

Artículos originales

Especies de *Candida* aisladas en pacientes mujeres en edad reproductiva con candidiasis vaginal en Gualaguaychú, Entre Ríos, Argentina

Rodrigo Iván Pérez Duarte, Georgina Razetto, Silvana Érica Leiva, Luciano Torres y María Josefina Juárez.

Brote de *Ralstonia mannitolilytica* en inmunodeprimidos asociado a contaminación de un fármaco

María Florencia Prieto, Paola Yasenzanero, Paula Chas, Natalia Bellati, Norma Yoya, Alejandra Jourdan, Ana Montenegro, Élica Gauna y Antonella Jacinto.

Impacto clínico de tocilizumab en pacientes con presentación severa de COVID-19: cohorte retrospectiva

María Leticia Ávila Mulet, Natalia García Allende, Liliana López, Paula Ottaviano, Juan Manuel Abregú, Ana Victoria Sánchez, Cecilia Ezcurra, Agustina Risso Patrón, Cristina Freuler y Viviana Rodríguez.

Enfermedad de Chagas: prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes de un hospital polivalente

Mariana S. Montamat, Flavio G. Lipari, Natalia B. Spitale, Ruth Brito, Walter Rivarola y Patricia Paglini.

Análisis retrospectivo sobre la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2

Micaela Sandoval Guggia, Alan Altamirano y Jimena Martinel Lamas.



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 Bellosso, 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

Infecciones de transmisión sexual en la era de la PrEP 4
Nicolás de Loredo y José Luis Blanco.

Resistencia a antimicrobianos (RAM). Reflexiones luego de la Primera Jornada Nacional para Combatir la RAM de SADI 7
Pablo G. Scapellato y Ángel M. Colque.

Artículos originales

Especies de *Candida* aisladas en pacientes mujeres en edad reproductiva con candidiasis vaginal en Gualeguaychú, Entre Ríos, Argentina..... 10
Rodrigo Iván Pérez Duarte, Georgina Razetto, Silvana Érica Leiva, Luciano Torres y María Josefina Juárez.

Brote de *Ralstonia mannitolilytica* en inmunodeprimidos asociado a contaminación de un fármaco 18
María Florencia Prieto, Paola Yasenzanero, Paula Chas, Natalia Bellati, Norma Yoya, Alejandra Jourdan, Ana Montenegro, Élica Gauna y Antonella Jacinto.

Impacto clínico de tocilizumab en pacientes con presentación severa de COVID-19: cohorte retrospectiva ... 26
María Leticia Ávila Mulet, Natalia García Allende, Liliana López, Paula Ottaviano, Juan Manuel Abregú, Ana Victoria Sánchez, Cecilia Ezcurra, Agustina Risso Patrón, Cristina Freuler, Viviana Rodríguez.

Enfermedad de Chagas: prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes de un hospital polivalente 35
Mariana S. Montamat, Flavio G. Lipari, Natalia B. Spitale, Ruth Brito, Walter Rivarola y Patricia Paglini.

Análisis retrospectivo sobre la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 42
Micaela Sandoval Guggia, Alan Altamirano y Jimena Martinel Lamas.

Comunicación breve

Complicaciones neurológicas asociadas a fiebre chikungunya en pacientes adultos. Experiencia multicéntrica en periodo de epidemia 55
Desirée Almiron, Gonzalo Aranda, Luis Báez, Gustavo Benítez, Cynthia Caballero, Miguel Cardozo, Ariel Fretes, Martha Sady Galeano, Belén Gaona, Amílcar García, Leticia Gómez, Oscar Gómez, Amanada Guerrero, Anwar Miranda, Gerardo Müller, Williams Ortiz, Fátima Ovando, Melisa Ramírez, Julio Rolón, Liz Rondelli, Joaquín Villalba y Gustavo Villar.

Reportes de caso

***Lactobacillus* spp.: potencial patógeno de osteomielitis**..... 63
Ana Laura Sánchez, Nuria Gotus, Emiliano Gardino, Franco de Turrís, Ana Lis Tamborini, Romina Gallo y Claudia Norali López.

Infecciones de transmisión sexual en la era de la PrEP

La profilaxis pre exposición frente al VIH (PrEP) es una intervención biomédica eficaz y segura para personas con elevado riesgo de adquirir la infección y constituye una de las estrategias de prevención combinada. En los últimos años se ha registrado un descenso en la incidencia de VIH a nivel mundial y un aumento en las principales infecciones de transmisión sexual (ITS), fundamentalmente clamidia, gonorrea y sífilis. Sin embargo, sigue sin estar claro si existe una relación entre ambas tendencias, y los estudios que lo han explorado han reflejado resultados contradictorios.

En estudios *randomizados* en los que se evaluó la eficacia de la PrEP, como IPERGAY (1), PROUD (2) y DISCOVER (3), un 41%, 57% y 100% de los participantes presentaron una ITS bacteriana durante el seguimiento, respectivamente, demostrando el alto riesgo e incidencias de ITS en esta población. Se ha propuesto que el uso de PrEP podría asociarse a cambios conductuales que aumentan el riesgo de ITS, como la reducción del uso del preservativo como principal método preventivo, aumento en el número de parejas sexuales, *chemsex* y la realización de otras prácticas sexuales de riesgo, entre otras.

Sin embargo, solo el estudio PROUD fue diseñado para detectar si la PrEP influía en el cambio de comportamiento sexual. El 57% de los participantes que comenzaron PrEP de forma inmediata presentaron una ITS en las fases iniciales del seguimiento, en comparación con el 50% de aquellos que comenzaron PrEP un año después, una diferencia que no logró significación estadística.

El estudio PrEPX realizado en Australia mostró un incremento del 71% en la incidencia anual de ITS, de 69,5% a 98,4% diagnósticos por 100 personas/año. Sin embargo, este incremento se concentró únicamente en el 25% de los sujetos, mientras un 52% no adquirió ninguna ITS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de ITS según la frecuencia de uso del preservativo, pero sí en relación al número de parejas sexuales (4).

Otro estudio realizado en Países Bajos mostró también que el riesgo no es uniforme en todos los usuarios de PrEP y estratificó el riesgo de contraer una ITS en tres grupos: uno con bajo riesgo constante (0,4 ITS/año), otro con riesgo moderado-alto constante (1,6 ITS/año) y un tercero de alto riesgo inicial que disminuyó después de dos años (4 a 1,2 ITS/año) (5). Estos datos sugieren la necesidad de intervenciones conductuales diferenciadas en función del riesgo individual.

En cuanto a estudios observacionales prospectivos, un estudio alemán de 2022 que incluyó más de mil hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con prácticas de alto riesgo no encontró diferencias significativas en la incidencia de ITS entre los usuarios y no usuarios de PrEP, siendo la incidencia de sífilis significativamente menor en los usuarios PrEP (6). Por el contrario, un estudio francés realizado en 429 participantes con un seguimiento total de dos años objetivó un incremento significativo en la incidencia de ITS bacterianas a lo largo del tiempo, pasando del 55% al 90% por persona/año en usuarios PrEP (7). Finalmente, un metaanálisis de 2018 de ocho estudios sobre PrEP evidenció un aumento del 25% en el riesgo de adquirir una ITS en los primeros seis meses después de iniciar PrEP, con un incremento del 39% en las ITS rectales, siendo de hasta el 59% en la proctitis por clamidia (8).

Además de un incremento de las prácticas de riesgo, otro factor que podría explicar el aumento en la incidencia de las ITS en el contexto de la PrEP podría ser el elevado número de pruebas diagnósticas realizadas como parte del cribado periódico, generalmente trimestral, de las mismas. Esto podría contribuir por lo tanto a un aumento en el diagnóstico de ITS, ya que muchas de las cuales son asintomáticas.

En esta línea, estudios de modelos matemáticos sugieren que si un gran número de HSH y personas trans en alto riesgo utilizasen PrEP y se sometiesen a pruebas de ITS trimestralmente, podría haber una reducción sustancial en la incidencia de ITS a largo plazo. Un estudio holandés concluyó que si el 75% de los HSH de Países Bajos que cumplen con los criterios de PrEP la utilizara, la incidencia de VIH se reduciría en un 70% y la incidencia de gonorrea podría disminuirse hasta en un 97% (9).

La evidencia actual sugiere que la PrEP no es en sí misma un desencadenante de comportamientos sexuales

de mayor riesgo, sino más bien una respuesta a patrones conductuales preexistentes en personas con un riesgo elevado para las ITS. El aumento de frecuencia de pruebas de ITS en usuarios de PrEP ha llevado a un incremento en los diagnósticos, muchos de los cuales son asintomáticos. Además, aunque algunos estudios han demostrado aumentos en las ITS tras iniciar PrEP, estos aumentos no siempre son significativos y pueden estar influenciados por factores sociodemográficos, culturales y de comportamiento.

Es esencial continuar investigando la relación entre PrEP y las ITS, y adaptar las estrategias de prevención y tratamiento precoz y tratamiento de las mismas para abordar este complejo problema de salud pública de una manera holística y con perspectiva de género, reduciendo barreras y estigmas, y promoviendo el acceso universal de las personas que más podrían beneficiarse de los programas PrEP.

Finalmente, importa destacar que la prevención combinada parece ser la estrategia más completa y eficaz de prevención de ITS/VIH. Esta incluye estrategias de cribado periódico y tratamiento precoz, promoción de la salud y educación sanitaria para reducción de riesgos, profilaxis (PrEP, profilaxis post exposición, DoxyPEP) e inmunizaciones (hepatitis A/B, virus de papiloma humano y MPOX fundamentalmente).

Nicolás de Loredo y José Luis Blanco

Unidad de VIH-SIDA. Servicio de Infecciones. Hospital Clinic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

Referencias

1. Molina, J.-M., Capitant, C., Spire, B., et al. (2015). "On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection." *New England Journal of Medicine*, 373, 2237-2246.
2. McCormack, S., Dunn, D. T., Desai, M., et al. (2016). "Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial." *The Lancet*, 387(10013), 53-60.
3. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. "Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial." *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):239-254.
4. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. "Association of HIV Preexposure Prophylaxis with Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection." *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1380-1390.
5. Jongen VW, Van Der Loeff MFS, Van Den Elshout M, et al. "Bacterial sexually transmitted infections are concentrated in subpopulations of men who have sex with men using HIV pre-exposure prophylaxis." *AIDS*. 2023 Nov 1;37(13):2059-2068.
6. Streeck H, Jansen K, Crowell TA, et al. "HIV pre-exposure prophylaxis was associated with no impact on sexually transmitted infection prevalence in a high-prevalence population of predominantly men who have sex with men, Germany, 2018 to 2019." *Euro Surveill*. 2022 Apr;27(14):2100591.
7. Zeggagh J, Bauer R, Delaugerre C, et al. "Incidence and risk factors for recurrent sexually transmitted infections among MSM on HIV pre-exposure prophylaxis." *AIDS*. 2022 Jul 1;36(8):1129-1134.
8. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, et al. "Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV." *AIDS*. 2018 Feb 20;32(4):523-530.
9. Reitsema M, Hoek AJV, van der Loeff MS et al. "Preexposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands: impact on HIV and Neisseria gonorrhoeae transmission and cost-effectiveness." *AIDS*. 2020 Mar 15;34(4):621-630.



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>

Sexually Transmitted Infections in the PrEP Era

HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an effective and safe biomedical intervention for people at high risk of acquiring the infection and is one of the combination prevention strategies. In recent years, there has been a decline in the incidence of HIV worldwide and an increase in the incidence of the main sexually transmitted infections (STIs), mainly chlamydia, gonorrhea and syphilis. However, it remains unclear whether there is a relationship between the two trends, and studies that have explored this have shown contradictory results.

In *randomized* studies evaluating the efficacy of PrEP, such as IPERGAY (1), PROUD (2) and DISCOVER (3), 41%, 57% and 100% of participants had a bacterial STI during follow-up, respectively, demonstrating the high risk and incidences of STIs in this population. It has been proposed that the use of PrEP could be associated with behavioral changes that increase the risk of STIs, such as reduction in the use of condoms as the main preventive method, increase in the number of sexual partners, *chemsex* and the performance of other risky sexual practices, among others.

However, only the PROUD study was designed to detect whether PrEP influenced changes in sexual behavior. 57% of participants who started PrEP immediately had an STI in the early stages of follow-up, compared with 50% of those who started PrEP one year later, a difference that did not reach statistical significance.

The PrEPX study conducted in Australia showed a 71% increase in the annual incidence of STIs, from 69.5% to 98.4% diagnoses per 100 person-years. Nevertheless, this increase was concentrated in only 25% of the subjects, while 52% did not acquire any STIs. There were no statistically significant differences in STI rates according to the frequency of condom use, but there were differences in relation to the number of sexual partners (4).

Another study conducted in the Netherlands also showed that the risk is not uniform in all PrEP users and

stratified the risk of contracting an STI into three groups: one with constant low risk (0.4 STIs/year), another with constant moderate-high risk (1.6 STIs/year) and a third group with initial high risk that decreased after two years (4 to 1.2 STIs/year) (5). These data suggest the need for behavioral interventions differentiated according to individual risk.

Regarding prospective observational studies, a 2022 German study involving more than 1,000 men who have sex with men (MSM) with high-risk practices found no significant differences in STI incidence between PrEP users and non-users, with the incidence of syphilis being significantly lower in PrEP users (6). In contrast, a French study of 429 participants with a total follow-up of two years showed a significant increase in the incidence of bacterial STIs over time, rising from 55% to 90% per person-year in PrEP users (7). Finally, a 2018 meta-analysis of eight PrEP studies evidenced a 25% increase in the risk of acquiring an STI in the first six months after starting PrEP, with a 39% increase in rectal STIs, being up to 59% in chlamydial proctitis (8).

In addition to an increase in risky practices, another factor that could explain the increase in the incidence of STIs in the context of PrEP could be the high number of diagnostic tests performed as part of periodic, usually quarterly, STI screening. This could therefore contribute to an increase in the diagnosis of STIs, since many of these cases are asymptomatic.

Along these lines, mathematical modeling studies suggest that, if large numbers of MSM and trans people at high risk were to use PrEP and undergo quarterly STI testing, there could be a substantial reduction in the long-term incidence of STIs. A Dutch study concluded that if 75% of MSM in the Netherlands who meet PrEP criteria used PrEP, the incidence of HIV would be reduced by 70%, and the incidence of gonorrhea could be reduced by up to 97% (9).

Current evidence suggests that PrEP is not itself a trigger for higher-risk sexual behaviors, but rather a response to pre-existing behavioral patterns in individuals at elevated risk for STIs. The increased frequency of STI testing in PrEP users has led to an increase in diagnoses, many of which are asymptomatic. In addition, although some studies have shown increases in STIs after initiating PrEP, these increases are not always significant and may be influenced by sociodemographic, cultural and behavioral factors.

It is essential to continue to investigate the relationship between PrEP and STIs, and to adapt STI prevention and early treatment strategies to address this complex public health problem in a holistic and gender-sensitive manner, reducing barriers and stigma, and promoting universal access for those who could benefit most from PrEP programs.

Lastly, it is important to note that combination prevention appears to be the most comprehensive and effective STI/HIV prevention strategy. This includes periodic screening and early treatment strategies, health promotion and health education for risk reduction, prophylaxis (PrEP, post-exposure prophylaxis, DoxyPEP) and immunizations (mainly hepatitis A/B, human papillomavirus and MPOX).

Nicolás de Loredó and José Luis Blanco

HIV-AIDS Unit. Infection Service. Hospital Clinic of Barcelona. University of Barcelona.

References

1. Molina, J.-M., Capitant, C., Spire, B., et al. (2015). "On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection." *New England Journal of Medicine*, 373, 2237-2246.
2. McCormack, S., Dunn, D. T., Desai, M., et al. (2016). "Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial." *The Lancet*, 387(10013), 53-60.
3. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. "Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial." *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):239-254.
4. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al. "Association of HIV Preexposure Prophylaxis with Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection." *JAMA*. 2019 Apr 9;321(14):1380-1390.
5. Jongen VW, Van Der Loeff MFS, Van Den Elshout M, et al. "Bacterial sexually transmitted infections are concentrated in subpopulations of men who have sex with men using HIV pre-exposure prophylaxis." *AIDS*. 2023 Nov 1;37(13):2059-2068.
6. Streeck H, Jansen K, Crowell TA, et al. "HIV pre-exposure prophylaxis was associated with no impact on sexually transmitted infection prevalence in a high-prevalence population of predominantly men who have sex with men, Germany, 2018 to 2019." *Euro Surveill*. 2022 Apr;27(14):2100591.
7. Zeggagh J, Bauer R, Delaugerre C, et al. "Incidence and risk factors for recurrent sexually transmitted infections among MSM on HIV pre-exposure prophylaxis." *AIDS*. 2022 Jul 1;36(8):1129-1134.
8. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, et al. "Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV." *AIDS*. 2018 Feb 20;32(4):523-530.
9. Reitsema M, Hoek AJV, van der Loeff MS et al. "Preexposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands: impact on HIV and Neisseria gonorrhoeae transmission and cost-effectiveness." *AIDS*. 2020 Mar 15;34(4):621-630.



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>

Resistencia a antimicrobianos (RAM). Reflexiones luego de la Primera Jornada Nacional para Combatir la RAM de SADI

Desde 2015, todos los 21 de junio se conmemora en la Argentina el Día Nacional de Uso Responsable de los Antibióticos. Ese día fue elegido porque al comenzar el invierno se inicia el período en que más antimicrobianos se usan, en todas las regiones, debido a las infecciones respiratorias agudas.

Esta fecha fue indicada por una Resolución Conjunta (834/15 y 391/15) de los ministerios nacionales de Salud y de Agricultura, Ganadería y Pesca, poniendo en significación el hecho de que el problema del uso de antimicrobianos y su consecuencia ineludible, la resistencia a los mismos (RAM), es un asunto que no solo interpela a la medicina humana sino también a áreas como la producción agroganadera, la veterinaria y el medio ambiente.

En 2022, la Argentina sanciona la Ley 27.680, convirtiéndose en pionera en prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en la región. En la misma se declara “de interés público nacional la prevención y control de la RAM” y se establece la necesidad de creación de un Plan Nacional de Acción para la Prevención y Control de la RAM y las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS). En el cuerpo de la ley se destacan las ideas de fortalecer la vigilancia de la RAM así como de las IACS sobre la base del modelo de “Una Salud”, promover el uso adecuado de los antimicrobianos y el acceso equitativo a ellos y concientizar, informar y educar sobre la RAM y las IACS. Por otro lado, se contempla la creación de la Comisión Nacional de Control de la RAM (CoNaCRA) y se establece entre sus funciones la de fomentar la incorporación en las currículas de las carreras universitarias de grado y de posgrado de ciencias de la salud y en aquellas vinculadas a los sectores sanitario,

veterinario, ambiental y de prácticas agrícolas los contenidos necesarios para la correcta interpretación, valoración y abordaje de la problemática de la RAM conforme la estrategia “Una salud” y de la prevención, vigilancia y control de IACS. Esta sentencia pone a las luces la idea de que el problema no es solo propio de la medicina humana –tanto sus determinantes como sus consecuencias– sino que se trata de un complejo problema ecológico que requiere del abordaje desde la visión de “Una Salud” y jerarquiza el valor, verdaderamente ineludible, que la educación tiene a los efectos de lograr objetivos sociales.

El pasado 28 de junio, la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) desarrolló la Primera Jornada Nacional Para Combatir la RAM en el aula magna de la Facultad de Medicina de la UBA bajo el lema “Del aula a la comunidad: educar para la acción”.

La misma contó con un rico programa científico. Prestigiosos médicos y veterinarios, farmacéuticos, enfermeros en control de infecciones y bioquímicos, engalanaron la sesión, permitiendo un abordaje verdaderamente transversal del problema, mientras que variadas sociedades científicas, asociaciones profesionales y organismos estatales relacionados con el problema colaboraron activamente.

Durante la misma se mostraron datos relevantes.

Un estudio de corte transversal llevado a cabo en terapias intensivas de 164 hospitales de 21 provincias mostró que 51,9% de los pacientes padecían una infección y, de ellas, 29,3% eran producidas por microorganismos multirresistentes, con una mortalidad de 27,1% (1).

El estudio EMBARC-AR, que analizó bacteriemias por bacilos Gramnegativos resistentes a carbapenemes en 34 hospitales de la Argentina durante 2022, mostró que 48% de las cepas eran productoras de carbapenemasas tipo MBL: mecanismo que limita de manera drástica el arsenal terapéutico y que se asociaba a una mortalidad a 30 días de 41% (2).

Estos preocupantes datos contrastan con la esperanzadora realidad de que ambos estudios fueron efectuados por el esfuerzo conjunto de SADI, la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y el Laboratorio Nacional de Referencia ANLIS/Malbrán, evidenciando el hecho de que hay muchas voluntades intentando estudiar la realidad

local de la RAM y buscando información que permita combatirla de modo efectiva.

La interacción existente entre RAM en salud humana y el ambiente se torna indiscutible cuando se considera que en la costa bonaerense fueron hallados lobos marinos y una ballena jorobada, portando *E.coli* con BLEE (3). Tal como lo propone la ley, el abordaje del problema de la RAM debe hacerse desde el concepto de "Una Salud".

Una encuesta efectuada a 551 alumnos avanzados de medicina de 12 provincias mostró que temas como el control de infecciones y la toma de muestras para cultivos eran tópicos que los alumnos percibían que habían abordado de modo insuficiente durante su carrera. Del mismo modo, solo 37% de los alumnos decían haber trabajado, de algún modo, el concepto de acortamientos de tratamientos antibióticos y solamente 28% el concepto de "Una Salud" durante su carrera, en tanto que casi el 50% no encontraba relación entre prescribir antibióticos en situaciones en las que son innecesarios y la RAM.

La misma encuesta mostró que cerca de 90% de los alumnos utiliza medios digitales para complementar su aprendizaje, pero solo el 56% mencionaba que en sus universidades este tipo de complementos se usaban con frecuencia.

Sin dudas, el desafío que nos presentan las generaciones venideras es enorme, y los cambios que acontecen en el proceso de enseñanza-aprendizaje nos interpelan, pero conocer los datos proporciona un insumo valioso para comenzar a trabajar.

Durante la misma jornada se efectuó una réplica de la actividad en 22 universidades públicas y privadas del país, que reflexionaron con los alumnos sobre los contenidos producidos.

En el marco de la jornada, se desarrolló el "Primer Foro de Reflexión de Docentes Universitarios de Ciencias de la Salud: Cómo Mejorar la Enseñanza de la Resistencia Antimicrobiana". En el mismo participaron docentes de medicina de 11 universidades públicas y privadas del AMBA y se discutieron aspectos de la currícula, de los contenidos, de las formas de abordaje y de las tecnologías, enriqueciendo el acervo de cada participante y produciéndose conclusiones que serán volcadas a un documento de difusión.

En tanto aún no hacen 100 años del descubrimiento de la penicilina, las bacterias llevan 3800 millones de años reproduciéndose en distintos ecosistemas, a una velocidad enorme y acumulando aprendizaje y mecanismos de resistencia que, en muchas ocasiones, anteceden al descubrimiento de las moléculas de antibióticos. Sin dudas debemos ser muy inteligentes para enfrentar semejante ventaja competitiva, en pos de la salud y con profundo respeto por el ambiente.

El desafío de la RAM nos preocupa a todos, y desde SADI hacemos un mínimo aporte que, esperamos, tenga réplicas y se multiplique. El lema de la jornada indicaba "educar para la acción". Estamos convencidos de que el esfuerzo es grande pero el objetivo lo justifica con creces.

Pablo G. Scapellato

Presidente del Comité Organizador de la Primera Jornada RAM de SADI.

Jefe de Unidad Infectología, Hospital D.F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina.

Profesor titular de Medicina, Universidad Fundación R. Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

Ángel M. Colque

Presidente del Comité Científico de la Primera Jornada RAM de SADI.

Docente adscripto UBA, Argentina.

Jefe de Programa de Control Infecciones, Complejo Médico Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina.

Jefe del Programa de Control de Infecciones, Santa Catalina – Neurorehabilitación Clínica, Buenos Aires, Argentina.

Referencias

1. Estenssoro E. en representación del grupo SADI-SATI PrevAR. Resultados del estudio PrevAR. En 1ra Jornada Nacional para combatir la RAM. Datos no publicados
2. Córdova E, Balvuenza JP, Mykietiuk A, et al. Clinical characteristics and outcomes of bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales in Argentina. Presented at: 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). April 27-30, 2024. Barcelona, Spain [abstract 4577].
3. Uhart M. Biodiversidad y Una Salud: el desafío global. En Primera Jornada Nacional Para Combatir la RAM. Datos no publicados.



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>

Antimicrobial Resistance (AMR). Reflections after SADI's First National Conference to Combat AMR

Since 2015, every June 21, the National Day for the Responsible Use of Antibiotics is celebrated in Argentina. That day was chosen because the onset of winter marks the beginning of the period when most antimicrobials are used, in all regions, due to acute respiratory infections.

This date was set by a Joint Resolution (834/15 and 391/15) of the National Ministries of Health and Agriculture, Livestock and Fisheries, highlighting the fact that the problem of antimicrobial use and its inevitable consequence, antimicrobial resistance (AMR), is an issue that not only concerns human medicine but also areas such as agricultural and livestock production, veterinary medicine and the environment.

