

Alerta Epidemiológica

Neisseria gonorrhoeae con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido

2 de febrero de 2018

Ante el número creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros fortalecer la vigilancia y la capacidad de diagnóstico de laboratorio para apoyar la detección de casos, proporcionar el tratamiento indicado e identificar las poblaciones en alto riesgo. Además, recuerda que la prevención y el manejo adecuado de casos constituyen la medida esencial para mitigar la resistencia a los antimicrobianos.

Antecedentes

La gonorrea es considerada como una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) priorizadas, que requiere una acción global para su control debido a su extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia a casi todos los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de primera línea. Los antibióticos tales como sulfanilamida, penicilina, tetraciclinas, macrólidos (por ejemplo, eritromicina) y fluoroquinolonas son actualmente poco recomendables para el tratamiento de la gonorrea por la alta prevalencia de cepas gonocócicas que son resistentes a estos antibióticos. De acuerdo a los datos de la Red de Vigilancia de Antimicrobianos de América Latina, entre 2005 y 2015 se notificaron altos niveles de resistencia a tetraciclina, penicilina y ciprofloxacina en países de América Latina⁽¹⁾.

Las cefalosporinas de espectro extendido son actualmente la última línea de antibióticos disponibles recomendados para el tratamiento monoterápico de la gonorrea. Por lo tanto, se necesita de manera urgente prevenir y controlar su resistencia para que la gonorrea se mantenga como una infección tratable.

Gonorrea (CIE 10 A54.0 –A54.2)

La infección es causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, la cual es transmitida a través del contacto con exudados de las membranas mucosas de un individuo infectado, casi siempre como resultado de actividad sexual por vía oral, vaginal o anal sin protección ⁽²⁾.

El período de incubación es por lo general entre 1 y 14 días, aunque puede ser más largo ⁽²⁾.

Las infecciones urogenitales asintomáticas, se encuentran con mayor frecuencia en mujeres. Si la gonorrea no se trata adecuadamente, puede provocar complicaciones en la reproducción⁽³⁾.

El tratamiento efectivo interrumpe la transmisión en horas ⁽²⁾.

Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido. 2 de febrero de 2018, Washington, D.C.: OPS/OMS. 2018

Resumen de la situación en las Américas

En las Américas, los primeros casos de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) resistente a la ceftriaxona se notificaron en 2007. Desde entonces y hasta octubre de 2017, Argentina, Brasil, Canadá y los Estados Unidos identificaron infecciones por este microorganismoⁱ.

En 2014 **Argentina** aisló *N. gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona y cefixima en un hombre sin condición clínica subyacente ni antecedentes de viaje recientes⁽⁸⁾. Los aislamientos con sensibilidad disminuida y resistencia a cefalosporinas de espectro extendido han aumentado de 2.3% a 7.9% entre 2011 y 2015, la mayoría de ellos pertenecían al tipo de secuencia ST1407 o genotipos estrechamente relacionados⁽⁹⁾. Este tipo de secuencia se asoció con fallas en el tratamiento ofrecido en muchos países, así como con aislamientos con alto nivel de resistencia en Francia y España.

En 2007 **Brasil** notificó un total de 7 aislamientos resistentes a la ceftriaxona⁽¹⁰⁾.

En 2017 **Canadá** identificó un aislamiento de *N. gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona en una mujer asintomática. Los datos epidemiológicos y genómicos sugirieron el vínculo con Asia. La cepa fue resistente a ceftriaxona, cefixima, ciprofloxacina y tetraciclina y sensible a azitromicina⁽¹¹⁾.

En los **Estados Unidos** fueron notificados 8 aislamientos de *N. gonorrhoeae* como resistentes a la azitromicina. En 2016 Hawaii informó sobre cinco aislamientos que presentaron una menor sensibilidad a ceftriaxona⁽¹²⁾. En 2014 Puerto Rico informó sobre un aislamiento de *N. gonorrhoeae* con un alto nivel de resistencia a ceftriaxonaⁱⁱ.⁽¹³⁾

Aunque en los últimos años algunos países han informado de un alto nivel de resistencia a azitromicina y una menor sensibilidad a ceftriaxona, el tratamiento doble con ceftriaxona y azitromicina sigue siendo efectivo en todo el mundo. En 2014 se reportó un caso de fracaso al tratamiento dual en Inglaterra⁽¹⁴⁾.

