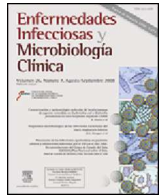


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Neisseria gonorrhoeae multirresistente: ¿regreso al pasado?

Multiresistant *Neisseria gonorrhoeae*: Back to the past?

Luis Otero Guerra^a y Fernando Vazquez^{b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Departamento de Biología Funcional, Área de Microbiología, Facultad de Medicina, Oviedo, Asturias, España

El enfoque sobre las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) y la multirresistencia de muchos de sus microorganismos causales ha contribuido a que haya pasado desapercibido el grave problema de la resistencia en otros patógenos, como es el caso de *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*).

Si nos remontamos a la era preantibiótica, las únicas medidas de control y tratamiento de la infección gonocócica eran la abstinencia sexual y de ingesta de alcohol, bálsamos, analgesia e irrigaciones uretrales. Las complicaciones eran frecuentes: infecciones persistentes, estenosis uretrales y retenciones de orina que se trataban con baños calientes, enemas jabonosos, irrigaciones con permanganato potásico o nitrato de plata y ureteroscopias para dilatar las vías.

La aparición de los antimicrobianos consiguió la curación de las infecciones gonocócicas, pero al éxito inicial siempre sigue el mismo patrón evolutivo: los gonococos van adquiriendo mecanismos de resistencia que, en plazos más o menos largos, suponen la pérdida de actividad del antimicrobiano. Inicialmente fueron las sulfamidas, seguidas de penicilina, tetraciclinas e incluso espectinomina cuando se generalizó su uso. Las 3 primeras están hoy inhabilitadas para su uso como tratamiento empírico. La azitromicina también ha desarrollado resistencias, superando en Europa¹ el 5% de prevalencia que la OMS marca como límite de indicación de tratamiento empírico en monoterapia.

Las fluoroquinolonas fueron una excelente opción terapéutica debido a su elevada eficacia incluso en faringe, su buena tolerancia y su fácil administración en forma de monodosis. A finales de la década de los noventa, las resistencias se diseminaron, llegando en el año 2000 a nuestro país² y experimentando un rápido asentamiento, lo que fue motivo de un artículo de revisión en esta revista en el año 2002³.

Desde entonces, las guías solo ofrecen un arma terapéutica de primera línea en el tratamiento empírico: cefalosporinas de tercera generación, principalmente ceftriaxona intramuscular y cefixima por vía oral, ambas en monodosis. Y como era de esperar, han

aparecido fracasos terapéuticos y elevaciones de las CMI. En el caso de la cefixima, se han descrito mutaciones en los genes del mosaico *penA* (PBP-2), *penB* (porina PorB1b) y *mtrR* (bomba de expulsión), traduciéndose en incremento paulatino de las CMI y en fracasos terapéuticos. El porcentaje de cepas con sensibilidad disminuida a cefixima (definida como CMI > 0,125 µg/ml) del último Euro-GASP del 2011 es del 7,6% para el global de las cepas europeas y del 15% para las españolas¹. En los Estados Unidos, los porcentajes no son tan elevados, pero constatan un incremento paulatino a lo largo del tiempo⁴. Es de destacar que no siempre una CMI disminuida se relaciona con fracaso terapéutico y por ello no existe consenso en los puntos de corte para establecer la resistencia de una cepa. Actualmente, las guías terapéuticas⁵⁻⁷ solo recomiendan el tratamiento de la infección gonocócica anogenital con cefixima cuando no se pueda usar la ceftriaxona.

Para la ceftriaxona, el incremento de las CMI no es tan acusado. Se han descrito, en el Euro-GASP del 2011, 10 cepas con susceptibilidad disminuida (definida como CMI > 0,125 µg/ml) y en los Estados Unidos se observa que año a año se incrementa el número de cepas con CMI elevadas, sobre todo en la costa oeste y entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Pero ya se han descrito fracasos terapéuticos de la ceftriaxona asociados a cepas de gonococo con CMI elevadas, que podríamos calificar de verdadera resistencia. La primera cepa fue descrita en 2009 en Japón, en la faringe de una prostituta asintomática y presentaba una CMI de 2 µg/ml⁸; la segunda, en Francia (CMI 1-2 µg/ml), procedente de la uretra de un varón HSH⁹, y la tercera y la cuarta cepas en Barcelona, con CMI de 1,5 y 1 µg/ml y epidemiológicamente relacionadas al aislarse en el recto y la uretra en una pareja de HSH¹⁰.

