Azitromicina, dosis única, en fases tempranas de sífilis.

Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis.

Riedner G, Rusizoka M, Todd J, Maboko L, Hoelscher M, Mmbando D, et al. N Engl J Med 2005; 353 (12): 1236-44.

La penicilina benzatina en dosis única es claramente el tratamiento de elección en sífilis primaria y latente precoz. Si bien este tratamiento ha tenido algunos cuestionamientos, la seguridad de contar con la adherencia a una dosis única y sus buenos resultados han llevado a su uso generalizado. No obstante, hay algunas desventajas como es la necesidad de contar con los recursos y comodidades para inyectar al paciente y el gran porcentaje de personas que señalan ser alérgicos. En vista de resultados de estudios pilotos que sugerían la eficacia de la azitromicina para tratar la sífilis, se diseñó este estudio controlado, de tipo aleatorio, comparando la eficacia de 2g de azitromicina en dosis única *versus* penicilina benzatina (PNC-BZ) 2.400.000 UI para el tratamiento de sífilis sintomática (primaria o secundaria) y latente precoz. El estudio fue realizado en Tanzania, en una zona de alto riesgo, incluyó pacientes con sífilis sintomática (primaria o secundaria) o sífilis latente con títulos de RPR mayor o igual a 1:8. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento para sífilis en los 6 meses previos. Los pacientes con títulos RPR 1:4 o menos fueron excluidos del estudio en forma retrospectiva a menos que se hubiera obtenido RPC (+) para *Treponema pallidum* en el exudado de la úlcera. El resultado primario fue la cura serológica definida como la caída, en al menos 2 diluciones, al noveno mes del tratamiento; en sífilis primaria y secundaria se consideró además la resolución de las lesiones en una a dos semanas. Una vez que se catalogaban de curados, los pacientes eran retirados del estudio y no tenían mayor seguimiento. Se reclutaron 628 pacientes de los cuales 300 fueron no elegible según los criterios previamente señalados, los 328 restantes fueron distribuidos en forma aleatoria, 165 a azitromicina y 163 a PNC-BZ. La edad promedio fue de 27 años, 71,6% eran mujeres y 52,1% fueron seropositivos para VIH. Se perdieron 31 (9,5%) pacientes de seguimiento. Se consultó por reacciones adversas a azitromicina en 140 pacientes describiéndose náuseas (8,6%), dolor epigástrico (4,3%), diarrea (0,7%) y vómitos (0,7%). En 24 pacientes con sífilis primaria confirmada examinados una a dos semanas post-tratamiento 62,5% se había resuelto y el resto estaba mejor (sin diferencias entre los dos grupos). Las tasas de curación a los 9 meses fueron de 97,7% en el grupo de azitromicina y 95,0% en el

grupo de PNC-BZ. A los 6 meses la tasa de curación fue de 85,5% para azitromicina y 81,5% para PNC-BZ. Los análisis de subgrupos tampoco mostraron diferencias entre los dos tratamientos.

Comentario. El mérito de este estudio es la innovación en un tema generalmente de poco interés en la literatura médica. La posibilidad de tratamientos alternativos en situaciones que no se puede utilizar PNC benzatina considera esquemas de varios días con pobre adherencia en general, por tanto, la posibilidad de contar con tratamientos alternativos de alta efectividad con dosis únicas es de alto interés. Un punto no menor en este contexto es que exista la posibilidad de utilizar un fármaco que tenga actividad contra otros microorganismos como azitromicina, la cual considera en el espectro de las enfermedades de transmisión sexual las causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus ducreyi*.

El diseño es bastante apropiado para un escenario eminentemente clínico, no obstante la limitante es que no se puede excluir totalmente en los pacientes portadores de infección por VIH que se haya logrado la erradicación de *T. pallidum* en el SNC, siendo éste, un punto que deberá dilucidarse a futuro.

Mario Calvo A.

Evaluación de vacuna atenuada para rotavirus.

Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine RIX4414. A randomized, placebo-controlled trial in Latin american infants.

Salinas B, Schael I P, Linhares A C, Ruiz-Palacios G M, Guerrero M L, Yarzabal J P, et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 807-16.

Se presenta un estudio doble ciego, randomizado placebo controlado (aprobado por comité de ética) que evaluó 2 dosis de vacuna monovalente, desarrollada de cepa humana de rotavirus G1P1A P[8]. La vacuna oral, en 3 diferentes concentraciones ($10^{4.7}$, $10^{5.2}$ y $10^{5.8}$), se administró en 2 dosis (2 y 4 meses de edad) en concomitancia con vacunas rutinarias para la edad (difteria, tétanos, pertussis, VHB y anti-Hib) incluyendo polio oral, la que se administró 14 días antes o después de la vacuna en estudio. Se enrolaron 2.155 lactantes (1.618 vacunados y 537 placebo) de Brasil, Venezuela y México de nivel socioeconómico medio y bajo, de áreas urbanas, los que fueron seguidos hasta el año de edad (7 meses en promedio) entre 2001 y 2003. El 95,4% de los lactantes enrolados recibió dos dosis de vacuna.

