

AUMENTAN Y APARECEN NUEVAS

Infecciones de transmisión sexual emergentes y reemergentes

Descripción de los principales patógenos emergentes o reemergentes como agentes de infección por transmisión sexual en la última década.

INTRODUCCIÓN

El siglo XXI ha visto un resurgimiento global de las infecciones de transmisión sexual (ITS). Desde principios de la década de 1990, las tasas de gonorrea, sífilis e infecciones por clamidia en los países de altos ingresos han aumentado sustancialmente, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Junto con el aumento de estas ITS establecidas, están apareciendo epidemias y brotes de agentes patógenos de transmisión sexual “no clásicos” causantes de una amplia gama de síndromes clínicos.

Estos patógenos incluyen patógenos entéricos (por ej., *Shigella* y virus de la hepatitis A), patógenos que se transmiten por contacto cercano (por ej., *Neisseria meningitidis*) y patógenos recientemente caracterizados que pueden propagarse por contacto sexual (por ej., virus Zika).

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos limita cada vez más las opciones terapéuticas para las ITS, en particular gonorrea e infección por *Mycoplasma genitalium*. Los factores que contribuyen a la transmisión sostenida de las ITS dentro de las poblaciones son múltiples, complejos y específicos del contexto. Entre ellos se incluyen la probabilidad de transmisión, la tasa de cambio de parejas sexuales y la duración de la infecciosidad.

Entre los factores que facilitan la transmisión de las ITS se incluyen la conectividad, sin precedentes entre las personas, facilitada por los viajes globales y las redes sociales en línea, además del mayor uso de la profilaxis pre exposición contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH). Para el permanencia de las epidemias de ITS curables es importante la multitud de factores socioeconómicos y las variables estructurales que impiden el acceso a las pruebas y el tratamiento.

Patógenos entéricos sexualmente transmisibles

La transmisión sexual de especies de *Shigella* se conoce desde la década de 1970, con brotes regulares de *Shigella sonnei* y *S. flexneri* en centros urbanos en HSH. La shigelosis varía desde una gastroenteritis autolimitada hasta la disentería severa y sanguinolenta.

El comportamiento de los factores asociados con la shigelosis de transmisión sexual incluyen el contacto oral-anal directo, el “cese” (uso de drogas para mejorar las experiencias sexuales), sexo sin condón, parejas sexuales múltiples, uso de redes sociales (aplicaciones) para conocer parejas sexuales, y asistencia a fiestas sexuales.

La shigelosis de transmisión sexual también se ha asociado con la infección por el VIH, lo que puede ser el reflejo de factores biológicos, como una mayor susceptibilidad o duración de la infección

por *Shigella*, factores de comportamiento como la mezcla tan variada de HSH según el estado del VIH (es decir, hombres con un estado serológico similar al VIH), posiblemente facilitado por las aplicaciones de redes sociales, o factores biológicos y de comportamiento.

Una de las principales características de la transmisión sexual de *Shigella* es la resistencia a múltiples agentes antimicrobianos, en particular azitromicina y ciprofloxacina, con brotes de shigelosis resistente a los antimicrobianos reportada entre HSH en Europa, América del Norte, Australia y Asia. Un estudio australiano de 2019 mostró tasas elevadas de shigelosis resistente a la azitromicina entre HSH: 93% en aquellos con infección por *S. sonnei* y 71% en aquellos con infección por *S. flexneri*.

Los datos de EE. UU. muestran que la resistencia a la azitromicina es mayor en casos de shigelosis entre HSH. Desde 2013 se ha caracterizado el linaje de 3 grandes epidemias asociadas con HSH, dentro de biotipo *S. sonnei* g, *S. flexneri* 2a y *S. flexneri* 3a, con secuenciación del genoma completo que confirma la propagación global de estos linajes entre los HSH. Si existe la indicación de un antimicrobiano, el de elección dependerá del antibiograma o, si se requiere terapia empírica, de la sensibilidad que muestran los datos locales.

VIRUS DE LA HEPATITIS A

El virus de la hepatitis A (VHA) causa una hepatitis aguda, autolimitada, que es fulminante en menos del 0,5% de las infecciones. Se transmite por la vía fecal-oral, por la ingestión de comida o agua contaminadas, o por contacto directo con una persona infectada. En 2018, en Europa se reportó un aumento de las infecciones por VHA que afectan desproporcionadamente a los HSH, con casi 1.400 casos ocurridos en 16 países europeos entre junio de 2016 y mayo de 2017.

