

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semana 42-43-44-45

Del 14/10 al 10/11 de 2013 ISSN: 2173-9277
2013 Vol. 21 nº 14 / 178-192 ESPAÑA



SUMARIO

Resistencias antibióticas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : Una situación emergente.....	178
Estado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria	184

RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS DE *Neisseria gonorrhoeae*: UNA SITUACIÓN EMERGENTE

Asunción Díaz, Isabel Herrando, Mercedes Díez.

Área de vigilancia del VIH y comportamientos de riesgo. Centro Nacional de Epidemiología

RESUMEN

La gonococia es una de las infecciones bacterianas de transmisión sexual más frecuentes en el mundo y una causa importante de morbilidad y secuelas si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. Sin embargo, el éxito del tratamiento puede verse comprometido por la presencia de cepas resistentes. En este boletín se describe la situación actual de la resistencia antibiótica a *Neisseria gonorrhoeae* y se revisan las recomendaciones europeas para su control.

INTRODUCCIÓN

La gonococia es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) bacterianas más frecuentes en el mundo; en Europa ocupa el segundo lugar en incidencia de las ITS sometidas a vigilancia. En el año 2011, 28 países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/AEE) notificaron casi 40.000 casos de infección gonocócica (tasa: 12,6 por 100.000 habitantes) y desde el 2008 las tasas han aumentado un 31%. Los hombres, los jóvenes entre 15 y 24 años y los hombres que tienen relaciones con otros hombres (HSH) son los grupos de población más afectados¹.

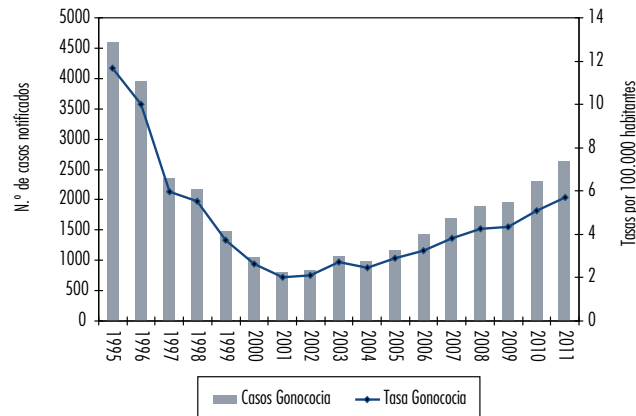
En España se declararon a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica un total de 2.640 casos de infección gonocócica en 2011 (tasa 5,7 por 100.00 habitantes), observándose un aumento continuo en la incidencia desde el año 2002 (figura 1).

El diagnóstico y tratamiento precoz de la gonococia es esencial para evitar sus complicaciones y secuelas así como para romper la cadena de transmisión. Sin embargo el tratamiento ha sufrido continuos cambios debido a la extraordinaria capacidad de *Neisseria gonorrhoeae* de desarrollar resistencias a los antibióticos. Las sulfamidas se introdujeron en 1936 y las primeras resistencias a estos fármacos fueron descritas en los años 40; posteriormente, la aparición de resistencias a la penicilina y tetraciclinas en la década de los 80 hicieron desaconsejar su uso, y en 2007 el tratamiento con quinolonas dejó de estar recomendado por el mismo motivo².

Hasta el 2012 las guías de tratamiento europeas y americanas recomendaban el uso de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento de primera elección, bien ceftriaxona (de administración intramuscular) o cefixima (de administración oral). Sin embargo, la creciente aparición de fallos del

tratamiento a cefixima, descritos inicialmente en Japón en el 2000³ y después en diversos países europeos^{4,6}, ha supuesto de nuevo una modificación en las pautas de tratamiento por parte de las autoridades internacionales, de tal modo que en 2012 aconsejaron utilizar la cefixima como alternativa a la ceftriaxona y no como fármaco de primera línea^{7,8}. No obstante, el problema de las resistencias continúa y en 2009 se caracterizó en Japón la primera cepa con resistencia a la ceftriaxona⁹, y a partir de esa fecha se han descrito casos en Suecia y Francia^{10,11}.