In 2022, Argentina passed Law 27680, becoming a pioneer in the prevention and control of antimicrobial resistance in the region. It declares "of national public interest the prevention and control of AMR" and establishes the need for the creation of a National Action Plan for the Prevention and Control of AMR and Healthcare-Associated Infections (HAI). The body of the law highlights the ideas of strengthening surveillance of AMR as well as HAIs based on the "One Health" model, promoting the appropriate use of and equitable access to antimicrobials, and raising awareness, informing and educating about AMR and HAIs. On the other hand, the creation of the National Commission for the Control of AMR (CoNaCRA) is considered and its functions include promoting the incorporation in the curricula of undergraduate and graduate university courses in health sciences and in those related to the healthcare, veterinary, environmental and agricultural practice sectors, of the necessary contents for the correct interpretation, assessment and approach to the problem of AMR in accordance with the "One Health" strategy and the prevention, surveillance and control of HAIs. This

sentence highlights the idea that the problem is not only related to human medicine -both its determinants and its consequences- but that it is a complex environmental issue that requires a "One Health" approach and emphasizes the truly inescapable value of education in order to achieve social goals.

On June 28th, the Argentine Society of Infectious Diseases (SADI) held the First National Conference to Combat AMR in the auditorium of the School of Medicine of the University of Buenos Aires under the slogan "From the classroom to the community: educating for action".

The event had an enriching scientific program. Prestigious physicians and veterinarians, pharmacists, infection control nurses and biochemists graced the session, allowing a truly cross-cutting approach to the problem, while various scientific societies, professional associations and associated government agencies collaborated actively.

Relevant data were presented during the event.

A cross-sectional study carried out in intensive care units of 164 hospitals in 21 provinces showed that 51.9% of patients had an infection and, of these, 29.3% were caused by multidrug-resistant microorganisms, with a mortality rate of 27.1% (1).

The EMBARC-AR study, which analyzed carbapenem-resistant Gram-negative bacilli bacteremias in 34 hospitals in Argentina during 2022, showed that 48% of the strains produced carbapenemase type MBL: a mechanism that drastically limits the therapeutic arsenal and was associated with a 30-day mortality rate of 41% (2).

These worrying data contrast with the hopeful reality that both studies were carried out by the joint effort of SADI, the Argentine Society of Intensive Care and the National Reference Laboratory ANLIS/Malbrán, evidencing the fact that there are many wills trying to study the local reality of AMR and searching for information that will allow combating it effectively.

The interaction between AMR in human health and the environment becomes indisputable when considering that sea lions and a humpback whale were found in the coast of Buenos Aires, carrying *E. coli* with ESBLs (3). As proposed by the law, the approach to the problem of

AMR should be based on the concept of “One Health”.

A survey among 551 advanced medical students from 12 provinces showed that topics such as infection control and culture sampling were topics that students felt they had insufficiently addressed during their studies. Similarly, only 37% of the students said they had worked, in some way, on the concept of antibiotic treatment shortening and only 28% on the concept of “One Health” during their studies, while almost 50% found no relationship between prescribing antibiotics in situations in which they are unnecessary and AMR.

The same survey showed that nearly 90% of students use digital media to supplement their learning, but only 56% mentioned that this type of support was used frequently in their universities.

Undoubtedly, the challenge presented to us by the coming generations is huge, and the changes occurring in the teaching-learning process challenge us, but knowing the data provides a valuable input to start working.

During the same day, the activity was replicated in 22 public and private universities in the country, where students discussed the contents produced.

Within the framework of the conference, the “First Reflection Forum of Health Sciences University Teachers: How to Improve the Teaching of Antimicrobial Resistance” was held. Medical professors from 11 public and private universities of the Metropolitan Area of Buenos Aires (AMBA) participated in the meeting and discussed aspects of the curriculum, contents, approach and technologies, enriching the knowledge of each participant and producing conclusions that will be included in a document for dissemination.

While it is not yet 100 years since the discovery of penicillin, bacteria have been reproducing in different ecosystems for 3.8 billion years, at extremely high speed and accumulating learning and resistance mechanisms that, in many cases, precede the discovery of antibiotic molecules. Undoubtedly, we must be very smart to face such a competitive advantage, in pursuit of health and with deep respect for the environment.

The challenge of AMR is of concern to all of us, and from SADI we are making a minimum contribution that, we hope, will be replicated and multiplied. The conference’s

slogan was “educating for action”. We are convinced that the effort is great but the goal is well worth it.

Pablo G. Scapellato

Chair of the Organizing Committee of the First SADI Conference on AMR.

Head of the Infectious Diseases Unit, Hospital D.F. San-tojanni, Buenos Aires, Argentina.

Full Professor of Medicine, Universidad Fundación R. Fa-valor, Buenos Aires, Argentina.

Angel M. Colque

Chair of the Scientific Committee of the First SADI Conference on AMR.

Assistant Professor at the University of Buenos Aires (UBA), Argentina.

Head of the Infection Control Program, Complejo Médi-co Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina.

Head of the Infection Control Program, Santa Catalina – Neurorehabilitación Clínica, Buenos Aires, Argentina

References

1. Estenssoro E., on behalf of the SADI-SATI PrevAR group. Results from the PrevAR study. At 1st National Conference to Combat AMR. Unpublished data.
2. Córdova E, Balvuela JP, Mykietiuk A, et al. Clinical characteristics and outcomes of bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales in Argentina. Presented at: 34th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). April 27-30, 2024. Barcelona, Spain [abstract 4577].
3. Uhart M. Biodiversity and One Health: the global challenge. At 1st National Conference to Combat AMR. Unpublished data.



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

Especies de *Candida* aisladas en pacientes mujeres en edad reproductiva con candidiasis vaginal en Gualeguaychú, Entre Ríos, Argentina

Iván Rodrigo Pérez Duarte , Georgina Razetto, Silvana Érica Leiva, Luciano Torres, María Josefina Juárez.

RESUMEN

Objetivo: Conocer las especies *Candida* aisladas en pacientes mujeres en edad reproductiva con candidiasis vaginal. Determinar el perfil de sensibilidad a antifúngicos (ATF) de las especies de *Candida* aisladas.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal en el cual se aislaron en Sabouraud glucosado 124 cepas de *Candida* spp provenientes de muestras de flujo vaginal. Para la identificación de especie se utilizó *CHROMagar Candida* y se realizaron pruebas complementarias como formación de tubo germinativo, desarrollo de clamidocnidios y asimilación de trehalosa. La sensibilidad *in vitro* fue investigada por el método de difusión con discos de ATF fluconazol (FLU), itraconazol (ITRA) y anfotericina B (AMB).

Resultados: Se observó *C. albicans* en 85,5% de los aislados seguida por *C. glabrata* con 7,3%, *C. krusei* 4%, *C. tropicalis* 2,4% y otras especies *Candida*. Para FLU, 0,9% de las cepas de *C. albicans*, 11,1% de *Candida glabrata* y 100% de *C. krusei* presentaron resistencia. Para ITRA, el 17% de los aislamientos de *C. albicans*, el 55,6% de *C. glabrata* y 100% de *C. krusei* fueron resistentes. No hubo aislamientos resistentes a AMB.

Conclusiones: La candidiasis vaginal sigue teniendo como agente etiológico principal a *Candida albicans*, siendo ampliamente sensible a los ATF. Las especies *C. glabrata* y *C. krusei* presentan un aumento en la resistencia a los azoles. Los resultados obtenidos ratifican la necesidad de la realización de las pruebas de identificación de especies de *Candida* y determinación de la sensibilidad *in vitro* a los ATF para lograr el éxito terapéutico.

Palabras claves: candidiasis vaginal; *Candida*; susceptibilidad; antifúngicos.

Laboratorio de Microbiología, Hospital Centenario Gualeguaychú, Gualeguaychú, Entre Ríos, Argentina.

Autor responsable para correspondencia: Iván Rodrigo Pérez Duarte. ivanperezduarte@gmail.com

Recibido: 5/11/23 **Aceptado:** 16/4/24

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de interés.

Introducción

La candidiasis vaginal, en mujeres en edad reproductiva, es una causa frecuente de consulta ginecológica. Aproximadamente, el 75% de las mujeres desarrollarán dicha infección, al menos una vez en su vida. Aunque un pequeño porcentaje desarrolla episodios de recurrencia (al menos cuatro episodios al año) es de suma importancia lograr un tratamiento antifúngico correcto con el fin de mejorar la calidad de vida de las mujeres que la padecen (2, 4, 5).

Las levaduras del género *Candida* presentes en la vagina forman parte de la microbiota normal, esto es considerado un aspecto que puede producir complicación a la hora de diagnosticar esta afección, porque se desconoce cuándo la cantidad de levaduras presentes en la vagina comienzan a producir efectos patológicos en la misma (2).

Las infecciones vaginales por *Candida* suelen ser de origen endógeno por modificación de la flora microbiana vaginal, ya sea después de un tratamiento antibiótico o producto de una disminución de la respuesta inmunitaria del huésped, como en el caso de tratamiento con corticoides, diabetes no controlada, enfermedades con compromiso inmunitario, obesidad, estrés o uso de anticonceptivos (4, 5).

El agente etiológico mayormente aislado es *Candida albicans*, ampliamente sensible a los antifúngicos (1, 3, 10, 17). La persistencia o recurrencia de las infecciones se suele atribuir a especies de *Candida* no *albicans*, como *C. glabrata* y *C. krusei* como agentes causales de patología a nivel vaginal. Dichas especies suelen ser las más asociadas a episodios de recurrencias por presentar mayor resistencia a los azoles, como FLU e ITRA (10, 11, 20).

Materiales y métodos

Con la previa autorización, análisis y aprobación del protocolo de trabajo por parte de la Jefatura del Laboratorio Central y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Centenario Gualaguaychú, Entre Ríos, Argentina, se desarrolló el proceso de almacenamiento de las cepas de *Candida spp* obtenidas de muestras de flujo vaginal de mujeres en edad reproductiva con signos y síntomas compatibles con candidiasis a nivel vaginal entre mayo

de 2022 y enero de 2023 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Centenario Gualaguaychú.

Identificación de los aislamientos clínicos

Las diferentes muestras de flujo vaginal fueron procesadas mediante examen micológico directo y cultivos en diferentes medios. Para la identificación del género *Candida* se tuvo en cuenta la morfología macro y microscópica de las colonias, presencia o ausencia de cápsula, producción de pigmentos, tamaño, forma y crecimiento a temperaturas diferenciales.

En primera instancia las levaduras fueron aisladas en medio agar Sabouraud suplementado con glucosa (400 mg/dL) y cloranfenicol (5 mg/dL) (Marca Britania), incubadas a 37 °C en condiciones aeróbicas, con lectura final entre las 24 y 48 horas, seleccionando las pertenecientes al género *Candida*. Para iniciar el proceso de identificación de las especies de *Candida* se procedió a inocular placas de CHROMagar *Candida* (CHROMagar™ *Candida*, marca registrada Dr. A Rambach, París, Francia) a partir de los cultivos desarrollados en agar Sabouraud glucosa cloranfenicol. Este es un medio agar cromogénico selectivo y orientador para el desarrollo de complejos de especies de *Candida* que permite diferenciar las colonias según el color y morfología desarrolladas (9).

Las condiciones de cultivo en este medio selectivo y diferencial requieren la incubación a 37 °C, de manera aeróbica, con lectura final entre las 24 y 48 horas, siendo útil para orientar la tipificación de las cepas en estudio que posteriormente serán confirmadas y clasificadas en especies mediante la realización de pruebas complementarias como formación de tubo germinativo en pool de suero humano y desarrollo de clamidoconidios en medio agar harina de maíz-tween 80 para identificar Complejo *Candida albicans/Candida dubliniensis*, investigación de asimilación de trehalosa para Complejo *Candida glabrata* y formación de pseudohifas en pool suero humano (*C. tropicalis*); en cuanto a *C. krusei* se utilizó como prueba identificatoria la hidrólisis de la molécula de urea, que en este estudio en particular todas las cepas de *C. krusei* dieron resultado positivo, mientras que el resto de las especies de *Candida* dieron resultado negativo a este ensayo (9, 26, 27, 28).

Determinación de la sensibilidad *in vitro*

A partir de colonias puras de levaduras ya identificadas en género y especie, se preparó un inóculo de turbidez 0,5 McFarland en solución NaCl 0,15 M (solución salina 0,85%).

Para el método de difusión se utilizaron placas de Petri de 10 cm de diámetro, con 25 ml de agar Mueller-Hinton (Britania), suplementado con 2% de glucosa y azul de metileno, en una concentración final de 0,5 mg/ml, recibiendo el nombre de Mueller-Hinton modificado.

Mediante el empleo de hisopos estériles previamente sumergidos en los inóculos de turbidez 0,5 McFarland de cada cepa en estudio, se sembró la superficie de las placas con Mueller-Hinton modificado en dos direcciones. Luego se colocaron discos de ATF FLU (25 ug), ITRA (10 ug) y AMB (10 ug) (Neo-Sensitabs®; Rosco Diagnóstika) y se incubaron a 37 °C entre 24 y 48 horas. Transcurrido el tiempo se midió el diámetro de la zona de inhibición de crecimiento expresado en milímetros (mm) y se clasificaron en "Sensibles" o "Resistentes". Particularmente, para la combinación *C. glabrata*-fluconazol se clasificó en "Sensible dosis dependiente (SDD) o "Resistente". Los puntos de corte para FLU, ITRA y AMB fueron los establecidos por el fabricante, Neo-Sensitabs®; Rosco Diagnóstika (13, 29).

Se analizaron un total de 124 cepas de *Candida spp* (n=124) correspondientes a muestras de flujo vaginal de mujeres en edad fértil remitidas al Laboratorio de Microbiología del Hospital Centenario de Gualeguaychú. Se determinó que el 85,5% de los aislamientos corresponden a cepas de *Candida albicans*, seguido de *C. glabrata* en un 7,3%, *C. krusei* 4,0%, *C. tropicalis* 2,4% y finalmente 0,8% para otras especies (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1. Distribución porcentual de las especies de *Candida* aisladas en muestras de flujo vaginal

Especie de <i>Candida</i>	N°	%
<i>Candida albicans</i>	106	85,5%
<i>Candida glabrata</i>	9	7,3%
<i>Candida krusei</i>	5	4,0%
<i>Candida tropicalis</i>	3	2,4%
Otras especies	1	0,8%
Total	124	100

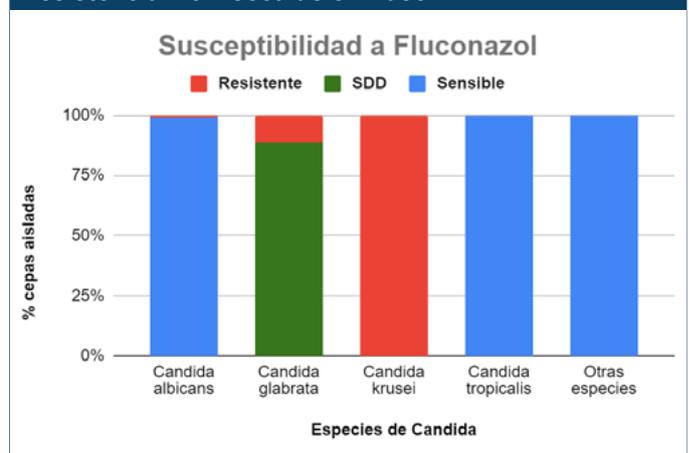
N°: Número de cepas aisladas.

Figura 1. Gráfica porcentual de las especies de *Candida* aisladas



Con respecto a la susceptibilidad a FLU, la Figura 2 muestra que el 0,9% de los aislados de *Candida albicans* fueron resistentes, mientras que los aislados de *Candida glabrata* el 11,1% fue resistente (el 88,9% restante, sensible dosis dependiente) y para los aislados de *Candida tropicalis* no se observó resistencia.

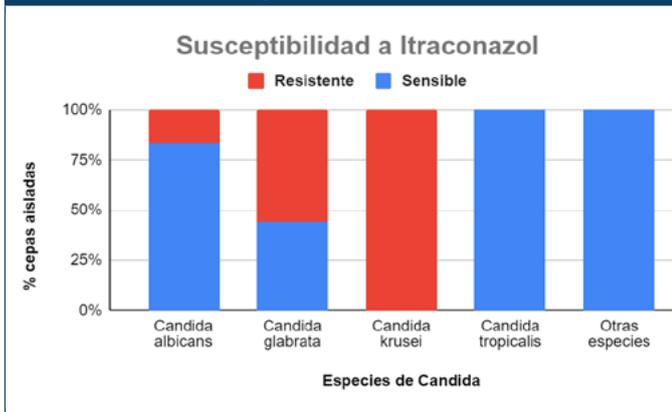
Figura 2. Distribución de la susceptibilidad a fluconazol de las especies de *Candida* aisladas. Sensibilidad dosis dependiente de *C. glabrata*. Resistencia intrínseca de *C. krusei*



Los cinco aislados de *Candida krusei* fueron resistentes a FLU; cabe mencionar que es una especie con resistencia intrínseca a este antifúngico mediante el aumento de la expresión de bombas transportadoras de membrana inducido por azoles (24).

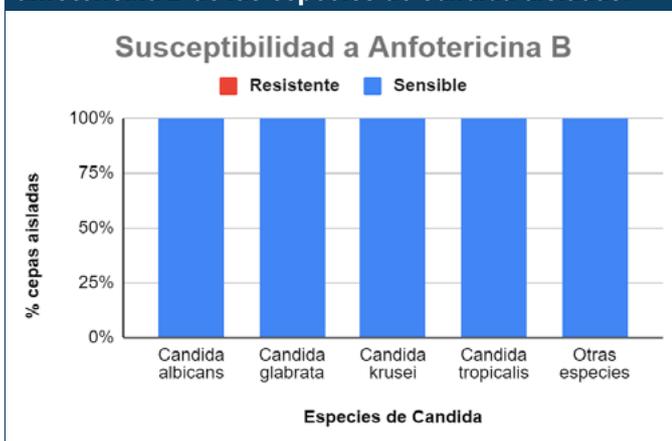
La Figura 3 muestra la susceptibilidad a ITRA, en el cual se evidencia que el 17% de los aislados de *C. albicans* presentó resistencia. Con respecto a los aislados de *C. Glabrata*, estos presentaron un 55,6% de resistencia, los aislados de *C. tropicalis* y otras especies no presentaron resistencia. Cabe destacar que los aislados de *C. krusei* presentaron un 100% de resistencia a ITRA.

Figura 3. Distribución de la susceptibilidad a itraconazol de las especies de *Candida* aisladas



La Figura 4 muestra que los aislados de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y otras especies no presentaron resistencia, es decir fueron 100% sensibles a AMB. A pesar que AMB presenta el mejor perfil de sensibilidad de los tres ATF, no es considerado como el antifúngico de elección para las candidiasis vaginales y sí es utilizado como uno de las mejores opciones para el tratamiento de micosis profundas (5, 21).

Figura 4. Distribución de la susceptibilidad a anfotericina B de las especies de *Candida* aisladas.



Discusión

La candidiasis vaginal es una infección muy frecuente en mujeres en edad reproductiva que suele causar molestias como prurito, irritación, ardor, generar secreciones, olor levemente desagradable y en casos extremos puede llegar a alterar la conducta de la paciente, como ocasionar depresión, mal humor y ansiedad. Es una patología habitual y no complicada dentro del sistema de salud público. No es aconsejable ofrecer tratamientos empíricos, con base en la clínica, en aquellas vaginitis consideradas

leves, moderadas o complejas, en donde existe la tendencia por utilizar azoles (FLU, ITRA) en forma oral o mediante óvulos. Para todas las situaciones anteriormente nombradas, es recomendable la identificación microbiológica de la levadura y su susceptibilidad a ATF (6).

Los estudios llevados a cabo en los últimos años demuestran que *C. albicans* es la especie mayormente responsable de la candidiasis vaginal en mujeres edad reproductiva (75% a 95%), mientras que otras especies, *C. glabrata* y *C. krusei* son las halladas en menor frecuencia (8, 12, 14, 15). En el presente estudio, al igual que los resultados obtenidos en la literatura seleccionada, *C. albicans* fue la especie más frecuentemente aislada, seguida de *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Los resultados de las pruebas de susceptibilidad reflejan que la resistencia a ATF resultó ser baja para el género *Candida*, lo que coincide con investigaciones realizadas por Dalben *et al.* (21), Richter *et al.* (25) y otros autores (5, 11, 22, 23, 24). Sin embargo, es posible que debido a tratamientos indicados de forma empírica, a la baja adherencia a tratamientos con FLU e ITRA, o en los casos de mujeres que recurren a la automedicación (como consecuencia de la facilidad en la disponibilidad de los mismo), se está contribuyendo al aumento de la población de levaduras resistentes a ATF (6). Se puede destacar el aumento en la resistencia de especies *Candida* no *albicans* como *C. krusei*, *C. glabrata*, las cuales suelen ser asociadas con fallas en tratamientos aplicados empíricamente (5, 16, 18, 19). Es importante señalar que la identificación de todas las cepas causantes de candidiasis vaginal junto con las correspondientes pruebas de susceptibilidad a ATF resultan favorables para una certera elección de la terapia antifúngica y asegurar una evolución clínica favorable de las pacientes.

Conclusiones

El presente trabajo fue un estudio descriptivo cuyo objetivo fue caracterizar la vaginitis causada por *Candida* en la ciudad de Gualeguaychú mediante datos obtenidos del Laboratorio de Microbiología del Hospital Centenario Gualeguaychú. Sin embargo, se debe considerar que son resultados epidemiológicos elementales; para tener una mayor cercanía a la realidad es necesario recurrir a un número superior de datos obtenidos por organismos oficiales.

Por la información obtenida:

- 1) Se puede inferir que al igual que en el resto de la Argentina y otros países de Latinoamérica, la candidiasis vaginal sigue teniendo como agente etiológico principal a *Candida albicans*.
- 2) Se puede concluir que, en la población estudiada de mujeres en edad fértil con vaginitis candidiásica, las levaduras del género *Candida* son aún ampliamente sensibles a los antifúngicos
- 3) Las especies *C. glabrata* y *C. krusei*, que están cobrando relevancia en los últimos años, presentan un aumento en la resistencia a los azoles.
- 4) Los resultados obtenidos con las cepas aisladas en muestras de flujo vaginal ratifican la creciente necesidad de la realización de las pruebas de identificación de especies de *Candida* y determinación de la sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos con el fin de orientar el tratamiento de la candidiasis vaginal hacia el éxito terapéutico y evitar infecciones recidivantes o crónicas.

Agradecimientos: Jefa Laboratorio Bioq. Siri, Leticia; Lic. Urriste, Celeste; Dr. Bioq. Levin, Gustavo.

