

Infección por *Neisseria gonorrhoeae* intratable: ¿la amenaza del siglo XXI?

Las infecciones de transmisión sexual continúan siendo un serio problema de salud pública que afecta a la población de todos los países, en especial, a los que están en desarrollo. La gonorrea, ocasionada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), es una de las infecciones de transmisión sexual de mayor prevalencia¹; afecta anualmente a 106 millones de pacientes en el mundo, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud². *N. gonorrhoeae* es un agente patógeno que ha convivido con el ser humano desde tiempos bíblicos, y ha sido ampliamente estudiado gracias a que se puede cultivar y manipular genéticamente¹. Sin embargo, aún existen enormes vacíos en este campo, que dan origen a grandes retos en su estudio y que incluyen la mejoría de métodos diagnósticos, alternativas terapéuticas y desarrollo de una vacuna. *N. gonorrhoeae* es agente causal de uretritis y epididimitis en el hombre, y de cervicitis y enfermedad pélvica inflamatoria en la mujer. De no tratarse puede conducir a serias complicaciones como infertilidad, endocarditis, artritis, tenosinovitis, meningitis,

inflamación de la cápsula hepática o gonococcemia diseminada³. En las mujeres, un episodio de enfermedad pélvica inflamatoria puede producir infertilidad en el 11 % de los casos; dos y tres episodios de enfermedad pélvica inflamatoria terminan en 23 y 54 % de casos de infertilidad, respectivamente^{4,5}. Los recién nacidos pueden adquirir una infección conjuntival en el 42% de los casos si no se aplica una profilaxis oftálmica adecuada, y ésta puede terminar en ceguera irreversible³. El tratamiento antibiótico para *N. gonorrhoeae* se remonta a los años 30 del siglo pasado, con el descubrimiento de las sulfonamidas.

Desde entonces, se reconoce la gran habilidad de este microorganismo de desarrollar resistencia a los antibióticos y se da inicio al largo recorrido por múltiples esquemas terapéuticos que terminan en el mismo resultado: generación de resistencia. Unemo y Shafer describieron en detalle la historia de la antibiocioterapia para *N. gonorrhoeae*¹, que se resume en la Figura 1, desde el protargol hasta la ceftriaxona, anunciando posiblemente el inicio a una preocupante era de gonorrea intratable. Con el advenimiento de las penicilinas después de 1940, éstas se convirtieron en el tratamiento de elección para las in-

"*Neisseria gonorrhoeae* tiene una capacidad extraordinaria para desarrollar y adquirir resistencia a los diferentes antibióticos."

