

EVALUACIÓN RÁPIDA DE RIESGO

Aumento de infecciones por *Shigella sonnei* extremadamente resistente en hombres que tienen sexo con hombres

17 de marzo 2022

Resumen de la situación y conclusiones

El 27 de enero de 2022, la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (UKHSA) informó de un incremento de casos de infecciones por *Shigella sonnei* con un perfil extremadamente resistente a los antibióticos. Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Noruega y España han notificado casos de shigelosis entre 2020 y 2022 con perfil de resistencia igual o muy similar a los identificados en Reino Unido o estrechamente relacionados genéticamente con dichos casos tras la secuenciación del genoma completo. Una gran proporción de los casos con información disponible son hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que se habían infectado por transmisión sexual.

La probabilidad de infección y transmisión de *Shigella sonnei* en los próximos meses en HSH expuestos a prácticas sexuales de alto riesgo, así como su propagación en los países de la UE/EEE, incluyendo España, es alta. De acuerdo con la información disponible, el impacto de tales infecciones es bajo en la mayoría de los casos, ya que *S. sonnei* generalmente se asocia con una enfermedad leve en adultos sanos. El impacto de la infección podría ser más grave en adultos inmunocomprometidos, puesto que el perfil de resistencia de esta cepa limita las opciones de tratamiento en los casos graves.

Citación sugerida: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias, Ministerio de Sanidad. Evaluación rápida de riesgo. Aumento de infecciones por *Shigella sonnei* extremadamente resistentes en hombres que tienen sexo con hombres. 17 marzo 2022

Justificación de la evaluación de riesgo

A finales de enero de 2022, la Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido (UKHSA) comunicó un incremento de infecciones por *Shigella sonnei* extremadamente resistente (XDR), predominantemente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) [1]. Tras una consulta realizada por el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), nueve países de la UE/EEE informaron que también habían identificado casos de shigelosis en los últimos meses con perfil de resistencia igual o muy similar a los identificados en Reino Unido o estrechamente relacionados genéticamente, por secuenciación del genoma completo, a dichos casos [2].

Este documento evalúa el riesgo de propagación de *S. sonnei* XDR entre HSH y en la población general en España, como resultado del aumento de infecciones registrado en los países de la Unión Europea y del Espacio Económico Europeo (UE/EEE).

Equipo CCAES y expertos consultados

Equipo CCAES en orden alfabético: Esteban Aznar Cano, Eduardo Javier Chong Chong, Sonia Fernández-Balbuena, Lucía García San Miguel, Bernardo R. Guzmán Herrador, Gabriela Saravia Campelli, María José Sierra Moros, Fernando Simón Soria, Berta Suárez Rodríguez.

Otros expertos y filiación

CNE: Carmen Varela Martínez, María Guerrero Vadillo, Marina Peñuelas Martínez, Asunción Díaz Franco

CNM: Silvia Herrera León

División de control de VIH, ITS, hepatitis virales y tuberculosis, Ministerio de Sanidad: Javier Gómez Castellá

Información del evento

Situación en Reino Unido y países de la UE y EEE

Descripción epidemiológica

El 27 de enero de 2022, Reino Unido comunicó que había registrado 47 casos de *S. sonnei* XDR entre el 1 de septiembre de 2021 y el 10 de enero de 2022, frente a 16 casos notificados entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de agosto de 2021. Según la información publicada por el ECDC, nueve países de la UE/EEE (Austria, Alemania, Bélgica, Dinamarca, Francia, Irlanda, Italia, Noruega y España), han registrado un total de 146 casos entre enero de 2020 y el 17 de febrero de 2022 con perfil de resistencia igual o muy similar a los identificados en Reino Unido o estrechamente relacionados genéticamente con dichos casos, tras la secuenciación del genoma completo [2].

La mayoría de casos notificados en la UE/EEE y en el Reino Unido son hombres adultos. Se ha identificado la transmisión sexual entre HSH como la más probable en parte de los casos de Dinamarca, Francia, Noruega, y Reino Unido. En los casos de Reino Unido con información disponible se incluyen fiestas sexuales privadas o cuartos oscuros públicos como los escenarios donde probablemente se había adquirido la infección. En algunos casos han viajado a otros países de la UE/EEE en los días previos a la infección [2].

Desde septiembre de 2021, han sido hospitalizados siete pacientes en Reino Unido y uno en Italia. En Reino Unido, 16 casos adicionales han acudido a los servicios de urgencias [2].

