antibiótica

## Conclusión

El FA nos proporcionó una herramienta ágil, con un tiempo de respuesta de 3 a 4 horas contra 48 a 72 horas en CC. La ausencia de dos genes o presencia de ocho genes de resistencia y el microorganismo identificado fueron lo que condujo a la conducta terapéutica (CT) acertada en 21 de 28 eventos (75%). Constituyó una herramienta importante para el control de la MR bacteriana al desescalar, suspender y/o no iniciar tratamiento en 10 eventos (35,7%) y al iniciar, continuar esquema o escalonar en 11 eventos (39,2%) se aumentó la oportunidad de éxito terapéutico. Así también pudimos valorar el trabajo interdisciplinario y creemos es indispensable para la obtención de resultados que sostengan el costo-beneficio de FilmArray® como recurso diagnóstico en nuestro hospital.

## Referencias

1. Vila J, Gómez MD, Salavert M, Bosch J. Methods of rapid diagnosis in clinical microbiology: Clinical needs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan 35(1):41-46
2. Poole S, Clark TW. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. *J Infect*. 2020 Jan;80(1):1-7.
3. Fleming V, Buck B, Nix N, Kumar P, Southwood R. Community-acquired pneumonia with risk for drug-resistant pathogens. *South Med J*. 2013 Mar;106(3):209-16.
4. Maataoui N, Chemali L, Patrier J, Tran Dinh A, Le Fèvre L, Lortat-Jacob B, et al. Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Oct;40(10):2227-2234.
5. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations From the IDSA's Diagnostics Committee. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2744-2751.
6. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1247-54.
7. Posteraro B, Cortazzo V, Liotti FM, Menchinelli G, Ippoliti C, Vargas J, et al. Diagnosis and Treatment of Bacterial Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19 Using a Multiplex PCR Assay: A Large Italian Hospital's Five-Month Experience. *Microbiol Spectr*. 2021 Nov 9:e00695-21.
8. Kollef MH, Burnham CD. Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Emerging Diagnostic Technologies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(3):253-263.
9. Pickens C, Wunderink RG, Qi C, Mopuru H, Donnelly H, Powell K, Sims MD. A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Dec;98(4):115179.
10. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27;71(3):499-513.
11. Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jennum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 15: 15-64
12. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, Hsueh PR. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Dec;52(6):920-928.
13. Chaïbi K, Péan de Ponfilly G, Dortet L, Zahar JR, Pilmis B. Empiric Treatment in HAP/VAP: "Don't You Want to Take a Leap of Faith?". *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 8;11(3):359.
14. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
15. (15) Erich BJ, Kilic A, Palavecino E, Williamson J, Johnson J, Ohl C, Luther V, Beardsley J. Evaluation of the Potential Impact of a Multiplex Rapid Diagnostic Panel in Critically Ill Patients With Hospital-Acquired Pneumonia. *Cureus*. 2022 Jan 29;14(1):e21716.
16. High, J., Enne, V.I., Barber, J.A. et al. INHALE: the impact of using FilmArray Pneumonia Panel molecular diagnostics for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia on antimicrobial stewardship and patient outcomes in UK Critical Care—study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials* 2021 Oct; 22 (680)
17. (17) Yoo IY, Huh K, Shim HJ, Yun SA, Chung YN, Kang OK, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:326-331.
18. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD007577.
19. Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, Grocott MPW, Dushianthan A, Moyses H, Clark TW. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU:

- Results of a randomised controlled trial. *J Infect.* 2022 Dec;85(6):625-633
20. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, *et al.* Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2020 Jun 19;24(1):366.
  21. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30571062. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>
  22. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 63(5):575-82.
  23. Murray P, Washington J. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(6):339-44.
  24. Soloaga R, Barcán L, Bettiol M., Carrión N, Cornistein W, De Cristofano A, *et al.* Estudio multicéntrico argentino sobre la utilidad del panel de neumonía de FilmArray®. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2021; 55(3), 347-355.
  25. Lopardo H, Hernández C, Soloaga R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias. *Apuntes de laboratorio.* Buenos Aires: Laboratorios Britania; 1999.
  26. Miembros del 21.º Comité de Expertos OMS. Selección y Uso de Medicamentos Esenciales –se celebró del 27 al 31 de marzo de 2017 en la sede de la OMS. Comunicado de prensa: 6 de junio de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/es/>

### Pneumonia in the critically ill patient: rapid syndromic diagnosis by multiplex PCR in a general hospital for acute care