Figura 1. Incidencia de infección gonocócica
N.º de casos y tasas por 100.000 habitantes. España 1995-2011



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
 Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología

Todos estos hallazgos han puesto de manifiesto la posibilidad de que la infección gonocócica se convierta en una enfermedad incurable debido a la reducción de las opciones terapéuticas. Se ha propuesto la utilización de otros fármacos como gentamicina, ertapenem, asociaciones de macrólidos y rifampicina, pero por el momento están en proceso de investigación y no se prevé su utilización a corto plazo¹².

ALERTA FRENTE A LA SITUACIÓN DE LA GONOCOCIA RESISTENTE

En junio de 2012 la Organización Mundial de la Salud lanzó una alerta resaltando la necesidad de actuar para frenar la propagación de la gonococia resistente, y ese mismo año publicó un plan de control con ese fin¹³; el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) también publicó en 2012 un plan de control para Europa¹⁴. Las líneas de actuación que ambos planes detallan son las siguientes: a) implementar o reforzar la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica de *N. gonorrhoeae*; b) vigilar los fallos de tratamiento a cefalosporinas; y c) mejorar la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de la gonococia.

A continuación se resumen los aspectos más importantes del plan de control y manejo de la amenaza de la gonococia multirresistente en Europa¹⁴.

a) Vigilancia de la susceptibilidad antibiótica

En el contexto europeo la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica de *Neisseria gonorrhoeae* se realiza a través del European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP), un proyecto de vigilancia centinela de laboratorios puesto en marcha en 2004¹⁵.

En el año 2011, 21 países de la UE/AEE participaron en EuroGASP y se analizaron un total de 1.902 muestras. De ellas, el 7,6% mostró una disminución de la sensibilidad a la cefixima

(CMI>0.125 mg/L), cifra ligeramente inferior a la encontrada en el año 2010 (8,7%) pero superior a la de 2009 (5,1%). Los aislamientos con este fenotipo se detectaron en 17 países europeos, y por primera vez desde el inicio de este proyecto se encontraron 10 aislamientos con sensibilidad disminuida a la ceftriaxona (CMI>0.125 mg/L), localizados en Austria y Alemania. El porcentaje de cepas resistentes a azitromicina (CMI>1 mg/L) en 2011 fue del 5,3%, y aunque esta proporción es inferior a la detectada en 2010 (7,2%), se han descrito dos aislamientos con alto nivel de resistencia a azitromicina (CMI>256mg/L) en Italia e Irlanda. Actualmente se desaconseja usar únicamente este fármaco como tratamiento empírico, aunque sí se recomienda en tratamientos combinados¹⁶.

El ECDC propone continuar y reforzar la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica del gonococo con el fin de adaptar las opciones terapéuticas, así como mejorar la información epidemiológica (recogiendo de cada caso la edad, sexo, orientación sexual, ITS previas, ITS concurrentes, presencia de síntomas, localización de la muestra) para poder caracterizar a la población afectada. Además, insta a los laboratorios participantes a que realicen programas de control de calidad para asegurar la concordancia de los resultados y a que mantengan su capacidad de realizar cultivos, esenciales para estudiar la sensibilidad antibiótica, ya que la introducción de técnicas diagnósticas moleculares ha disminuido su uso en algunos países.

Aunque EuroGASP proporciona datos muy importantes a nivel europeo, depende de cómo esté implantada la vigilancia en cada país, por lo que el ECDC aconseja establecer sistemas de vigilancia nacionales¹⁶.

b) Monitorización de los fallos de tratamiento a cefalosporinas

El ECDC recomienda vigilar los fallos de tratamiento a cefalosporinas, para lo cual establece una definición de fallo del tratamiento confirmado y probable¹⁴.

