

Estado actual de la gonorrea

Dres Susana Diana García,¹ Ricardo Hugo Casco,² Mirta Olga Losada,¹
Beatriz Elizabeth Perazzi,¹ Carlos Alberto Vay,¹ Ángela María Rosa Famiglietti¹

¹ Laboratorio de Bacteriología Clínica. INFIBIOC. Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Programa de ETS. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La gonorrea es una infección de transmisión sexual conocida desde la antigüedad que se ha perpetuado en el tiempo. Su agente etiológico, *Neisseria gonorrhoeae*, fue adquiriendo resistencia a la mayoría de los antimicrobianos utilizados para su tratamiento empírico. Las resistencias emergentes en los últimos años son a fluorquinolonas, macrólidos y cefalosporinas orales y parenterales. Hay aislamientos multirresistentes que plantean un desafío para su tratamiento. En países donde estos hallazgos ocurrieron precedentemente, la experiencia de tratamientos con antibióticos no convencionales, por ejemplo aminoglucósidos, es limitada y también emergieron cepas resistentes. Una de las estrategias utilizadas frente a la sensibilidad disminuida a ceftriaxona es aumentar la dosis o utilizar tratamientos combinados. En el marco actual de la multirresistencia de este microorganismo es importante promover la prevención de la infección, realizar vigilancia epidemiológica y buscar nuevas estrategias para su tratamiento.

Palabras claves. Gonorrea, *Neisseria gonorrhoeae*, antibióticos, resistencias emergentes, tratamientos.

Current state of gonorrhoea

Summary

Gonorrhoea is a sexually transmitted infection known since antiquity that has been perpetuated over time. Its etiologic agent, *Neisseria gonorrhoeae*, was becoming resistant to most antimicrobials agents used for empiric therapy. Emerging resistance in recent years are fluoroquinolones, macrolides, oral and parenteral cephalosporins. There are multiresistant isolates that represent

a challenge for its treatment. In countries where these findings occurred previously, the experience with unconventional treatments such as aminoglycosides is limited and resistant strains have emerged. One of the strategies used against the reduced susceptibility to ceftriaxone is to increase the dose or use combined treatments. In the current context of multidrug resistance of this organism it is important to promote the prevention of infection, epidemiological surveillance and look for new strategies for treatment.

Key words. Gonorrhoea, *Neisseria gonorrhoeae*, antibiotics, emergency resistance, treatments.

Introducción

La gonorrea o blenorragia es una de las enfermedades de transmisión sexual más antiguas que se conocen, causada por *Neisseria gonorrhoeae* llamada vulgarmente "gonococo", cuyo reservorio es exclusivamente humano.

La incidencia de la gonorrea es alta en las personas sexualmente activas, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes con múltiples parejas sexuales y que no usan métodos protectores durante las relaciones sexuales, en trabajadores sexuales, en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), drogadictos y personas con bajo nivel socioeconómico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2008 se produjeron 106 millones de casos nuevos de gonorrea en el mundo, lo que representa un aumento del 21% respecto del año 2005. En Estados Unidos la gonorrea es la segunda infección transmitida sexualmente más frecuentemente notificada, después de *Chlamydia*, con más de 300.000 casos notificados en el año 2011.¹

En Argentina, el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) del Ministerio de Salud, notificó en el año 2012, 2.332 casos con una tasa cada 100.000 habitantes de 5,81; en el año 2013, 3.193 casos con una tasa de 7,96; y en el 2014, hasta la semana epidemiológica 45, 2.818 con una tasa de 7,02.

Correspondencia. Dra Susana Diana García
Correo electrónico: biosgarcia@yahoo.com.ar

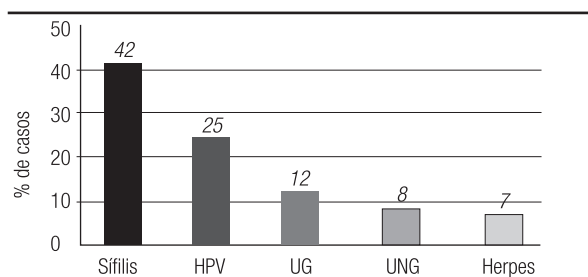
Hasta la fecha no ha sido posible desarrollar vacunas efectivas para la gonorrea debido a la gran variabilidad antigénica del gonococo.