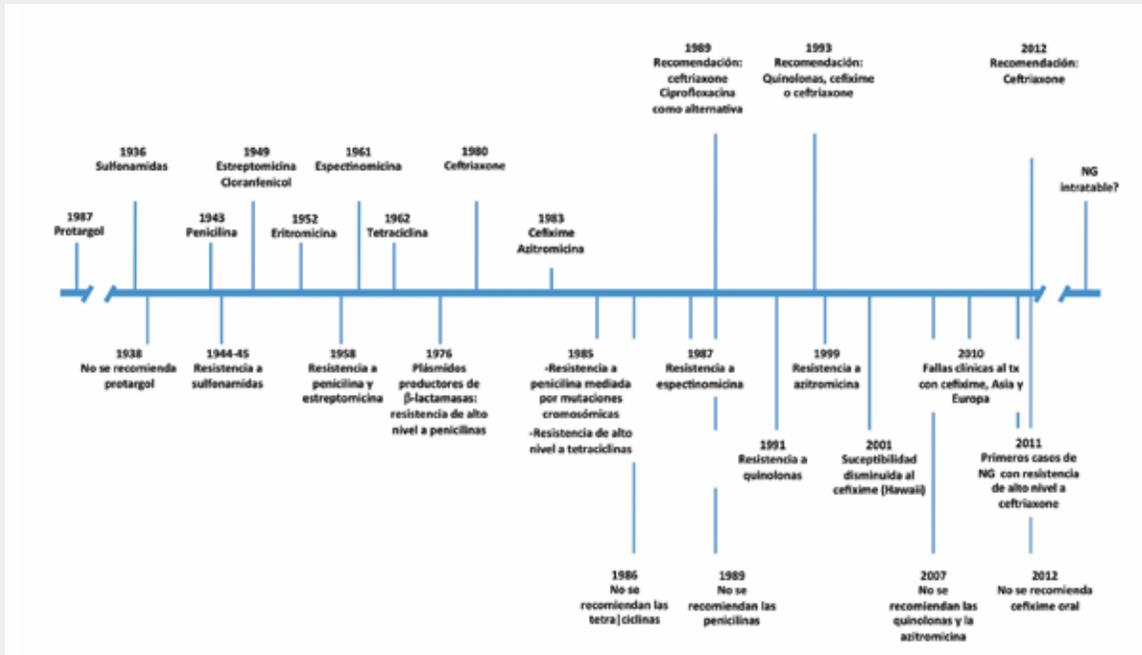


FIGURA 1. Historia de la antibioticoterapia para *N. gonorrhoeae*. Modificada con permiso de los autores ¹.

fecciones gonocócicas por más de 40 años. Por múltiples fallas terapéuticas y evidencia del desarrollo de resistencia a las penicilinas, su uso declinó y el tratamiento fue sustituido por antibióticos del grupo de las quinolonas⁶, hasta que también se generó resistencia bacteriana. A pesar de que los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendó en el 2007 no utilizar más quinolonas por el desarrollo de resistencia a este antibiótico, aún no es raro encontrar que en nuestro país se considere tratar pacientes con infección por *N. gonorrhoeae* con ciprofloxacina.

Desde 2007, la primera línea de tratamiento son las cefalosporinas de tercera generación como la cefixima o la ceftriaxona, donde la cefixima era preferida por ser por vía oral. No obstante, en 2003 aparecieron los primeros reportes de falla terapéutica y resistencia a la cefixima en Asia oriental, casos que se extendieron a Noruega y el Reino Unido siete años más tarde⁷. En agosto del 2012, los CDC solicitaron suspender el uso de cefixima oral para el tratamiento de la gonorrea, y recomendó como tratamiento de primera línea a la ceftriaxona intramuscular asociado a la azitromicina o la doxiciclina⁸. Esto, además, con el fin de tratar agentes microbianos posiblemente coinfectantes (por ejemplo, *Chlamydia* spp.), da la oportunidad de brindar un tratamiento adicional para *N. gonorrhoeae* con un mecanismo de acción diferente⁷. Esta recomendación es similar a la que se publica en la

“Guía de práctica clínica para el manejo sintomático (sic.) de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital, 2013, Colombia”⁹, con la única diferencia que se sugiere una dosis de 500 mg por vía intramuscular de ceftriaxona dado que la presentación de 250 mg es de difícil consecución en nuestro país (Tabla 1). Es preocupante que en el 2011 en el Japón se identificó la primera cepa altamente resistente a ceftriaxona, el último tratamiento antibiótico de primera línea disponible para *N. gonorrhoeae*^{10,11}.

N. gonorrhoeae tiene una capacidad extraordinaria para desarrollar y adquirir resistencia a los diferentes antibióticos^{1,6,7}. Las resistencias se extienden en la familia de antibióticos y existe “memoria” de resistencia, lo que hace que el microorganismo, a pesar de no estar expuesto a presiones por dicho agente antimicrobiano, incluso por largos periodos de tiempo, continúe siendo resistente³. Estos mecanismos de resistencia pueden ser por:

1. Mutaciones cromosómicas en genes del propio microorganismo.
2. Conferida por plásmidos.
3. Por transferencia de porciones de ADN de otros agentes microbianos, dando origen a ‘mosaicismo’ en el ADN de *N. gonorrhoeae*^{1,3}.

En la Tabla 2 se resumen los principales mecanismos de resistencia⁶.

La convivencia de *N. gonorrhoeae* con bacterias comensa-

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR <i>NEISSERIA GONORRHOEAE</i>
Ceftriaxone, 250 mg por vía intramuscular en dosis única más Azitromicina, 1 g por vía oral en dosis única o Doxiciclina, 100 mg por vía oral cada 12 horas por 7 días
TRATAMIENTO DEL CONTACTO
Cefixime, 400 mg por vía oral en dosis única más Azitromicina, 1 g por vía oral en dosis única

TABLA 1. Esquema antibiótico en infección por *N. gonorrhoeae*.

les en faringe y amígdalas genera un ambiente propicio para el desarrollo de resistencia. Las bacterias comensales en estos ambientes han estado expuestas a antibióticos por prolongados lapsos de tiempo, adaptándose a ellos mediante el desarrollo de mecanismos de resistencia que pudiesen ser transferidos a bacterias patógenas como *N. gonorrhoeae* (por ejemplo, 'mosaicismo' de ADN)¹. Lo anterior sumado a que los niveles de antibióticos en estas zonas generalmente son subóptimos, y a que las infecciones por *N. gonorrhoeae* en faringe, por lo general, no son tratadas por ser asintomáticas, potencian la oportunidad de la aparición de resistencia en *N. gonorrhoeae*³.