La caracterización del genotipo molecular del VHA a partir de estos casos identificó 3 linajes de VHA cocirculantes, todos pertenecientes al genotipo 1A. El análisis filogenético reveló la diseminación intercontinental de estos 3 linajes entre HSH, con un linaje detectado en el sudeste asiático, otro en Latinoamérica y los 3, en EE. UU. su rápida propagación mundial destaca el papel de los viajes internacionales, que facilitan la propagación de las ITS. La coinfección con el VIH ha sido común entre los HSH infectados por el VHA, y otras características observadas en casos de brotes incluyen el uso de citas pactadas a través de aplicaciones electrónicas, relaciones sexuales con parejas múltiples, infecciones con otras ITS y asistencia a lugares de sexo.

Los esfuerzos para controlar los brotes



recientes de infección por VHA entre los HSH han sido multimodales, enfocados en crear conciencia en la comunidad y entre los profesionales de la salud, en la vacunación de los HSH y en el mejoramiento de los servicios de salud para todos los contactos sexuales (“atención de la pareja”), incluyendo los ubicados por el uso de aplicaciones de citas y sitios web.

Datos recientes sugieren que posiblemente la vacunación contra el VHA previa no protege a las personas infectadas con VIH contra la infección por el VHA.

En consecuencia, es conveniente considerar la profilaxis postexposición (inmunoglobulina y vacuna monovalente contra el VHA) para las personas con infección por VIH que tuvieron una exposición reciente al VHA de alto riesgo, independientemente del estado de inmunización anterior.

OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS

Además de *Shigella* y VHA, también se ha descrito la transmisión sexual de otros patógenos entéricos diferentes. Las especies de *Campylobacter* se han asociado con brotes gastrointestinales en HSH, incluyendo un brote sostenido durante casi 10 años, de *Campylobacter jejuni* resistente a la eritromicina y a la ciprofloxacina en Quebec, Canadá.

Por otra parte, en el Reino Unido ocurrió un brote de *E. coli* productora de la toxina Shiga entre HSH, con un perfil de comportamiento similar al de la shigelosis en HSH, es decir, HSH VIH positivos que participan en chemsex con parejas sexuales múltiples.

Otra infección de transmisión sexual cada vez informada entre HSH es la del protozoo *Entamoeba histolytica*, particularmente si tienen infección por VIH. Esto sucede en países donde la amebiasis no es endémica, incluidos Australia, Taiwán, Corea, Japón y España.

Pacientes con infecciones entéricas sexualmente transmisibles

La transmisión sexual de patógenos entéricos está bien reconocida y puede ser directa (por ej., por vía oral, contacto

anal) o indirecta (por ej., por el contacto con dedos u objetos contaminados con materia fecal). Los brotes de infecciones entéricas de transmisión sexual entre HSH pueden estar impulsados por una combinación de patógenos, huésped y factores ambientales.

Un gran desafío para el diagnóstico de las infecciones entéricas es hacerlo sin recurrir al cultivo, porque puede ser que no se hallen aislados bacterianos para ser caracterizados, incluyendo el antibiograma.

Cuando se sospecha una infección entérica de transmisión sexual, los clínicos deben contactar al laboratorio de microbiología local o sistema de salud pública para que se realice el coprocultivo. Los pacientes también deben recibir consejos sobre cómo prevenir la propagación de la infección.

Se desconoce cuál es el manejo óptimo de las parejas para prevenir la propagación de las infecciones entéricas por transmisión sexual; no suelen recomendarse las pruebas en los contactos asintomáticos. Entre las investigaciones adicionales se debe incluir el cribado de los patógenos de transmisión sexual no entéricos, ya que son comunes las coinfecciones con estos patógenos, incluyendo el VIH.

La consulta también debería ser utilizada como una oportunidad para constatar que las vacunas importantes están actualizadas y que la profilaxis previa a la exposición contra la infección por el VIH es discutida con los HSH que informan riesgo sexual o que reciben el diagnóstico de una ITS.