Esta bacteria ha desarrollado mecanismos de resistencia frente a todos los antimicrobianos utilizados para su tratamiento y a partir del año 2007 pasó a integrar la lista de microorganismos multirresistentes.²

Incidencia de la gonorrea

En el año 2014 en el Programa de ETS del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, la uretritis gonocócica ocupó el tercer lugar entre las infecciones de transmisión sexual luego de la sífilis y las infecciones por el virus de papiloma humano (HPV) (Figura 1).

Figura 1. Epidemiología de las infecciones de transmisión sexual (año 2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

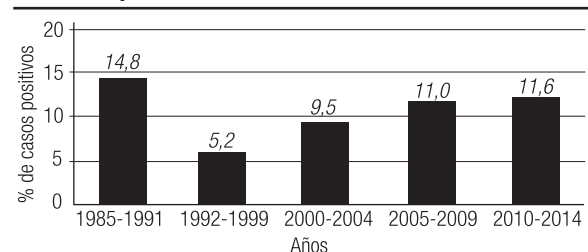


HPV: Virus papiloma humano; UG: uretritis gonocócica; UNG: uretritis no gonocócica.

En el período 1992-1999 se produjo una disminución del número de casos de gonorrea estadísticamente significativa ($p < 0,05$) respecto del período anterior atribuida en parte al efecto de las campañas de prevención contra el SIDA y a la eficacia de las fluorquinolonas utilizadas para el tratamiento, luego la prevalencia de gonorrea continuó con una tendencia ascendente (Figura 2).

La gonorrea fue más frecuente en individuos con edad comprendida entre los 20 y 29 años.

Figura 2. Variaciones en la incidencia de gonorrea (1985-2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.



Resistencia a los antimicrobianos de impacto clínico

La penicilina fue el antimicrobiano más utilizado como droga de primera línea para el tratamiento de la gonorrea, su introducción hacia fines de la década del '40 permitió erradicar *N gonorrhoeae* resistente a las sulfonamidas y mantuvo su eficacia durante casi cuarenta años (1945-1985), aunque requirió el incremento de la dosis en respuesta a la emergencia de resistencia cromosómica y la utilización de drogas alternativas para el tratamiento de aislamientos productores de β -Lactamasa (NGPP), desde su aparición en el año 1976. A mediados de la década del '80 la prevalencia de estas cepas superaba el 40%, por lo que debió dejarse de utilizar para el tratamiento empírico de la gonorrea.³

Por entonces, la resistencia a tetraciclina superaba el 50%, por lo que ya no era útil como droga alternativa. A la alta prevalencia de aislamientos con resistencia cromosómica a tetraciclina (NGCMTR), originada en 1970, se sumó en 1985 la plasmídica (NGTR) mediada por el determinante *tet M* en el plásmido conjugativo que confiere elevado nivel de resistencia (CIM mayor o igual a 16 $\mu\text{g/ml}$).⁴

La resistencia a penicilina continúa siendo elevada, si bien no se utiliza para el tratamiento de la gonorrea, el gonococo sigue estando expuesto por el uso de dicho antibiótico en los casos de coinfección de sífilis y otros tipos de infecciones. El Programa Nacional de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococos (PROSAG) en el año 2009 documentó 20,4% de aislamientos resistentes a penicilina y 79,6% con sensibilidad intermedia.⁵

En la actualidad la resistencia a tetraciclina supera el 70% y las sulfonamidas no han recuperado actividad contra este microorganismo.

La espectinomicina es activa frente a *N gonorrhoeae*, pero no se aconseja su utilización porque desarrolla resistencia rápidamente y además no erradica el gonococo a nivel faríngeo.