It has been shown in various studies that advances in microbiological diagnosis reduce the delivery time of results and have an evident clinical impact. Today, techniques based on nucleic acid amplification allow us to diagnose directly from the sample and add the possibility of detecting more than one agent. This impacts both the control of MR and the initiation of appropriate therapy. The implementation of a rapid multiplex PCR system for pneumonia can be useful in critical areas where acute respiratory infections (ARI) are frequent and time is a determining factor for therapeutic success. The objective of our project was to evaluate the implementation of rapid syndromic diagnosis by multiple PCR for pneumonia in the management of ARI treatment in an Intensive Care Unit. The therapeutic behavior was the relevant variable. This new diagnosis provided us with an agile tool, with a response time of 3 to 4 hours. The absence or presence of resistance genes and the identified microorganism was what led to the correct therapeutic approach in 75% of the cases. It constituted an important tool for the control of bacterial multiresistance and increased the opportunity for therapeutic success.

**Keywords:** rapid diagnosis, pneumonia, pcr, therapeutic behavior









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

# Infección de aneurisma de aorta abdominal por *Yersinia enterocolitica*

Analía Laura Fernández<sup>1</sup> , Patricia Olga Andres<sup>1</sup> , Sergio Daniel Andino Di Masi<sup>2</sup> , Bárbara Aristimuño<sup>1</sup> , Carla Medina Villafuerte<sup>3</sup> , Elizabeth Madsen<sup>3</sup> .

## RESUMEN

Las principales manifestaciones clínicas en infecciones por *Yersinia enterocolitica* son gastroenteritis aguda y pseudoapendicitis. Aunque se describieron complicaciones extraintestinales, las infecciones vasculares son muy infrecuentes. Presentamos un caso de infección de aneurisma de aorta abdominal por *Y. enterocolitica* en un paciente masculino de 78 años con antecedentes previos de aneurisma. El paciente ingresó por guardia con un cuadro abdominal agudo y, luego de ser sometido a una angiografía, se le realizó reemplazo aórtico con homoinjerto por sospecha de ruptura. Evolucionó con shock, falla multiorgánica y óbito en el posquirúrgico inmediato. En cultivo de trombo y aorta se obtuvo desarrollo de la bacteria. La patogenia de esta infección podría radicar en embolización séptica a partir de endocarditis, de bacteriemia o desde foco contiguo. Sospechamos infección del aneurisma por extensión de una infección adyacente a nivel intestinal aunque no hubo manifestaciones previas como diarrea. El ecodoppler cardiaco no mostró evidencias de endocarditis.

**Palabras clave:** Aneurisma micótico, infección por *Yersinia enterocolitica*, aneurisma de aorta.

<sup>1</sup> Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina.

<sup>2</sup> División Infectología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Universitario Fundación Favaloro, CABA, Argentina.

**Autora responsable para correspondencia:** Analía Laura Fernández. Microbiología, Laboratorio Central, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Av. Belgrano 1746, CABA, Argentina. CP 1093. [anfernandez@ffavaloro.org](mailto:anfernandez@ffavaloro.org)

**Recibido:** 23/3/23 **Aceptado:** 20/7/23

No se ha recibido financiación ni equipamiento para el presente trabajo. Los autores de este reporte de caso dejamos constancia de que el contenido del mismo no ha sido publicado anteriormente. Todos los autores hemos participado en la elaboración del manuscrito y somos responsables de su contenido.

## Introducción

*Yersinia enterocolitica* (YE) es un bacilo gram negativo aerobio facultativo del orden Enterobacterales cuyo reservorio natural incluye el intestino de mamíferos, aves y reptiles. La infección suele adquirirse principalmente por ingesta de carne de cerdo poco cocida, pero también puede ocurrir por consumo de agua, leche y vegetales crudos contaminados. La transmisión directa entre humanos y/o animales es infrecuente. También se describió infección por transfusión de hemocomponentes, favorecida por su capacidad de sobrevivir y multiplicarse a bajas temperaturas (1).

Las cepas de YE se clasifican en 6 biotipos basados en características fenotípicas (1A, 1B, 2, 3, 4 y 5) y en aproximadamente 60 serogrupos en base a los antígenos O del lipopolisacárido. Solo los aislamientos del biotipo 1A se consideran avirulentos (1). Los estudios de epidemiología sobre muestras clínicas de Argentina hallaron aislamientos de YE biotipo 4 (2). Los genes de virulencia están codificados a nivel cromosómico y en un plásmido de 70 kb (pYV). Las cepas virulentas de YE atraviesan el epitelio intestinal, principalmente a través de las células M a nivel de las placas de Peyer. En este proceso participan la invasina y otras proteínas de superficie como Ail y YadA. Posteriormente, son transportadas al hígado, bazo y ganglios linfáticos por macrófagos. Se defienden del ataque de los mismos expresando una estrategia antifagocítica a través de proteínas efectoras Yop, liberadas por un sistema de secreción tipo III, que desorganizan el citoesqueleto, alteran la producción de citoquinas y producen la apoptosis. De este modo, permanecen en forma extracelular en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos y desde ahí se pueden diseminar para causar otras infecciones focales y sistémicas (3).