Información microbiológica

Los aislamientos del brote del Reino Unido son resistentes a penicilinas, cefalosporinas de tercera generación (portadoras del gen codificante de β -lactamasa de espectro ampliado *bla*_{CTX-M-27}), aminoglucósidos, tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas y azitromicina. Por secuenciación del genoma completo, los aislamientos se incluyen dentro de un grupo de 10-SNP de *S. sonnei* (clado 5). Austria, Bélgica, Dinamarca, Alemania y Noruega han informado que todos o algunos de sus aislamientos muestran una estrecha relación genética con las secuencias del Reino Unido. Irlanda ha informado que sus secuencias están estrechamente relacionadas con la secuencia representativa de Noruega. En Francia, el país en el que se han registrado más casos hasta ahora, se han detectado 106 aislamientos de *S. sonnei* desde septiembre de 2020 de los que la mayoría se agrupan con las secuencias representativas de Reino Unido [2].

Los aislamientos de *Shigella* spp. en HSH a menudo muestran resistencia a los antibióticos y, por lo general, son multirresistentes (MDR) o XDR. Se han descrito casos esporádicos y brotes de shigelosis entre HSH, incluidas cepas portadoras de *bla*_{CTX-M-27} en varios países europeos en los últimos años incluyendo cadenas de transmisión internacionales. En el Reino Unido, la resistencia a los antibióticos es común y, en los últimos años, alrededor del 90 % de las *Shigella* spp. son MDR o XDR [2].

Situación en España

Hasta el 8 de marzo de 2022, el Laboratorio Nacional de Referencia del Centro Nacional de Microbiología (CNM) ha identificado 19 casos en 2021 y 7 en 2022 con el mismo patrón de resistencia en 9 comunidades autónomas diferentes. Todos los casos son hombres con edades comprendidas entre los 18 y los 75 años.

Los resultados de secuenciación de genomas completos indican que 19 de los 26 casos pertenecen al *cluster* identificado por Reino Unido. Tres casos han sido descartados y el resultado de 4 casos está pendiente hasta el momento de la publicación de este informe. La información epidemiológica incluye transmisión sexual en 7 de los casos, al menos dos parejas, de cuatro comunidades autónomas diferentes. Los análisis de

secuenciación confirman que todos ellos son parte del mismo *cluster*. Se desconoce el posible mecanismo de transmisión del resto de los casos.

Información sobre la enfermedad

El género *Shigella* está constituido por bacilos Gram-negativos, inmóviles y no capsulados, altamente virulentos que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*. Existen cuatro especies: *S. sonnei*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. dysenteriae*. El ser humano es el único huésped. Los síntomas se desarrollan después de un período de incubación de uno a tres días y oscilan desde diarrea acuosa leve y autolimitada a disentería grave con diarrea sanguinolenta, fiebre alta y complicaciones sistémicas. La duración de la enfermedad clínica es de cinco a siete días. La eliminación de bacterias por las heces puede continuar durante cuatro a seis semanas. La transmisión se produce por vía fecal-oral a través de la propagación directa de persona a persona o indirecta por alimentos y agua contaminados. La dosis infectiva de *Shigella* es relativamente baja, siendo entre 10 y 100 microorganismos suficientes para producir la enfermedad [2,3]. Las formas leves normalmente no precisan asistencia sanitaria y pueden pasar desapercibidas. El tratamiento con antibióticos es necesario en pacientes con enfermedad grave que pueden requerir hospitalización y pacientes con enfermedad invasiva o complicaciones [2].

Transmisión alimentaria

La transmisión alimentaria de *S. sonnei* no es frecuente en la UE/EEE. En 2020, *Shigella* fue notificada como agente causal en cinco de los 3.086 brotes de origen alimentario registrados en la UE [4]. En las últimas décadas, los brotes de *S. sonnei* transmitidos por los alimentos en los países de la UE/EEE se han relacionado con productos frescos importados como menta, albahaca, guisantes de azúcar, maíz tierno o cilantro [4-7]. También se ha descrito la transmisión a través de manipuladores de alimentos [8].

Transmisión sexual

La transmisión sexual de *Shigella spp.* y otros patógenos entéricos entre HSH puede ocurrir por contacto directo (por ejemplo, por contacto oral-anal) o indirecto [9]. Se ha descrito que los HSH afectados por brotes de shigelosis de transmisión sexual comparten prácticas de riesgo. Así, es más probable que tengan múltiples parejas sexuales, y tengan parejas sexuales anónimas en fiestas sexuales privadas o mediante aplicaciones informáticas de citas [9-10]. El Chemsex (uso intencionado de drogas para tener relaciones sexuales por un período largo de tiempo entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres) o alcohol antes o durante el sexo se han asociado con brotes de shigelosis debido a que puede facilitar la realización de diversas prácticas sexuales de riesgo asociadas a la transmisión de *Shigella spp.* Los casos entre HSH también tienen más probabilidades de tener coinfecciones por otras infecciones de transmisión sexual [11-12].

Vigilancia de *Shigella* en España

En España, la shigelosis es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que los casos y brotes de la enfermedad deben ser notificados al CNE a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) [3,13,14].