Referencias

1. Montserrat Cararach Tur, Rafael Comino Delgado, Esteban Davi Armengol, Edda Marimon García, Juan Carlos Martínez Escoriza, Santiago Palacios Gil-Antuñano, Josep M. Torres Rodríguez, La vulvovaginitis candidiásica recurrente, *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, Volume 56, Issue 2, 2013, Pages 108-116, ISSN 0304-5013 <https://doi.org/10.1016/j.pog.2012.05.014>
2. García Heredia, M., García, S. D., Copolillo, E. F., Cora Eliseth, M., Barata, A. D., Vay, C. A., de Torres, R. A., Tiraboschi, N., & Famiglietti, A. M. R. (2006). Prevalencia de candidiasis vaginal en embarazadas: Identificación de levaduras y sensibilidad a los antifúngicos. *Revista Argentina de Microbiología*, 38(1),9-12.[fecha de Consulta 19 de Agosto de 2023]. ISSN: 0325-7541. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213016797003>
3. Cassone A. (2015). Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 122(6), 785–794. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12994>
4. Eschenbach D. A. (2004). Chronic vulvovaginal candidiasis. *The New England journal of medicine*, 351(9), 851–852. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048152>
5. Perurena Lancha, M., Pérez Muñoz, Y., Fernández Andreu, C., Martínez Machín, G., & Illnait, M. (2017). Susceptibilidad antifúngica de aislados vaginales de *Candida* spp. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 68(3). Recuperado de <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/143/140>
6. Pineda-Murillo, Javier, Cortés-Figueroa, Arturo ángel, Uribarren-Berrueta, Teresita del Niño Jesús, & Castañón-Olivares, Laura Rosio. (2017). Candidosis vaginal: Revisión de la literatura y situación de México y otros países latinoamericanos. *Revista Médica de Risaralda*, 23(1), 38-44. Retrieved January 23, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672017000100009&lng=en&tlng=es.
7. Roberto Rivera-Sánchez, Rocío Flores-Paz, Myriam Arriaga-Alba, Identificación de especies de *Candida* causantes de vaginitis en la población mexicana, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 24, Issue 10, 2006, Pages 634-636, ISSN 0213-005X, <https://doi.org/10.1157/13095375>
8. Gatica M., José Luis, Goic B., Iván, Martínez T., María Angélica, Reid S. de O., Iván, Céspedes P., Pablo, Arias E., María Cecilia, Ovalle S., Alfredo, & Muster O., Hugo. (2002). UTILIDAD DEL AGAR CROMOCANDIDA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE *CANDIDA* spp AISLADAS DE MUESTRAS VAGINALES. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(4), 300-304. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000400007>
9. Ballesté, Raquel, Arteta, Zaida, Fernández, Nora, Cristina, Mier, Mousqués, Nérida, Xavier, Beatriz, Cabrera, María José, Acosta, Guillermo, Combol, Ana, & Gezuele, Elbio. (2005). Evaluación del medio cromógeno CHROMagar *Candida*™ para la identificación de levaduras de interés médico. *Revista Médica del Uruguay*, 21(3), 186-193. Recuperado en 20 de enero de 2023, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902005000300003&lng=es&tlng=es.
10. Rodero, L., Córdoba, S., Vivot, W., Campo, M., Corfield, P., Olguín, C., Cuirolo, A., Soria, M., Guelfand, L., Canteros, C. E., Davel, G., & Whonet, Red. (2006). Método de difusión con discos para la determinación de sensibilidad a fluconazol en aislamientos de *Candida* spp. *Revista argentina de microbiología*, 38(3), 155-163. Recuperado en 21 de enero de 2023, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412006000300012&lng=es&tlng=es.
11. Herreras Gomez, L., & Cárdenas López, V. (2022). Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 21(2), e4241. Recuperado de <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4241/3074>
12. Duque, Clara María, Uribe, Olga Lucía, Soto, Andrés Felipe, & Alarcón, Juan. (2009). Candidiasis vulvovaginal en un grupo mujeres gestantes de Medellín. *Infectio*, 13(1), 14-20. Retrieved January 22, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922009000100003&lng=en&tlng=es.
13. Cantón E, Martín E, Espinel Ingroff A. Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A, M44-A) [Internet] España: Asociación Española de Micología; 2007 ISBN: 978-84-611-8776-8 [Citado 28/10/2020]. Disponible en: <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo15.pdf>
14. Nagashima M, Yamagishi Y, Mikamo H. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from the patients with vaginal candidiasis. *J Infect Chemother* [Internet]. 2016;22(2):124-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.08.008>

15. Zeng X, Zhang Y, Zhang T, Xue Y, Xu H, An R. Risk factors of vulvovaginal candidiasis among women of reproductive age in Xi'an: a cross-sectional study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018;2018: 8p. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/9703754>
16. Vieira AJH, Santos JI. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *RBAC* [Internet]. 2017 [Citado 28/10/2020]; 49(3): 235-9. Disponible en: <https://bit.ly/34zQzje>
17. Rivero, M, Díaz, J, & Centeno, S. (2003). Frecuencia de especies de *Candida* aisladas en pacientes embarazadas con vulvovaginitis. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 23(2), 148-152. Recuperado en 23 de enero de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562003000200009&lng=iso&lng=es
18. Bauters, T. G., Dhont, M. A., Temmerman, M. I., & Nelis, H. J. (2002). Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 187(3), 569–574. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.125897>
19. Babic, M., & Hukic, M. (2010). *Candida albicans* and non-albicans species as etiological agents of vaginitis in pregnant and non-pregnant women. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 10(1), 89–97. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2010.2744>
20. Hettiarachchi, N., Ashbee, H. R., & Wilson, J. D. (2010). Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sexually transmitted infections*, 86(2), 99–100. <https://doi.org/10.1136/sti.2009.040386>
21. Dalben Dota, K. F., Shinobu, C. S., Patussi, E. V., Lopes Consolaro, M. E., & Estivalet Svidzinski, T. I. (2008). Susceptibilidad de levaduras vaginales a los antifúngicos más utilizados en Maringá, Paraná, Brasil. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 42(4), 561-566. [fecha de Consulta 19 de Agosto de 2023]. ISSN: 0325-2957. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53516744008>
22. Maribel E. Dolande Franco, Vera Reviákina, María Mercedes Panizo, Carolina Macero, Xiomara Moreno, Alberto Calvo, Sofía Selgrad, Juana Papatzikos, Vivian Vergara, María José Mendoza. *Distribución y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos clínicos de Candida en seis centros de salud del área metropolitana de Caracas, Venezuela (años 2003-2005)*, *Revista Iberoamericana de Micología*, Volume 25, Issue 1, 2008, Pages 17-21, ISSN 1130-1406, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130140608700056>
23. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., Walsh, T. J., Zaoutis, T. E., & Sobel, J. D. (2016). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(4), e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
24. Bhattacharya, S., Sae-Tia, S., & Fries, B. C. (2020). *Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(6), 312. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
25. Richter, S. S., Galask, R. P., Messer, S. A., Hollis, R. J., Diekema, D. J., & Pfaller, M. A. (2005). Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *Journal of clinical microbiology*, 43(5), 2155–2162. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2155-2162.2005>
26. López, C., Giro, L., Ramos, L., Ramadán, S., & Bulacio, L. (2005). Comparación de diferentes métodos para la identificación de especies del género *Candida*. *Revista Argentina de Microbiología*, 37(1), 16-21. [fecha de Consulta 19 de Agosto de 2023]. ISSN: 0325-7541. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213016778003>
27. Hernández-Botero, Johan Sebastián, & Pérez-Cárdenas, Jorge Enrique. (2015). Identificación de *Candida glabrata* y otras especies comunes del género *Candida* mediante el uso secuencial del medio de cultivo cromógeno y la prueba del tubo germinal. *Iatreia*, 28(4), 355-367. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n4a01>
28. Merz, W.G. *Fundamentals of Diagnostic Mycology*, F. Fisher and N. Cook. *Mycopathologia* 148, 55–56 (1999). <https://doi.org/10.1023/A:1007106419014>
29. Rosco Diagnóstica. NEO-SENSITABS Instruction for use. Disponible en: <https://www.rosco.dk/gfx/pdf/yeasts.pdf>

Candida species isolated in female patients of reproductive age with vaginal candidiasis in Gualeguaychú, Entre Ríos, Argentina

Objective: To identify the *Candida* species isolated in female patients of reproductive age with vaginal candidiasis. To determine the antifungal (ATF) sensitivity profile of the isolated *Candida* species.

Materials and methods: Cross-sectional descriptive study, in which 124 *Candida spp* strains from vaginal discharge samples were isolated in Sabouraud medium supplemented with glucose. *CHROMagar Candida* was used for species identification and complementary tests such as germ tube, chlamydoconidia development and investigation of trehalose assimilation were performed. *In vitro* sensitivity was investigated by diffusion method with ATF discs fluconazole (FLU), itraconazole (ITRA) and amphotericin B (AMB).

Results: *C. albicans* was observed in 85.5% of the isolates followed by *C. glabrata* with 7.3%, *C. krusei* 4%, *C. tropicalis* 2.4% and other *Candida* species. For FLU, 0.9% of *C. albicans*, 11.1% of *C. glabrata* and 100% of *C. krusei* isolates showed resistance. For ITRA, 17% of *C. albicans* isolates, 55.6% of *C. glabrata* and 100% of *C. krusei* were resistant. There were no isolates resistant to AMB.

Conclusions: Vaginal candidiasis continues to present *Candida albicans* as the main etiological agent, which is widely sensitive to ATFs. *C. glabrata* and *C. krusei* species show increased resistance to azoles. The results obtained ratify the growing need for *Candida* species identification tests and determination of *in vitro* sensitivity to ATFs in order to guide the treatment of vaginal candidiasis towards therapeutic success.

Keywords: Vaginal candidiasis; *Candida*; susceptibility; antifungal.



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

Brote de *Ralstonia mannitolilytica* en inmunodeprimidos asociado a contaminación de un fármaco

María Florencia Prieto¹, Paola Yasenzanero², Paula Chas³, Natalia Bellati³, Norma Yoya³, Alejandra Jourdan⁴, Ana Montenegro⁵, Élica Gauna⁵ y Antonella Jacinto⁵.

RESUMEN

Objetivo: La *Ralstonia mannitolilytica* es una bacteria con la capacidad de contaminar fármacos y productos farmacéuticos, originando brotes de infecciones asociadas al cuidado de la salud. Este estudio describe un brote por este microorganismo que pudo ser controlado a través de una investigación epidemiológica y la identificación de la fuente de infección.

Materiales y métodos: Se realizó una descripción retrospectiva y análisis de la serie de casos de infecciones por *R. mannitolilytica* en una institución de tercera complejidad de 80 camas durante agosto de 2023. Todas las pacientes afectadas fueron mujeres en tratamiento quimioterápico, ya sea en internación en sala general o en hospital de día. Se incluyeron a todas las pacientes con cultivos positivos a *R. mannitolilytica*. Se realizó un análisis epidemiológico de los casos y pruebas de bacteriología en productos farmacéuticos para identificar posibles fuentes de infección.

Resultados: 6 pacientes presentaron infecciones asociadas a catéter de quimioterapia con cultivos positivos para *R. mannitolilytica*. Las pacientes realizaban diferentes tratamientos quimioterápicos, pero presentaban en común dos fármacos: dexametasona ampollas y heparina sódica en frascos ampollas. Se analizaron estos productos y se encontró desarrollo de *R. mannitolilytica* en las ampollas de 2 ml de un lote de dexametasona.

Conclusiones: *R. mannitolilytica* es una bacteria que se puede desarrollar en medios con pocos requerimientos nutricionales y los brotes hospitalarios son una realidad. Es importante controlar rápidamente estos eventos para evitar mayores complicaciones.

Palabras clave: *R. mannitolilytica*, brote, infecciones asociadas al cuidado de la salud.

¹ Servicio de Infectología, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

² Laboratorio Lebym, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

³ Laboratorio Vallory, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

⁴ Servicio de Farmacia, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

⁵ Servicio de Enfermería, Instituto Médico Quirúrgico Garat, Concordia, Entre Ríos, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

María Florencia Prieto, maflorenciap@yahoo.com.ar

Recibido: 4/3/24 **Aceptado:** 23/5/24

El estudio no contó con ningún soporte económico. Los autores de este trabajo declaran que los contenidos del material expuesto no han sido publicados anteriormente.

Introducción

La *Ralstonia mannitolilytica* pertenece al género *Ralstonia* spp. que son bacilos Gram negativos, no fermentadores, que se encuentra en el medio ambiente, especialmente húmedos. Suelen ser resistentes a los desinfectantes y tienen la capacidad de generar *biofilm* o biopelícula. Las especies principales son *R. pickettii*, *R. solanacearum*, *R. insidiosa* y *R. mannitolilytica*. No suelen ser patógenas *per se*, pero se han vinculado a infecciones asociadas al cuidado de la salud como gérmenes oportunistas (1, 2).

Las infecciones asociadas a productos farmacéuticos contaminados no suelen ser frecuentes y en general ocurren durante el proceso de producción. Se han descrito varios casos con productos contaminados y diversos tipos de infecciones asociadas (1, 2, 3). Suelen producir brotes, en poblaciones determinadas, aunque generalmente con escasos casos debido a que se trata de bacterias de baja virulencia. No obstante, pueden ocasionar brotes de gran relevancia debido a la dificultad para localizar la fuente y así lograr controlarla (4). Esta bacteria ha sido hallada en agua destilada estéril, solución fisiológica, ranitidina endovenosa, narcóticos, desinfectantes de piel, botellas de hemocultivos, ampollas de magnesio y otros productos utilizados en el tratamiento de pacientes internados. Estos productos contaminados pueden ser administrados por vía endovenosa directa, por goteo en infusión o en la curación de heridas, produciendo infecciones.

Los pacientes en tratamiento quimioterápico, como los descritos en este brote, son pacientes considerados inmunosuprimidos, más susceptibles y vulnerables frente a infecciones oportunistas (5). Este estudio describe la experiencia con un brote de *R. mannitolilytica* en una serie de cinco pacientes bajo tratamiento quimioterápico con catéteres implantables, la investigación epidemiológica realizada y la evaluación microbiológica para identificar posibles fuentes y detener el brote.

Materiales y métodos

Durante el período de julio a agosto de 2023 se identificaron varios episodios de fiebre en pacientes oncológicas con catéter implantable, en tratamiento quimioterápico por cáncer de mama, cuyos cultivos resultaron positivos a *Ralstonia* en muestras de retrocultivo del

catéter de quimioterapia o en hemocultivos periféricos. Estas pacientes fueron asistidas en el Servicio de Oncología de una institución privada de alta complejidad de la ciudad de Concordia, Entre Ríos, Argentina. Todas las pacientes fueron atendidas en la sala de infusión de hospital de día o en la sala general durante el periodo mencionado. A raíz de este hallazgo, se inició una investigación epidemiológica de todos los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento quimioterápico con catéter implantable.

Vigilancia epidemiológica y recolección de datos

Como primer hallazgo surgió que solamente pacientes oncológicas de sexo femenino habían sido afectadas y todas poseían un catéter implantable para el tratamiento quimioterápico. Por otro lado, todas presentaban cáncer de mama como enfermedad de base, pero ninguna de ellas realizaba el mismo tratamiento quimioterápico. Al no realizar el mismo tratamiento quimioterápico, existía una diferencia entre los medicamentos que se utilizaban previamente a la quimioterapia, para evitar efectos adversos relacionados con las drogas oncológicas. Por lo tanto, la investigación se focalizó en los productos farmacéuticos utilizados en común, intentando localizar cuáles fueron los medicamentos o productos que recibían todas las pacientes. Ante esto, los únicos fármacos que recibían en común eran heparina sódica en frascos ampollas de 10 ml y dexametasona 8 mg en ampollas de 2 ml.

Como definición de caso se adoptaron dos criterios: 1) cultivo positivo a *Ralstonia* de muestras de hemocultivos periféricos y/o del retrocultivo del catéter utilizado para la quimioterapia, y 2) uso de fármacos en común entre las pacientes oncológicas (heparina sódica, dexametasona ampollas).

En la farmacia de la institución se encontraban ampollas de dexametasona de dos laboratorios diferentes y a su vez había en circulación dos lotes distintos de una de las marcas de dexametasona. Los frascos ampollas de heparina sódica, por otro lado, eran todos correspondientes al mismo laboratorio y lote.

Fueron remitidos al laboratorio de microbiología para cultivar las ampollas cerradas, sin usar, de dexametasona en circulación (pertenecientes a dos laboratorios diferentes), y de los frascos ampollas cerrados, sin usar, de he-

parina sódica (único laboratorio y lote). La *Ralstonia* fue hallada únicamente en las ampollas de dexametasona correspondiente al laboratorio que contaba con dos lotes diferentes en circulación, y solamente en uno de los lotes de dexametasona.

Para aumentar la posibilidad de detección se realizó una centrifugación previa del contenido de todas las ampollas de dexametasona (de ambos laboratorios por separado), se sembró una parte del sedimento remanente luego de la centrifugación en una placa de cultivo de Tripticasa Soya (Figura 1) y se colocó una parte del culote en una botella de hemocultivo Bact/ALERT 3D (bioMérieux). El mismo procedimiento se realizó con los frascos de heparina sódica. Todos los cultivos fueron procesados bajo estrictas normas de asepsia y seguridad.

Figura 1. Desarrollo de colonias de *Ralstonia* en agar Tripticasa Soya



Si bien la metodología empleada para investigar la presencia de esta bacteria en las ampollas de dexametasona no es la recomendada para ensayos microbiológicos de productos farmacéuticos, de acuerdo al trabajo comentado por Saldarriaga-Quintero y cols. (6), hemos podido lograr identificar la bacteria utilizando este método. En el mencionado trabajo, los autores utilizaron varias jeringas no abiertas de heparina y, para aumentar el rédito, lo pasaron por un filtro de 2 micras (6). En nuestro caso, como

no contábamos con este filtro, a la totalidad del contenido de las ampollas se lo sometió a una previa centrifugación para poder trabajar con el sedimento y poder lograr más posibilidades de recuperación bacteriana.

Resultados

Durante el período de julio a agosto de 2023 se obtuvieron cultivos positivos para *Ralstonia mannitolilytica* de seis pacientes oncológicas (Tabla 1), donde se identificó a esta bacteria como la causante de la infección asociada a catéter implantable. Todas las pacientes eran de sexo femenino, con cáncer de mama y un promedio de edad de 58 años. Cuatro de ellas habían consultado en guardias de diferentes nosocomios por registros febriles, donde les habían indicado antibióticos sin rescate microbiológico. En ninguna de las oportunidades se les había extraído hemocultivos y/o retrocultivo del catéter.

Por persistir con registros febriles pese a estar con antibioticoterapia se internaron en nuestra clínica para profundizar estudios. Se tomaron hemocultivos y retrocultivo del catéter de implantable en las seis pacientes, obteniendo rescate de *Ralstonia mannitolilytica* en todas las muestras de retrocultivo y únicamente en una de las pacientes se obtuvo desarrollo además en hemocultivos periféricos. Todas las pacientes habían sido atendidas en la misma institución para la infusión de la quimioterapia, con diferentes drogas de acuerdo con el esquema quimioterápico instaurado por el médico oncólogo según cada caso en particular. Todas las pacientes fueron asistidas por la misma enfermera, que a su vez atendió a otros pacientes oncológicos durante el mismo período.

Todos los casos requirieron internación e inicio de tratamiento antibiótico empírico endovenoso con piperacilina-tazobactam hasta el resultado de los cultivos. Una vez obtenido el resultado, se ajustó el tratamiento antibiótico correspondiente a la sensibilidad antibiótica, descalando a trimetoprima-sulfametoxazol, acorde a la evidencia científica publicada respecto a la sensibilidad de este microorganismo, y al antibiograma obtenido en nuestros laboratorios (Tabla 2). En todas las pacientes se extrajo el catéter implantable. Las pacientes evolucionaron favorablemente, externándose luego de unos días de tratamiento antibiótico endovenoso, para continuar con tratamiento antibiótico vía oral.

Tabla 1. Características clínicas de los seis pacientes con infecciones asociadas a *Ralstonia*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Edad	61	60	81	38	54	60
Enfermedad de base	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama	Cáncer de mama
Comorbilidades	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas	No presenta	Metástasis pulmonares	No presenta	Metastasis cutaneas
Tratamiento quimioterápico	Paclitaxel	Paclitaxel	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Paclitaxel Atezolizumab	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Gemcitabine
Retrocultivo Hemocultivos	Positivo Negativos	Positivo Negativos	Positivo Negativos	Positivo Positivos	Positivo Negativos	Positivo Negativos
Tratamiento antibiótico	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	PTZ - luego TMS	TMS	TMS
Evolución	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable

Nota: PTZ (piperacilina-tazobactam) TMS (trimetoprima-sulfametoxazol)

Tabla 2. Sensibilidad antibiótica de *Ralstonia mannitolilytica*

Antimicrobiano	CIM	Interpretación	Antimicrobiano	CIM	Interpretación
ESBL			Meropenem	≥ 16	R
Ampicilina			Amikacina	≥ 64	R
Ampicilina/Sulbactam	16	I	Gentamicina	≥ 16	R
Piperacilina/Tazobactam	≥ 128	R	Acido Nalidixico		
Cefalexina			Ciprofloxacina	≥ 4	R
Cefotaxima	8	S	Nitrofurantoina		
Ceftazidima	≥ 64	R	Colistin	≥ 16	R
Cefepime	8	S	Trimetoprima/Sulfametoxazol	$< +20$	S
Imipenem	8	R			

Investigación microbiológica

Se remitieron muestras de dexametasona en circulación en la institución (pertenecientes a dos laboratorios diferentes) y de heparina sódica (único laboratorio y lote) al laboratorio de bacteriología para cultivar. Todas las muestras analizadas fueron ampollas o frascos cerrados y sin haber sido utilizados. *Ralstonia* fue hallada únicamente en las ampollas de dexametasona correspondiente al laboratorio que contaba con dos lotes diferentes en circulación. Solamente en uno de los lotes de dexametasona resultó positivo para este microorganismo.

Posteriormente, se remitieron las cepas al laboratorio de bacteriología de la Cátedra de Microbiología Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín. Se realizó una espectrometría de masas previa extracción etanol/ácido fórmico con el equipo MALDI-TOF MS (BrukerDaltonik®, Bremen, Alemania). El resultado obtenido fue el rescate en las tres muestras remitidas de *Ralstonia mannitolilytica* con un score de identificación > 2.00 . En este caso, no se pudo realizar estudios de secuenciación genómica para confirmar el brote a través de este método.

Las ampollas de dexametasona del lote afectado fueron apartadas de su uso y se reportó a las autoridades com-

petentes de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) mediante el formulario de denuncia correspondiente.

Desde que se retiraron de su uso en la institución, no se ha vuelto a tener complicaciones infecciosas asociadas a este germen.

Discusión

Se describe un brote por *Ralstonia mannitolilytica* asociado a la contaminación de un lote de dexametasona que produjo un brote en seis pacientes oncológicas, la investigación epidemiológica y microbiológica que condujo a la identificación de la fuente y el control del brote. La mayoría de los brotes de *Ralstonia* spp. se deben al uso de soluciones contaminadas, hemoderivados, clorhexidina, agua destilada estéril y colonización de dispositivos médicos. A su vez, también se ha reportado contaminación de ampollas de heparina y otras sustancias inyectables. En nuestro trabajo pudimos demostrar que la fuente de infección fueron las ampollas cerradas de un lote de dexametasona.

Este microorganismo puede representar un verdadero desafío. Se ha descrito la capacidad de *Ralstonia* spp. de penetrar filtros de 0.2 a 0.22 μm que se utilizan en pruebas de esterilidad, cuando se encuentra en condiciones de pobre disponibilidad de nutrientes como las soluciones farmacéuticas, donde pueden sobrevivir disminuyendo su propio tamaño bacteriano (6, 7). El hecho de haberse encontrado la bacteria dentro de las ampollas no abiertas de dexametasona implicaría la contaminación durante el

proceso de producción o una esterilización inefectiva, como se ha mencionado en otros estudios (7).

Se considera a *Ralstonia* spp. una bacteria de baja virulencia, sin embargo, se han reportado casos que han fallecido. En nuestra serie de pacientes, todas evolucionaron en forma favorable, luego de la internación, tratamiento antibiótico y extracción del catéter, sin presentar complicaciones posteriormente, pese a ser todas pacientes inmunosuprimidas. Solamente en una de las seis pacientes se pudo obtener desarrollo de la bacteria en los hemocultivos, por lo cual interpretamos que podría deberse al tratamiento antibiótico que se encontraban recibiendo previo a su internación. Debido a que por las características de esta bacteria, que puede permanecer en filtros muy pequeños, creemos que fue rescatada en todos los casos en los catéteres implantables por su capacidad de producir *biofilm* y mantenerse en condiciones adversas.

Por sus características fenotípicas y perfil bioquímico, *R. mannitolilytica* puede ser confundida con otras especies bacterianas como: *R. picketti*, *P. fluorescens* y *B. cepacia* (Tablas 3a y 3b). Los métodos fenotípicos de identificación tienen ciertas limitaciones y su poder de discriminación es inferior al de los métodos genotípicos. La identificación por el sistema automatizado de microbiología como *Burkholderia* spp./*Ralstonia* spp. condujo a la necesidad de usar otras tecnologías para identificación de esta especie, como la MALDI-TOF-MS que ha demostrado ser una herramienta eficaz para la identificación de bacilos Gram negativos no fermentadores, como las especies del género *Ralstonia* (4, 5).

Tabla 3a. Características bioquímicas de *Ralstonia mannitolilytica* (89% Probabilidad)

2	APPA	(-)	3	ADO	(-)	4	PyrA	(+)	5	IARL	(-)	7	dCEL	(+)	9	BGAL	(-)
10	H2S	(-)	11	BNAG	(-)	12	AGLTp	(-)	13	dGLU	(+)	14	GGT	(+)	15	OFF	(-)
17	BGLU	(-)	18	dMAL	(+)	19	dMAN	(-)	20	dMNE	(-)	21	BXYL	(-)	22	BAIap	(-)
23	ProA	(+)	26	LIP	(-)	27	PLE	(-)	29	TyrA	(+)	31	URE	(+)	32	dSOR	(-)
33	SAC	(-)	34	Dtag	(-)	35	dTRE	(-)	36	CIT	(+)	37	MNT	(+)	39	5KG	(-)
40	ILATk	(+)	41	AGLU	(-)	42	SUCT	(+)	43	NAGA	(-)	44	AGAL	(-)	45	PHOS	(-)
46	GlyA	(-)	47	ODC	(-)	48	LDC	(-)	53	IHISa	(+)	56	CMT	(+)	57	BGUR	(-)
58	O129R	(+)	59	GGAA	(-)	61	IMLTa	(+)	62	ELLM	(-)	64	ILATa	(-)			

Nota: (+) presencia o (-) ausencia de las actividades enzimáticas evaluadas

Tabla 3b. Características bioquímicas de *Ralstonia mannitolilytica*

2	APPA	(-)	3	ADO	(-)	4	PyrA	(+)	5	IARL	(-)	7	dCEL	(+)	9	BGAL	(-)
10	H2S	(-)	11	BNAG	(-)	12	AGLTp	(-)	13	dGLU	(+)	14	GGT	(+)	15	OFF	(-)
17	BGLU	(-)	18	dMAL	(+)	19	dMAN	(-)	20	dMNE	(-)	21	BXYL	(-)	22	BAIap	(-)
23	ProA	(+)	26	LIP	(-)	27	PLE	(-)	29	TyrA	(+)	31	URE	(+)	32	dSOR	(-)
33	SAC	(-)	34	Dtag	(-)	35	dTRE	(-)	36	CIT	(+)	37	MNT	(+)	39	5KG	(-)
40	ILATk	(+)	41	AGLU	(-)	42	SUCT	(+)	43	NAGA	(-)	44	AGAL	(-)	45	PHOS	(-)
46	GlyA	(-)	47	ODC	(-)	48	LDC	(-)	53	IHISa	(+)	56	CMT	(+)	57	BGUR	(-)
58	O129R	(+)	59	GGAA	(-)	61	IMLTa	(+)	62	ELLM	(-)	64	ILATa	(-)			

Nota: (+) presencia o (-) ausencia de las actividades enzimáticas evaluadas

La investigación epidemiológica y microbiológica descripta, liderada por el Comité de Control de Infecciones en la institución, permitió identificar la fuente de la infección y causa de la contaminación en el plazo de siete días. Esta intervención resalta nuevamente el valor de los comités de control de infecciones multidisciplinarios, con miembros del equipo de microbiología, y entrenados para identificar, investigar y controlar brotes.