La manifestación clínica más frecuente es la gastroenteritis aguda febril, a menudo acompañada por dolor abdominal severo que puede imitar una apendicitis. El cuadro se puede acompañar de faringitis. Se describieron secuelas postinfecciosas, como eritema nodoso y artritis reactiva (más frecuente en individuos con HLA-B27). Otras complicaciones gastrointestinales y extraintestinales son poco frecuentes (4). El compromiso vascular es muy infrecuente; se informaron 14 casos de AI por YE hasta 2018 en la literatura (5).

## Caso clínico

Paciente masculino de 78 años, ex tabaquista, con antecedentes de dislipemia, hipertensión arterial y aneurisma de aorta abdominal (AAA) de 72 mm de diámetro con crecimiento de 20 mm en los últimos dos meses. Ingresó a guardia por cuadro de 8 horas de evolución de dolor abdominal agudo asociado a presíncope, sin angina ni disnea. Al examen físico se evidenció abdomen blando depresible con leve dolor a la palpación profunda e hipotensión.

Datos de laboratorio: hematocrito 33%, leucocitos 12300/ $\mu$ L, plaquetas 269000/ $\mu$ L, urea 40 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl. Radiografía de tórax: mediastino conservado sin consolidaciones en campos pulmonares; infiltrado intersticial derecho.

Angiotomografía (ATC): AAA sacular infrarrenal con trombo mural, con reducción en su diámetro máximo (63 mm) y modificación de la morfología, en probable relación con signos de ruptura contenida. Área focal en contacto con pared posterior de la 3ª porción de duodeno y posible fístula aorto entérica (FAE). Ecodoppler cardiaco color sin evidencias sugestivas de endocarditis.

Se realizó reemplazo vascular aórtico de urgencia con homoinjerto cadavérico por sospecha de ruptura e infección. En quirófano no se evidenció FAE (con prueba de azul de metileno). Se tomaron muestras de aorta, trombo y sangre para cultivo. Evolucionó con shock, falla multiorgánica y óbito a menos de 48 h del ingreso.

Se obtuvo desarrollo en cultivo de trombo y aorta de un bacilo identificado por sistema Vitek-2C BioMerieux® (99% probabilidad) y Maldi-Tof MS Bruker® (score 2.301) como YE. Se determinó la sensibilidad por el sistema Vitek-2C y el aislamiento mostró valores de CIM de resistencia a ampicilina ( $\geq 32$   $\mu$ g/ml), cefalexina (16  $\mu$ g/ml) y ciprofloxacina (CIM 1  $\mu$ g/ml), y sensibilidad a cefotaxima ( $\leq 1$   $\mu$ g/ml), gentamicina ( $\leq 1$   $\mu$ g/ml), ampicacina (8  $\mu$ g/ml) y trimetoprima sulfametoxazol ( $\leq 1$   $\mu$ g/ml) según los puntos de corte de las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (M100 33rd Edition) (6). Los hemocultivos automatizados (BacT-Alert BioMerieux®) fueron negativos a los seis días de incubación.

## Discusión

La patogenia de los aneurismas micóticos puede asociarse a bacteriemia en presencia de daño vascular preexistente, daño local e inoculación bacteriana (trauma, abuso de drogas, iatrogenia), extensión de focos contiguos o émbolos sépticos a partir de una endocarditis infecciosa. Los aneurismas micóticos de la aorta abdominal son raros (0,7%-3%) (7) pero fatales y difíciles de tratar. En cuanto a la etiología, si bien los microorganismos más frecuentes en el conjunto de aneurismas son especies de estreptococos y estafilococos, en el caso de AAA aparecen con mayor frecuencia bacilos negativos, entre ellos especies de *Salmonella* con alta frecuencia (8). Se publicaron muy pocos casos de aortitis por YE (5).