En España, se han notificado 1.985 casos de infección por *Shigella spp.* de 2016 a 2021, observándose una tendencia ascendente en el periodo pre-pandemia (2016-2019). Durante dicho periodo, tan sólo se cumplimentó la información sobre el tipo de exposición que originó la infección en el 7% de los casos, lo que dificulta en gran medida la detección de factores de riesgo de la enfermedad, como pueden ser las relaciones sexuales de riesgo. Tampoco se disponía de información sobre la especie de *Shigella* aislada en casi la mitad de los casos. En el mismo periodo, se han notificado 18 brotes de shigelosis de los que 10 ocurrieron en 2018;

en 2017 no se notificó ningún brote y, en 2020 y 2021, uno cada año. En siete brotes constaba como mecanismo de transmisión el contacto directo persona-persona, en cuatro la ingestión de agua contaminada y en dos brotes el consumo de alimentos. Sólo en un brote constaba transmisión en colectivo HSH en una sauna. El mecanismo de transmisión era desconocido en cinco brotes [15].

Actualmente, el protocolo de vigilancia de la shigelosis de la RENAVE no recoge datos relativos a las resistencias a los antibióticos, aunque sí que se ha incluido esta vigilancia en el documento de vigilancia nacional de la resistencia a antimicrobianos, cuya propuesta fue elaborada por el Grupo de Trabajo de Vigilancia de la Resistencias a los Antibióticos del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) y fue informado favorablemente por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2021 [16].

El Laboratorio Nacional de Referencia del Centro Nacional de Microbiología recibe, a través del programa de vigilancia microbiológico de enfermedades bacterianas transmitidas por agua y alimentos, aislados de *Shigella spp.* procedentes de las diferentes comunidades autónomas. Los objetivos de este programa son proporcionar información microbiológica al Sistema Nacional de Vigilancia y al Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), identificar y caracterizar las cepas que causan enfermedad (casos esporádicos o brotes) en la población, así como su evolución en el tiempo y llevar a cabo estudios de epidemiología molecular para la investigación y detección temprana de brotes y clones emergentes. Este envío se realiza de manera voluntaria por parte de los laboratorios clínicos del Sistema Nacional de Salud.

Evaluación del riesgo para España

La población en general es altamente susceptible a la infección por *Shigella sonnei* y, dado que los brotes entre HSH suelen ocurrir durante largos períodos de tiempo y las redes de contactos sexuales entre algunos HSH en los países de nuestro entorno están muy interconectadas, la probabilidad de exposición es elevada. Por ello, la probabilidad de aparición de nuevas infecciones por *Shigella sonnei* en HSH expuestos a prácticas sexuales de riesgo y su propagación en los países de la UE/EEE, incluyendo España, en los próximos meses es alta. Este reciente incremento de casos de *S. sonnei* en varios países de la UE y Reino Unido coincide en el tiempo con el progresivo levantamiento de las restricciones relacionadas con la pandemia de COVID-19, siendo altamente probable que aumenten los viajes intra e internacionales y la frecuencia de eventos sociales.

En general, el impacto de tales infecciones se evalúa como bajo en la mayoría de los casos, ya que *S. sonnei* habitualmente produce una enfermedad leve en adultos sanos. Sin embargo, el impacto de la infección podría ser más grave en adultos inmunocomprometidos. Además, el perfil de resistencia de los aislamientos detectados limita las opciones de tratamiento para tratar casos graves. Teniendo ambos factores en cuenta el riesgo de infección para los HSH se considera moderado.

La probabilidad de propagación de la infección en la población diferente a los HSH expuestos a prácticas sexuales de riesgo podría aumentar cuando la transmisión entre HSH fuera alta. Hasta la fecha, en los países de la UE/EEE, se han registrado pocos casos asociados con el presente incremento de casos de *S. sonnei* XDR en población distinta a los HSH [2]. En consecuencia, la probabilidad de infecciones en la población en general, incluida la probabilidad de brotes de origen alimentario asociados con manipuladores de alimentos, es, en la actualidad, baja. El impacto de tales infecciones se estima como bajo en la mayoría de los casos, debido a una enfermedad generalmente leve en individuos sanos. Por lo tanto, el nivel de riesgo para la población en general es bajo.