- Fallo de tratamiento confirmado:
 1. Paciente que acude a realizarse una prueba de cura o que presenta persistencia de síntomas genitales después de haber recibido tratamiento adecuado, con ceftriaxona o cefixima en las dosis recomendadas, para una gonococia confirmada por laboratorio Y
 2. presenta alguna de las siguientes pruebas positivas para *N. gonorrhoeae*:
 - presencia de diplococos Gram negativos (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae* por cultivo (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - detección de ácidos nucleicos (NAAT) (en una muestra tomada 2-3 semanas después de completar tratamiento) Y
 3. niega haber tenido un contacto sexual durante el periodo post-tratamiento Y
 4. en el antibiograma se observa un descenso de la susceptibilidad a las cefalosporinas:
 - cefixima: CMI >0,12 mg/L
 - ceftriaxona: CMI >0,12 mg/L
- Fallo de tratamiento probable:
 1. Paciente que acude a realizarse una prueba de cura o que presenta persistencia de síntomas genitales después de haber recibido tratamiento adecuado, con ceftriaxona o cefixima en las dosis recomendadas, para una gonococia confirmada por laboratorio Y
 2. presenta alguna de las siguientes pruebas positivas para *N. gonorrhoeae*:
 - presencia de diplococos Gram negativos (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - aislamiento de *N. gonorrhoeae* por cultivo (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - detección de ácidos nucleicos (NAAT) (en una muestra tomada 2-3 semanas después de completar tratamiento) Y
 3. niega haber tenido un contacto sexual durante el periodo post-tratamiento.

Para cada caso de fallo de tratamiento, probable o confirmado, el ECDC propone recoger un conjunto mínimo de variables epidemiológicas, clínicas y sobre el diagnóstico y tratamiento. Estas últimas se habrían de recoger tanto en la primera visita del paciente como en la visita de seguimiento. En la [tabla 1](#) se muestran las variables propuestas por el ECDC.

Todos estos datos han de ser notificados al ECDC por parte de las autoridades nacionales.

Tabla 1. Conjunto mínimo de variables a recoger en un caso de fallo del tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae* a fármacos de primera línea

Fecha de notificación
Clasificación del caso
<ul style="list-style-type: none"> • Probable • Confirmado
Breve descripción de las circunstancias del evento
Datos sobre el caso
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Orientación sexual • País probable de infección
Datos sobre la primera visita
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de la primera visita • Presencia de síntomas • Localización de la infección • Tipo de muestra, pruebas realizadas y resultado • Resultados del estudio de sensibilidad antibiótica, indicando la CMI para los siguientes: ceftriaxona, cefixima, azitromicina, gentamicina, ciprofloxacino, espectinomicina, otros. • Tratamiento prescrito en el diagnóstico inicial: fármaco, dosis y vía de administración
Datos sobre la visita de seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de la segunda visita • Tipo de muestra, pruebas realizadas y resultado • Resultados de estudio de sensibilidad antibiótica, indicando la CMI para los siguientes: ceftriaxona, cefixima, azitromicina, gentamicina, ciprofloxacino, espectinomicina, otros. • Tratamiento prescrito en la segunda visita: fármaco, dosis y vía de administración • Realización o no de una prueba de cura después del tratamiento (si es la respuesta es afirmativa, indicar resultado)

Fuente: Modificado de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.

c) Manejo clínico de los casos

En 2012, un grupo conjunto formado por la International Union against Sexually Transmitted Infections y la World Health Organization (IUSTI/WHO) actualizó las guías europeas de tratamiento de la infección gonocócica. Ante una gonococia no complicada cuando se desconoce la sensibilidad, recomiendan administrar una pauta combinada de ceftriaxona 500 mg más azitromicina 2g, y como tratamiento alternativo a la ceftriaxona se aconseja utilizar la cefixima (400 mg oral) junto con azitromicina (2 gr. en una sola dosis). Se debe realizar un control post-tratamiento para confirmar la adherencia al mismo, la resolución de la clínica, valorar el estudio de contactos y descartar la posibilidad de re-exposición a la infección⁷.

A diferencia de la guía previa de 2009¹⁷, que sólo recomendaba realizar una prueba de cura en aquellos casos con persistencia de síntomas, sospecha de re-exposición o ante posibles resistencias del gonococo, en la de 2012 se propone realizar siempre esta prueba, al objeto de identificar infecciones persistentes y la emergencia de resistencias⁷. En ambos documentos se hace especial énfasis en el seguimiento de las infecciones faríngeas, donde el gonococo es más difícil de erradicar que en otras localizaciones.

Los Centers for Disease Prevention and Control (CDC) americanos también modificaron en 2012 sus recomendaciones de tratamiento, aconsejando la misma pauta combinada como tratamiento de primera línea para la gonococia no complicada, aunque a diferentes dosis (ceftriaxona 250 mg y azitromicina 1g)⁸.