Conclusión

Ralstonia spp. es una bacteria de difícil caracterización que puede ocasionar brotes a través de la contaminación de medicamentos u otros insumos médicos, por lo que es preciso mantener el alerta frente a estas situaciones complejas e iniciar una respuesta rápida para el control del brote.

La celeridad en la investigación epidemiológica del Comité de Control de Infecciones y microbiológica del laboratorio permitió controlar este brote y, además, alertar a las autoridades nacionales para prevenir este evento en otros pacientes.

Agradecimientos: a María Inés Staleloni, quien desinteresadamente realizó la corrección del documento, a la Dra. Marisa Almuzara, perteneciente al laboratorio de bacteriología de la Cátedra de Microbiología Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín, quien llevó a cabo la identificación final de las cepas bacterianas.

Referencias

1. Soloaga R, Carrión N, Pidone JC, Suar MB, Salinas A, Guelfand L, et al. Catheter-related bloodstream infection by *Ralstonia mannitolilytica*. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2011; 45(1):109-112.
2. Vošterová M, Barková J, Šrámek J. Catheter infections caused by *Ralstonia insidiosa*. Single center experience. Department of Nephrology and Dialysis. 2011. República Checa.
3. Nasir N, Sayeed M, Jamil B. *Ralstonia pickettii* Bacteremia: An Emerging Infection in a Tertiary Care Hospital Setting. *Cureus*. 2019, Jul 5; 11(7): e5084. DOI 10.7759/cureus.5084
4. Pérez Lazo G, Silva Caso W, Morales Moreno A, Soto Febres F, Morales Castillo L, Jove Químper H, et al. Bacteremia due to *Ralstonia mannitolilytica*: A report of the first case in Peru. *Medwave*. 2021; 21(04): e8200
5. Amani A. Bloodstream Infections Caused by Drug Resistant *Ralstonia* species: A Case Series During the COVID-19 Pandemic. *Infect Drug Resist*. 2023; 16: 1339–1344. doi: 10.2147/IDR.S403830
6. Saldarriaga-Quintero EA, Mosquera-Palacios Y, Pinzón-Gómez EM, Lesmes-Duque MC, Victoria-García MC, Hurtado-Palacios IC. *Ralstonia* spp. in a dialysis unit: an experience in the identification and control of an outbreak. *Infectio*. 2020; 24(4), 243-247. <https://doi.org/10.22354/in.v24i4.883>
7. Chen YY, Huang WT, Chen CP, Sun SM, Kuo FM, Chan YJ, Kuo SC, Wang FD. An Outbreak of *Ralstonia pickettii* Bloodstream Infection Associated with an Intrinsically Contaminated Normal Saline Solution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 Apr;38(4):444-448. doi: 10.1017/ice.2016.327. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28115025.

Outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* due to a contaminated drug

Objective: *Ralstonia mannitolilytica* is a bacteria with the capacity to contaminate several drugs and medical products, causing healthcare associated infections outbreaks. This study describes an outbreak caused by this microorganism that could be controlled through an epidemiological investigation and the identification of the source infection.

Methods: a retrospective description and analysis of the series of cases of *R. mannitolilytica* infections was carried out in a tertiary care institution with 80 beds during the month of August 2023. All the affected patients were women undergoing chemotherapy treatment, either hospitalized in the ward, general or day hospital. All patients with positive cultures for *R. mannitolilytica* were included. An epidemiological analysis of the cases and bacteriology tests on pharmaceutical products were carried out to identify possible sources of infection.

Results: 6 patients had chemotherapy-catheter related infections with positive cultures for *R. mannitolilytica*. These patients were under different chemotherapy treatments, but they had in common 2 drugs: dexamethasone in ampoules and sodium heparin in ampoules. These products were analyzed and growth of *R. mannitolilytica* was found in the 2 ml of the ampoules of a batch of dexamethasone.

Conclusion: *R. mannitolilytica* is a bacteria which can grow in media with few nutritional requirements and hospitals outbreaks are a reality. It is important to quickly control these events to avoid further complications.

Keywords: *R. mannitolilytica*, outbreak, healthcare associated infections.



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

Impacto clínico de tocilizumab en pacientes con presentación severa de COVID-19: cohorte retrospectiva

María Leticia Ávila Mulet, Natalia García Allende, Liana López, Paula Ottaviano, Juan Manuel Abregú, Ana Victoria Sánchez, Cecilia Ezcurra, Agustina Risso Patrón, Cristina Freuler, Viviana Rodríguez.

RESUMEN

Introducción: Tocilizumab (TCZ) es un bloqueador del receptor de la interleuquina 6, propuesto como tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o crítico. El objetivo es evaluar el impacto clínico de la administración de TCZ en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y describir los eventos adversos e infecciosos más frecuentes.

Materiales y métodos: Estudio analítico, observacional de casos y controles emparejado por edad, sexo y comorbilidades de pacientes adultos con COVID-19 grave, hospitalizados entre diciembre de 2020 y marzo de 2021. Criterios de inclusión: requerimiento de aporte de O₂ mayor o igual 5 l/min para lograr saturación >93% y uno de los siguientes: ACV, IAM, IMC >30, ERC, edad >60 años, dímero D >1000 ng/ml o proteína C reactiva cuantitativa >75 mg/l. Desenlaces evaluados: muerte por todas las causas, traslado a unidad de cuidados críticos (UCC) y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM).

Resultados: Se incluyeron 320 pacientes, 210 expuestos a corticoterapia (controles) y 110 recibieron además TCZ (casos). La tasa de letalidad fue 44% en el grupo controles vs. 29% en el grupo casos ($p=0.0081$); el traslado a UCC fue del 81% vs. 48% ($p=0.0081$) respectivamente y el requerimiento de AVM en el grupo casos fue del 56% vs. 24% ($p=0.0001$) respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes tratados con TCZ presentaron una proporción de uso de UCC, de AVM y de mortalidad menor en comparación con pacientes con similares características que no lo recibieron. Estos resultados coinciden con la evidencia disponible a la fecha.

Palabras clave: COVID-19, tocilizumab.

Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología Hospitalaria, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

María Leticia Ávila Mulet, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, Buenos Aires, Argentina. avila.leticia6@gmail.com.

Recibido: 22/11/23 **Aceptado:** 28/5/24

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

Introducción

La enfermedad COVID-19, también conocida como *Coronavirus Disease 2019* (por sus siglas en inglés), es causada por el virus SARS-CoV-2. Fue declarada como una pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde ese momento y hasta el 12 de octubre de 2023, se han informado en la Argentina aproximadamente 10.000.000 casos confirmados y alrededor de 130.000 muertes (1).

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 pueden variar desde casos asintomáticos hasta neumonía grave con insuficiencia respiratoria, que requiere asistencia ventilatoria mecánica (AVM) e incluso puede llevar a la muerte. En pacientes con infección respiratoria grave, es común observar un estado de hiperinflamación caracterizado por la elevación de diversas citoquinas en la sangre, incluyendo la interleuquina 6 (IL-6) (2, 3).

El estudio RECOVERY demostró que el tratamiento antiinflamatorio con dexametasona reduce el riesgo de muerte en pacientes con neumonía hipoxémica (4, 5). Estos hallazgos han impulsado la investigación sobre terapias anticitoquinas como una herramienta terapéutica para controlar el estado de hiperinflamación y, por lo tanto, limitar el daño pulmonar.

Tocilizumab (TC) es un anticuerpo monoclonal recombinante de origen humano que actúa a través de la inhibición del receptor soluble y de membrana de la IL-6 (2). En la Argentina, esta droga fue autorizada para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la artritis idiopática juvenil y la arteritis de células gigantes (6).

Existen numerosos estudios que sugieren que el uso de TC está asociado con una reducción en el riesgo de muerte o de la necesidad de intubación orotraqueal en pacientes con neumonía grave (7, 8, 9, 10). Sin embargo, la literatura disponible es escasa en lo que respecta a la descripción sobre los posibles efectos adversos y eventos infecciosos que esta droga puede causar en aquellos que la reciben.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto clínico de la administración de TC en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en comparación con aquellos expuestos a tratamiento estándar. Además, se busca describir los eventos adversos e infecciosos relacionados con el uso de TC.

Materiales y métodos

Este estudio es un análisis observacional retrospectivo que incluyó a una cohorte de 320 pacientes adultos con COVID-19 grave que fueron hospitalizados entre diciembre de 2020 y marzo de 2021, antes del inicio de la vacunación masiva. De estos pacientes, 210 recibieron solo cuidados estándar (Cohorte A) y 110 recibieron además tocilizumab (Cohorte B), en dosis de 8 mg/kilogramo de peso, por única vez. Todos los pacientes eran adultos mayores de 18 años que fueron hospitalizados de forma consecutiva en un hospital privado de alta complejidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. El diagnóstico de neumonía por el virus SARS-CoV-2 se confirmó mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) utilizando muestras de hisopado nasal.

Los criterios de inclusión fueron hipoxemia con requerimiento de oxígeno suplementario de al menos 5 l/min para alcanzar una saturación de oxígeno superior 93% y al menos uno de los siguientes: antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), índice de masa corporal (IMC) superior a 30, enfermedad renal crónica (ERC, definida como: $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), edad superior a 60 años, dímero D (DD) superior a 1000 ng/ml o proteína C reactiva cuantitativa (PCR) superior a 75 mg/l. Se excluyeron aquellos pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico, aumento de transaminasas cinco veces por encima del límite superior del valor normal y sospecha de coinfección. Se realizó un seguimiento de al menos un año desde la administración de TC.

Para el análisis, los pacientes se dividieron en una relación de 2:1. La Cohorte A consistió en pacientes expuestos a corticoterapia (8 mg/día dexametasona por vía endovenosa), mientras que la Cohorte B incluyó a aquellos que recibieron además una dosis única de 8 mg/kg de TC por vía intravenosa, administrada en un periodo de 60 minutos, con una dosis máxima recomendada de 800 mg. La administración de TC se realizó a solicitud del médico tratante y con autorización del Servicio de Infectología. Para asegurar que los pacientes no expuestos a TC (COHORTE A) fueran similares a los expuestos (Cohorte B), se realizó un emparejamiento por edad, sexo y comorbilidades. En todos los casos, se obtuvo consentimiento informado de los pacientes. Se obtuvo la aprobación del comité de ética institucional.

El desenlace primario de este estudio fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días después de la infusión de tocilizumab (TC), y se analizó de forma diferenciada según las comorbilidades de los pacientes. Los desenlaces secundarios incluyeron el traslado a una unidad de cuidados críticos (UCC) debido a un empeoramiento clínico y el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en los 30 días posteriores a la infusión de TC. Además, se evaluaron los eventos adversos e infecciosos más frecuentes que ocurrieron hasta 12 meses después de recibir TC. Estos eventos incluyeron la alteración de las transaminasas, la presencia de neutropenia y/o plaquetopenia, las infecciones tratadas de forma ambulatoria o durante la hospitalización (infecciones asociadas al cuidado de la salud, IAC) y la mortalidad a un año.

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de registros de historias clínicas electrónicas. Se creó una base de datos utilizando Microsoft Excel para recopilar y realizar un análisis descriptivo de las variables. Para las variables continuas, se calcularon las medias y desviaciones estándar (DE), y se realizaron pruebas estadísticas de t de Student o pruebas no paramétricas, según corresponda. Las variables categóricas se presentaron como recuentos (n) y porcentajes, y se compararon utilizando

la prueba de chi-cuadrado (Chi²). Los factores relacionados con la mortalidad se expresaron como *odds ratio* (OD) junto con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró que los resultados eran estadísticamente significativos si el valor de *p* (valor *p*) era menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS.

Resultados

Los pacientes que recibieron TC tenían una edad promedio más joven en comparación con el grupo control (edad media 60,4 años DE: 13,7 vs. 67,5 años DE: 13,6, *p* < 0,00001). La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la obesidad. En la cohorte que recibió TC, la administración de la droga se realizó en promedio 6,9 días después del diagnóstico. En el momento de la administración, el 42,3% de los pacientes requirió cánula nasal, el 55,8% utilizó una máscara de reservorio y el 1,8% utilizó una cánula de alto flujo. Los pacientes que recibieron TC mostraron un *score* APACHE II al ingreso a UCI menor con significancia estadística con respecto al grupo control (APACHE II: media: 7.01, DE: 3.18 versus media: 8.03, DE: 4.35, *p* 0.08) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población				
Grupo TC (n= 110)		Grupo Cuidados estándar (n= 210)		<i>p</i>
Mujeres	34 (30,6%)	Mujeres	57 (27%)	
Varones	76 (60,9%)	Varones	153 (73%)	
Edad (media)	60,3	Edad (media +/- DE)	67,5	0,00001
Edad DE	13,7	Edad DE	13,6	
> 60 años	58 (52,3%)	> 60 años	164 (77,7%)	
Comorbilidades		Comorbilidades		
Obesidad	37 (33,3%)	Obesidad	72 (34,1%)	0,71
ERC	3 (2,7%)	ERC	20 (9,4%)	0,83
ACV	1 (0,9%)	ACV	7 (3,3%)	0,3
IAM	5 (4,5%)	IAM	24 (11,3)	0,17
ASMA	7 (12,1%)	ASMA	16 (7,5%)	0,34
EPOC	4 (2,6%)	EPOC	19 (9%)	0,6
Inmunosupresión	9 (8,1%)	Inmunosupresión	32 (15,1%)	0,17
Biomarcadores		Biomarcadores		
PCR>75 mg/dl	64 (57,7%)	PCR>75 mg/dl	80 (37,9%)	
DD > 1000 ng/ml	28 (25,2%)	DD > 1000 ng/ml	101 (47,8%)	
APACHE II al ingreso UCI (media)	7,01	APACHE II al ingreso (media)	8,03	
APACHE II (desvío estándar)	3,18	APACHE II (desvío estándar)	4,3	0,08

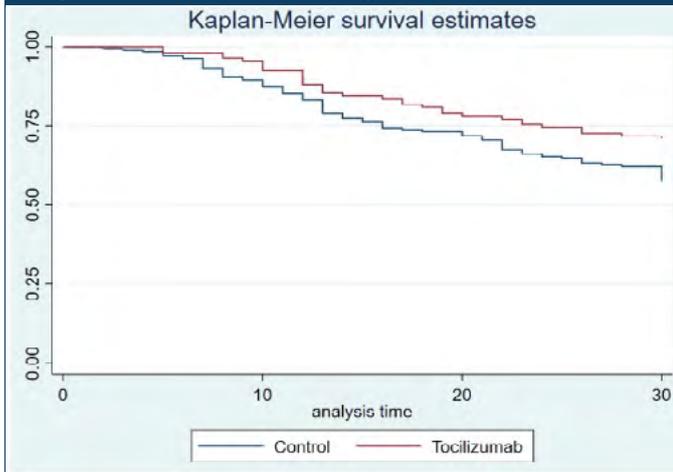
La tasa de mortalidad a 30 días fue significativamente menor en el grupo que recibió TC (Cohorte B) en comparación con el grupo de control (Cohorte A) (29% vs. 44%; OD 0,5; IC95% 0,3 a 0,8, $p=0,0081$). Al ajustar por comorbilidades no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad entre los dos grupos en relación con la obesidad (Cohorte B 32% vs. Cohorte A 34%; OD 0,9, entre 0,3 a 2,09, $p=0,8$), inmunosupresión (Cohorte B 55% vs. Cohorte A 65%; OD 0,5, IC 95% 0,1 a 2,4, $p=0,4$), infarto agudo de miocardio (Cohorte B 20% versus Cohorte A 66%; OD 0,1, IC 95% 0,01 a 1,3, $p=0,08$), accidente cerebrovascular (100% en ambos grupos; OD 0,2, IC 95% 0,002 a 14,6, $p=0,4$), asma (Cohorte B 14% vs. Cohorte A 50%; OD 0,1 IC 95% 0,01 a 1,7, $p=0,1$) y EPOC (Cohorte B 75% vs. Cohorte A 57%; OD 2,1 IC 95% 0,1 a 25, $p=0,5$). Sin embargo, se observó una mayor tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con enfermedad

renal crónica no expuestos a TC en comparación con el grupo de pacientes que sí lo recibieron (Cohorte A 75% vs. Cohorte B 33% ; OD 0,08, IC 95% 0,007 a 0,9, $p=0,04$).

Se encontró una menor tasa de requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en el grupo que recibió TC (Cohorte B) en comparación con el grupo de control (Cohorte A) (24% vs. 56%; OD 0,25; IC 95% 0,15 a 0,42, $p=0,0001$). Además, se observó una menor tasa de traslado a unidad de cuidados críticos en el grupo de pacientes que recibieron TC en comparación con el grupo de control (48,6% vs. 81%; OD 0,5; IC 95% 0,31 a 0,84, $p=0,008$) (Tabla 2). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre aquellos pacientes que recibieron TC dentro de los siete días del diagnóstico y aquellos que lo recibieron después de los siete días (<7 días vs. > 7 días, $p=0,31$) (Figura 1).

Tabla 2. Impacto clínico de la administración de TC

Grupo TC (n= 110)		Grupo Cuidados estándar (n= 210)	OD (IC 95%)	p
Resultados primarios:				
Tasa de mortalidad global	32 (29,3%)	93 (44%)	OD 0,5 (0,3 a 0,8)	0,0081
Tasa de mortalidad ajustada por comorbilidades				
Obesidad	12 (32,4%)	24 (34,7%)	OD 0,9 (0,3 a 2,09)	0,8111
ERC	1 (33,3%)	15 (75%)	OD 0,08 (0,007 a 0,9)	0,0436
ACV	1 (100%)	7 (100%)	OD 0,2 (0,002 a 14,6)	0,4626
IAM	1 (20%)	16 (66%)	OD 0,12 (0,01 a 1,31)	0,0829
ASMA	1 (14,2%)	8 (50%)	OD 0,16 (0,01 a 1,7)	0,1322
EPOC	3 (75%)	11 (57,8%)	OD 2,1 (0,1 a 25)	0,5308
Inmunosupresión	5 (55,5%)	21 (65%)	OD 0,5 (0,1 a 2,4)	0,4237
Resultados secundarios:				
Tasa de traslado a UCI	54 (48,6%)	173 (82%)	OD 0,2 (0,1 a 0,3)	< 0,0001
Tasa de uso AVM	27 (24,3%)	118 (55%)	OD 0,2 (0,1 a 0,4)	< 0,0001
Tasa de mortalidad infusión precoz (< 7 días del diagnóstico)	18 (36%)			0,31
Tasa de mortalidad infusión tardía (> 7 días del diagnóstico)	14 (22,9%)			

Figura 1. Efecto del tocilizumab en la supervivencia de pacientes con COVID-19 grave

En cuanto a los eventos adversos e infecciosos relacionados con el uso de TC, se observó que el 39% de los pacientes que recibieron TC presentaron alteración de transaminasas (DE 688; IC 95% 11-297, $p=0,016$), con una media de aparición de nueve días después de la infusión de TC (DE: 5; IC 95% 10-28). El 6,3% de los pacientes presentaron neutropenia, con una media de aparición de 22 días después de la infusión de TC (DE 24; IC 95% 2-46, $p=0,77$). Además, el 14,4% de los pacientes presentaron trombocitopenia, con una media de aparición de 7,6 días después de la infusión de TC (DE 5,8; IC 95% 1,8-13,4) ($p<0,00001$) (Tabla 3).

Se identificaron diferentes causas alternativas de las alteraciones de laboratorio en los pacientes que recibieron TC: el 12% presentó sepsis, el 6% tuvo falla multiorgánica, el 8% tenía alteraciones previas de laboratorio antes de la administración de TC, y el 20,7% no tenía otra causa que explicara la alteración.

Tabla 3. Eventos adversos relacionados al TC			
Evento adverso	%	Media / IC 95%	p
Alteración de transaminasas	39%	9 (DE: 5, IC 95% 10-28)	$p=0,016$
Neutropenia	6,30%	22 (DE: 24, IC 95% 2-46)	$p=0,77$
Trombocitopenia	14,40%	7.6 (DE: 5.8, IC 95% 1.8-13.4)	$p<0,00001$

El 10% de los pacientes que recibieron TC presentaron más de una infección asociada a los cuidados de la salud después de la infusión. El 8% de los pacientes desarrollaron neumonía asociada a ventilador (NAV), el 5,4% presentó bacteriemia y el 1% tuvo ITU. Además, el 19% de los pacientes experimentaron infecciones de manejo ambulatorio dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC. Estas infecciones incluyen ITU en el 2,7% de los casos, infecciones virales en el 3,6% y otras infecciones en el 2,7%.

Un 2,7% de los pacientes requirió hospitalización debido a una infección dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC. En cuanto a la mortalidad, el 7,2% de los pacientes falleció dentro de los 12 meses posteriores a la infusión de TC.

Discusión

La presente investigación evaluó el impacto clínico de la administración de tocilizumab (TC) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, en comparación con aquellos expuestos solo a cuidados estándar. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron TC presentaron una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con el grupo de control (29% vs. 44%). Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que han sugerido que el TC puede desempeñar un papel en el control de la hiperinflamación observada en pacientes con COVID-19 grave.

Un estudio realizado por Hermine *et al.* (2020) también encontró que el TC redujo la tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 y neumonía moderada o grave. En este estudio, la tasa de mortalidad a 30 días fue del 12% en el grupo de TC, en comparación con el 19% en el grupo de control. Estos resultados respaldan la eficacia del TC en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave (6).

Además, el estudio actual encontró que el TC también se asoció con una reducción en la tasa de requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (24% vs. 56%) y traslado a unidad de cuidados críticos (48,6% vs. 81%) en comparación con el grupo de control. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del estudio RECOVERY Collaborative Group (2021) que demostró que el TC redujo la necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados con COVID-19 (11).

En cuanto a los eventos adversos e infecciosos, este estudio encontró que el TC se asoció con un aumento en la incidencia de trombocitopenia (14,4%) y alteración de transaminasas (39%). Estos resultados son similares a los informados en otros estudios, como el estudio de Ragusa *et al.* (2021), que encontró una incidencia de trombocitopenia del 10% y una incidencia de alteración de transaminasas del 30% en pacientes tratados con TC (2).

En cuanto a las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, el estudio actual encontró que el 10% de los pacientes que recibieron TC presentaron más de una infección, incluyendo NAR (8%), bacteriemia (5,4%) e ITU (1%). Estos resultados son consistentes con los informados en otros estudios, como el estudio de REMAP-CAP (2021), que encontró una tasa de infecciones asociadas a los cuidados de la salud del 8% en pacientes tratados con TC (12).

En el presente estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida en función del momento de administración de TC (dentro de los siete días o después del diagnóstico). Estos resultados son consistentes con algunos hallazgos previos. Por ejemplo, el estudio RECOVERY (2021) no encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron TC dentro de los primeros siete días del ingreso al hospital y aquellos que lo recibieron después de los siete días (10). Sin embargo, otros estudios han informado resultados contradictorios. Un metaanálisis realizado por Boppana *et al.* (2022) encontró que el TC administrado dentro de los primeros siete días del diagnóstico se asoció con una reducción significativa en la mortalidad en comparación con el TC administrado después de los siete días (8). Además, el estudio de Veiga *et al.* (2021) encontró que el TC administrado dentro de los primeros dos días del ingreso al hospital se asoció con una reducción significativa en la mortalidad en comparación con el TC administrado después de los dos días (7).

Dada la ambigüedad de los resultados, es importante tener en cuenta que la decisión sobre el momento de administración de TC debe basarse en la evaluación individual del paciente, teniendo en cuenta factores como la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento estándar y la disponibilidad de recursos.

En resumen, los resultados del presente estudio respaldan la eficacia del TC en la reducción de la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y el traslado a unidad

de cuidados críticos en pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, también se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos, como trombocitopenia y alteración de transaminasas, así como un riesgo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios publicados en la literatura y resaltan la importancia de considerar tanto los beneficios como los posibles riesgos al utilizar TC en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave.

El estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral es relativamente pequeño, con un total de 330 pacientes incluidos. Esto puede limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones y contextos clínicos. Un tamaño muestral más grande permitiría obtener resultados más robustos y reducir el margen de error.