Recomendaciones para las autoridades nacionales

Debido a que la resistencia a los antimicrobianos está aumentando globalmente y últimamente en la Región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud recomienda a sus Estados Miembros implementar acciones de prevención y control para contener la propagación de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a cefalosporinas de espectro extendido.

La prevención y el manejo adecuado de casos de gonorrea tienen un impacto, tanto en la reducción de la carga de la gonorrea como en la mitigación de la resistencia⁽¹⁵⁾.

ⁱ Los países, en otras regiones que han notificado *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la ceftriaxona son Australia⁽⁴⁾, España⁽⁵⁾, Francia⁽⁶⁾ y Japón⁽⁷⁾.

ⁱⁱ Con diámetro de zona de inhibición = 9 mm por método de difusión de disco

A continuación se presentan orientaciones para las autoridades de salud en los ámbitos de la vigilancia epidemiológica, capacidad de laboratorio, manejo clínico y comunicación de riesgo.

Vigilancia epidemiológica

La vigilancia epidemiológica es un componente clave de las estrategias nacionales de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos y debe fortalecerse, junto con la capacidad de laboratorio, para apoyar la detección de infecciones asintomáticas y fallas de tratamiento, así como para identificar comunidades y poblaciones de alto riesgo.

Como parte del fortalecimiento de la vigilancia se recomienda:

- Monitorear la resistencia a los gonococos a nivel nacional a través de una fuerte colaboración entre los programas nacionales de VIH/SIDA/ITS y los laboratorios nacionales de referencia.
- Desarrollar estrategias para la detección de infecciones asintomáticas entre los grupos de riesgo y la población vulnerable y de acuerdo con el contexto local, establecer los criterios para definir los casos de fallas de tratamiento.
- Establecer que cuando se detecta una falla en el tratamiento, se tomen muestras para cultivo y se realicen las pruebas de sensibilidad antimicrobiana.
- Enviar las cepas que presenten resistencia a cefalosporinas de espectro extendido para su confirmación a un laboratorio de referencia y ante cualquier sospecha de fracaso del tratamiento informar rápidamente a los funcionarios de salud local para garantizar una respuesta rápida.
- Notificar al Centro Nacional de Enlace para el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) toda detección local de *N. gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de espectro extendido y de acuerdo a los resultados de la evaluación de riesgo –Anexo 2 del RSI-, notificar al Punto de Contacto Regional de la OMS para el RSI.

Capacidad de laboratorio

- Fortalecer la capacidad nacional de laboratorio a través del aseguramiento de la calidad y el uso de cepas de referencia de la OMS ⁽¹⁶⁾.
- Monitorear la disminución de la sensibilidad a las cefalosporinas de espectro extendido, determinando la concentración mínima inhibitoria.
- Mejorar, en la medida de lo posible, la vigilancia y el conocimiento mediante la participación en estudios moleculares nacionales o regionales y la determinación de los mecanismos de resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido.

Manejo clínico

- Realizar la decisión de tratamiento en base a la epidemiología local de la resistencia a los antimicrobianos. Los médicos, deben actualizarse constantemente sobre las

recomendaciones de tratamiento gonocócico, a medida que evolucionan, debido a los cambios muy dinámicos en los patrones de resistencia a los antimicrobianos.

- Elegir la monoterapia (ceftriaxona, cefixima o espectinomicina) en base a los datos de resistencia local. Sin embargo, en entornos que no cuentan con datos locales de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana de calidad asegurada, se recomienda la terapia dual (ceftriaxona más azitromicina o cefixima más azitromicina).
- Ante la sospecha de falla del tratamiento, reiniciar el tratamiento del paciente con el régimen local recomendado, a menos que se descarte la reinfección. Las muestras clínicas deben obtenerse antes del retratamiento y deberán ser enviadas al laboratorio para el diagnóstico de microbiología y la realización de la prueba de sensibilidad.
- Volver a tratar, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS ⁽¹⁷⁾, a los pacientes con fracaso terapéutico confirmado.
- Priorizar el seguimiento de los contactos sexuales y la evaluación clínica en los casos de falla de tratamiento y cuando los aislamientos demuestren una menor sensibilidad a las cefalosporinas.
- Recomendar a los pacientes tratados por gonorrea que practiquen relaciones sexuales más seguras para evitar la transmisión de ITS. Todas las personas que reciben un diagnóstico de gonorrea deben someterse a pruebas para detectar otras ITS, como clamidia, sífilis y VIH.
- Consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para decidir las opciones de tratamiento cuando una mujer embarazada está infectada con *N. gonorrhoeae* resistente a las cefalosporinas de espectro extendido.