PATÓGENOS EMERGENTES TRANSMISIBLES SEXUALMENTE

NEISSERIA MENINGITIDIS

N. meningitidis coloniza la nasofaringe en casi el 10% de las personas sanas y, con menos frecuencia, otros sitios de la mucosa, como el cuello uterino, la uretra

sigue en pág. 39

viene de pág. 38

y el recto. Ha reconocida cada vez más como sexualmente transmisible, con 2 características clínicas y 2 contextos emergentes distintos:

1. Uretritis asociada a *N. meningitidis* en hombres heterosexuales.
2. Enfermedad por meningococo invasivo en HSH.

Desde 2015, cada vez hay más informes de ciudades de EE. UU., de casos de uretritis causada por *N. meningitidis*. En el brote ocurrido en Ohio, los casos fueron predominantemente de hombres heterosexuales, que en su mayoría habían tenido sexo insertivo oral reciente, sugestivo de transmisión oral-genital.

Los casos se detectaron debido a la discrepancias en los resultados de las pruebas diagnósticas: en los hisopados uretrales se observaron diplococos intracelulares gramnegativos sugerentes de gonorrea, pero las pruebas de amplificación del ácido nucleico no revelaron ADN gonocócico.

La secuenciación del genoma completo y el análisis de aislados de *N. meningitidis* de grupos de EE. UU. recientes mostró la presencia de grupos biológicos distintos dentro la secuenciación de la cepa hipervirulenta del complejo clonal (CC11).

A diferencia de *N. meningitidis* asociada a la enfermedad meningocócica invasiva, los aislados asociados a uretritis carecen de cápsula bacteriana, debido a la delección de la cápsula bacteriana derivada de la delección de los genes capsulares, y muestran algunos rasgos fenotípicos similares a los de *N. gonorrhoeae*, sugiriendo una adaptación al nicho urogenital.

En el grupo de Ohio, la mayoría de los casos fueron tratados con éxito, adoptando el tratamiento para la gonorrea recomendado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC): una dosis única de 250 mg de ceftriaxona intramuscular y una dosis única de 1 g de azitromicina por vía oral.

Simultáneamente con la aparición de uretritis por *N. meningitidis* hubo informes de grupos con enfermedad meningocócica invasiva entre HSH, en centros urbanos de EE. UU. y Europa. Entre 2012 y 2015 hubo 74 casos de enfermedad meningocócica invasiva en HSH en los EE. UU., con 46 casos reportados como parte de grupos de 3 áreas: Nueva York, Los Ángeles y Chicago.

En una elevada proporción de integrantes de grupos, los pacientes informaron haber usado aplicaciones de citas en línea o sitios web y parejas sexuales anónimas o múltiples, sugiriendo la transmisión por un contacto cercano en distintas redes sociales.

Del mismo modo, en 2015 y 2016, en Italia, hubo un aumento de la enfermedad meningocócica invasiva entre HSH relacionados con varios lugares gay.

Los análisis genómicos mostraron que los grupos globales recientes de enfermedad meningocócica invasiva entre HSH ha sido predominantemente debido a los aislados del serogrupo C del linaje hipervirulento CC11, aunque con diferentes perfiles moleculares de los grupos, lo que sugiere la posible propa-

gación internacional del linaje CC11, con posterior evolución local.

Hasta la fecha, no está claro si se han identificado factores de riesgo para los grupos asociados a la enfermedad meningocócica invasiva en HSH, aunque la infección por VIH es un factor de riesgo reconocido para casos esporádicos de enfermedad meningocócica invasiva.

Las estrategias de control se han centrado principalmente en la inmunización con una vacuna conjugada meningocócica cuadrivalente (MenACWY). Aunque el Comité Consultor de los CDC sobre prácticas de inmunización no recomienda la vacunación MenACWY rutinaria para todos los HSH, sí lo hace para las personas VIH positivas de ≥ 2 meses de edad.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El linfogranuloma venéreo (LGV) está causado por *Chlamydia trachomatis* serovares L1, L2 o L3. A diferencia de las infecciones causadas por otros serovares de clamidia D a K, las infecciones por LGV suelen diseminarse por vía linfática hacia los ganglios linfáticos regionales, dando lugar a una linfadenopatía inguinal. La infección rectal por LGV puede causar proctitis, con dolor rectal y secreción, la que en algunos casos puede ser clínicamente grave, con proctocolitis que simula la enfermedad inflamatoria intestinal.