Además, el diseño del estudio es retrospectivo, lo que implica que los datos se recopilaban a partir de registros de historias clínicas informatizadas. Esto puede introducir sesgos y limitaciones en la calidad y disponibilidad de los datos. La falta de control sobre la recopilación de datos puede afectar la precisión y la integridad de la información recopilada. Otro posible sesgo es el de selección, ya que los pacientes que recibieron TC fueron seleccionados por los médicos tratantes y autorizados por el Servicio de Infectología.

Conclusión

Este estudio retrospectivo evaluó el impacto clínico de la administración de tocilizumab (TC) en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. En general, los hallazgos sugieren que el TC puede tener un beneficio clínico en términos de supervivencia en pacientes con COVID-19 grave. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron TC tuvieron una tasa de mortalidad más baja en comparación con aquellos que recibieron solo el tratamiento estándar. También se observó una menor tasa de traslado a unidad de cuidados críticos y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en el grupo de pacientes que recibieron TC.

Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones del estudio, como el tamaño muestral pequeño, el diseño retrospectivo y la falta de un grupo de control aleatorizado. Se necesitan más estudios controlados y aleatorizados para confirmar estos resultados y para identi-

car subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse en mayor medida de este tratamiento.

La infección por SARS-CoV-2 continúa siendo un desafío importante en la atención médica, y la búsqueda de terapias efectivas sigue siendo una prioridad.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. (2021). COVID-19. <https://www.who.int/emergencias/disease/novel-coronavirus-2019>.
2. Ragusa, M. A., Tortosa, F., Carrasco, G., Montero, G., Haluska, P., Lamfre, L., & Izcovich, A. (2021). Guía de práctica clínica: Tocilizumab para pacientes con COVID-19 grave o crítica. *Medicina (Buenos Aires)*, 81(6), 1015.
3. Guirao, J. J., Cabrera, C. M., Jiménez, N., Rincón, L., & Urra, J. M. (2020, December). High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Molecular Immunology*, 128, 64-68. doi:10.1016/j.molimm.2020.10.006
4. The RECOVERY Collaborative Group*. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
5. Meyerowitz, E. A., Sen, P., Schoenfeld, S. R., Neilan, T. G., Frigault, M. J., Stone, J. H., Kim, A. Y., & Mansour, M. K. (2021, June 15). Immunomodulation as treatment for severe Coronavirus Disease 2019: A systematic review of current modalities and future directions. *Clinical Infectious Diseases*, 72(12), e1130-e1143. doi:10.1093/cid/ciaa1759
6. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. (2015). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Recuperado de https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2011/Dispo_1071-11.pdf. Consultado en octubre de 2023.
7. Hermine, O., Mariette, X., Tharaux, P. L., Resche-Rigon, M., Porcher, R., Ravaud, P., ... & Mariette, X. (2020). Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 32-40. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820.
8. Veiga, V. C., Prats, J., Farias, D. L. C., Rosa, R. G., Dourado, L. K., Zampieri, F. G., & Azevedo, L. C. P. (2021). Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*, 372, n84. doi:10.1136/bmj.n84.
9. Boppana, T. K., Mittal, S., Madan, K., Mohan, A., Hadda, V., & Guleria, R. (2022). Tocilizumab for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*, 92(4). doi:10.4081/monaldi.2022.2136
10. Albuquerque, A. M., Eckert, I., Tramujas, L., Butler-Laporte, G., McDonald, E. G., Brophy, J. M., & Lee, T. C. (2023). Effect of tocilizumab, sarilumab, and baricitinib on mortality among patients hospitalized for COVID-19 treated with corticosteroids: A systematic review and meta-analysis. *Review Clin Microbiol Infect*, 29(1), 13-21. doi:10.1016/j.cmi.2022.07.008
11. RECOVERY Collaborative Group. (2021, May 1). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomized, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
12. REMAP-CAP Investigators; Gordon, A. C., Mouncey, P. R., Al-Beidh, F., et al. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433.

Clinical impact of Tocilizumab in treatment of severe Covid-19 patients: Retrospective cohort study

Introduction: Tocilizumab (TCZ) is an interleukin-6 receptor blocker proposed to treat severe or critical COVID-19 patients. This study aims to evaluate the clinical effects of TCZ administration in hospitalized patients with severe COVID-19. Additionally, the study investigates the most common adverse and infectious events associated with the use of TCZ.

Materials and Methods: Analytical, observational case-control study matched by age, sex, and comorbidities of adult patients with severe COVID-19, hospitalized between December 2020 and March 2021. Inclusion criteria: requirement for oxygen provision greater than or equal to 5 l/min to achieve saturation >93% and one of the following: stroke, myocardial infarction, BMI >30, chronic kidney disease, age >60 years, D-dimer >1000 ng/ml, or quantitative C-reactive protein >75 mg/l. Outcomes evaluated: all-cause mortality, transfer to critical care unit (CCU), and mechanical ventilatory assistance (MVA) requirement.

Results: The study included 320 patients, out of which 110 patients received TCZ in addition to corticosteroids (cases), while 210 patients were only exposed to corticosteroids (controls). The mortality rate was 29% in the cases group, compared to 44% in the control group ($p=0.0081$). Similarly, 48% of the cases were transferred to CCU, while 81% of the control group were transferred ($p=0.0081$). The requirement for mechanical ventilation (MVA) was 24% in the cases group and 56% in the control group ($p=0.0001$).

Conclusion: Patients treated with TCZ had a lower proportion of CCU use, MVA, and mortality compared to similar patients who did not receive it. These results are consistent with the current evidence.

Keywords: Tocilizumab, 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

Enfermedad de Chagas: prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes de un hospital polivalente

Mariana S. Montamat¹, Flavio G. Lipari¹, Natalia B. Spitale¹, Ruth Brito¹, Walter Rivarola² y Patricia Paglini³.

RESUMEN

La enfermedad de Chagas afecta a más de 7 millones de personas a nivel mundial, la mayoría de en América Latina. En la Argentina se calcula existen 2 millones de infectados. Objetivos: Determinar la prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes que se atienden en un servicio de infectología de adultos y caracterizar dicha población. Población: pacientes seguidos con diagnóstico de infección por *Trypanosoma cruzi*, realizado por serología, considerando infección en aquellos con al menos dos de tres técnicas positivas (HAI/ELISA/IFI) de una misma muestra. Se obtuvieron los datos de manera retrospectiva de 90 historias clínicas. Resultados: La prevalencia de infección fue del 3%; de ellos, 50% eran argentinos. El 85,5% eran mujeres, en rango etario entre 31-45 años. El nivel educativo fue bajo. El diagnóstico se realizó en contexto de embarazo en 53%. Predominó la presentación Chagas crónico sin patología evidente (62%). El 94,5% cumplía criterio de tratamiento; lo recibió el 39%. Conclusiones: La prevalencia se asemeja a la publicada por otros autores. Predominó la nacionalidad argentina, en mujeres de edad fértil con diagnóstico en contexto de embarazo. Un gran porcentaje se encontraba en fase clínica sin lesión de órgano blanco, algo previsible dadas las características epidemiológicas del grupo. Casi la totalidad de ellos con criterio de recibir tratamiento, aunque menos de la mitad lo recibió. Esto puede deberse a la dificultad para realizar el seguimiento luego del diagnóstico. Enfatizamos la importancia de concientizar a los pacientes sobre adherir a la consulta con la posibilidad de cura con tratamiento oportuno.

Palabras clave: infección por *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas

¹ Departamento de Clínica Médica, División de Infectología, Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Belgrano 1500, Güemes, Córdoba, Argentina. CP: 5000.

² Centro de Estudio e Investigación de la Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa 1085, Alberdi, Córdoba, Argentina. CP: 5003.

³ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Bv la Reforma, CP 5000, Córdoba, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

Mariana S. Montamat, marianmontamat@yahoo.com.ar

Recibido: 2/3/24 **Aceptado:** 3/6/24

Introducción

La infección causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) se transmite a las personas principalmente por contacto con un insecto conocido como vinchuca en zonas endémicas. También puede transmitirse por transfusión sanguínea o trasplante de órganos, durante la gestación y el trabajo de parto, y por consumir alimentos contaminados (1).

Afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo, la mayoría de ellas en América Latina, representando un problema importante en la salud comunitaria. La infección, sin embargo, se está detectando cada vez más en otros países y continentes, impulsada por la movilidad de la población (2, 3, 4). En la región, cada año se registran 30.000 nuevos casos y 10.000 muertes. Particularmente en la Argentina se calcula que existen 2 millones de infectados (5).

Históricamente se relacionó a esta entidad con la pobreza y las viviendas rancho de zonas rurales, siendo la vía de transmisión más frecuente la vectorial (6, 7). Hoy ese paradigma está cambiando y los casos nuevos que se observan se dan principalmente por vía transplacentaria e incluso en zonas no consideradas endémicas vectoriales gracias a las migraciones poblacionales (8, 9, 10). Este hecho se explica en parte debido a que en los últimos años se ha avanzado más en las medidas de prevención y control vectorial que en los métodos diagnósticos (qPCR) y en el aval de tratamientos más efectivos y mejor tolerados principalmente en poblaciones no pediátricas (10, 11). Se está progresando en la utilización de métodos diagnósticos genómicos, pero aún no se encuentra estandarizado para poblaciones adultas (12, 13). Pau Bosch-Nicolau *et al.* proponen tratamiento acertado con menor dosis de antiparasitario, que si bien demostró respuesta similar al tratamiento estándar, aún requiere de confirmación por estudios de fase 3 (14). Por otro lado, las reacciones no deseadas secundarias a la medicación hacen que el tratamiento sea suspendido sin llegar a terminarlo. Esto dificulta la posibilidad de disminuir los casos nuevos debidos a transmisión por diferentes vías y la progresión de la enfermedad con la posibilidad de lesión de órgano blanco.

La enfermedad de Chagas aguda es asintomática en la mayoría de los casos. Puede manifestarse como síndrome febril prolongado, hepatoesplenomegalia, edemas, adenomegalias, anemia. Solo en un 5% se observan ma-

nifestaciones clínicas específicas como chagoma de inoculación, complejo oftalmoganglionar o signo de Romaña, y lipochagoma geniano. Las expresiones clínicas más graves en esta etapa son miocarditis y meningoencefalitis.

Si el paciente no recibe tratamiento pasa a una fase crónica sin patología evidente (antes denominada fase indeterminada), de los cuales alrededor de un 30% puede evolucionar a enfermedad de Chagas crónica con lesión de órgano blanco luego de un período de entre 10 y 30 años (15, 16, 17). El compromiso cardiovascular es el más frecuente y severo en esta etapa, con arritmias e insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada. Las complicaciones digestivas y polineuropatías son menos frecuentes. El tratamiento con benznidazol (Bnz) o nifurtimox (Ntx) está indicado para las formas agudas, congénitas y crónicas en niños y adolescentes, además de reactivación en inmunodeprimidos, y sugerido en pacientes con Chagas crónico sin patología evidente (11, 17). El objetivo de este a nivel individual es prevenir lesiones viscerales y a nivel colectivo disminuir la posibilidad de transmisión por cualquiera de sus vías (18, 19). No se han visto beneficios en pacientes con enfermedad chagásica crónica establecida (20). La escasa tolerancia y la presentación de reacciones no deseadas, principalmente en adultos, hacen que el tratamiento no pueda completarse y sea por ello menos efectivo (21, 22). Se estima que solo un 1% de los infectados por *T. cruzi* reciben anualmente el diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos. Esto puede deberse a múltiples problemas, entre ellos: desconocimiento por parte del personal de salud, enfermedad silenciosa que afecta a poblaciones desatendidas, sistemas de salud que poco consideran las enfermedades regionales o falta de accesibilidad al diagnóstico y el tratamiento. Se ha avanzado, pero queda mucho más por hacer (23).

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de infección por *T. cruzi* en pacientes que se atienden en un servicio de infectología de adultos y caracterizar clínica y epidemiológicamente a dicha población.

Vale aclarar que es procedimiento del servicio solicitar en la consulta ambulatoria serologías para Chagas y enfermedades de transmisión sexual, así como carnet de vacunas a todo paciente que acude sin importar el motivo de la consulta. Por otro lado, atendiendo a los requerimientos de la situación vigente en 2019, se creó un consultorio específico para atención de pacientes con Chagas. El ob-

jetivo fue facilitar el acceso a la atención a mayor número y diversidad de pacientes.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que se llevó a cabo en el Hospital Misericordia Nuevo Siglo, centro formador polivalente de tercer nivel situado en la zona sur de la ciudad de Córdoba. La población se compuso de 90 pacientes con diagnóstico de infección por *T. cruzi*, seguidos por el Servicio de Infectología de adultos durante el período de tiempo comprendido entre enero de 2013 y enero de 2023. Para un mayor análisis de los datos se subdividió en dos períodos, siendo el primero entre 2013 y 2018 y el segundo entre 2019 y 2023. Dada la magnitud de la población no se seleccionó muestra.

El diagnóstico de infección se realizó con serologías, al menos dos de tres técnicas positivas (HAI/ELISA/IFI) de la misma muestra de sangre. Los datos se obtuvieron por revisión de historias clínicas.

Se utilizó estadística descriptiva (media) para variables numéricas, análisis de frecuencia para variables cualitativas y test de chi cuadrado considerando como significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Investigación del Comité de Capacitación y Docencia del Hospital Misericordia Nuevo Siglo. Se realizó cumpliendo los lineamientos internacionales y nacionales vigentes que normatizan las investigaciones que involucran seres humanos y aseguran los estándares internacionales de calidad ética y científica, las normativas internacionales de la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas (OMS 2016), Guías para Investigación en Seres Humanos (ANMAT Res 1480/110), Ley provincial 9694/09 y Ley 25.326 de protección de datos personales.

Resultados

En el período de estudio se atendieron 3000 pacientes en el Servicio de Infectología; de ellos, 90 con diagnóstico de infección por *T. cruzi* (3%). El 85,5% de la población pertenecía al género femenino, siendo de nacionalidad argentina el 50%, seguida de boliviana 48% y paraguaya 2%. Predominó el grupo etario entre 31 y 45 años

(49/90), seguido del grupo entre 15 y 30 años (24/90), siendo mayores de 45 años la minoría (17/90). Respecto a la presentación clínica, el 95% (85/90) se encontraba en etapa de Chagas sin patología evidente, el 3% (3/90) en Chagas crónico con lesión de órgano blanco y solo el 2% (2/90) fueron Chagas agudo, ambos reactivaciones en inmunocomprometidos. Como se observa en la Figura 1, el contexto en el cual fueron evaluados por la infección en el servicio fue principalmente durante el embarazo (54,4%). El 21% de la población finalizó la escuela primaria (Figura 2). El 94,5% de la población cumplía criterio de tratamiento antiparasitario, de los cuales fueron tratados el 39%.

Figura 1. Contexto diagnóstico

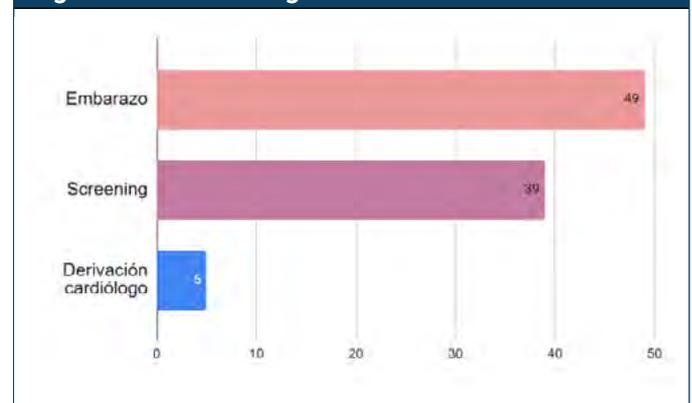
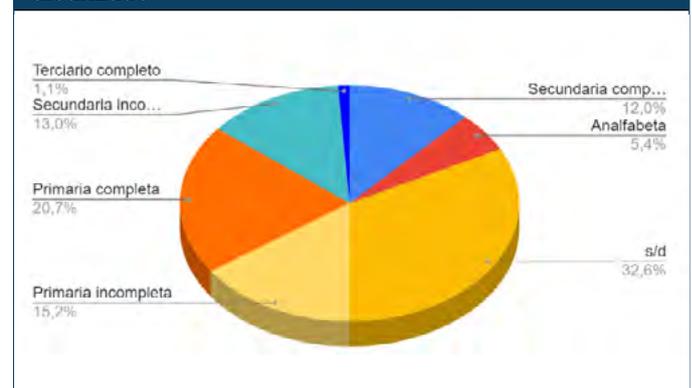


Figura 2. Distribución según nivel educativo máximo alcanzado



Al analizar la distribución por años se observó que en el período comprendido entre 2013 y 2018 se realizaron el 45,5% (41/90) de los diagnósticos, de los cuales 7% (3/41) eran hombres. De las mujeres, (38/41) el 71% estaban embarazadas. Recibieron tratamiento al finalizar la lactancia el 7% (3/41). El 100% de los pacientes sin criterio de tratamiento (mayores de 50 años y/o con afección cardiovascular) se encontró en este período. De los diagnósticos realizados en el período 2019-2023, el 20,4%

(10/49) fueron hombres, se realizó el diagnóstico en contexto de embarazo en el 45% (22/49), a diferencia del 71% del primer período ($p=0,023$). Igual porcentaje (45%) se observó en los diagnósticos realizados en contexto de *screening*. El 10% (5/49) fue por derivación de cardiólogo. A diferencia del primer período recibieron tratamiento el 65% (32/49) ($p=0,024$).

Discusión

En la población estudiada predominaron mujeres con una diferencia significativa respecto a los hombres de entre 31 y 45 años de edad. Esto puede deberse a que la mayoría de los diagnósticos fueron realizados en contexto de embarazo. Cabe mencionar que se trata de población joven, lo que implica que la infección por *T. cruzi* continua vigente en la actualidad y debería pesquisarse como tal que afecta a población económicamente activa.

La nacionalidad más frecuente fue argentina, seguida de la boliviana. Un alto porcentaje de pacientes que acuden a la atención en nuestro hospital pertenece a asentamientos extranjeros de bajos recursos, situados en la cercanía del mismo. Cabe destacar que Jannin *et al.* mencionan a Bolivia como el país con la mayor prevalencia de infecciones en humanos (25).

El nivel educativo fue bajo, si bien no se contó con ese dato en un tercio de la población. Esto coincide con la OPS/OMS y otras autoridades de salud pública que reconocen a la enfermedad de Chagas como una enfermedad tropical desatendida que principalmente afecta a poblaciones de bajos recursos (3, 25). Es relevante mencionar que al tratarse de un hospital público polivalente de tercer nivel la población que asiste es variada, pero predomina aquella de bajos recursos con nivel educativo bajo.

La presentación clínica más frecuente fue Chagas crónico sin patología aparente; como sucede en la mayoría de los infectados, el porcentaje de afección orgánica fue menor al descripto en la bibliografía, tal vez debido a que la población estudiada fue predominantemente joven (26, 27).

Un bajo número de pacientes recibió tratamiento, a pesar que la mayoría tenía criterio de recibirlo. Es sabida la escasa tolerancia al mismo en adultos (19, 22) y la dificultad en la adherencia cuando se trata de una infección silente al momento de la indicación (11).

Por otro lado, la situación puntual de gran parte de la población estudiada (embarazo) lo hizo más dificultoso, ya que no se logró el contacto con muchas de ellas una vez que finalizaron la lactancia, momento ideal para iniciar el tratamiento.

Cuando se analizan los resultados en función del período de tiempo se observa que en el primero (2013-2018) la población predominante fue de sexo femenino y el diagnóstico se realizó principalmente en contexto de embarazo con bajo porcentaje de pacientes que adquirieron tratamiento.

En el período 2019-2023 se diagnosticaron más hombres y el contexto en el cual se realizó el diagnóstico fue en igual porcentaje para embarazo y *screening* general. Se puede observar también un mayor porcentaje en tratamientos otorgados, que supera incluso ampliamente el porcentaje de los pacientes tratados en todo el período de estudio.

Si bien la cantidad de diagnósticos en ambos períodos fue similar, se puede describir una mayor llegada a población general en los últimos años en comparación al primer período donde predominó la población gestante. Esto podría deberse a la creación del consultorio para atención de Chagas y a la difusión de la misma, que entre otras cosas alentó a los colegas de diferentes especialidades a solicitar serologías a la población general y una mayor concientización de la disponibilidad de un tratamiento efectivo.

Es necesario destacar la importancia de concientizar a los pacientes y colegas sobre adherir a la consulta para recibir un tratamiento oportuno, así como también para un seguimiento clínico, y en caso de detectarse alteraciones cardiovasculares tempranamente, poder realizar los abordajes que preserven la calidad de vida.

Reconocimientos

Prof. Dra. Paula Budini

Referencias

- Jansen AM, das Chagas Xavier SC, Rodrigues Roque AL. *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):502. [En línea] [Consultado: Diciembre 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3067-2>
- Organización Panamericana de Salud / Organización Mundial de Salud. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. [En línea] [Consultado: Diciembre 2023] ISBN: 978-92-75-32043-3 Washington, DC 2018.
- Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Rev Panam Salud Pública*. 2020;44:e28. [En línea] [Consultado: Diciembre 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.28>
- Coura JR, Viñas PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*. 2010;465 (7301): S6-7. [En línea] [Consultado: Diciembre 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature09221>.
- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Curso sobre enfermedades vectoriales para agentes comunitarios en ambiente y salud. Módulo V: Chagas. Bs As. 2009
- Organización Panamericana de Salud/ Organización Mundial de la Salud. Guía metodológica para evaluaciones externas de la interrupción de la transmisión y la eliminación de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública. [En línea] [Consultado: Enero 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275327494>. Washintong, DC 2023.
- Pinto Dias, João Carlos. Tendencias sociales de la enfermedad de Chagas para las próximas décadas. *Salud colectiva*, Buenos Aires, 8 (Supl 1): S39-S48, Noviembre, 2012.
- Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, Altcheh J. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110:507-9. 15.
- Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2014;121:22-33.
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborns, Siblings and Pregnant Women. *PLOS Negl Trop Dis* 2011; 5 (10): e 1250.
- Pan American Health Organization/World Health Organization Fact sheet on neglected infectious diseases: Chagas. Washington, DC: PAHO/WHO; 2016.
- Alejandro G. Schijman et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLOS Neglected tropical diseases* vol 5, issue 1, e931, January 2011. [En línea] [Consultado: Junio 2023. Disponible en: www.plosntds.org]
- Juan Carlos Ramirez et al. Analytical validation of quantitative Real-Time PCR methods for quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *The Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 17, No. 5, Septiembre 2015. [En línea] [Consultado: Octubre 2023. Disponible en: [10.1016/j.jmoldx.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.04.010).]
- Pau-Bosch N, Fernandez M, Sulleiro E, Villar J, Molina J, Correa Oliveira R et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomized, double-blind, phase 2b trial. *The Lancet* vol 2, issue 4, p 386-394, Enero 2024. [En línea] [Consultado: Enero 2024. Disponible en: [10.1016/S1473-3099\(23\)00629-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00629-1)
- Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de Chagas en las Américas: una revisión de la situación actual de salud pública y su visión para el futuro. Informe: Conclusiones y recomendaciones. [En línea] [Consultado: Enero 2024] Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.hp?option=com_docman&view=download&category_slug=informes-tecnicos6200&alias=45142-enfermedad-chagas-america-una-revision-situacion-actual-salud-publica-su-vision-futuro-informe-conclusiones-recomendaciones-2018-142&Itemid=270&lang=es. Washington, D. C.: OPS; 3 y 4 de mayo 2018
- Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas: Principios y prácticas*. 8 Edición. Elsevier. Vol 2. 3286. 2018 11
- Chatelain E Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? *Comput Struct Biotechnol J*. 2017; Dec14: 98–103. [En línea] [Consultado: Diciembre 2023] doi: [10.1016/j.csbj.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.12.002)

18. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Enfermedades infecciosas Chagas. Atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. Guía para el equipo de salud. Bs As. 3 Edición. 2018
19. Sánchez Negrette O, Sánchez Valdez FS, Lacunza CD, García Bustos MF, Uncos AD, Basombrío MA. Serological evaluation of specific-antibody levels in patients treated for chronic Chagas'disease. *Clin Vaccine Immunol (CVI)* 2008; 2: 297-302
20. Navarro M, Norman FF, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Short Report: Benznidazole shortage makes Chagas Disease a neglected tropical disease in developed countries: Data from Spain. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87 (3): 489-90
21. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrembach AL, y col. Efectos beneficiosos del benznidazol en la enfermedad de Chagas: estudio de cohorte NIH SaMi-trop. [En línea] *PLoS Neglected Tropical Diseases*. [En línea] [Consultado: mayo 2019] Disponible en URL <http://www.ClinicalTrials.gov>: NCT 02646943. Diciembre 2018.
22. Viotti R, Vigliano C, Lococco, Alvarez M, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 7 (2), 157- 163. 2009 doi: 10.1586/14787210.7.2.157
23. Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDI): What is Chagas disease? <https://www.dndi.org/diseases-projects/chagas>
24. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(9): e30.
25. Dias J C P, Coura Jr. globalization and Chagas Disease. En: Delic Z, editor. globalization and responsibility. rijeka: Intech; 2012. p. 153-166.
26. Dias J C The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989; 22: 147-156. doi: 10.1590/s0037-86821989000300007
27. Sanmartino M et al. Hablamos de chagas: aportes para (re)pensar la problemática con una mirada integral. CONICET 2015

Chagas disease: prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in patients of a general hospital

Chagas disease affects more than 7 million people worldwide, the majority in Latin America. In Argentina it is estimated that there are 2 million infected. Objectives: Determine the prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in patients treated in an adult infectious disease service and characterize said population. Population: patients followed with a diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection, made by serology, considering infection in those with at least 2 of 3 positive techniques (HAI/ELISA/IFI) from the same sample. Data were obtained retrospectively from 90 medical records. Results: The prevalence of infection was 3%, of which 50% were Argentine. 85.5% were women in the age range between 31-45 years. The educational level was low. The diagnosis was made in the context of pregnancy in 53%. Chronic Chagas clinical presentation without obvious pathology predominated (62%). 94.5% with treatment criteria, 39% received it. Conclusions: The prevalence is similar to that published by other authors. Argentine nationality predominated in women of child-bearing age diagnosed in the context of pregnancy. A large percentage was in the clinical phase without target organ injury, something predictable given the epidemiological characteristics of the group. Almost all of them were eligible for treatment, although less than half received it. This may be due to the difficulty in following up after diagnosis. We emphasize the importance of raising patients' awareness about adhering to the consultation with the possibility of cure with timely treatment.