La diseminación de las resistencias a cefalosporinas de tercera generación ya ha comenzado y existen pocas alternativas terapéuticas. Se han propuesto tratamientos con ertapenem, tigeciclina, asociaciones de macrólidos y rifampicina, pero el antimicrobiano con mejores expectativas era la gentamicina, sobre todo derivado de la experiencia de su uso durante 15 años en Malawi, con pocos fracasos terapéuticos y sin resistencias¹¹, aunque los criterios de susceptibilidad no están establecidos. Por el contrario, otros estudios no encuentran niveles de eficacia que avalen en la actualidad el tratamiento con gentamicina¹².

Ante este panorama, cabe preguntarse las causas que conducen a la rápida aparición y diseminación de las resistencias en

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.010>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvazquez@uniovi.es (F. Vazquez).

N. gonorrhoeae que están inhabilitando uno tras otro todos nuestros recursos terapéuticos. El problema es multifactorial e intervienen elementos que implican a la bacteria, al individuo y a los antimicrobianos.

Es bien conocida la capacidad de intercambio genético que tiene el género *Neisseria* mediante mecanismos transferencia horizontal. Se ha demostrado la adquisición de un casete de ADN con múltiples mutaciones en *penA* (mosaico *penA*), que condiciona susceptibilidad reducida a cefixima y que ha sido adquirido por transferencia horizontal desde especies de *Neisseria* comensales orofaríngeas, como *N. cinerea*, *N. flavescens* y *N. perflava*. La faringe desempeña un papel clave en la gonococia multirresistente; en esta localización, la infección es casi siempre asintomática y afecta sobre todo a personas con múltiples parejas, lo que favorece la diseminación. Es un compartimento al que llegan mal los antimicrobianos y el gonococo se expone a concentraciones subinhibitorias que favorecen la adquisición de mecanismos de resistencia. Los HSH son también una población clave: en Estados Unidos se demostró que, en comparación con los varones heterosexuales, tienen infecciones por gonococos más resistentes¹³.

Por último, tenemos que considerar si los antimicrobianos que usamos alcanzan en el foco de la infección niveles capaces de inhibir los gonococos con CMI incrementadas. En el caso de las cefalosporinas, esto depende del tiempo que el gonococo está sometido a concentraciones que superan la CMI durante un mínimo de 20 h. Empleando modelos farmacodinámicos mediante la simulación Monte Carlo, Chisholm et al. concluyen que las dosis de cefalosporinas de tercera generación administradas son insuficientes para tratar de forma efectiva las infecciones gonocócicas por cepas con CMI elevadas, pero que incluso si aumentásemos aún más la dosis, la eficacia podría seguir comprometida¹⁴.

Ante la previsible aparición de infecciones gonocócicas no tratables, cabe plantearse ahora que aún disponemos de antimicrobianos efectivos, que es lo que podemos hacer para evitar o retrasar al máximo esta amenaza. La última actualización de la guía de tratamiento de la infección gonocócica de la IUSTI⁷ propone la asociación de 2 antimicrobianos, a dosis elevadas y con efecto sinérgico: ceftriaxona 500 mg monodosis intramuscular y azitromicina 2 g por vía oral. También propugnan el test de cura en todos los casos y control de contactos. En cambio, los CDC⁵ mantienen las dosis de ceftriaxona en 250 mg más azitromicina en dosis de 1 g.

El control de la diseminación de cepas de gonococo resistentes no se va a conseguir exclusivamente con un mejor manejo de los antimicrobianos. Debe de haber un enfoque global del problema. Esto es lo que plantan la OMS¹⁵, el European Centre for Disease Prevention and Control¹⁶ y los CDC⁴ en sus planes de respuesta para el control y el manejo de la amenaza de la gonococia multirresistente. Los objetivos generales pueden resumirse en fortalecer las medidas preventivas, de comunicación y educación, investigación de nuevos fármacos y nuevas pautas de tratamiento con antimicrobianos disponibles pero poco estudiados, extremar el control de los fracasos terapéuticos y sus contactos, investigar métodos moleculares de detección de gonococos resistentes, así como mantener la capacidad de los laboratorios para cultivar gonococos y hacer estudios de tipificación y de susceptibilidad que nos informen de los niveles de resistencia y aporten información para la elaboración de guías terapéuticas actualizadas. La elevada implantación en algunos países de las técnicas de biología molecular ha relegado al cultivo, perdiendo una información fundamental para tomar las decisiones de control efectivas.