En este caso el diagnóstico se basó en la sospecha clínica por los antecedentes y por la ATC. Las infecciones mesentéricas por YE en su mayoría son autolimitadas, pero pueden diseminarse en pacientes con condiciones subyacentes como diabetes, cirrosis, malignidad, inmunodeficiencia y sobrecarga de hierro; no se encontraron estos antecedentes en este paciente. Se informaron en la literatura los serotipos O:3 y O:9 como causa de aneurisma infeccioso y septicemia en hombres mayores de 50 años y antecedentes de enfermedad cardiovascular (4). La hipótesis más probable es que se produjera infección del AAA por contigüidad con el intestino, por extensión desde los ganglios linfáticos infectados, aunque no hubiera antecedentes de síntomas compatibles con afección gastrointestinal. No hubo evidencia de otro foco que pudiera causar bacteriemia.

La ATC es la técnica diagnóstica de imagen de elección para evaluar los AA. Ni la evolución clínica ni las pruebas de laboratorio pueden predecir el riesgo de ruptura de un AAA, por eso es imprescindible realizar ATC en forma seriada para el seguimiento de los mismos; los cambios rápidos en tamaño y/o forma y la presencia de trombos son indicadores de infección, como ocurrió en este paciente. Para el diagnóstico preciso es necesario acompañar la ATC de los datos clínicos, la observación intraquirúrgica y los cultivos de la sangre y del material quirúrgico. Los cultivos son positivos entre el 50 y 85% de los casos (9).

La evolución fue tórpida y el paciente murió; se informó alrededor de 40% de mortalidad sin tratamiento inmediato y hasta 20% de mortalidad perioperatoria en los casos en que se realiza la cirugía a cielo abierto de AAA

infectados. La mortalidad es mayor en cirugías de urgencia (10).

Esta bacteria es generalmente sensible *in vitro* a los aminoglicósidos, cefalosporinas de tercera generación, trimetoprima-sulfametoxazol y quinolonas, pero presenta resistencia intrínseca a penicilina, ampicilina y cefalosporinas de primera generación debido a la presencia de los genes *bla<sub>A</sub>* y *bla<sub>B</sub>* en el cromosoma bacteriano. Estos genes codifican para la producción de dos beta-lactamasas, una enzima de clase A de Ambler con expresión constitutiva y una enzima clase C de Ambler inducible, respectivamente (11). En este caso, el aislamiento sólo presentó resistencia adquirida *in vitro* a ciprofloxacina además de la resistencia natural a los antibióticos beta lactámicos descripta. El paciente no recibió tratamiento antibiótico dirigido debido al rápido desenlace del cuadro clínico.

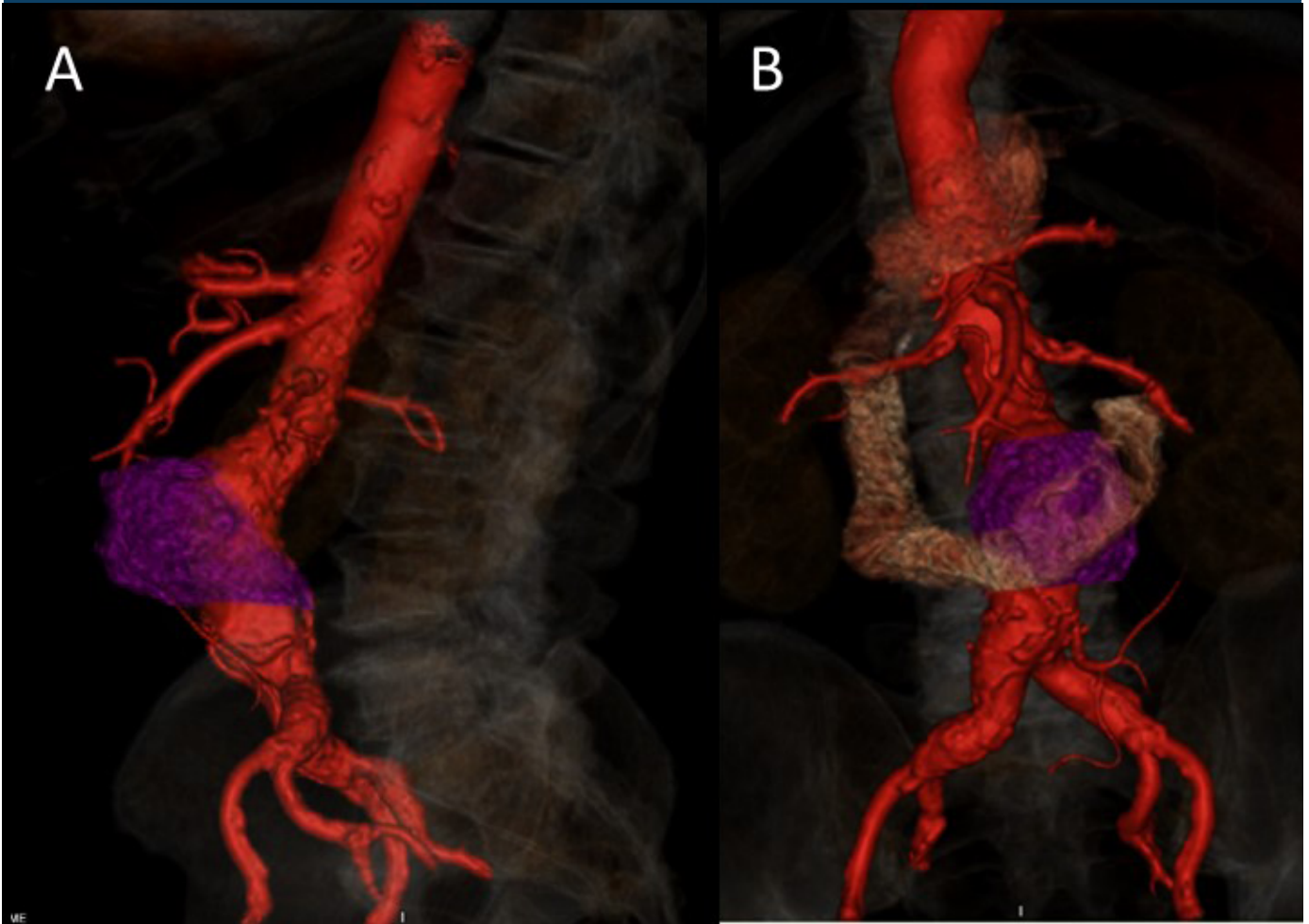
El informe de este caso contribuye a enriquecer la epidemiología de los AAA infectados y documenta el hallazgo inesperado de YE como agente etiológico de esta afección, ya que es una bacteria raramente asociada a infecciones intravasculares.