En España el tratamiento recomendado para la gonococia no complicada hasta la fecha según la Guía de Terapéutica Antimicrobiana es ceftriaxona 250-500 mg intramuscular¹⁸.

SITUACIÓN EN ESPAÑA

España forma parte del Euro-GASP desde su inicio¹⁵. Según sus últimos datos actualizados, en 2011 se analizaron 100 cepas, de las que el 15% presentaron sensibilidad disminuida a la cefixima. La cobertura fue del 4% de los casos notificados en ese año, aunque se desconoce su representatividad. El Euro-GASP recomienda ampliar la cobertura de cepas analizadas en nuestro país¹⁶.

En 2011 se detectaron en Cataluña dos casos de gonococia resistentes a ceftriaxona, con una elevada CMI. Se trataba de una pareja de HSH y un aspecto a destacar es que el tratamiento prescrito empíricamente (levofloxacin en un caso y doxiciclina en el otro) no era el recomendado en las guías de tratamiento¹⁹. El análisis genético de estas cepas reveló que ambas estaban relacionadas entre sí y con otra cepa aislada en Francia también en un HSH; esto sugiere la circulación de cepas resistentes en este subgrupo de población, aunque la relación epidemiológica entre los pacientes españoles y el francés no se pudo determinar²⁰.

En otro estudio realizado en Barcelona, también de 2011, que analizaba la sensibilidad de 100 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, se encontraron 3 cepas con sensibilidad disminuida a ceftriaxona, 10 a cefixima y una con resistencia de alto nivel a ambas. Además en este trabajo se observó un aumento de la CMI₅₀ y CMI₉₀ respecto a los datos publicados en años anteriores²¹.

CONCLUSIONES

El aumento de la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a fármacos de primera línea tiene importantes implicaciones en la salud pública, ya que la efectividad del tratamiento es esencial en la reducción de la morbilidad, de las complicaciones y de la expansión de la infección en la población. En ese sentido la monitorización de las resistencias, el estudio adecuado de los pacientes y sus contactos, y el seguimiento de las guías terapéuticas son elementos clave en el control de la infección gonocócica.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
2. Workowski, K. A., Berman, S. M., Douglas, J. M. Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148(8):606-13.
3. Deguchi, T., Yasuda, M., Yokoi, S., Ishida, K., Ito, M., Ishihara, S., et al. Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J Infect Chemother* 2003;9(1):35-9.
4. Ison, C. A., Hussey, J., Sankar, K. N., Evans, J., Alexander, S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16(14).
5. Unemo, M., Golparian, D., Stary, A., Eigentler, A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011;16(43).
6. Unemo, M., Golparian, D., Syversen, G., Vestheim, D. F., Moi, H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010;15(47).
7. Bignell, C., Unemo, M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85-92.

8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(31):590-4.
9. Ohnishi, M., Golparian, D., Shimuta, K., Saika, T., Hoshina, S., Iwasaku, K., et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3538-45.
10. Unemo, M., Golparian, D., Hestner, A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16(6).
11. Unemo, M., Golparian, D., Nicholas, R., Ohnishi, M., Gallay, A., Sednaoui, P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(3):1273-80.
12. Otero Guerra, L., Vázquez, F. *Neisseria gonorrhoeae* multiresistente: ¿regreso al pasado? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(9):565-7.
13. World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.
15. Cole, M. J., Chisholm, S. A., Hoffmann, S., Sary, A., Lowndes, C. M., Ison, C. A. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 2010;86(6):427-32.
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
17. Bignell, C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2009;20(7):453-7.
18. Mensa, J., Gatell, J. M., García-Sánchez, J. E., Letang, E., López-Suñé, E., Marco, F. Guía de terapéutica antimicrobiana: Antares; 2013.
19. Carnicer-Pont, D., Smithson, A., Fina-Homar, E., Bastida, M. T. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(4):218-9.
20. Cámara, J., Serra, J., Ayats, J., Bastida, T., Carnicer-Pont, D., Andreu, A., et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(8):1858-60.
21. Serra-Pladevall, J., Barberá-Gracia, M. J., Roig-Carbajosa, G., Juve-Saumell, R., González-López, J. J., Bartolomé-Comas, R., et al. *Neisseria gonorrhoeae*: resistencias antimicrobianas y estudio de la dinámica poblacional. Situación en 2011 en Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(9):579-83.