Keywords: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi* infection



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

Análisis retrospectivo sobre la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2

Micaela Sandoval Guggia¹ , Alan Altamirano²⁻³⁻⁴⁻⁵  y Jimena Martinel Lamas⁶⁻⁷⁻⁸ .

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 puede generar síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. El único tratamiento que demostró disminuir la mortalidad es la dexametasona. El tocilizumab es prometedor al inhibir la IL-6. La ausencia de evidencia local sobre su eficacia motivó este estudio retrospectivo, analítico y observacional, realizado desde 1/6/21 al 28/2/23 y que tiene como objetivos analizar mortalidad, requerimiento de oxígeno, días de internación y complicaciones de pacientes internados con COVID-19 grave que recibieron tocilizumab respecto a un grupo control que recibió cuidados estándar. Se incluyeron 27 pacientes que recibieron tocilizumab y 69 en el grupo control. El promedio de días de enfermedad al recibir tocilizumab fue de 11,96. Encontramos una tendencia no estadísticamente significativa de menor mortalidad (29 vs. 14,8% $p=0,19$), días de internación en UTI (13 vs. 19 $p=0,6$), requerimiento de oxígeno a alto flujo (22 vs. 45 $p=0,11$), asistencia mecánica respiratoria (5 vs. 21 $p=0,23$), complicaciones infecciosas (18,5 vs. 27,5% $p=0,35$) y no infecciosas (11 vs. 21,7% $p=0,23$) en el grupo que recibió tocilizumab con tendencia al aumento de PAFI y disminución de proteína C reactiva a las 48 horas de su infusión. El uso de tocilizumab podría asociarse a menor mortalidad, días de internación en UTI, necesidad de ARM y de complicaciones durante la internación, en pacientes grave, lo que impresiona estar en relación con una mejoría del estado hiperinflamatorio. Debido a que es un estudio unicéntrico y con bajo número de pacientes, debería ampliarse para obtener mayor evidencia de dicho efecto.

Palabras clave: Tocilizumab, neumonía grave, SARS-CoV-2.

¹ Servicio de Medicina Hospitalaria, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

² Servicio de Guardia Externa, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁴ Especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁵ Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁶ Servicio de Medicina Hospitalaria, Hospital Privado de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁷ Carrera de Posgrado de Medicina Interna, Grupo Gamma-Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁸ Comité de la Especialidad de Medicina Interna del Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

Micaela Sandoval Guggia micasg_16@hotmail.com

Recibido: 1/11/23 **Aceptado:** 27/6/24

Introducción

En 2020, el mundo se enfrentó a una nueva pandemia causada por el virus SARS-CoV-2.

En diciembre de 2019, aparecieron los primeros casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China (1). Días después, esta enfermedad se extendió en diversos países; el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una pandemia, con una mortalidad global del 3-6% (2).

El período de incubación en promedio es de cinco días; iniciándose con síntomas leves (3). La enfermedad grave suele comenzar aproximadamente una a dos semanas posteriores, cumpliendo con los criterios de Berlín para el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar, que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos (4), presentando una rápida progresión. Los pacientes con COVID-19 grave, además, pueden presentar lesiones cardíacas, renales y hepáticas agudas, arritmias, rhabdomiólisis, coagulopatía y shock (5), las cuales están asociadas a la llamada "tormenta de citocinas" caracterizada por fiebre, niveles elevados de interleucina-6, interleucina-1b, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- γ , proteína C reactiva (PCR), dímero D y ferritina, linfopenia, hipoalbuminemia y trombocitopenia (6-7).

Los cuadros graves son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y con patologías crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, hepatopatía crónica, cáncer activo, inmunosupresión y pacientes con HIV (8-9).

Los únicos tratamientos que demostraron disminuir la mortalidad de pacientes internados con requerimientos de oxígeno son la dexametasona (10), los inhibidores del interleucina-6 y los inhibidores de Janus quinasa (JAK). La búsqueda acelerada de fármacos capaces de evitar la progresión a enfermedad grave y disminuir la morbimortalidad ha sido un desafío sanitario y socioeconómico importante, investigándose casi 200 opciones terapéuticas y 1700 ensayos clínicos, con resultados controvertidos y cambiantes. Entre los fármacos utilizados se puede mencionar: antivirales como el remdesivir, que demostró una disminución en el tiempo de la sintomatología y pro-

gresión a formas graves en algunos trabajos (11-12-13), y antirretrovirales como lopinavir/ritonavir e inmunomoduladores como hidroxiclороquina (14), que al inicio de la pandemia fueron utilizados de forma compasiva para cuadros graves, quedando posteriormente en desuso por no demostrar beneficios en cuanto a morbimortalidad.

A partir de esto, el tocilizumab, como fármaco inmunomodulador, es una propuesta prometedora al inhibir la interleucina-6, clave en la tormenta de citocinas en pacientes graves, planteando su uso como beneficioso.

La Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y en nuestro país la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizan el uso del mismo para diversas enfermedades, entre ellas la artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis idiopática juvenil de múltiples articulaciones. En 2018 se amplió su indicación para pacientes con afección grave secundaria al síndrome de liberación de citocinas (15).

Dada su potencial utilidad en pacientes con COVID-19 grave, se han realizado múltiples ensayos clínicos a lo largo de la pandemia, con resultados diversos. Entre ellos se puede mencionar el estudio BACC trial (16), que incluyó 243 pacientes, de los cuales 161 recibieron tocilizumab, y no se encontró eficacia para prevenir necesidad de asistencia mecánica respiratoria (ARM) o mortalidad. EMPACTA (17) fue otro estudio que incluyó 389 pacientes, de los cuales 249 recibieron tocilizumab asociado a tratamiento estándar. El tocilizumab disminuyó la probabilidad de progresión a ARM o muerte. La tasa de efectos adversos fue similar al grupo control. Posteriormente, el ensayo COVACTA (18) incluyó 438 pacientes con COVID-19 grave, de los cuales 294 recibieron una dosis de tocilizumab 8mg/kg asociado a tratamiento estándar, y no se encontraron diferencias significativas del estado clínico en comparación con el grupo placebo. Hubo una tendencia a disminuir el tiempo hasta el alta (ocho días menos), necesidad de ARM y reducir la estadía en unidad de terapia intensiva (UTI) hasta seis días menos. El estudio REMAP-CAP (19) incluyó 895 pacientes, a los cuales se indicó tocilizumab en las primeras 24 horas de ingreso a UTI, evidenciando un tiempo más corto hasta la mejoría clínica y menor mortalidad. No se encontró aumento de la incidencia de efectos adversos. Por último, el ensayo RECOVERY (20) incluyó 4116 pacientes, de los cuales 2022 recibieron tocilizumab además del tratamiento estándar habitual. Los resultados de este ensayo mostraron

que el tocilizumab fue un tratamiento efectivo para los pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipoxemia y evidencia de inflamación con PCR ≥ 75 mg/L, mejorando la supervivencia y las posibilidades de alta hospitalaria a los 28 días y reduciendo las posibilidades de requerir ARM y terapia renal sustitutiva.

A pesar de ser trabajos con cohortes pequeñas, metodológicamente heterogéneos y con resultados en cierto punto discrepantes, la evidencia de disminución de progresión de enfermedad con requerimiento de soporte vital y de la mortalidad ha determinado su inclusión como opción terapéutica en diversas guías de práctica clínica con diferentes grados de fortaleza de recomendación, como lo la de la Infectious Diseases Society of América (IDSA) (21), las Guías Australianas (22), las del Ministerio de Salud de Chile (23), las Guías de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/PAHO) (24) para los cuidados de paciente críticos de las Américas y la de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) (15).

En la Argentina, y por ende en Rosario, no se han encontrado estudios que evalúen su efectividad, por lo que las recomendaciones a nivel nacional se basan en trabajos internacionales. La necesidad de generar evidencia científica motivó a evaluar la eficacia del uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19 grave en el Hospital Privado de Rosario, siendo un proyecto inédito a nivel local, ya que para avalar el uso del tocilizumab se requirió una rápida investigación. Los resultados publicados servirán como fundamento científico para el uso de tocilizumab en nuestra población y permitirán extender el estudio al resto, mejorando la calidad de evidencia.

Por lo tanto, se plantea analizar la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que recibieron tocilizumab respecto a un grupo control que recibió cuidados estándar; describir las características clínico-epidemiológicas de ambos grupos; analizar si existen diferencias en cuanto a días totales de internación, días de internación en cuidados críticos, días con requerimiento de oxígeno, diferencias de requerimiento de soporte ventilatorio; evaluar la presencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas y realizar un análisis de subgrupos según administración temprana o tardía de tocilizumab (administración antes o después de 14 días de inicio de síntomas).

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, realizado durante el período del 1 de junio de 2021 al 28 febrero de 2022 en la sala de internación de clínica médica del Hospital Privado de Rosario, efector privado de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe.

Población

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, internados en sala general por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Rosario por neumonía grave por SARS-CoV-2.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 96 pacientes.

Forma de selección

Criterios de inclusión:

Según el protocolo institucional para implementación de tocilizumab, el mismo comenzó a regir mientras transcurría la pandemia y avanzaban los estudios experimentales, ofreciéndose a:

1. Pacientes hospitalizados con diagnóstico por test de COVID-19 a partir del séptimo día de síntomas.
2. Neumonía severa/crítica: requerimiento de O_2 por cánula/máscara $>$ o igual 5L/min para alcanzar una SatHB $>$ a 94%, o ingreso a ARM en la últimas 24 horas.
3. Sospecha de estado hiperinflamatorio (progresión del COVID-19) sugerido por uno o más de los siguientes criterios:
 - Empeoramiento de la hipoxia de ingreso (SatHB $<$ 92% en aire ambiente o requerimiento de O_2) últimas 24 horas.

- PCR > de 100 mg/L o tasa de variación de PCR > 50 % en los últimos tres días.
- No hay límite de edad ni tiempo máximo en la evolución de los síntomas para su administración.
- Se requiere proteína C reactiva (PCR) y hepatograma previo a su administración (al ingreso) y PCR a las 48 horas.

Criterios de exclusión:

1. Mujeres embarazadas.
2. Historia clínicas incompletas.
3. Mortalidad temprana inminente e inevitable al ingreso hospitalario o dentro de las 24 horas posteriores a su implementación.
4. Pacientes que hayan realizado otro tipo de tratamiento alternativo, como plasma de convaleciente, ibuprofeno inhalado, antivirales.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que fueron derivados a otro centro de atención y/o pérdida de contacto.

Grupo tocilizumab:

La dosis de tocilizumab es 8mg/kg/día (dosis máxima 800mg). Presentación: frasco ampolla 400 mg.

Las contraindicaciones para recibir tocilizumab son: transaminasas elevadas ($\times 5$), FG < 30ml/min, neutropenia, infecciones asociadas (contraindicación absoluta) y uso concomitante de inmunosupresores con mecanismo similar de acción.

Grupo control:

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, internados en sala general por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Privado de Rosario por neumonía bilateral por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, con enfermedad grave desde el comienzo de la pandemia, que realizaron tratamiento estándar (implementación de esteroides sistémicos: dexametasona 8 mg/día durante diez días, oxigenoterapia y profilaxis antitrombótica con heparina de

bajo peso molecular) sin administración de tocilizumab, ya que el mismo comenzó a utilizarse meses posterior al inicio de la pandemia o por negativa del paciente y/o familiar a cargo.

Procedimientos para la recolección de la información

El Hospital Privado de Rosario es un efector de tercer nivel de complejidad, centro de derivación del centro-sur de Santa Fe con gran flujo de pacientes. Cuenta con un área de internación/UTI equipada y destinada a pacientes con COVID-19. Posee un sistema de historia clínica digitalizada que permite la admisión y seguimiento de los pacientes internados, minimizando la pérdida de datos. Por otra parte, el Servicio de Infectología desarrolló un protocolo de implementación de tocilizumab, que junto con el trabajo en equipo con el Servicio de Medicina Hospitalaria permitió seleccionar a los pacientes que cumplían dichos criterios para su administración.

Estos pacientes con neumonía grave por COVID-19, confirmados por test de PCR, fueron internados según los criterios score de gravedad:

Criterios de gravedad ATS/IDSA:

A) Uno de dos mayores:

- Necesidad de ARM invasiva.
- Shock séptico (vasopresores).

B) O tres o más menores:

- Taquipnea ≥ 30 /min.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$.
- Confusión/desorientación.
- Infiltrados multilobares.
- Urea > 42 mg/100 ml.
- Leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$).
- Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$).

- Temperatura <36 °C.
- Hipotensión requiriendo hidratación agresiva.

Escala CURB- 65:

- C: compromiso de conciencia: 1 punto.
- U: uremia, mayor a 42 mg/dl: 1 punto.
- R: frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minuto: 1 punto.
- B: presión arterial: presión arterial sistémica < 90 mmHg: 1 punto. Presión arterial diastólica < 60 mmHg 1 punto.
- 65: Edad > 65 años: 1 punto.

Al ingreso se realizó radiografía de tórax frente y perfil o tomografía computarizada de tórax con porcentaje de compromiso pulmonar, en caso de que fuera posible su traslado y laboratorio que incluía:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación (VSG).
- Hepatograma.
- Urea y creatinina.
- Ferritina.
- Ionograma.
- Glucosa.
- Según la disponibilidad: dímero D, CPK, ferritina, LDH, proteína C reactiva, tiempo de protrombina, gases en sangre en pacientes con saturación $O_2 \leq 95\%$.
- Hemocultivo en caso de neumonía grave o sospecha de colonización previa por bacterias resistentes.

Luego de los estudios iniciales y estabilidad del paciente, se evaluó cada caso en conjunto con el Servicio de Infectología para seleccionar los pacientes candidatos a la realización del tratamiento.

Procedimientos para la interpretación de la información

Los datos se analizaron utilizando el SPSS - PASW Statistics para Windows versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar si corresponden a una distribución normal o no. Las variables que siguieron una distribución normal se expresaron como media \pm desvío estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables que no presentaron una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La asociación entre las variables cuantitativas se estudiaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del test de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable. Las variables continuas se compararon por medio del Test-t Student's o a través de test no paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente.

El riesgo se estimó utilizando la medida de *odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

El valor de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

Resultados y análisis

Análisis descriptivo

Desde el 1 de junio de 2021 al 28 febrero de 2022 se seleccionaron 177 pacientes. 149 para el grupo control, de los cuales se descartaron 80 por ser casos leves con bajo o nulo requerimiento de oxígeno durante la internación, dos realizaron plasma de convaleciente, siendo 69 los

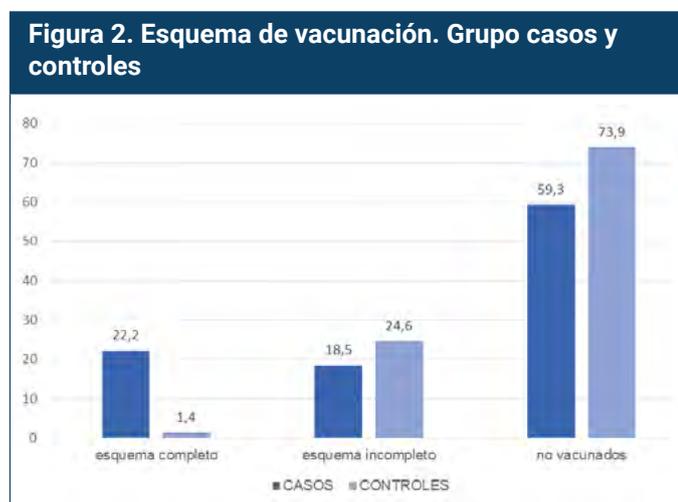
que se incluyeron en dicho grupo. Para el grupo casos se seleccionaron 28 pacientes, de los cuales uno fue descartado por rechazar el tratamiento. El total de pacientes incluidos fue de 96.

El grupo casos presentó una media de edad de 53,5 años, \pm DE 13,3 años, con un predominio de varones del 85,2%.

El 74,1% tenía comorbilidades; dentro de las más frecuentes se encontró: obesidad 52%, hipertensión arterial 33%, diabetes mellitus 11%, otras patologías (reumatológicas) 11% e inmunosupresión (oncológicas, oncohematológicas) 3,7%, mientras que ninguno presentó insuficiencia renal crónica (Figura 1). Dentro de los hábitos tóxicos, los más relevantes fueron tabaquismo 77% y etilismo 22% (Tabla 1).



En el esquema de vacunación de dicho grupo predominaron los no vacunados, con un 59,3%, vacunación completa en el 22,2% e incompleta el 18,5 (Figura 2).



La media de compromiso pulmonar por tomografía computada al ingreso fue de 47,5%, \pm DE 18,3 y la media de PAFI al ingreso de 166, \pm DE 120.

El promedio de días de enfermedad al recibir tocilizumab fue de 11,96 días, con una media de días de evolución de enfermedad al ingreso de 9,85.

El grupo control presentó una media de edad de 56 años, \pm DE13. El 72,5% fueron varones; del total, el 78% presentó comorbilidades, siendo las más prevalentes: obesidad 42%, hipertensión arterial 37,7%, otras patologías 37,7%, diabetes mellitus 17,4%, inmunosupresión 7,2% e insuficiencia renal crónica 3% (Figura 1). Los hábitos tóxicos frecuentes fueron 84% tabaquismo y 16% etilismo.

En cuanto a la inmunidad, el 73,9% no se encontraba vacunado, el 24,6% presentó vacunación incompleta y solo el 1,4% esquema completo (Figura 2).

La media de compromiso pulmonar por tomografía computada al ingreso fue de 48,6%, \pm DE 20, con una media de PAFI al ingreso de 146, \pm DE 83.

La mayoría presentó como síntomas más frecuentes a su ingreso: disnea, tos y fiebre asociado a hipoxemia y reactantes de inflamación elevados por laboratorio, que no evidenció diferencias significativas de valores entre ambos grupos, con una $p=0,2$ para VES, $p=0,5$ para PCR, $p=0,6$ Ferritina y $p=0,5$ Dímero D.

Posteriormente se realizó la comparación entre estas diversas variables entre ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre edad $p=0,38$, sexo $p=0,18$, compromiso pulmonar por tomografía al ingreso $p=0,94$ y PAFI al ingreso $p=0,75$. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la vacunación entre ambos grupos, con una $p=0,002$, predominando los no vacunados en el grupo control.

TABLA 1. Características epidemiológicas poblacionales

	CASOS	CONTROL	TOTAL	p
PACIENTES	27	69	96	
MEDIA DE EDAD	53,3	56		0,38
HOMBRES	23 (85,2%)	50 (72,5%)		0,18
COMORBILIDADES	20 (74,1%)	54 (78%)		
OBESIDAD	14 (52%)	29 (42%)		
HIPERTENSION ARTERIAL	9 (33%)	26 (37,7%)		
DIABETES MELLITUS	33 (11%)	12 (17,4%)		
OTRAS PATOLOGIAS	3 (11%)	26 (37,7%)		
INMUNOSUPRESION	1 (3,7%)	5 (7,2%)		
TABAQUISMO	21 (77%)	58 (84%)		
ETILISMO	6 (22%)	11 (16%)		
VACUNACION COMPLETA	6 (22%)	1 (1,4%)		
VACUNACION INCOMPLETA	5 (18,5%)	17 (24,6%)		
NO VACUNADOS	16 (59,3%)	50 (73,9%)		
MEDIA DE COMPROMISO PULMONAR POR TAC AL INGRESO	47,5%	48,6%		0,94
MEDIA DE PCR AL INGRESO	105	102		0,5
MEDIA DE VES AL INGRESO	69	62		0,2
MEDIA DE FERRITINA AL INGRESO	1464	1432		0,6
MEDIA DE DIMERO D AL INGRESO	0,7	1,3		0,5

Análisis inferencial

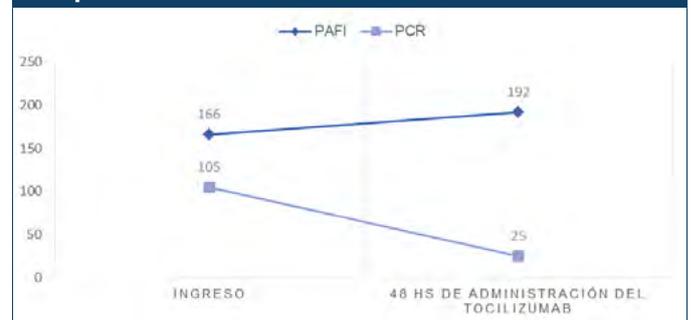
Mortalidad entre ambos grupos

Se realizó un análisis de mortalidad entre el grupo casos con cuatro muertes vs. el grupo control con 20, no encontrando una diferencia significativa con una $p=0,19$ (Tabla 1). Sin embargo, se pudo observar una tendencia de mayor mortalidad en el grupo control, con un 29%, en comparación al grupo casos que presentó un 14,8%.

Se efectuó un análisis de la evolución de parámetros de inflamación y PAFI al ingreso y a las 48 horas de la administración del tocilizumab en el grupo casos.

Al ingreso presentaron una media de PAFI de 166, \pm DE 120, a las 48 horas una media de PAFI de 192, \pm DE 143. La media de PCR al ingreso fue de 105 mg/L, \pm DE 58 y a las 48 horas una media de PCR de 25 mg/L, \pm DE 24, observando una tendencia de aumento de la PAFI y disminución de la PCR, mejorando el estado hiperinflamatorio (Figura 3).

Figura 3. Valor promedio de PAFI y PCR al ingreso y a las 48 horas de la administración de tocilizumab. Grupo casos



Comparación de evolución

Se realizó la comparación de días totales de internación entre ambos grupos, con una mediana de 11 días para el grupo casos (RIC 8 a 16) y de 12 (RIC 8 a 20,5) para el grupo control.

Cuando se compararon ambos valores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con una $p=0,55$.

La mediana de días totales con requerimiento de oxígeno fue de 10 (RIC 6 a 15) para el grupo casos y de 11 (RIC 6 a 20,5) para el grupo control. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una $p=0,71$.

En cuanto a la mediana de días totales de internación en UTI, esta fue de 13 (RIC 9,50 a 35,5) para el grupo casos y de 19 (RIC 13 a 26) para el grupo control. Se pudo observar una tendencia no estadísticamente significativa de mayor cantidad de días de internación en terapia intensiva del grupo control en comparación al grupo casos, con una $p=0,60$ (Tabla 1).

Comparación de requerimiento de oxígeno

Se analizó el requerimiento de alto flujo de oxígeno durante la internación entre ambos, 22 pacientes para grupo casos y 45 para grupo control y se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de alto flujo del grupo casos 81,5% vs. 65,2 % para los controles, con una $p=0,11$.

El requerimiento de alto flujo/AMR fue observado en todos los pacientes del grupo casos (100%) y en 66 del grupo control (95,7%), con un total de 93 pacientes, sin diferencias significativas entre ambos, con una $p=0,55$.

En cuanto a la necesidad de AMR, lo requirieron cinco pacientes del grupo casos y 21 del grupo control. Cuando se compararon ambos valores se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de AMR para el grupo control (30%) en comparación del grupo casos (18%), con una $p=0,23$ (Tabla 1).

Además, en los días totales de requerimiento de AMR se obtuvo una mediana de 13 (RIC 7 a 31,5) para el grupo casos y de 20 (RIC 11,5 a 25) para el grupo control, observando una mayor cantidad de días vinculados al mismo.

Comparación de complicaciones entre ambos grupos

Se analizaron las diferentes complicaciones que presentaron los pacientes durante la internación. Dentro de las infecciosas se incluyeron: la presencia de infecciones intrahospitalarias confirmadas por cultivos positivos, clínica o laboratorio sugestivo, que fueron observados en cinco pacientes del grupo casos y 19 del grupo control. Se pudo observar una tendencia no estadísticamente

significativa del grupo control, con un 27,5% de infecciones vs. un 18,5% para el grupo casos, con una $p=0,35$ (Tabla 1).