Dado que todos los datos fueron presentados en forma anónima para resguardar la identidad, se otorgó la exención del consentimiento informado según lo establecido en la Ley 25.326.

**Figura 1. Angiotomografía corte axial (A) y reconstrucción coronal (B): aneurisma aórtico sacular infrarenal con trombo mural excéntrico semicircular, el cual presenta un diámetro 63,3 mm y longitud de 69,3 mm**



**Figura 2. Angiotomografía, reconstrucción 3D: aneurisma de aorta abdominal, con trombo semicircunferencial y signos de ruptura contenida (A), en íntima relación con tercera porción duodenal (B).**





## Referencias

1. Shoaib M, Shehzad A, Raza H, Niazi S, Khan IM, Akhtar W et al. A comprehensive review on the prevalence, pathogenesis and detection of *Yersinia enterocolitica*. RSC Adv, 2019, 9, 41010-41021.
2. Barcudi D, Contreras Funes V, González P, Huerta V, Grupo colaborativo de *Yersinia* de Córdoba, Sola C, Cortes P. Análisis fenotípico y genotípico de aislamientos clínicos de *Yersinia enterocolitica* de la ciudad de Córdoba, Argentina. Presencia bioquímica Dic 2014; 299: 5-10.
3. Sabina Y, Rahman A, Ray RC, Montet D. *Yersinia enterocolitica*: Mode of transmission, molecular insights of virulence, and pathogenesis of infection. J Pathog. 2011; 2011:429069.
4. Fàbrega A, Vila J. *Yersinia enterocolitica*: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Jan; 30(1):24-32.
5. Rodio DM, Bressan A, Ambrosi C, Scribano D, Tolli R, Mansour W et al. *Yersinia enterocolitica* in Italy: A Case of Septicemia and Abdominal Aortic Aneurysm Infection. Front Med (Lausanne). 2018 May 24; 5:156.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd ed.; CLSI Supplement M100; Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2023
7. Kumar HR, Eskandari MK. The benefit of early repair for a mycotic aortic aneurysm due to *Yersinia enterocolitica* infection. J Vasc Surg Cases. 2015 Mar 18; 1(1):61-64.
8. Perez Burkhardt JL. Aneurismas micóticos: particularidades diagnósticas y de tratamiento. Angiología. 2016; 68(1):46-54
9. Cepeda González C, García Benedito P, Rodríguez Maya B, Culebras Requena J. Aortitis bacteriana aguda por *Yersinia enterocolitica*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016 Nov 34(9):604-605.
10. Maeda H, Umezawa H, Goshima M, Hattori T, Nakamura T, Umeda T, Shiono M. Primary infected abdominal aortic aneurysm: surgical procedures, early mortality rates, and a survey of the prevalence of infectious organisms over a 30-year period. Surg Today. 2011 Mar; 41(3):346-51.
11. Gkouletsos T, Patas K, Lambrinidis G, Neubauer H, Sprague LD, Ioannidis A, Chatzipanagiotou S. Antimicrobial resistance of *Yersinia enterocolitica* and presence of plasmid pYV virulence genes in human and animal isolates. New Microbes New Infect. 2019 Oct 7; 32:100604