El mayor uso de la genotipificación de *C. trachomatis* ha revelado que casi la mitad de las infecciones rectales por LGV son asintomáticas o clínicamente leves, siendo la mayoría causadas por clamidias no LGV. Desde 2003, el LGV ha resurgido entre los HSH, con infecciones con más predominio rectal que genital. En muchos países de altos ingresos se han reportado brotes de LGV, la mayoría causados por la variante L2b, descrita por primera vez en HSH, en San Francisco, en la década de 1980.

Las infecciones rectales por LGV en HSH se han asociado con prácticas sexuales de alto riesgo, como el sexo anal receptivo sin condón y el fisting (uso de un puño para sexo insertivo); también ha sido común la coinfección con VIH. Entre 2004 y 2016, en 15 países europeos, mayormente Reino Unido, Francia y Países Bajos, se reportaron 10.105 casos de LGV. Sin embargo, es probable que sea un dato subestimado, ya que la identificación del genotipo del LGV es limitada y la mayoría de los países no tienen sistemas de vigilancia para el LGV.

Idealmente, el LGV se diagnostica mediante la detección del ácido nucleico específico de un serovar (*N. del T*: o serotipo) de *C. trachomatis* en muestras clínicas. Se recomienda un proceso de 2 pasos: inicialmente se detecta *C. trachomatis* mediante pruebas de amplificación del ácido nucleico, y luego, se identifica el genotipo, con el fin de diferenciar serotipos LGV y no LGV.

Sin embargo, estas pruebas adicionales para identificar el genotipo no están muy disponibles. Los hombres con proctitis grave, que tienen relaciones sexuales con hombres requieren tratamiento antes de obtener un resultado positivo de *C. trachomatis* o del genotipo, y también deben ser probados y tratados por otras causas de proctitis adquiridas sexualmente.

La terapia recomendada para LGV ha sido un régimen de 21 días de doxiciclina, más largo que el curso de 7 días recomendado para la Clamidia rectal, subrayando el valor del genotipo para distinguir entre serovares de *C. trachomatis*.

Sin embargo, hay nueva evidencia que sugiere que 7 días de doxiciclina serían suficientes para curar el LGV. En los pacientes con LGV se deben hacer pruebas para otras ITS, especialmente la Infección por VIH.

MYCOPLASMA GENITALIUM

La transmisión sexual de la infección por *M. genitalium* fue descrito por primera vez en 1981, al ser aislado de 2 hombres con uretritis no gonocócica. Debido a que *M. genitalium* no crece en los cultivos rutinarios de laboratorio, el diagnóstico debe hacerse mediante pruebas moleculares.

En EE. UU. en 2019, la FDA aprobó el uso de la amplificación del ácido nucleico para el estudio de las muestras urogenitales de personas sintomáticas y asintomáticas. El mayor uso de esta prueba ha aumentado el diagnóstico de infecciones por *M. genitalium*, una causa establecida de uretritis no gonocócica en hombres, y de enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. Se requieren más estudios para determinar la morbilidad atribuible a *M. genitalium* en hombres y mujeres.

No se recomienda el cribado para *M. genitalium* en personas asintomáticas. Las guías europeas recomiendan hacer pruebas solo a los pacientes sintomáticos y, para evitar la reinfección, a las parejas de pacientes con la Infección confirmada.

La resistencia de *M. genitalium* a los antimicrobianos va en aumento, incluyendo la resistencia a la azitromicina y la moxifloxacina. También hay resistencia a los macrólidos y la fluoroquinolona, por mutaciones genéticas. Esta resistencia varía según el país.

En algunos países, se ha variado el tratamiento de la uretritis no gonocócica indicando una dosis única más elevada de azitromicina como tratamiento de primera línea, en parte debido a la resistencia de *M. genitalium* a los macrólidos.

Los regímenes terapéuticos para la infección por *M. genitalium* están evolucionando, debido a la doble resistencia a los macrólidos y las fluoroquinolonas. Algunas pruebas de amplificación del ácido nucleico también detectan mutaciones asociadas con resistencia a los macrólidos, y esta información puede guiar el tratamiento.