Se evidenció seroconversión de IgA anti-rotavirus

en los tres grupos de vacunados (61 a 65%), permaneciendo concentraciones séricas protectoras de anticuerpos de todas las vacunas co-administradas. La reactogenicidad fue similar entre los grupos incluido el placebo y no se reportó eventos adversos serios. Se observó eliminación de virus vacuna en 35-44% de vacunados al 7° día de la primera dosis y 11-21% en la segunda dosis. La eficacia contra gastroenteritis grave luego de una segunda dosis fue mayor en la más alta concentración administrada: 10^{5.8} (86 v/s 71 y v/s 66%, $p < 0,001$). La eficacia contra hospitalización para todos los grupos de vacunados fue de 79%. Se detectó rotavirus en 109 (9%) de los 1.211 episodios de gastroenteritis estudiados. De los serotipos identificados en deposiciones (ELISA y RT-PCR), 50% fue G1 y 40% G9, el resto G2, G3 y G4. Respecto de gastroenteritis grave por G9, hubo protección de 77% (IC 95%: 18-98) en el grupo receptor de concentración 10^{5.8}, evidenciando aparente protección cruzada. Comparados con el grupo placebo, los lactantes de cada grupo de vacu-

nados presentaron significativo menor número de episodios de gastroenteritis de cualquier gravedad ($p < 0,001$).

Comentario: interesante y con un muy buen diseño y ejecución, este ensayo con tamaño de muestra adecuado (89% poder para evaluación de eficacia), nos aporta información respecto de la seguridad (baja reactogenicidad) y eficacia de dos dosis de vacuna atenuada oral contra la infección grave y hospitalización secundaria a gastroenteritis por rotavirus en lactantes latinoamericanos, donde G1 ocupa el mayor porcentaje etiológico. Además revela la existencia de protección cruzada de serotipos G1 y G9 y la ausencia de interferencia con el resto de las vacunas administradas regularmente en lactantes. Esta información cobra gran relevancia, a raíz de la reciente introducción en Chile de esta vacuna. Sin embargo, debemos estar atentos a una próxima publicación, también de evaluación fase III en niños chilenos, población en que los serotipos G1 y G9 tienen una menor preponderancia.

Luis Delpiano M.

Infección primaria por herpesvirus humano 6.

A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection.

Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, et al *N Engl J Med* 2005; 352 (5): 768-76

La infección por herpes virus 6 humano es frecuente en el curso de los primeros años de vida. Estudios de prevalencia de anticuerpos muestran 90% de seropositividad a los 2 años. Poco se sabe sobre sus formas de transmisión y manifestaciones clínicas de la infección por este virus. **Metodología:** Estudio prospectivo de 277 niños seguidos desde su nacimiento hasta los dos años de vida con el objetivo de definir el curso de la infección por VHH-6. Se reclutó a las madres en sus controles obstétricos. La saliva de los niños fue testada semanalmente a través de tiras de papel que tomaban sus padres y que enviaban al laboratorio por correo, con el objetivo de realizar RPC para ADN de VHH-6. Además se contó con muestras de sangre para estudio serológico. Los padres mantuvieron un registro diario de síntomas y signos de enfermedad en sus niños. **Resultados:** La infección por VHH-6 ocurrió en 130 niños, con porcentajes acumulativos de 40% a la edad de 12 meses y 77% antes de cumplir 24 meses. La edad máxima de la adquisición estaba

entre 9 y 21 meses. En tres niños se detectaron niveles altos de carga viral en las primeras muestras, sugiriendo transmisión intrauterino. Dentro de los factores de riesgo para adquirir la infección se encontró ser niña (IC 1,7; 95%, 1,2 a 2,4) y tener hermanos (IC 2,1; 95%, 1,4 a 2,9). La excreción viral se prolongó por meses después de la primoinfección, con un promedio de tres meses. Para el análisis de los síntomas se consideraron sólo 81 niños, el 94% presentó algún síntoma en relación con la primoinfección y 38 % fue visto por un médico. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre 56%, rinorrea 70%, rash 31%, exantema súbito 24%. No se observaron convulsiones en esta serie. **Conclusiones:** La adquisición de VHH-6 en la infancia es generalmente sintomática y lleva a consultar al pediatra. El exantema súbito ocurre en la minoría de los pacientes. Los hermanos parecen ser una fuente de transmisión de VHH-6. **Comentarios:** Esta investigación aporta datos epidemiológicos importantes de la infección por VHH-6, describe características propias de la familia de herpesvirus como infección prevalente, alta contagiosidad y excreción viral prolongada. Se diferencia de otras investigaciones por la baja frecuencia de convulsiones que se encontró, probablemente porque las otras investigaciones se realizaron en unidades de emergencia.

Juanita Zamorano Riquelme