### Mycotic aneurysm due to *Yersinia enterocolitica*

Main clinical manifestations of *Yersinia enterocolitica* infections are acute gastroenteritis and pseudoappendicitis. Although extra intestinal complications have been documented, vascular infections are very rare. We report a case of *Yersinia enterocolitica* infection of an aortoabdominal aneurysm in a 78-year-old male patient with previous history of aneurysm. The patient was admitted to the Emergency Department with a condition of acute abdomen; after performing an angiotomography, he underwent aortic vascular replacement with homograft because of suspicion of rupture. He evolved with shock, multiple organ system failure and died shortly after surgery. *Y. enterocolitica* was recovered from cultures of aorta and thrombus. Pathogenesis of this infection may be related to release of septic emboli arising from endocarditis or bacteremia, or by contiguous foci of infection. Suspected diagnosis was infection of the aortic aneurysm by an adjacent intestinal infection though no previous symptoms, such as diarrhea, were documented. Cardiac echodoppler showed no evidence of bacterial endocarditis.

**Keywords:** Mycotic aneurysm, *Yersinia enterocolitica* infection, aortic aneurysm.



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

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

## REPORTE DE CASOS

# Trombocitopenia grave asociada a infección por viruela símica

Yamila Martín, Ariel Braverman, Pablo Lapadula, Daniel Pryluka.

## RESUMEN

**Introducción:** La trombocitopenia inmune secundaria ha sido descrita en relación a mecanismos autoinmunes durante la infección por diferentes virus.

**Caso clínico:** Se trata de un paciente de sexo masculino de 58 años de edad, con diagnóstico de infección por VIH desde 2012, bajo tratamiento antirretroviral con supresión virológica. El paciente consulta al servicio de emergencia de una clínica privada de la Ciudad de Buenos Aires por adenopatías cervicales y axilares dolorosas. En el laboratorio de ingreso se constata plaquetopenia grave, por lo que se decide su internación. Al examen físico se constatan lesiones maculopapulares ulceradas peribucales. Se confirma infección por viruela símica a través de PCR en dichas lesiones. Se inicia tratamiento con esteroides, interpretando el cuadro como trombocitopenia de origen autoinmunitario, con buena evolución clínica.

**Discusión:** Se reporta un caso de viruela símica con afectación hematológica severa.

**Palabras clave:** Trombocitopenia autoinmune, viruela símica, enfermedades infecciosas emergentes.

Servicio de Infectología, Sanatorio Otamendi y Miroli, CABA, Argentina

**Autor responsable para correspondencia:** Daniel Pryluka. Paraguay 2342 Piso 1 Depto A, CABA, Argentina. CP 1121. dpryluka@gmail.com

**Recibido:** 29/3/23 **Aceptado:** 14/6/23

Los autores no reportan conflicto de intereses.

## Introducción

La trombocitopenia inmune (TI) adquirida es un trastorno heterogéneo que se caracteriza por un recuento bajo de plaquetas ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) de manera aislada. Puede manifestarse tanto en niños como en adultos como un trastorno primario, o bien presentarse de manera secundaria a múltiples causas, entre ellas: neoplasias, medicamentos, enfermedades autoinmunitarias o infecciones. Durante el abordaje clínico es importante distinguir si se trata de un trastorno secundario debido a que la enfermedad suele responder al tratamiento de la patología subyacente.

El objetivo del presente trabajo es reportar un caso de un paciente adulto con trombocitopenia grave de mecanismo autoinmunitario secundaria a una infección por viruela símica que respondió a tratamiento corticoideo, no descrito previamente en la literatura.

## Caso clínico

Paciente género cis masculino de 58 años, hombre que tiene sexo con hombres (HSH). Es una persona que convive con VIH desde 2012, en buen estatus inmunológico (CD4: 417 -28%), bajo tratamiento antirretroviral (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg plus dolutegravir 50 mg), con supresión virológica. Recibió tratamiento para sífilis previamente.

El paciente consulta en la guardia por un cuadro de una semana de evolución con adenopatías dolorosas cervicales y axilares asociado a la aparición de úlceras a nivel peribucal. Al interrogatorio dirigido refiere que 15 días previos al inicio de los síntomas mantuvo relaciones sexuales con una persona con lesiones similares.