VIRUS DE EMERGENTES TRANSMISIÓN SEXUAL

VIRUS ZIKA

El virus Zika (VZIKA) es un flavivirus transmitido por mosquitos *Aedes*, lo que provoca una enfermedad autolimitada similar al dengue, con fiebre, erupción cutánea, cefalea y artralgias. La infección por VZIKA durante el embarazo es muy preocupante, pues puede provocar microcefalia y otras anomalías cerebrales fetales.

El primer caso por transmisión sexual

fue detectado en 2008, en un hombre que regresó a EE. UU. proveniente de Senegal, y en su esposa, que no había viajado al extranjero. Ambos tenían infección aguda por VZIKA, confirmada serológicamente.

En 2013, VZIKA fue detectado en el semen y la orina de un hombre de Tahití con infección aguda por VZIKA, lo que indica la posibilidad biológica de transmisión sexual. La vinculación con la transmisión ha sido demostrada por la secuenciación del genoma del VZIKA en la saliva de una mujer y el semen de su pareja sexual masculina.

Se han informado otros casos de transmisión sexual del VZIKA, la mayoría de los cuales han involucrado la transmisión sexual de un hombre con infección aguda por VZIKA a una mujer, a través del coito vaginal, y detección del virus en la orina o el semen.

En un estudio prospectivo con personas con infección aguda por VZIKA, la mediana del tiempo hasta la eliminación del ARN viral del semen fue de 42 días, con un 95% de depuración a los 4 meses, aunque la detección del ARN del VZIKA no necesariamente indica viabilidad viral o infecciosa.

Con poca frecuencia, el VZIKA ha sido detectado en la saliva o las secreciones vaginales. Aunque es difícil de estimar la cantidad de transmisiones sexuales de VZIKA en las áreas en las que la infección es transmitida por mosquitos, el número total de transmisiones sexuales confirmadas hasta la fecha es mucho más pequeño que el número total de infecciones por VZIKA a nivel mundial.

Es probable que la fracción de población infectada por el VZIKA, vía transmisión sexual sea baja. Para reducir el riesgo de transmisión sexual del VZIKA, la OMS recomienda que los hombres y las mujeres usen condones constantemente o que se abstengan de tener relaciones sexuales durante al menos 3 y 2 meses, respectivamente, después de una posible exposición al VZIKA o, en el caso de una infección conocida o presunta.

Las mujeres deben evitar el sexo que podría resultar en embarazo durante 2 meses después de la posible exposición o infección, para que el VZIKA desaparezca antes de la concepción.

Por otra parte, las embarazadas y sus parejas sexuales deberían usar condones consistentemente o, si residen en un área con transmisión de VZIKA o la pareja regresa de esa área, abstenerse de tener relaciones sexuales durante todo el embarazo.

VIRUS DE ÉBOLA

La transmisión sexual del virus de Ébola se conoce desde el gran brote de la infección ocurrido en África occidental entre 2014 y 2016. Este virus se puede hallar en el semen de los hombres sobrevivientes de esta infección, proporcionando una base biológica para los meses de transmisión sexual después de la recuperación.

En un estudio prospectivo de estos hombres, estudiados mediante la prueba PCR de transcriptasa inversa repetida (RT-PCR) para el virus del Ébola en el

sigue en pág. 40

viene de pág. 39

semen, la mediana de la duración de la detección del ARN viral persistente en el semen fue 158 días posteriores al inicio de la enfermedad, con un amplio rango de duración entre los hombres; sin embargo, la positividad de RT-PCR no indica necesariamente la presencia de virus infeccioso.

La secuenciación del genoma del virus de Ébola en el semen de un hombre que sobrevivió a una infección, y de la sangre obtenida de una pareja sexual femenina que murió, proporcionó evidencia de transmisión sexual de este virus, 179 días después del inicio de la enfermedad en el hombre.

La OMS recomienda realizar una prueba IRT-PCR de semen a los sobrevivientes varones de la enfermedad por el virus de Ébola. 3 meses después de la aparición de la enfermedad, y que aquellos con resultados positivos se abstengan de tener relaciones sexuales; en caso contrario, deben usar condones constantemente hasta que la prueba mensual de semen sea negativa en 2 ocasiones.

PROBLEMAS NUEVOS CON LAS ITS ESTABLECIDAS

SÍFILIS

La sífilis sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial.

La OMS estima que en 2016 hubo 6 millones de infecciones nuevas en todo el mundo. La sífilis puede provocar una

morbilidad grave, incluyendo sífilis ocular, neurosífilis y congénita.