Dentro de las complicaciones no infecciosas se incluyeron: eventos de tromboembolismo agudo (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar), isquemia arterial aguda, insuficiencia renal aguda e hipertransaminasemia (por tres veces el valor superior normal), que fueron hallados en tres pacientes del grupo casos y 15 en el grupo control. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa de mayores complicaciones no infecciosas para el grupo control de 21,7% vs. 11% para los casos, con una $p=0,23$ (Tabla 1).

Los pacientes que no presentaron complicaciones durante la internación fueron 54, 19 en el grupo casos (70,4%) y 35 en el grupo control (50,7%). Se observó una tendencia no estadísticamente significativa de menor complicaciones en el grupo casos que en el grupo control y un total de complicaciones del 29,6% en los casos vs. 49,3% en los controles, con una $p=0,80$ (Tabla 1).

Diferencia entre administración temprana vs. tardía de tocilizumab en el grupo casos

Realizamos una comparación en el grupo casos con respecto a la mortalidad y requerimiento de AMR en relación a la administración temprana vs. tardía del tocilizumab.

En cuanto a mortalidad, tres pacientes murieron con la administración temprana y una con su administración tardía, no encontrando diferencias estadísticamente significativas, $p=1,00$.

En cuanto al alto flujo, 17 pacientes lo requirieron en la administración temprana y cinco en la administración tardía; no se encontraron diferencias con una $p=1,00$.

El requerimiento de AMR fue para cuatro pacientes que recibieron tempranamente el tocilizumab y para una con la administración tardía; no se observaron diferencias significativas con una $p=1,00$.

Análisis inferencial entre pacientes vacunados y no vacunados

Se realizó un análisis entre ambos grupos, diferenciando a los pacientes en vacunados (vacunación completa/

incompleta) y los no vacunados para demostrar, principalmente, si esto influyó en las variables de mortalidad y AMR.

En el grupo casos el total de vacunados fue de 11 vs. 16 no vacunados, dos fallecidos estaban vacunados y dos no vacunados, no encontrando diferencias significativas entre ambos $p=1$.

El requerimiento de AMR fue para dos pacientes vacunados y tres no vacunados, no encontrando diferencias estadísticamente significativas con una $p=1$.

Respecto al grupo control: 18 pacientes eran vacunados y 51 no vacunados. Se pudo observar que los pacientes que requirieron AMR eran siete vacunados y 14 no vacunados. Se pudo advertir una tendencia no estadísticamente significativa de mayor requerimiento de AMR en los pacientes no vacunados, con una $p=0,36$.

De los 20 fallecidos en el grupo control, siete pacientes eran vacunados y 13 no vacunados. Se observó una diferencia no estadísticamente significativa de mayor mortalidad en los pacientes no vacunados, con una $p=0,28$.

Discusión

Como se desarrolló previamente, la pandemia por COVID-19 generó una tasa elevada de mortalidad e internación por cuadros graves, principalmente en un subgrupo de pacientes añosos y con múltiples comorbilidades.

Esto llevó a investigar que la “tormenta de citocina” era la responsable de la gravedad y mortalidad, implementando el tocilizumab como un fármaco antiinflamatorio para controlar dicha tormenta en estos pacientes con peor pronóstico.

En este sentido, nuestra población con COVID-19 grave incluida fue similar a la del resto de los trabajos: mayores de 50 años, predominación de hombres, con comorbilidades como obesidad, diabetes e hipertensión en la mayoría, y que a pesar de contar con el efecto protector de la vacunación (completa o incompleta) continuaron requiriendo internación y presentando cuadros severos ().

La diferencia observada en la inmunización entre ambos grupos, con pocos pacientes con vacunación completa y predominando los no vacunados en el grupo control, se

debe a que el periodo de recolección de pacientes comenzó previo al inicio de la campaña de vacunación nacional.

Aunque no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad con la administración de tocilizumab, sí observamos una reducción de la misma en un porcentaje menor, como en los estudios EMPACTA¹⁷, RECOVERY²⁰ y REMAPCAP¹⁹.

Tampoco pudimos demostrar una reducción estadísticamente significativa en los días de internación total con estadías más cortas, ni en los días totales de requerimiento de oxígeno, siendo iguales entre ambos grupos, como en los estudios EMPACTA¹⁷ y BACC¹⁶. Sin embargo, vimos un porcentaje de menor requerimiento de AMR, menores días vinculados al mismo y, por consiguiente, menores días en UTI, como en RECOVERY²⁰, EMPACTA¹⁷ y COVACTA¹⁸.

Observamos que los pacientes que recibieron tocilizumab presentaron una tendencia a menos complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas, pudiendo interpretarse que fueron asociadas al uso de tocilizumab, pero también pueden obedecer a manifestaciones asociadas a las características de base y que determinaron su peor evolución. Dichas observaciones difieren a las encontradas en los estudios COVACTA¹⁸ y REMARP CAP¹⁹, siendo novedoso, y lo relacionamos a menores días de internación en UTI y menores días vinculados a AMR, lo que reduce la tasa de instrumentación, complejización del paciente, menor exposición a gérmenes intrahospitales y por ende menor sobreinfección bacteriana.

Los tres pacientes que presentaron como complicaciones TEP no requirieron trombectomía, tratándose con anticoagulantes.

Solo cinco pacientes requirieron durante la evolución cuidados en unidades críticas. De estos, cuatro fallecieron por progresión de enfermedad, alejados de la infusión del fármaco.

Si bien en la mayoría de los ensayos la administración de tocilizumab no se hizo más allá de los diez días desde la fecha de inicio de los síntomas, en nuestro estudio la media es de casi 12 días, es decir, con mayor avance de la enfermedad respecto de los ensayos en los que se mostró beneficio. Aunque encontramos los mismos resultados clínicos en los pacientes que recibieron temprano y tardíamente el tocilizumab, como en el estudio COVACTA¹⁸,

teniendo en consideración que se trata de un recurso de baja disponibilidad y alto costo, las sugerencias de uso deberían estar alineadas con lo demostrado efectivo y seguro.

Por otro lado, si bien todos ingresaron con cuadros graves, con hipoxemia, alto requerimiento de oxígeno mayor a 5L/m e hiperinflamación por parámetros de laboratorio (PCR, ferritina), ninguno estaba vinculado AMR o internación en UTI al momento de la administración del tocilizumab, como en los estudios BACC¹⁶ y EMPACTA¹⁷.

En todos los casos fue administrado en sala general a razón de 8 mg/kg como única dosis, con monitoreo continuo, bien tolerado y sin observarse la presencia de efectos adversos graves relacionados con su administración (eventos hemorrágicos, hepáticos y cardíacos), en contraste a los estudios REMAP-CAP¹⁹, BACC¹⁶, RECOVERY²⁰ y COVACTA¹⁸.

Observamos una tendencia estadísticamente no significativa en relación a la clínica a las 48 horas, con un descenso en el requerimiento progresivo de oxígeno y de la PCR cuantitativa, que pudimos documentar bioquímicamente, así como la desaparición de la fiebre.

De esta manera podríamos decir que el tocilizumab mediante la disminución de la inflamación mejora la PAFI y con ello la tendencia de requerimiento de AMR, días en UTI, complicaciones y mortalidad, sin presentar mayores efectos adversos.

Nuestros resultados se suman a un cúmulo de evidencia que existe con relación al uso de tocilizumab.

Las fortalezas del trabajo radican en que se realizó en un centro de tercer nivel de atención que recibió un flujo de

pacientes con COVID-19 muy grande, donde se logró implementar un protocolo institucional de un fármaco que se encontraba en estudio, permitiéndonos recopilar datos importantes de la evolución clínica, de laboratorios en pacientes internados por neumonía grave por SARS-CoV-2 y a la vez conocer el perfil clínico de esta población en nuestro centro, mientras transcurría la pandemia con alta mortalidad en este grupo de pacientes críticos.

Las limitaciones y/o debilidades que presentó nuestro trabajo fueron:

- Estudio unicéntrico.
- El tamaño de muestra pequeña, ya que el uso del tocilizumab se implementó en medio de la pandemia, lo que no permitió incluir a todos los pacientes que se internaron por cuadros graves.
- El tipo de diseños observacionales del mismo no permitió distribuir confundidores conocidos y no conocidos.
- Permitted demostrar tendencias estadísticas pero no diferencias significativas.
- Durante el mismo no se dosó rutinariamente la IL-6, lo que no permitió confirmar la teoría de mayor inflamación a expensas de esta citoquina y su descenso posterior al empleo de tocilizumab.
- Tampoco se tipificó la cepa de COVID-19 en cada paciente, según circulación comunitaria en diferentes momentos de la pandemia, no pudiendo relacionarlo con el desenlace clínico.

Tabla 2. Resumen de resultados

	CASOS	CONTROL	TOTAL	p
FALLECIDOS	4 (14,8%)	20 (29%)	24	0,19
REQUERIMIENTO DE ARM	5 (18%)	21 (30%)	26	0,23
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	5 (18,5%)	19 (27,5%)	24	0,35
COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS	3 (11%)	15 (21,7%)	18	0,23
SIN COMPLICACIONES	19 (70%)	35 (50,7%)	54	0,8
CON COMPLICACIONES	8 (29,5%)	34 (49,2%)	42	
DIAS TOTALES EN UTI	13 (RIC 9,50 a 35,5)	19 (RIC 13 a 26)	32	0,6
DIAS TOTALES EN ARM	13 (RIC 7 a 31,5)	20 (RIC 11,5 a 25)	33	

Conclusión

En nuestro estudio retrospectivo se observó que en el grupo de pacientes graves que recibió tocilizumab hubo una tendencia a menor mortalidad, menor días de internación en UTI, de necesidad de ARM y de presencia de complicaciones durante la internación, en relación con una mejoría del estado inflamación y oxemia, como lo demuestra la evolución bioquímica posterior a su administración.

Reconocimiento

Al Servicio de Medicina Hospitalaria e Infectología del Hospital Privado de Rosario por brindar el acceso y utilización de las historias clínicas de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Rajesh T, Gandhi M.D, John B, et al. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1757-1766.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. 2020; 324(8):782-793.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582
4. David A, Berlín MD, Roy M, et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2451-2460.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506.
6. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1; 368(6490):473-474.
7. David C, Fajgenbaum M.D, Carl H, et al. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020; 383:2255-2273
8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1; 180(7):934-943.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-1062.
10. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
11. Robert L, Gottlieb MD, Ph. D, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386:305-315.
12. Jason D, Goldman MD, MPH, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1827-1837.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5; 383(19):1813-1826.
14. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030-2040.
15. "Di Libero, Osuna, Gañete. Revisión sobre la eficacia terapéutica del Tocilizumab en COVID-19. Mayo 2021. En <https://sadi.org.ar/publicaciones/item/1423-revision-sobre-la-eficacia-terapeutica-del-tocilizumab-en-covid-19>
16. Stone JH, Matthew J, Naomi J, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
17. Salama C, Han J, Ph.D, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30.
18. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503-1516.
19. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491-502.
20. Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; May 1; 397(10285):1637-1645.
21. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9(5):511-521.
22. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020.
23. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed: May 19, 2021.
25. Scruzzi GF, Aballay LR, Carreño P, Díaz Rousseau GA, Franchini CG, Cecchetto E, et al. Vacunación contra SARS-CoV-2 y su relación con enfermedad y muerte por COVID-19 en Argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2022;46:e39. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.39>.

Efficacy of the use of tocilizumab in severe COVID-19

SARS-CoV-2 infection can lead to adult acute respiratory distress syndrome. The only treatment that has been shown to reduce mortality is dexamethasone. Tocilizumab shows promise in inhibiting IL-6. The absence of local evidence on its efficacy motivated this retrospective, analytical and observational study, from 6/1/21 to 2/28/23, which aims to analyze mortality, oxygen requirement, days of hospitalization and complications of hospitalized patients with COVID19. patients who received tocilizumab compared to a control group who received standard care. Twenty-seven patients who received tocilizumab and 69 in the control group were included. The average number of sick days when receiving tocilizumab was 11.96. We found a non-statistically significant trend of lower mortality (29 vs 14.8% $p=0.19$), days of ICU hospitalization (13 vs 19 $p=0.6$), high-flow oxygen requirement (22 vs 45 $p=0.11$), respiratory mechanical assistance (5 vs 21 $p=0.23$), infectious complications (18.5 vs 27.5% $p=0.35$) and non-infectious (11 vs 21.7% $p=0.23$), in the group that received tocilizumab with a tendency to increase PAFI and decrease C-reactive protein 48 hours after its infusion. The use of tocilizumab could be associated with lower mortality, days spent in the ICU, need for MRA, and complications during hospitalization, in seriously ill patients, which seems to be related to an improvement in the hyperinflammatory state. Since it is a single-center study with a low number of patients, it should be expanded to obtain more evidence of this effect.

Keywords: Tocilizumab, Severe pneumonia, SARS-Cov-2.



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

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

COMUNICACIÓN BREVE

Complicaciones neurológicas asociadas a fiebre chikungunya en pacientes adultos. Experiencia multicéntrica en periodo de epidemia

Desirée Almiron¹ , Gonzalo Aranda², Luis Báez², Gustavo Benítez¹ , Cynthia Caballero³ , Miguel Cardozo¹ , Ariel Fretes⁴, Martha Sady Galeano² , Belén Gaona¹, Amílcar García⁵, Leticia Gómez⁶ , Oscar Gómez⁷, Amanda Guerrero⁴ , Anwar Miranda⁸ , Gerardo Müller², Williams Ortiz⁷ , Fátima Ovando² , Melisa Ramírez⁸ , Julio Rolón⁶ , Liz Rondelli⁵, Joaquín Villalba¹  y Gustavo Villar⁹ .

RESUMEN

Introducción: La fiebre chikungunya es una infección causada por el virus chikungunya (CHIKV), ocasionando una enfermedad con un espectro que varía desde asintomática hasta presentaciones con compromisos graves. El presente trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas y laboratoriales de pacientes con CHIKV y las complicaciones neurológicas asociadas, de noviembre a abril de 2023, con el fin de conocer el espectro de enfermedades asociadas con el sistema nervioso y su progresión.

Metodología: Estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo, analítico, en pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Infección por CHIKV, con compromiso neurológico asociado. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentuales; y las cuantitativas como media y desvío estándar.

Resultados: 87 pacientes; 57 sexo masculino (65%), media de 62 años. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes: 42 (48,28%) encefalitis, 20 (22,99%) convulsiones febriles, 13 (14,94%) síndrome Guillain Barre, 12 (13,79%) meningoencefalitis, 6 (6,90%) mielitis, 3 (3,45%) alteración de pares craneales, y 1 paciente ADEM. 40 pacientes (46%) requirieron ingreso a UTI. La mortalidad global se estimó en un 32% (28/87).

Discusión: La presentación de complicaciones neurológicas fue observada principalmente en pacientes del sexo masculino, mayores de 60 años, siendo la encefalitis la manifestación más frecuente. Comparando los grupos de fallecidos y los no fallecidos, no se encontró relación significativa entre los factores de riesgo ni en las caracte-

¹ Departamento de Infectología Clínica, Instituto de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay.

² Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay.

³ Hospital Loma Plata, Universidad Evangélica del Paraguay, Asunción, Paraguay.

⁴ Sanatorio Británico, Asunción, Paraguay.

⁵ Sanatorio San Sebastián, Fernando de la Mora, Paraguay.

⁶ Bloque Modular, Hospital Nacional de Itaugua, Itaugua, Paraguay.

⁷ Servicio de Terapia Intensiva, Hospital de Especialidades Quirúrgicas Ingavi, Instituto de Previsión Social, FDM, Paraguay.

⁸ Unidad de Emergencias Médicas Adultos, Hospital Central, Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay.

⁹ Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Asunción, Paraguay.

Autora responsable para correspondencia:

Desirée Almiron, desireealmiron@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

El estudio contó con financiación propia.

Recibido: 1/11/23 **Aceptado:** 4/7/24

ísticas laboratoriales halladas. Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes se observó desenlace fatal.

Palabras clave: fiebre chikungunya, encefalitis por arbovirus, manifestaciones neurológicas

Introducción

La fiebre chikungunya es una infección causada por el virus chikungunya (CHIKV), un alfavirus de la familia *Togaviridae* y es transmitido por mosquitos del género *Aedes aegypti*, ocasionando una enfermedad con un espectro que varía desde una forma asintomática hasta presentaciones con compromisos graves, afectando diferentes sistemas del organismo.

Chikungunya proviene de la lengua makonde que significa “encorvado” o “en postura retorcida” (1).

En 1952 ocurrió la primera descripción de la enfermedad en Tanzania, y desde allí fue propagándose por diferentes partes del mundo, siendo más frecuente en regiones como África, Asia y parte de las Américas.

Una de las más grandes epidemias fue en la isla La Reunión en 2005 y 2006, donde afectó a más de un tercio de la población y causó la muerte de 250 personas (2).

En diciembre de 2013, el virus fue detectado por primera vez en la región de las Américas. Desde entonces, se ha extendido por la mayor parte de los países, reportándose para 2023 un total de 376.567 casos notificados y 235.472 casos confirmados en la región de las Américas (3).

En las últimas décadas, se han reportado altas tasas de muerte asociadas a la fiebre chikungunya, lo que la convierte en una alarmante del sistema de salud pública (4).

En Paraguay, se realizó la primera alerta epidemiológica de amenaza y dispersión de CHIKV el 9 de enero de 2023 (5). En 2023 fueron notificados 115.583 casos confirmados y 25.263 casos sospechosos de CHIKV, con predominio en el área central y capital del país, y se reportaron un total de 298 fallecidos. Durante las semanas epidemiológicas 2 a 21 se observó un comportamiento clínico epidemiológico atípico de la enfermedad en relación con un aumento sostenido en las notificaciones de casos sospechosos de meningoencefalitis, siendo hasta ese momento el mayor porcentaje de afectados, pacientes menores de 15 años (73%), y en menor proporción los pacientes adultos (27%). Los casos de meningoencefalitis de probable etiología viral notificados a nivel país en 2023 fueron 497, identificándose el virus causal en 379 casos (76,25%), siendo CHIKV confirmado en 334 pacientes (88%) (6).

La sintomatología clásica se presenta con fiebre de inicio súbito, de aproximadamente entre cuatro a ocho días posteriores a la picadura del mosquito (cifras que oscilan entre dos y doce días inclusive). El cuadro se acompaña de dolores articulares, astenia marcada, signos inflamatorios a nivel de articulaciones que disminuyen con el correr de los días. Se presentan como síntomas menos frecuentes dolores musculares, náuseas, vómitos y erupciones cutáneas. El cuadro de fiebre, artralgias y mialgias obliga a plantear diagnósticos diferenciales, primeramente entre otras arbovirosis como dengue (DENV) y zika (ZIKV), así también otras patologías que pudieran comportarse de manera similar.

CHIKV puede afectar a mujeres y hombres de todas las edades. No obstante, se considera que la presentación clínica varía con la edad, siendo menores de un año y adultos mayores los más expuestos y susceptibles a desarrollar complicaciones graves (7).

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente de la infección, pero ocasionalmente se han descrito casos de complicaciones oculares, cardíacas o neurológicas a consecuencia de la infección por el virus chikungunya (1).

Aunque CHIKV no se considera neurotrópico, se han informado casos esporádicos de manifestaciones neurológicas durante varios años. El resurgimiento de la infección por CHIKV en áreas con instalaciones clínicas eficientes ha permitido definir mejor la enfermedad neurológica relacionada con CHIKV (7). Publicaciones previas mencionan distintos tipos de presentaciones asociadas al sistema nervioso, como encefalitis, convulsiones febriles, síndrome meníngeo y encefalopatía aguda (8-12).

En vista al aumento de casos de notificación en forma progresiva en las regiones sanitarias XI y capital en las primeras semanas de 2023, por recomendaciones del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, a nivel del área central del país, el diagnóstico podría establecerse por nexo epidemiológico, salvo grupos poblacionales de riesgo (específicos) en quienes se solicitarían pruebas confirmatorias laboratoriales.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con fiebre CHIKV con complicaciones neurológicas que acudieron a consultas durante el periodo inicial de epidemia, desde noviembre de 2022 a abril 2023, a fin de conocer el es-

pectro de enfermedades asociadas al sistema nervioso en los pacientes adultos, y la evolución de los mismos.

Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal, de casos consecutivos de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que acudieron a centros de referencia durante los meses de diciembre de 2022 a abril de 2023, con diagnóstico de caso confirmado de CHIKV, o caso probable de CHIKV y hallazgos de complicaciones neurológicas asociadas. Caso confirmado de CHIKV: todo caso sospechoso de CHIKV que cuente con resultado positivo de técnicas moleculares de RT-PCR en tiempo real. Caso probable de CHIKV: todo caso sospechoso de chikungunya que cuente con resultado positivo ELISA IgM. Fueron descartados pacientes cuyas fichas clínicas se encontraban incompletas y pacientes sin confirmación alguna de arbovirosis por CHIKV.

Los pacientes evaluados fueron estudiados tanto a nivel del área ambulatoria como aquellos internados en salas comunes y de cuidados intensivos.

Aquellos pacientes cuyas muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron evaluadas, se recogieron y transportaron de forma inmediata para su análisis en los respectivos centros asistenciales, con las correspondientes medidas de bioseguridad. Para el diagnóstico serológico se utilizaron pruebas rápidas para la detección de anticuerpos: chikungunya IgG/IgM Rapid Test Cassette (Ac CERTUM® y AllTest®). Los estudios moleculares utilizados en la mayoría de los servicios fueron PCR para arbovirosis ZIKV/DENV/CHIKV (REALTIME PCR KIT – vircell®) y zika, dengue & chikungunya (VIASURE Real Time PCR Detection Kit®) en un solo centro privado.

Análisis estadístico:

Los datos fueron recolectados a través de un cuestionario diseñado, de ocho centros asistenciales (sector público, privado y seguro social), consignados en una hoja de cálculo (Microsoft Excel 2019), y posteriormente analizados por EPIINFO 7.0. Se utilizó estadística descriptiva y analítica. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentuales; y las cuantitativas como media y desvío estándar.

Se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y la prueba U de Mann-Whitney para analizar las características de los participantes y sus asociaciones respectivas.

El estudio fue aprobado por distintos comités de ética de las instituciones participantes; se respetaron los principios éticos en investigación: beneficencia, no maleficencia, justicia y respeto a la autonomía. Para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes diagnosticados fue asignado un código de identificación. Entre las variables que fueron evaluadas se describen las características sociodemográficas (edad, sexo, procedencia); el perfil clínico y los antecedentes patológicos personales (comorbilidades asociadas); frecuencia de casos positivos de CHIKV según los distintos tipos de estudios diagnósticos (estudios en suero de RT-PCR CHIKV, IgG, IgM); descripción de estudio citológico y citoquímico de LCR (leucocitos: cel/mm³, glucosa: mg/dL; proteínas: mg/dL), y de biología molecular RT-PCR en LCR; síndromes neurológicos asociados (cefalea, convulsiones, encefalitis, meningitis, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barre-SGB, mielitis, encefalomielitis diseminada aguda-ADEM, otros); esquemas terapéuticos recibidos (dexametasona, metilprednisolona, inmunoglobulina humana intravenosa-IgIV), y el desenlace de los pacientes (alta médica con o sin recuperación completa de síntomas, óbito).

Resultados

De un total de 110 personas con sospecha de afección neurológica asociada a chikungunya, fueron incluidos 87 pacientes; 57 sexo masculino (65%), con una media de edad de 62 años (mín: 18, máx: 94, RIC: 53-75 años); la mayoría procedente del departamento central (43; 49%), seguido de la capital del país (29; 33%) (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes se encontraban en fase aguda de la enfermedad (78%), con una media de 10 días de evolución. El resto de los pacientes se encontraban en fase subaguda, y ninguno en fase crónica.

Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron HTA 62 pacientes (71,3%), enfermedad cardiovascular 30 (34,4%), y DBT2 en 27 (31%).

El análisis de PCR para CHIKV en suero fue realizado en el 92% de los casos (80 muestras), resultando positivo en el 89% (71 pacientes).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con CHIKV y enfermedad neurológica asociada

Características	n=87 (%)	IC 95%
Edad	62 ^a Mín: 18, Máx: 94	53-75 ^b
Grupo etario (años)		
≤20	3 (3%)	0,72- 9,75
21-30	3 (3%)	0,72- 9,75
31-40	6 (7%)	2,57- 14,41
41-50	7 (8%)	3,30- 15,88
51-60	11 (13%)	6,48- 21,50
>60	57 (66%)	54,56- 75,39
Procedencia		
Asunción	29 (33)	
Central	43 (49)	
Otros	15 (17)	

^a: Mediana; ^b: Rango Intercuartílico

Del total de casos estudiados, se obtuvieron los siguientes resultados:

- PCR positivo en suero (exclusivamente): 27
- Serología positiva (exclusivamente): 10
- PCR positivo en LCR (exclusivamente): 6
- PCR positivo en suero, serología positiva y PCR positivo en LCR: 1
- PCR positivo en suero y en LCR: 43

El estudio fisicoquímico y citológico de LCR fue realizado en un total de 69 muestras (79%), con los siguientes hallazgos:

- Leucocitos: media 20 cel/mm³ (mín:1, máx:250)
- Glucorraquia: media 77 mg/dL (mín: 21, máx:159)
- Proteínas: media: 103 mg/dL (mín:0,2; máx:1423)
- PCR en tiempo real para CHIKV en LCR fue positivo en 50 pacientes.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: 42 (48,28%) encefalitis; 25 (28,74%) cefalea 25, de los cuales 5 pacientes referían como único síntoma asociado a la arbovirosis; y 20 (22,99%) convulsiones febriles. Otras presentaciones fueron: SGB 13 (14,94%); 12(13,79%) meningoencefalitis; 6 pacientes (6,90%) con mielitis; se observaron 3 casos (3,45%) de alteración de pares craneales, y en 1 paciente se objetivó ADEM.