En el examen físico se constatan adenopatías cervicales y axilares móviles, elásticas, no adheridas a planos profundos, dolorosas. A nivel de piel en nariz y región peribucal, se observan lesiones redondeadas, maculopapulares, ulceradas con costra superficial (Figura 1).

**Figura 1. Lesiones a nivel facial peri orificiales**



Se realizan exámenes complementarios, con laboratorio que presenta hemograma con hematocrito: 45%, leucocitos  $5500/\mu\text{l}$ , plaquetas:  $26.000/\mu\text{l}$ . Se realiza frotis de sangre periférica donde se constata la plaquetopenia grave, con la presencia de macroplaquetas aisladas. Se solicitan serologías para virus EBV y CMV, con resultado negativo para IgM en ambas, IgG positivo para EBV y negativo para CMV. Se obtiene una VDRL positiva (4 dils), acorde a sus antecedentes. Se explora con ultrasonido la región cervical evidenciando: en línea media submandibular al menos tres imágenes de aspecto ganglionar de aspecto reactivo, la más voluminosa de  $18 \times 11 \text{ mm}$ ; otras similares en cadena cervical alta, del lado izquierdo la más voluminosa de  $17 \times 9 \text{ mm}$ . En este contexto se decide su internación para estudio y tratamiento.

Se realiza toma de muestra de una de las lesiones ubicada en región perioral, con envío de material a estudio por PCR para viruela símica según protocolos nacionales y se deriva al Laboratorio Nacional de Referencia, cuyo resultado es positivo.

El paciente es evaluado por el Servicio de Hematología que indica tratamiento con esteroides interpretando el cuadro como trombocitopenia inmune secundaria a infección viral. Posteriormente presenta una evolución favorable, con mejoría de los valores de laboratorio, sin signos de sangrado durante la internación. Las lesiones de piel evolucionan con formación de costras. El paciente egresa de su internación con plaquetas de  $90.000/\mu\text{l}$ , en plan de completar aislamiento en domicilio con controles posteriores de manera ambulatoria.

## Discusión

Aunque la patogenia exacta de la trombocitopenia autoinmunitaria es desconocida, se cree que es el resultado de la destrucción autoinmune de plaquetas debido a la for-

mación de autoanticuerpos antiplaquetarios, junto a una disminución de la producción de plaquetas debido a defectos en la megacariopoyesis (1). Se clasifica en primaria y secundaria según la presencia de una causa subyacente conocida, y se estratifica en leve ( $100$  a  $149 \times 10^9/L$ ), moderada ( $50$  a  $99 \times 10^9/L$ ) y grave (menor a  $50 \times 10^9/L$ ). La TI primaria es más frecuente en países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo son más frecuentes las causas secundarias. Esta heterogeneidad se debe tanto a variaciones geográficas como a la mayor incidencia de enfermedades infecciosas en países en desarrollo. Dentro de las causas secundarias, las enfermedades infecciosas juegan un rol crucial, no solo por su frecuencia sino porque además de presentarse con otras alteraciones clínicas y de laboratorio asociadas, suelen responder al tratamiento de la enfermedad de base. Las infecciones más comúnmente asociadas con esta patología son virales: como por ejemplo HIV, HCV, EBV; o bien bacterianas, como la infección crónica por *H. Pylori* (2).

Recientemente se han publicado numerosos reportes de casos de TI secundaria tanto a la infección por COVID-19 como a la vacunación (3). En este contexto, las infecciones virales emergentes deben ser tomadas en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de las causas secundarias de TI.

A nivel mundial, desde el 13 de mayo de 2022 se encuentra en curso el mayor brote de viruela símica registrado fuera de las áreas endémicas de África. El 23 de julio de 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a la rápida propagación del virus en al menos 75 países y territorios, declaró que el brote actual de viruela constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005) (4). Hasta el 24 de febrero de 2023 se han registrado más de 58.578 casos de viruela símica confirmados por laboratorio en la Región de las Américas, con un descenso en el reporte del 55% en las últimas cuatro semanas. La mayoría de los casos han sido reportados en hombres, predominantemente autoidentificados como HSH (5).

En el presente caso, la sospecha clínica de enfermedad por viruela símica se apoyó tanto en el componente clínico como en el epidemiológico al referir contacto íntimo con una persona con lesiones similares. Desde el punto de vista clínico, el compromiso ganglionar suele presentarse hasta en un 90% de los casos y pareciera ser un estigma clínico que lo diferencia de la viruela humana.