Comunicación de riesgo

- Promover la sensibilización/concientización pública sobre este tema y promover prácticas de relaciones sexuales más segurasⁱⁱⁱ para prevenir las ITS.
- Informar a los trabajadores de la salud, las instituciones y las organizaciones no gubernamentales que trabajan en la prevención y control de las ITS sobre los riesgos asociados con *N. gonorrhoeae* resistente a las cefalosporinas de espectro extendido.

ⁱⁱⁱ Algunas de las estrategias para mantener relaciones sexuales más seguras son retrasar el inicio de las relaciones sexuales, mantener relaciones sexuales sin penetración, hacer un uso correcto y sistemático del preservativo masculino o femenino, y reducir el número de parejas con las que se tienen relaciones sexuales. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2015_terminology_guidelines_es.pdf

Referencias

1. Pan American Health Organization (PAHO). Latin American Surveillance Network of Antimicrobial Resistance (ReLAVRA) database. 2005-2015.
2. David L Heymann, MD, Editor. Control of Communicable Diseases Manual. 20th Edition. American Public Health Association.
3. Unemo M, Shafer W. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27(3):587-613.
4. Lahra M, Ryder N, Whiley D. A New Multidrug-Resistant Strain of *Neisseria gonorrhoeae* in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(19):1850-1851
5. Camara 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67(8):1858-1860.
6. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;56(3):1273-1280
7. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(1):148-149.
8. Gianecini R, Oviedo C, Stafforini G, Galarza P. *Neisseria gonorrhoeae* Resistant to Ceftriaxone and Cefixime, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(6):1139-1141
9. Gianecini R, Romero M, Oviedo C, Vacchino M, Galarza P and Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Programme-Argentina(GASSP-AR) Working Group. Emergence and Spread of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates With Decreased Susceptibility to Extended-Spectrum Cephalosporins in Argentina, 2009 to 2013. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017; 44(6): 351-355
10. Starnino S, Galarza P, Carvallo M, Benzaken A, Ballesteros A, Cruz O et al. Retrospective Analysis of Antimicrobial Susceptibility Trends (2000-2009) in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Countries in Latin America and the Caribbean Shows Evolving Resistance to Ciprofloxacin, Azithromycin and Decreased Susceptibility to Ceftriaxone. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012; 39(10):813-821.
11. Lefebvre B, Martin I, Demczuk W, Deshaies L, Michaud S, Labbé A et al. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Canada, 2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 24(2).
12. Papp J, Abrams A, Nash E, Katz A, Kirkcaldy R, O'Connor N et al. Azithromycin Resistance and Decreased Ceftriaxone Susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae*, Hawaii, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2017;23(5):830-832
13. Scharbaai-Vázquez R, González-Caraballo A, Torres-Bauzá L. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Puerto Rico. *British Medical Journals. Sexually Transmitted Infections*. 2014; 91(2):99-99.

14. Fifer H, Natarajan U, Jones L, Alexander S, Hughes G, Golparian D et al. Failure of Dual Antimicrobial Therapy in Treatment of Gonorrhoea. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374 (25): 2504-2506.
15. 14. Wi T, Lahra M, Ndowa F, Bala M, Dillon J, Ramon-Pardo P et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLOS Medicine*. 2017;14(7):e1002344
16. Unemo M, Golparian D, Sánchez-Busó L, Grad Y, Jacobsson S, Ohnishi M, Lahra MM, Limnios A, Sikora AE, Wi T, Harris SR. The novel 2016 WHO *Neisseria gonorrhoeae* reference strains for global quality assurance of laboratory investigations: phenotypic, genetic and reference genome characterization. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(11):3096-3108.
17. World Health Organization (WHO). *Strategies and laboratory methods for strengthening surveillance of sexually transmitted infection*. 2012.

Enlaces relacionados

- OMS. Orientaciones de la OMS para el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/gonorrhoea-treatment-guidelines/en/>
- Estados Unidos. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Gonococcal infections: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhea.htm>
- OMS. Estrategias y métodos de laboratorio para reforzar la vigilancia de las infecciones de transmisión sexual 2012: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241504478/es/>
- OMS. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=28913&lang=es