Un ejemplo de la importancia de estos estudios es el artículo que se publica en este número por Serra-Pladevall et al.¹⁷. Los autores estudian las resistencias antimicrobianas de las 100 cepas de gonococo aisladas en 8 meses durante el año 2011 en Barcelona, destacando el hallazgo de cepas con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercera generación, con incrementos

de la CMI₅₀ y CMI₉₀, y sobre todo, el hallazgo de la primera cepa española y segunda europea de gonococo con resistencia de alto nivel (CMI 1,5 µg/ml) para cefixima, ceftriaxona y cefotaxima. También destaca que el 3% de las cepas eran resistentes a azitromicina. Mediante la tipificación por multi-antigen sequence typing (NG-MAST), encuentran, al igual que ocurre en el resto de Europa, que el genotipo ST1407 es el más prevalente. Este genotipo ha demostrado en otros estudios una clara asociación con susceptibilidad disminuida a cefixima, CMI elevadas de ceftriaxona y azitromicina, así como resistencia a ciprofloxacino¹⁸. Serra-Pladevall et al. también identifican 2 nuevos secuenciotipos (ST7226 y ST7227) e indican que podrían derivar del predominante ST1407, con el que también comparten niveles bajos de sensibilidad a cefalosporinas.

El conocimiento de los patrones moleculares permitirá comprender mejor la diseminación de las resistencias y puede ser de gran ayuda en la elaboración de estrategias que contribuyan al control de la infección gonocócica mediante tratamientos más agresivos, medidas de seguimiento para detectar fracasos terapéuticos y mediante el control de contactos. La posibilidad de tener que enfrentarnos a un patógeno verdadero sin apenas opciones terapéuticas antimicrobianas nos retrotrae a los tiempos que ya creíamos olvidados de la era preantibiótica. Con la experiencia acumulada en la lucha frente a otros microorganismos multirresistentes, nuestra capacidad de generar conocimiento, así como la intervención decidida de todos los profesionales implicados (microbiólogos, clínicos, enfermería, salud pública y el papel de las Unidades de Infecciones de Transmisión Sexual), la última palabra de esta batalla frente al gonococo aún no está dicha.

Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
2. Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vazquez JA, Vazquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain: Case report. Sex Transm Dis. 2001;28:576–8.
3. Otero L, Villar H, Vázquez JA, Vázquez F. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas: un nuevo problema de salud pública en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:123–6.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* public health response plan (2012) [consultado 12 Jun 2013]. Disponible en: www.cdc.gov/std/gonorrhea/default.htm
5. 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. 2012;61:590–4.
6. Bignell C, Fitzgerald M, Guideline Development Group: British Association for Sexual Health and HIV UK. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. Int J STD AIDS. 2011;22:541–7.
7. Bignell C, Unemo M, on behalf of the European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults [consultado 12 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea.2012.pdf>
8. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. Emerg Infect Dis. 2011;17:148–9.
9. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Galloway 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;56:1273–80.
10. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:218–9.
11. Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, Mapanje C, Kanyamula H, Banda B, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. Sex Transm Dis. 2010;37:169–72.
12. Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: Systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2012;88:589–94.
13. Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook 3rd EW, Holmes KH, Soge O, del Rio C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005–2010. Ann Intern Med. 2013;158:321–8.
14. Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, Nichols T, Ison CA, Livermore DM. Cephalosporin MIC creep among gonococci: Time for a pharmacodynamic rethink. J Antimicrob Chemother. 2010;65:2141–8.
15. World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* (2012) [consultado

- 12 Jun 2013]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501_eng.pdf
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.
17. Serra-Pladevall J, Barberá-Gracia MJ, Roig-Carbajosa G, Juvé-Saumell R, Gonzalez-Lopez JJ, 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**:579–83.
18. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, et al. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill.* 2013;**18**, pii=20358. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20358>.