Durante la última década, la incidencia de sífilis entre HSH ha aumentado notablemente en muchos países. Por ejemplo, en EE. UU., la tasa de sífilis primaria o secundaria entre HSH aumentó de 11,7 casos/100.000 habitantes en 2014 a 18,7/100.000 en 2018.

La incidencia de sífilis ha sido particularmente elevada entre HSH que están recibiendo profilaxis contra la infección por el VIH previa a la exposición, subrayando la importancia de regular el cribado de sífilis junto con las pruebas de VIH en este grupo de hombres.

Más recientemente, la sífilis ha resurgido entre los heterosexuales de EE.UU., Japón y Australia, con informes crecientes de infección congénita. En EE. UU. se recomienda el cribado de las personas con mayor riesgo de sífilis.

Dado que la sífilis primaria puede parecerse a otras ITS que causan ulceración anogenital, se han utilizado pruebas multiplex de PCR para la detección simultánea de patógenos como *Treponema pallidum* y el virus del herpes simple, para mejorar la precisión diagnóstica. Las infecciones primarias anales en HSH pueden pasar desapercibidas y sin lesiones y *T. pallidum* puede detectarse mediante las pruebas de amplificación de ácido nucleico.

De manera similar, en casos de sífilis secundaria sin úlceras orales en HSH, *T. pallidum* ha sido detectado por la prueba PCR en la cavidad oral. En conjunto, estos estudios señalan el potencial que tiene *T.*

pallidum para la transmisión a partir de sitios asintomáticos. La sífilis congénita se puede prevenir si se detecta la infección materna y se trata tempranamente durante el embarazo.

En China, después de los esfuerzos para aumentar la detección prenatal de la sífilis, el número de infecciones congénitas descendió precipitadamente, de un pico >12.000 casos en 2011 a casi 4.000 casos en 2016. La secuenciación del genoma ha revelado la circulación simultánea de varios linajes de *T. pallidum* a través de muchos países y las redes de transmisión de sífilis pueden resultar útiles para el seguimiento.

GONORREA

Otro problema emergente clave es el aumento de la resistencia a los antimicrobianos de *N. gonorrhoeae*, una amenaza urgente para la salud pública en EE. UU., donde se estima que la resistencia a los medicamentos es elevada (550.000 casos resistentes por año). Es muy preocupante la poca sensibilidad a la ceftriaxona, azitromicina o ambas, que son los 2 medicamentos principales recomendados para el tratamiento de primera línea en la mayoría de los países de altos ingresos.

Desde 2017 existe la difusión internacional de un clon de *N. gonorrhoeae* resistente a la ceftriaxona, que se inició en Japón y pasó a Europa, Sudeste de Asia y Australia. Por otra parte, en 2018, se conocieron los primeros 3 casos de infecciones por *N. gonorrhoeae* resistentes a la ceftriaxona y a la azitromicina

(denominada gonorrea ampliamente resistente a los medicamentos).

El análisis i genómico mostró diseminación intercontinental de este linaje, con un posible reservorio en el sudeste asiático. Debido a la falta de una adecuada vigilancia basada en cultivos a nivel mundial, es probable que la mayoría de las infecciones gonocócicas escapen de las pruebas de resistencia a los antimicrobianos y vigilancia, impidiendo los esfuerzos de control.

La faringe y el recto sirven como reservorios de la infección con *N. gonorrhoeae*; las infecciones faríngeas y rectales suelen ser asintomáticas pero detectables con pruebas de amplificación de ácido nucleico. Se cree que la faringe es un sitio importante para el desarrollo de la resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae* y puede ser un sitio donde el tratamiento falla debido a la inadecuada penetración de los antibióticos.

Aunque el número fallas del tratamiento con ceftriaxona verificado hasta la fecha ha sido limitado, *N. gonorrhoeae* ha mostrado una notable propensión a desarrollar resistencia con el tiempo, y se requieren con urgencia el desarrollo de antibióticos nuevos y efectivos. Ensayos clínicos recientes han examinado la eficacia de agentes antimicrobianos nuevos, como la solitromicina, la zoliflodacina y la gepotidacina.