Resistencias emergentes: Problemas actuales

Las resistencias emergentes en la actualidad a nivel mundial y en nuestro país son a las fluorquinolonas (ejemplo: ciprofloxacina), macrólidos (ejemplo: eritromicina) y azálidos (ejemplo: azitromicina), y sensibilidad disminuida a cefalosporinas de espectro extendido (ejemplo: cefixima, ceftriaxona); estas últimas son recomendadas actualmente para el tratamiento de la gonorrea.

La emergencia de *N gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas (NGRFQ) significó un problema mundial en el tratamiento y control de esta infección de transmisión sexual. Si bien las primeras fallas de tratamiento con fluorquinolonas, a nivel mundial, datan de principios de la década del '90, en Argentina el primer hallazgo de NGRFQ con alto nivel de resistencia se documentó en el año 2000.⁶

En el Hospital de Clínicas se registraron los primeros aislamientos de NGRFQ en el 2005 y fue en aumento en los años siguientes. En un comienzo la

población más afectada fue la de HSH, con rápida transmisión a sus contactos sexuales, que en el caso de infecciones extragenitales (anal y faríngea) fueron frecuentemente asintomáticas, lo cual favoreció la disseminación de estas cepas resistentes. Esta alta incidencia obligó a un cambio en el tratamiento empírico de la gonorrea en estos pacientes y sus contactos, siendo reemplazadas las fluorquinolonas por las cefalosporinas.⁷

La resistencia a fluorquinolonas continuó en aumento tanto en HSH como en heterosexuales (HET) y actualmente supera el 60% en el área programática del Hospital de Clínicas (UBA).

La azitromicina es un antibiótico recomendado para el tratamiento de la coinfección con *Chlamydia trachomatis* en monodosis de 1g, que resulta insuficiente para erradicar el gonococo que requiere 2g de dicha droga.⁸

En Argentina y en diversos países del mundo está emergiendo la resistencia de alto nivel a este antibiótico.^{9, 10}

La actividad de azitromicina es superior a la de eritromicina.

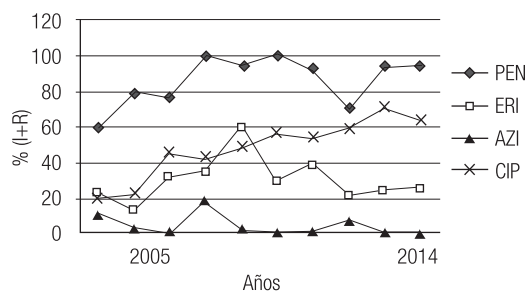
Las cefalosporinas orales como la cefixima fueron utilizadas para el tratamiento de NGRFQ, pero se documentaron fallas de tratamiento en UK, Japón, Austria, Francia y otros países del mundo a partir del año 2000. La ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación, parenteral) conserva su actividad frente a *N gonorrhoeae*, pero en los últimos años se han observado aislamientos con sensibilidad disminuida y resistentes en varios países.¹¹

En Argentina ya se han documentado aislamientos de *N gonorrhoeae* con sensibilidad disminuida a ceftriaxona. En el Hospital de Clínicas (UBA) desde el año 2005 detectaron 13 aislamientos con sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CIM: 0,125-0,25 µg/ml) que provenían 9 de HSH y 4 de HET. Estos aislamientos presentaron resistencia simultánea a otros antibióticos. En estos pacientes no se observó falla de tratamiento con ceftriaxona (250 mg IM). Esta situación se asemeja a la de otros países.¹¹

Gonococos con alto nivel de resistencia fueron identificados en Japón, Francia y España.¹²

En la Figura 3 se muestra la evolución de la resistencia a los antimicrobianos en *N gonorrhoeae*.

Figura 3. Evolución de la resistencia a antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae* (2005-2014). Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.



I: Sensibilidad intermedia; R: Resistente. PEN: penicilina, ERI: eritromicina, AZI: azitromicina, CIP: ciprofloxacina.