De 42 cuadros planteados de encefalitis, 32 pacientes (75% de ellos) tuvieron confirmación molecular en LCR; mientras que de los diez restantes, seis fueron confirmados por PCR en sangre, y en cuatro pacientes el diagnóstico de CHIKV se respaldó por estudios serológicos positivos. El segundo cuadro más frecuente fue la meningoencefalitis, donde en la mayoría de los casos también pudo confirmarse el diagnóstico a través de PCR en LCR.

Tabla 2. Correlación clínico-virológico de pacientes con complicaciones neurológicas asociadas a CHIKV

Cuadro clínico	PCR LCR	PCR sangre		
		Positivo	Negativo	NR
Encefalitis (42)	Positivo 32	30	1	1
	Negativo 6	3	1*	2*
	NR 4	3	0	1*
Meningoencefalitis (12)	Positivo 10	8	1	1
	Negativo 2	1	0	1*
SGB (13)	Positivo 5	3	1	1
	Negativo 5	3	2*	0
	NR 3	2	1*	0

*Diagnóstico de CHIKV realizado por estudios serológicos. NR: No Realizado. SGB:

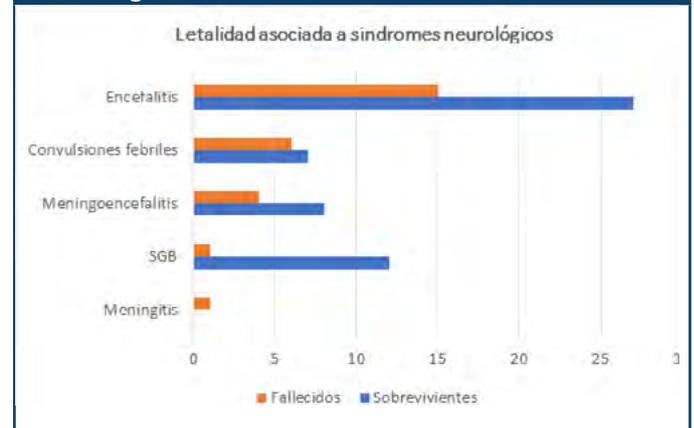
Entre los pacientes que fueron manejados en forma ambulatoria se observaron complicaciones como parálisis facial (3 pacientes) y síndrome del túnel carpiano (1 paciente). La mayoría de los pacientes contaba con estudios de tomografía axial computarizada (TAC simple) donde no se evidenciaron alteraciones significativas; otros pacientes tenían estudios de resonancia magnética, donde tampoco se pudieron observar cambios llamativos; ante la limitada disponibilidad de estudios de neuroimagen, esta variable no fue incluida en el presente trabajo de investigación.

Se encontraron diferentes esquemas terapéuticos prescritos. El tratamiento sintomático fue observado en 16 pacientes; en el resto de los casos recibieron dexametasona IV, inmunoglobulina humana y metilprednisolona, tanto en forma de monoterapia, como terapia combinada.

Entre los desenlaces se encontró que fueron dados de alta médica 59 pacientes (68%), de los cuales 29 casos (49%) con reversión completa, y 30 (51%) con algún tipo de secuela. En lo que respecta al requerimiento de ingreso a UTI, 40 pacientes (46%) ingresaron, donde se constató el óbito en 17 de ellos, correspondiente al 60% del total de desenlaces fatales (17/28). La letalidad se estimó en

un 31% (27/87), entre los cuales se encontró 15/42 (35%) pacientes con encefalitis, 1 con meningitis, 4/12 (33%) meningoencefalitis, 1/13 (8%) SGB y 6/13 (46%) convulsiones febriles (Figura 1).

Figura 1. Letalidad asociada a síndromes neurológicos



No se encontraron diferencias significativas entre los factores de riesgo y características clínicas de los pacientes que fallecieron y que sobrevivieron, excepto el sexo femenino, la media de edad (mayores de 60 años) y la portación de enfermedad oncológica que si lo fueron (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre las características clínicas y de laboratorio entre pacientes fallecidos y no fallecidos con manifestaciones neurológicas asociadas a CHIKV

	Óbito n=28 (%)	Sobrevivida n=59 (%)	p
Sexo			
Femenino	10 (33,33)	20 (66,6)	0,0277^a
Masculino	18 (31,58)	39 (68,4)	
Edad	70 (45-94)	58 (18-84)	0,0039^b
HTA	23 (82)	39 (66)	p>0,05
DBT	13 (46)	15(25)	p>0,05
Obesidad	6 (21)	8 (13)	p>0,05
ERC	4 (14)	2 (3)	p>0,05
EPOC	6 (21)	4 (7)	p>0,05
ECardioV	16 (57)	14 (24)	p>0,05
ECerebroV	6 (21)	7 (12)	p>0,05
Oncológico	2 (7)	3 (5)	0,0000 p<0,05
LCR			
Leucocitoscel/mm ³	33,4	12,7	0,03
Glucosamg/dL	80,6	74,6	0,59
Proteinasmg/dL	111,9	98,9	0,20

^a Chi²; ^b U Mann-Whitney.

Discusión

El presente estudio reporta una serie de 87 pacientes con enfermedad neurológica asociada, la cual resulta comparativamente mayor que otras publicaciones, como las de la Isla La Reunión, de gran referencia a nivel internacional por el alto impacto en la población vista en 2005. La mayor frecuencia en el sexo masculino hallada en nuestro estudio coincide con la mayoría de las referencias. Sin embargo, en relación con las condiciones de enfermedades de base, en esta casuística, solo la hipertensión arterial resultó significativamente mayor, mientras que otras comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus 2 fueron menos frecuentes (13).

La afección del virus a nivel del sistema nervioso está bien documentada en varias revisiones, por lo cual hace necesaria la búsqueda de la misma en pacientes con al menos un signo o síntoma de afección neurológica. En este sentido, entre los resultados obtenidos se obtuvo que el análisis de PCR para CHIKV en suero fue realizado en el 92% de los casos (80 casos), siendo positivo en 89% (71 pacientes). En aquellos pacientes cuyo resultado de PCR en LCR fue negativo, pero con confirmación sérica de la etiología viral, se asumió que el cuadro neurológico asociado era debido al CHIKV; sin embargo, no en todos los pacientes se pudo descartar otros agentes virales responsables, por el acceso limitado a estudios complementarios. De todas las muestras de LCR analizadas desde el punto de vista fisicoquímico y citológico se encontró una media de leucocitos ligeramente elevada (media: 20 cel/mm³), una glucorraqüia mayoritariamente normal (media: 77 mg/dL), y un nivel de pleocitosis elevado (media: 103 mg/dL); se destaca además el diagnóstico confirmatorio en LCR de PCR para CHIKV positivo en 50 pacientes (72,4%) (14).

Una revisión sistemática de 2018 describe 856 casos de enfermedad neurológica asociada a CHIKV reportados en la literatura; 796 (93,0%) eran adultos y niños infectados directamente por mosquitos y 60 (7,0%) eran recién nacidos infectados verticalmente de madre a hijo (15).

La encefalitis es descrita en varios estudios como la manifestación neurológica más frecuente, lo cual coincide con el presente estudio, donde la misma representa el 48,28% de todos los casos; 5 pacientes referían cefalea como único síntoma asociado a la arbovirosis (sin otras entidades neurológicas), además de convulsiones febriles en 20 pacientes (22,99%); sin embargo, no se estudiaron otras posibles etiologías a las convulsiones.

Menos frecuentes pero de gran repercusión sistémica fueron el síndrome de Guillain Barré y otros cuadros como meningoencefalitis, mielitis, alteración de pares craneales, y un paciente que presentó ADEM (16).

Los tratamientos sintomáticos encontrados en menor medida frente a algún tipo de terapia endovenosa responden probablemente al hecho de que la mayoría de los pacientes se encontraban en fase aguda de la enfermedad, ya que además es reconocida la relación causal del efecto inflamatorio en esta fase y el hecho de agravamiento *per se* del cuadro virológico si este fuera tratado con algún tipo de antiinflamatorio inmunosupresor.

Si bien se constató un alto porcentaje de pacientes con egreso hospitalario, (68%), se recalca el hecho de que en forma prácticamente similar fueron vistas las tasas de egreso con reversión completa de síntomas frente a los egresos con algún tipo de secuela (49% con reversión completa vs. 51% con secuela).

La letalidad estimada en un 31% tuvo como entidad neurológica más frecuente a los pacientes con encefalitis, seguido de los pacientes con convulsiones febriles, meningoencefalitis, SGB, y meningitis.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra la falta de acceso de datos a otros centros hospitalarios, la disponibilidad limitada de estudios complementarios como neuroimágenes y estudios de electromiografía, como también la falta de seguimiento de los pacientes una vez egresados de los distintos servicios. Así mismo, por encontrarse en periodo de epidemia, y con accesibilidad a limitados centros asistenciales, no se alcanzó el tamaño de muestra planteado en primera instancia, por lo que se realizó la recolección de datos a partir de casos consecutivos, lo que puede conllevar a sesgo en los resultados.

La ausencia de estandarización global de esquemas terapéuticos en pacientes con cuadros neurológicos realza sobre manera la necesidad de consensuar sobre esta entidad, en miras a los futuros casos relacionados a esta complicación crítica asociada al virus chikungunya, arbovirosis de alto impacto a nivel de la salud pública, con énfasis en zonas tropicales y subtropicales como lo es la región de las Américas.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. 2022. Hoja informativa. Chikungunya. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
- Calvo, E. P., Archila, E. D., López, L., & Castellanos, J. E. (2021). Rediscovering the chikungunya virus. Reconociendo el virus del chikunguña. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*, 41(2), 353–373. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5797>.
- Organización Panamericana de la Salud. 2023. Chikungunya. Casos reportados. Available from: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/chikv-es.html>
- Staples, J. E., Breiman, R. F., & Powers, A. M. (2009). Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(6), 942–948. <https://doi.org/10.1086/605496>
- Dirección de Vigilancia y Respuesta a Emergencias en Salud Pública/Dirección General de Vigilancia de la Salud. Alerta epidemiológica N°1/2023. Available from: https://dgvs.mspbs.gov.py/files/slider/BOLETIN_ALERTA%201%20Chikungunuya.pdf.
- Dirección General de Vigilancia de la Salud. 2023. Vigilancia Especial y Centinelas. Meningoencefalitis. Tableromeningoencefalitis. Available from: https://dgvs.mspbs.gov.py/files/slider/BOLETIN_ALERTA%203.pdf.
- Alpino, C; Curatolo, P; Rezza, G . Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Reviews in Medical Virology*. 2009; 19: p. 121–129.
- Robin S, Ramful D, Le Seach F, Jaffar-Bandjee MC, Rigou G, Alessandri JL. *J Child Neurol* 2008; 23: 1028–1035.
- Ernould S, Walters H, Alessandri J-L, et al. Aspects pédiatriques de l'épidémie de Chikungunya 2005– 2006 a Saint-Denis, ile de la Re´union. *Arch Pediatr* 2008; 15: 253–262.
- Rampal SM, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 765–769.
- Gerardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of LaReunion. *PLoS Med* 2008; 5: e60.
- Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-barre` syndrome complicating Chikungunya virus infection. *Neurology* 2007; 69:2105–2107.
- Crosby et al. / *International Journal of Infectious Diseases* 48 (2016) 78–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.05.010>
- Anand, K. S., Agrawal, A. K., Garg, J., Dhamija, R. K., & Mahajan, R. K. (2019). Spectrum of neurological complications in chikungunya fever: experience at a tertiary care centre and review of literature. *Tropical doctor*, 49(2), 79–84. <https://doi.org/10.1177/0049475518825219>
- Mehta, R., Gerardin, P., de Brito, C. A. A., Soares, C. N., Ferreira, M. L. B., & Solomon, T. (2018). The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. *Reviews in medical virology*, 28(3), e1978. <https://doi.org/10.1002/rmv.1978>
- Rodríguez Morales, A. J., Castañeda Hernández, D. M., & Rodríguez Morales, A. G. (2016). Compromiso neurológico en chikungunya: un meta-análisis de su prevalencia. *Hechos Microbiológicos*, 5(2), 77–91. <https://doi.org/10.17533/udea.hm.323253>

Neurological complications associated with Chikungunya Fever in adult patients. Multicentric experience during an epidemic period

Introduction: Chikungunya Fever is an infection caused by the Chikungunya virus (CHIKV), resulting in a disease with a spectrum that ranges from asymptomatic cases to severe presentations. The purpose of this study is to delineate the clinical and laboratory characteristics of patients with CHIKV and associated neurological complications, from november 2023 to April 2023. This was done in order to gain insight into the spectrum of diseases associated with the nervous system and their progression. **Methodology:** A retrospective, analytical, multicenter cohort study involving patients over 18 years of age diagnosed with Chikungunya virus infection (CHIKV) and associated neurological compromise. Descriptive and analytical statistics were utilized. Qualitative variables were expressed as absolute frequencies and percentages, while quantitative variables were presented as mean and standard deviation. **Results:** 87 patients were included, with 57 being male (65%), with an average age of 62. CHIKV PCR analysis was performed in 92% of the cases, and it was positive in 89% (71 patients). The most frequent neurological manifestations were encephalitis in 42 (48.28%) cases, febrile seizures in 20 (22.99%) cases, Guillain-Barré syndrome (GBS) in 13 (14.94%) patients, meningoencephalitis in 12 (13.79%) patients, myelitis in 6 (6.90%) patients, cranial nerve involvement in 3 (3.45%) patients, and 1 patient with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Forty patients (46%) required admission to the Intensive Care Unit (ICU). The overall mortality was estimated at 32% (28/87). **Discussion:** The presentation of neurological complications was mainly observed in male patients over 60 years of age, with encephalitis being the most frequent manifestation. Comparing the deceased and non-deceased groups, no significant relationship was found between risk factors and laboratory characteristics. Fatal outcomes were observed in approximately one- third of the patients.

Keywords: Chikungunya Fever, Arbovirus Encephalitis, Neurological Manifestations.



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

Lactobacillus spp.: potencial patógeno de osteomielitis

Ana Laura Sánchez¹, Nuria Gouts¹, Emiliano Gardino², Franco de Turris², Ana Lis Tamborini³, Romina Gallo³ y Claudia Norali López⁴.

RESUMEN

La osteomielitis del pie diabético es una entidad frecuente en pacientes diabéticos, siendo el *Staphylococcus aureus* el microorganismo mayormente aislado. Si bien es cada vez más frecuente encontrar a los *Lactobacillus* spp. como patógenos responsables de endocarditis y otras infecciones, no ha sido reportado en la bibliografía como responsable de osteomielitis. El único caso que encontramos en la literatura fue una espondilodiscitis en un paciente con adicción a drogas endovenosas.

Presentamos el caso de una mujer diabética con mal control metabólico, internada por pie diabético complicado con cetoacidosis, con posterior aislamiento en todas las muestras óseas de *Lactobacillus gasseri*, identificado por espectrometría de masas MADITOF-MS. Buena respuesta al tratamiento antibiótico con recuperación completa del pie. Sin antecedente de consumo de prebióticos.

Teniendo en cuenta el aumento de la utilización de probióticos en la industria alimentaria y del poder patógeno de los *Lactobacillus* spp. debería plantearse como potencial patógeno en osteomielitis, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.

Palabras clave: Osteomielitis, *Lactobacillus* spp., diabetes, probióticos.

¹ Infectología, Hospital Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina.

² Traumatología, Hospital Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina.

³ Bacteriología, Hospital Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina.

⁴ Odontología, Hospital Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina.

Recibido: 7/6/23 **Aceptado:** 3/4/24

Introducción

La osteomielitis del pie diabético es la infección más frecuente en pacientes con diabetes. Se define al pie diabético como “la ulceración, infección o destrucción de tejidos profundos asociada a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores de las personas con diabetes” (1), y se considera como el principal desencadenante de amputaciones mayores y menores (2). Los gérmenes mayormente implicados son *Staphylococcus aureus* y *Estafilococo coagulasa negativo*.

Las infecciones severas por *Lactobacillus* spp. son infrecuentes, ya que el género tiene bajo poder patógeno. A menudo se consideran comensales beneficiosos en la microbiota humana, y actualmente se están realizando considerables investigaciones sobre los efectos del uso de lactobacilos como aditivos en las dietas de humanos y animales. *Lactobacillus gasseri* se halla sobre todo en el tracto gastrointestinal, en el aparato genital y formando parte de la flora anaeróbica de la cavidad bucal, pero cuando adquiere capacidad de virulencia generalmente produce infecciones, ya sea asociado a otros gérmenes o bien en pacientes inmunocomprometidos (3), generando bacteriocinas que pueden modular la respuesta inmune.

La mirada también está puesta en la seguridad de la utilización de probióticos en personas de alto riesgo (3-4), fundamentalmente en función de los factores de virulencia y la resistencia a los antimicrobianos.

Caso clínico

Paciente de 51 años con antecedentes de diabetes tipo 2 desde los 30 años de edad con mal control metabólico (HbA1c > 14 %) e HTA. En agosto 2021 se internó por mal perforante plantar de pie izquierdo. Se manejó con *toilette* y tratamiento antibiótico, con buena evolución clínica. Posteriormente se realizó diagnóstico de osteomielitis, con aislamiento *Enterococcus faecalis* con perfil de sensibilidad a ampicilina-ciprofloxacina, por lo que se indicó ocho semanas de tratamiento, con resolución completa.

Ingresa en junio de 2022 por celulitis flictenular de pie derecho, con cetoacidosis diabética, siendo derivada a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se interpretó el cuadro como pie diabético complicado. Se inició trata-

miento antibiótico con ciprofloxacina más clindamicina y curaciones. Se realizó arteriografía, que mostró oclusión total de la arteria tibial posterior derecha, y centellograma óseo, que exhibió osteomielitis del segundo metatarsiano derecho y celulitis plantar. Evolucionó muy lentamente, con secreción purulenta, delimitando una zona de flictenas (Figura 1). Se realizó *toilette* quirúrgica con amplio desbridamiento, enviándose a cultivo material óseo y de tejidos blandos. Se aisló en todo el material enviado *Lactobacillus gasseri*, identificado por espectrometría de masas MADITOF-MS. La determinación de la CIM epsilométrica con tiras de gradiente de antibióticos se realizó bajo las normas especificadas en el documento CLSI M 45- ed3.



Se rotó el esquema antibiótico a penicilina más clindamicina. La paciente presentó buena evolución clínica, lenta, pero con mejoría de los parámetros inflamatorios (Figura 2).

Figura 2.



El laboratorio mostró la siguiente evolución:

- Mayo (ingreso): glóbulos blancos 13.800/mm³, VSG >120/1° hora, PCR 297 mg/L
- Junio: glóbulos blancos 7800/mm³, VSG 84/ 1° hora, PCR 13 mg/L
- Julio: glóbulos blancos 6500/mm³, VSG 78/ 1° hora, PCR 10 mg/L
- Agosto: glóbulos blancos 5800/mm³, VSG 60/ 1° hora, PCR 9 mg/L

En septiembre se suspendió el tratamiento antibiótico. La paciente continúa con mal control metabólico sin adherir a las medidas higiénico dietéticas ni terapéuticas.

Discusión

Los *Lactobacillus* spp. habitualmente se consideran participantes comensales en la ecología microbiana humana. Son bacilos o cocobacilos gram positivos, no formadores de esporas, estrictamente fermentativos, aerotolerantes o anaeróbicos, acidúricos o acidófilos, y tienen requisitos nutricionales complejos.

Estas bacterias tienen bajo poder patógeno. Sin embargo, se han considerado responsables de múltiples enfer-

medades como abscesos cerebrales, colecistitis, artritis séptica, pancreatitis, mediastinitis, infecciones odontógenas y abscesos pélvicos (7), pero mayormente están implicadas en casos de endocarditis, tanto de válvula nativa como protésica, en múltiples reportes con embolias sépticas (5), y fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos o con condiciones clínicas subyacentes significativas. Existen cepas que se caracterizan por ser más virulentas, con mayor capacidad para formar biopelículas (6). *Lactobacillus rhamnosus* es el más frecuentemente implicado dentro de este género (6), pero *L. gasseri*, como en nuestro caso, se ha hallado como responsable de múltiples infecciones (8, 9). El único reporte como patógeno de osteomielitis es un caso de espondilodiscitis vertebral en un paciente adicto a drogas intra venosas (10).

La resistencia antimicrobiana y los factores de virulencia son aspectos importantes a estudiar en los *Lactobacillus* spp. debido a su importante papel en la industria alimentaria.

La mayoría de los aislamientos clínicos en sangre de *Lactobacillus* spp. demostraron CIM bajas de imipenem, piperacilina-tazobactam, eritromicina y clindamicina, pero con una sensibilidad variable a penicilina y cefalosporinas. Habitualmente es resistente a vancomicina (7). En nuestro caso fue sensible a penicilina y vancomicina.

La mortalidad global descrita es del 30%, en asociación significativa con la infección polimicrobiana (7).

En conclusión, considerando el aumento de especies de *Lactobacillus* spp. como patógenos oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos, sería de fundamental importancia incluirlos entre los microorganismos patógenos y no como simples contaminantes.

Referencias

1. Carro GV, Saurral R, Witman EL, et al. Ataque de pie diabético. Descripción fisiopatológica, presentación clínica, tratamiento y evolución [Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):523-530.
2. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot 2007. Edita IWGDF-Consultative Section of the IDF (International Diabetes Federation).
3. Katkowska M, Garbacz K, Kusiak A. Probiotics: Should All Patients Take Them?. *Microorganisms*. 2021;9(12):2620. Published 2021 Dec 18. doi:10.3390/microorganisms9122620
4. Colautti A, Arnoldi M, Comi G, Iacumin L. Antibiotic resistance and virulence factors in lactobacilli: something to carefully consider. *Food Microbiol*. 2022;103:103934. doi:10.1016/j.fm.2021.103934
5. Karime C, Barrios MS, Wiest NE, Stancampiano F. *Lactobacillus rhamnosus* sepsis, endocarditis and septic emboli in a patient with ulcerative colitis taking probiotics. *BMJ Case Rep*. 2022;15(6):e249020. Published 2022 Jun 28. doi:10.1136/bcr-2022-249020
6. Rossi F, Amadoro C, Gasperi M, Colavita G. Lactobacilli Infection Case Reports in the Last Three Years and Safety Implications. *Nutrients*. 2022;14(6):1178. Published 2022 Mar 11. doi:10.3390/nu14061178
7. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):31-40. doi:10.1007/s10096-004-1253-y
8. Ramos-Coria D, Canto-Losa J, Carrillo-Vázquez D, Carbajal-Morelos L, Estrada-León R, Corona-Rodarte E. Lactobacillus gasseri liver abscess and bacteremia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):518. Published 2021 Jun 2. doi:10.1186/s12879-021-06181-w
9. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Lisiecka M, Bodora A, Wiśniewska K, Oko-Sarnowska Z. Lactobacillus gasseri endocarditis on the aortic valve bioprosthesis - a case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(257):220-223.
10. Obeidat Y, Suliman MS, Mullins M, Saunders E. Lactobacillus Discitis/Osteomyelitis in an Intravenous Drug Abuser. *Cureus*. 2020;12(7):e9219. Published 2020 Jul 16. doi:10.7759/cureus.9219doi: 10.7759/cureus.9219. PMID: 32821570; PMCID: PMC7430549.

Lactobacillus spp.: potential pathogen de osteomyelitis

Diabetic foot osteomyelitis is a frequent entity in diabetic patients, being the *Staphylococcus aureus* the most commonly detected. Even though, *Lactobacillus* spp is frequently named as responsible of endocarditis and other infections it has never been reported in the bibliography to cause osteomyelitis. Spondylodiscitis in a patient addicted to intravenous drugs was, in fact, the only case reported.

We present a case of a diabetic female with poorly controlled metabolic conditions who has been hospitalized due to diabetic foot complicated by cetoacidosis and with later isolation of *Lactobacillus gasseri* in all bone samples identified by mass spectrometry MADITO-MS. An optimal response to antibiotic treatment occurred with a complete foot recovery, and with no presence of prebiotics consumption.

If we evaluate the increasing consumption of probiotics in food industry and the pathogenic charge of *Lactobacillus* spp, we will have to take into consideration this microorganism as potential pathogen in osteomyelitis; particularly in immunosuppressed patients.

Keywords: Osteomyelitis, *Lactobacillus* spp., diabetes, probiotics.



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>