Autor/a: Deborah A. Williamson, Marcus Y. Chen *N Engl J Med* 2020;382:2023-32.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti

Vitamina D y COVID-19

Efecto del tratamiento con calcifediol y la mejor terapia disponible frente a la mejor terapia disponible en la admisión a la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad entre los pacientes hospitalizados por COVID-19

PUNTOS DESTACADOS

- El sistema endócrino de la vitamina D puede tener una variedad de acciones sobre las células y tejidos involucrados en la progresión de COVID-19.
- La administración de calcifediol o 25-hidroxivitamina D a pacientes hospitalizados con COVID-19 redujo significativamente su necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos Unidos.
- El calcifediol parece ser capaz de reducir la gravedad de la enfermedad.

RESUMEN - OBJETIVO

El sistema endócrino de la vitamina D puede tener una variedad de acciones sobre las células y tejidos involucrados en la progresión de COVID-19, especialmente al disminuir el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El calcifediol puede aumentar rápidamente la concentración sérica de 25OHD. Por lo tanto, evaluamos el efecto del tratamiento con calcifediol, sobre la tasa de ingresos y mortalidad en unidades de cuidados intensivos entre los pacientes españoles hospitalizados por COVID-19.

DISEÑO

Ensayo clínico piloto paralelo, aleatorizado, abierto, doble enmascarado.

LOCACIÓN

Entorno hospitalario universitario (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba España.)

PARTICIPANTES

76 pacientes consecutivos ingresados con infección por COVID-19, cuadro clínico de infección respiratoria aguda, confirmado por patrón radiográfico de neumonía viral y por PCR positiva al SARS-CoV-2 con escala de severidad CURB65 (recomendando ingreso hospitalario en caso de puntaje total > 1).

PROCEDIMIENTOS

Todos los pacientes hospitalizados recibieron, como mejor tratamiento disponible, la misma atención estándar, (según el protocolo del hospital), de una combinación de hidroxiquina (400 mg cada 12 horas el primer día y 200 mg cada 12 horas durante los siguientes 5 días), azitromicina (500 mg por vía oral durante 5 días).

Los pacientes elegibles fueron asignados a una proporción de 2 calcifediol: 1 sin calcifediol mediante aleatorización electrónica el día de la admisión para tomar calcifediol oral (0,532 mg) o no.

Los pacientes del grupo de tratamiento con calcifediol continuaron con calcifediol oral (0,266 mg) los días 3 y 7, y luego semanalmente hasta el alta o la admisión en la UCI. Los resultados de la eficacia incluyeron la tasa de admisión y las muertes en la UCI.

RESULTADOS

De 50 pacientes tratados con calcife-

diol, uno requirió ingreso en UCI (2%), mientras que de 26 pacientes no tratados, 13 requirieron ingreso (50%) valor de p X2 prueba de Fischer p <0,001. Razón de probabilidades estimada de riesgo univariante para UCI en pacientes con tratamiento con Calcifediol versus sin tratamiento con Calcifediol: 0.02 (IC del 95%: 0.002-0.17).

Razón de probabilidades de estimación de riesgo multivariante para UCI en pacientes con tratamiento con Calcifediol

vs UCI sin tratamiento con Calcifediol (ajustando por Hipertensión y DM2): 0.03 (IC 95%: 0.003-0.25).

De los pacientes tratados con calcifediol ninguno falleció y todos fueron dados de alta sin complicaciones. Los 13 pacientes no tratados con calcifediol, que no ingresaron en UCI, fueron dados de alta.

De los 13 pacientes ingresados en UCI, dos fallecieron y los 11 restantes fueron dados de alta.

Table 3. Requirements for admission to the Intensive Care Unit, in patients hospitalized with COVID-19 (treated or not with calcifediol).

	Without Calcifediol Treatment (n = 26)	With Calcifediol Treatment (n = 50)	p value (1d712;2) Fischer Test
Need for ICU			<0.001
Not requiring ICU, n (%)	13 (50)	49 (98)	
Requiring ICU, n (%)	13 (50)	1 (2)	

* Univariate Risk Estimate Odds Ratio for ICU in patients with Calcifediol treatment vs Without Calcifediol treatment: 0.02 (95%CI 0.002-0.17).

** Multivariate Risk Estimate Odds Ratio for ICU in patients with Calcifediol treatment vs Without Calcifediol treatment ICU (adjusting by Hypertension and T2DM): 0.03 (95%CI: 0.003-0.25).