En el Hospital de Clínicas (UBA) considerando los aislados a partir del año 2005, el porcentaje de aislamientos multirresistentes detectados fue 4,6% (13/285) y extremadamente resistentes 0,4% (1/285) de acuerdo a las definiciones de Tapsall.¹³

Tratamiento recomendado

El tratamiento recomendado para la infección gonocócica no complicada localizada en cérvix, uretra, faringe y/o recto es ceftriaxona en dosis única de 250 mg IM. Para tratar la coinfección con *Chlamydia trachomatis* asociar 1 g de azitromicina administrada por vía oral (dosis única).

El tratamiento de la conjuntivitis es similar pero se utiliza una dosis mayor de ceftriaxona (1 g), mientras que para la infección gonocócica diseminada (IGD) se recomienda: ceftriaxona 1 g IM o IV cada 24 h.⁸

Una de las estrategias utilizadas frente a la sensibilidad disminuida a ceftriaxona es aumentar la dosis o utilizar tratamientos combinados.¹¹

Conclusiones

La prevalencia de gonorrea muestra una tendencia ascendente, relacionada seguramente a los tratamientos empíricos ineficaces debido a la emergencia de resistencia a ciproloxacina y macrólidos sumado a las localizaciones extragenitales que habitualmente son asintomáticas. El estudio de localizaciones extragenitales (fauces y recto) tendría que ser de rutina en HSH y en el sexo femenino.

La azitromicina no debería recomendarse en dosis de 1g para el tratamiento de la gonorrea, ya que las dosis subterapéuticas facilitarían la emergencia de resistencia a macrólidos. En situaciones donde se requiera utilizar azitromicina como monodroga para cubrir la infección mixta (gonococos y clamidias) se recomendaría la dosis de 2 g.

Ceftriaxona continúa siendo el antibiótico más activo frente a *N gonorrhoeae*, y se recomienda como droga de primera línea para el tratamiento empírico de la gonorrea, no obstante, se alerta sobre la emergencia de gonococos con sensibilidad disminuida a esta droga y resistencia simultánea a otros antimicrobianos, asociado fundamentalmente a HSH.

Por otra parte, la espectinomicina continúa siendo efectiva para el tratamiento de la gonorrea anogenital pero no es útil para la erradicación faríngea.

Frente a la emergencia de gonococos multirresistentes, en otros países y ahora en Argentina hace necesario alertar a la comunidad médica de estos hallazgos y trabajar en conjunto para contener la resistencia utilizando los antibióticos adecuadamente e implementando campañas de prevención de la gonorrea y otras ITS en las poblaciones más vulnerables que son los jóvenes de ambos sexos y los HSH. Por otra parte, para controlar la resistencia se debe continuar con la vigilancia epidemiológica de la gonorrea en las regiones, y anticiparnos a la emer-

gencia de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido (ceftriaxona, cefixima) buscando nuevas drogas y pensando en nuevas estrategias para su tratamiento.

Bibliografía

1. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_2008_STI_estimates.pdf(Accessed 6 October 2012)
2. Shafer WM, Folster JP, Nicholas RA. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance Expressed by the Pathogenic *Neisseriae*. En Genco CA, Wetzler L, editors. *Neisseria Molecular Mechanisms of Pathogenesis*. Boston, MA USA; 2010, p 245-268.
3. Ashford WA, Golash RG, Henning VG. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1976; 2: 657-658.
4. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, et al. High level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tet M determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 664-670.
5. Galarza P, Pagano I, Oviedo C, et al. Vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae* en Argentina- PROVSAG 2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: Supl 1: 256.
6. Fiorito S, Galarza P, Pagano I, et al. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis* 2001; 77: 77.
7. García S, Casco R, Perazzi B, et al. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacina según hábitos sexuales. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 358-362.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2015 ; 64 (RR-3).
9. Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C, et al. Emergence of high level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain isolated in Argentina. *Sex Transm Dis* 2009; 36c: 787-788.
10. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21 st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 587-604.
11. Barry PM, Klausner J. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 555-577.
12. Unemo M, Nichols RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol* 2012; 7: 1401-1422.
13. Tapsall JW. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 87-91.