Las lesiones cutáneas habitualmente siguen trayectoria centrífuga; se inician en rostro y luego en extremidades, pudiendo comprometer palmas y plantas, así como tórax y el resto del cuerpo. Clásicamente cursan solo en uno o dos brotes, lo que explica el monomorfismo lesional local y general, lo opuesto a la varicela. Las lesiones, que pueden variar en tamaño (0,5 a 1 cm) y número, evolucionan desde máculas a pápulas, vesículas (que en ocasiones pueden umbilicarse y volverse confluentes), pústulas y costras en el lapso de entre dos y cuatro semanas. El compromiso de las mucosas es frecuente, como así también las conjuntivas, pudiéndose afectar las faríngea, genital, anal y rectal, siendo muy frecuente la proctitis (6-8). Los parámetros de laboratorio alterados descritos en la literatura son el aumento de transaminasas y de urea, hipoalbuminemia, leucocitosis y trombocitopenia. La media de plaquetas reportada en pacientes que presentaron trombocitopenia fue de  $130.000/\mu l$ , en un rango entre  $90.000/\mu l$  y  $143.000/\mu l$ , niveles mayores a los que se reportan en el presente caso (9). Si bien los trastornos hemorrágicos eran frecuentes con la viruela humana, el mecanismo atribuido a la misma eran trastornos del sistema de la coagulación con un mecanismo de coagulación intravascular diseminado (10).

## Conclusión

Reportamos una presentación atípica de una enfermedad viral emergente. Si bien está descrita la trombocitopenia dentro de las alteraciones de laboratorio, la gravedad de la misma y la necesidad de tratamiento con corticoides del presente caso no se encuentra aún reportada en la literatura.

## Bibliografía

1. Rajeev Sandal, Kundan Mishra, Aditya Jandial, Kamal Kant Sahu & Ahmad Daniyal Siddiqui (2021) Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14:5, 553-568, DOI: 10.1080/17512433.2021.1903315
2. onzetto, A., Figura, N., & Fiorini, G. (2018). Immune thrombocytopenic purpura and infections. *Internal and Emergency Medicine*, 13(7), 1137-1137. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1908-9>
3. Goldman M, Hermans C (2021) Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: Possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med* 18(5): e1003648. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003648>
4. World Health Organization. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385>
5. Situation Report on Monkeypox Multi-Country Outbreak Response - Region of the Americas. N. 7-3 March 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/situation-report-monkeypox-multi-country-outbreak-response-region-americas-n7-3-march>.
6. Pal, M., Mengstie, F., & Kandi, V. (2017). Epidemiology, Diagnosis, and Control of Monkeypox Disease: A comprehensive Review. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 5(2), 94-99. DOI: 10.12691/ajidm-5-2-4
7. Patel, A., Bilinska, J., Tam, J. C., Fontoura, D. D. S., Mason, C. Y., Daut, A., ... & Nori, A. (2022). Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *bmj*, 378. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072410>
8. Biscayart, C., Ferrer, M. F., Otreras, Á., López, C., Lloveras, S., Cunto, E., ... & Angeletti, V. (2022). Viruela símica: zoonosis emergente con impacto global. *Actualizaciones en Sida e Infectología*. <https://doi.org/10.52226/revista.v30i109.141>
9. Huhn, G. D., Bauer, A. M., Yorita, K., Graham, M. B., Sejvar, J., Likos, A., ... & Kuehnert, M. J. (2005). Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical infectious diseases*, 41(12), 1742-1751. <https://doi.org/10.1086/498115>
10. Downie, A. W., Fedson, D. S., St Vincent, L., Rao, A. R., & Kempe, C. H. (1969). Haemorrhagic smallpox. *Epidemiology & Infection*, 67(4), 619-629. <https://doi.org/10.1017/S0022172400042078>

## Severe thrombocytopenia associated with monkeypox infection

**Introduction:** Secondary immune thrombocytopenia has been described in relation to autoimmune mechanisms during infection by different viruses.

**Clinical Case:** A 58-year-old male patient, diagnosed with HIV infection since 2012, under antiretroviral treatment with virological suppression consults the emergency service of a private clinic in the City of Buenos Aires due to painful cervical and axillary lymphadenopathies. Severe thrombocytopenia was confirmed by laboratory at admission, so hospitalization was decided. Perioral ulcerated maculopapular lesions are founded at examination. Mpox infection was confirmed by PCR in such lesions. Treatment with steroids was started, interpreting the condition as thrombocytopenia of autoimmune origin, with good clinical evolution.

**Keywords:** Autoimmune thrombocytopenia, Mpox, Emerging Infectious diseases.



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>