Recomendaciones

- Se debe intensificar la vigilancia de shigelosis en nuestro país. La notificación debe ser oportuna y se debe aumentar el grado de cumplimentación de la información relativa a la exposición y la caracterización microbiológica de los casos.
- Se recomienda el uso de técnicas de secuenciación masiva como herramienta muy útil en la investigación de brotes y en la caracterización de los mecanismos de resistencia a los antibióticos. Toda esta información permitirá detectar posibles cambios en los patrones epidemiológicos de la shigelosis.
- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la tendencia creciente de resistencia a los antimicrobianos en *Shigella spp.* y de la importancia de realizar pruebas de sensibilidad en todos los aislamientos clínicos, especialmente en colectivos vulnerables, en HSH con prácticas de riesgo. Cuando se indica un tratamiento antimicrobiano, debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de que, especialmente entre los varones adultos jóvenes, la vía de transmisión puede ser sexual.
- Los HSH deben minimizar el riesgo de infección mediante la práctica de sexo seguro y una buena higiene.
- La actividad sexual debe evitarse al menos hasta siete días después de que los síntomas hayan desaparecido y el contacto fecal-oral durante las relaciones sexuales debe evitarse durante cuatro a seis semanas.
- Se deben llevar a cabo actividades destinadas a aumentar la concienciación en el colectivo HSH, con el objetivo de aumentar su conocimiento con respecto a la situación actual y a las medidas de prevención.
- Las personas con síntomas gastrointestinales no deben manipular ni preparar alimentos hasta que se recuperen por completo o el cultivo de heces sea negativo para *Shigella*.

Bibliografía

1. UK Health Security Agency. Nota de prensa: Rise in extremely drug-resistant *Shigella* in gay and bisexual men. 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/rise-in-extremely-drug-resistant-shigella-in-gay-and-bisexual-men> .
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Increase in extensively-drug resistant *Shigella sonnei* infections in men who have sex with men in the EU/EEA and the UK – 23 February 2022. ECDC: Estocolmo; 2022. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/shigella-infections-men-sex-men-february-2022-erratum.pdf>
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia de shigelosis. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Shigelosis.aspx>
4. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2021. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. EFSA Journal 2021;19(12):6971, 324 pp. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-one-health-2020-zoonoses-report>
5. Folkhälsomyndigheten. Shigellainfektion 2015. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/utbrotsarkiv/shigellainfektion-sverige-2015/>
6. Guzman-Herrador B, Vold L, Comelli H, MacDonald E, Heier BT, Wester AL, Stavnes TL, Jensvoll L, Lindegård Aanstad A, Severinsen G, Aasgaard Grini J, Werner Johansen Ø, Cudjoe K, Nygard K. Outbreak of *Shigella sonnei* infection in Norway linked to consumption of fresh basil, October 2011. Euro Surveill. 2011;16(44):pii=20007. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20007>
7. Lewis H, Ethelberg S, Lisby M, Madsen S. B., Olsen K EP, Rasmussen P, Kjelsø C, Vestergaard L. S., Qureshi K, Howitz M, Mølbak K. Outbreak of shigellosis in Denmark associated with imported baby corn, August 2007. Euro Surveill. 2007;12(35):pii=3257. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/esw.12.35.03257-en>
8. Strysko J, Fialkowski V, Marsh Z, Wadhwa A, Collins J, Gharpure R, Kelso P, Friedman CR, Fullerton KE. Notes from the Field: Outbreak of Multidrug-Resistant *Shigella sonnei* Infections in a Retirement Community - Vermont, October-November 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 May 3;68(17):405-406. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6817a5.htm>
9. Mitchell H, Hughes G. Recent epidemiology of sexually transmissible enteric infections in men who have sex with men. Current Opinion in Infectious Diseases. 2018;31(1) Disponible en: https://journals.lww.com/coinfectediseases/Fulltext/2018/02000/Recent_epidemiology_of_sexually_transmissible.9.aspx
10. Caruso E, Wright ER, Respress ET, Evener SL, Jacobson K, Bowen A, et al. Shigellosis Among Gay and Bisexual Men: A Qualitative Assessment to Examine Knowledge, Attitudes, and Practices. Sexually Transmitted Diseases. 2020;47(9) Disponible en: https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2020/09000/Shigellosis_Among_Gay_and_Bisexual_Men_A.4.aspx

11. Richardson D, Devlin J, Fitzpatrick C, Pinto-Sander N. Sexually transmitted *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in men who have sex with men. *Sexually Transmitted Infections*. 2021;97(3):244-. Disponible en: <https://sti.bmj.com/content/97/3/244>
12. Wilmer A, Romney MG, Gustafson R, Sandhu J, Chu T, Ng C, Hoang L, Champagne S, Hull MW. *Shigella flexneri* serotype 1 infections in men who have sex with men in Vancouver, Canada. *HIV Med*. 2015 Mar;16(3):168-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12191>
13. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1996-1502>
14. Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-2837>
15. Vigilancia epidemiológica de shigelosis en España, 2016-2021. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2021 Vol.29 nº8 / 90-101. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Shigelosis/BES-29-08.pdf>
16. Vigilancia Nacional de la Resistencia a Antimicrobianos. Plan Nacional frente a las Resistencias a los Antibióticos (PRAN). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2021/docs/Vigilancia-Nacional-resistencia.pdf?x89163>