Es por esto que, hoy en día, ante la amenaza de una *N. gonorrhoeae* multiresistente, se está buscando rescatar tratamientos antiguos, como la espectinomicina, que es de difícil consecución y no es útil en infecciones faríngeas, o introducir la gentamicina que, aunque aún no se han detectado casos de resistencia a ésta, faltan estudios para definir su utilidad y la dosis óptima de tratamiento³. El futuro está en el diseño de fármacos adyuvantes en la antibioticoterapia, como, por ejemplo, los inhibidores de las bombas de salida, que son las encargadas de expulsar el fármaco de las células bacterianas⁴. En respuesta a esta preocupante situación, se requiere, además de invertir en investigación de nuevos tratamientos para *N. gonorrhoeae*, hacer mayores esfuerzos en otras actividades que son complementarias e indispensables para controlar esta enfermedad. Estas incluyen promover la protección con condón durante la actividad sexual –incluyendo la oral–, mejorar los métodos diagnósticos (por ejemplo, el desarrollo de pruebas rápidas más sensibles y específicas), hacer campañas de tamización y educación tanto a la comunidad como al personal médico, y, por supuesto, mejorar los sistemas de vigilancia y control de la resistencia³. Aunque el desarrollo de una vacuna contra *N. gonorrhoeae* sería lo ideal, los estudios aún están muy distantes de poderlo lograr⁷. En Colombia, la infección por *N. gonorrhoeae* no es de notificación obligatoria, y esta es una de las razones por las cuales tenemos un desconocimiento casi total de la

Antibiótico	Mecanismo de resistencia
Sulfonamidas	Síntesis excesiva ácido p-aminobenzoico Mutaciones cromosómicas del gen dehidropteroato sintasa
Penicilinas	Mutaciones cromosómicas de los genes <i>pen-A</i> , <i>pen-B</i> , <i>ponA</i> , <i>mtrR</i> Alteración expresión gen <i>pem</i> Producción de beta-lactamasa mediada por plásmidos
Tetraciclinas	Mutación cromosómica de los promotores <i>rpsJ</i> , <i>penB</i> , <i>mtrR</i> y genes <i>mtrR</i> Expresión alterada del gen <i>tem</i> Producción de proteína TetM mediada por plásmidos
Espectinomicina	Mutación cromosómica del gen <i>spc</i>
Aminoglucósidos	Mutación cromosómica del gen <i>kan</i>
Macrólidos	Mutación cromosómica de 23sRNA <i>rrl</i> , el promotor <i>mtrR/mtrC</i> , y los genes <i>mtrR</i> y <i>mtrC</i> Expresión cromosómica de genes que codifican metilasas (<i>ermB</i> , <i>ermC</i> y <i>ermF</i>)
Quinolonas	Mutación cromosómica de los genes <i>gyrA</i> y <i>parC</i>
Cefalosporinas	Mosaicismo cromosómico de genes <i>penA</i> Mutaciones cromosómicas de los promotores <i>pen-A</i> , <i>pen-B</i> , <i>ponA</i> , <i>mtrR</i> y genes <i>mtrR</i> .

TABLA 2: Principales mecanismos de resistencia. Modificada con permiso de autores⁶.

epidemiología de esta enfermedad en nuestro país. Por otro lado, el hecho de que en Colombia se realiza “abordaje por síndrome” para las infecciones que incluyen *N. gonorrhoeae*, como el síndrome de descarga uretral, la cervicitis o la enfermedad pélvica inflamatoria, no se hacen esfuerzos por hacer un diagnóstico etiológico, y se le ofrece tratamiento al paciente para cubrir tanto *N. gonorrhoeae* como *Chlamydia spp.* Esta práctica ha desmotivado el mantenimiento de la capacidad de cultivar *N. gonorrhoeae* en los laboratorios, procedimiento indispensable para estudiar y vigilar la resistencia a los fármacos de este microorganismo. El Instituto Nacional de Salud analizó 134 cepas de 2000 a 2009 y encontró 64 cepas productoras de penicilinasas, 40 resistentes a las tetraciclinas y 9 a la ciprofloxacina¹². Es muy importante que se continúen haciendo esfuerzos por recolectar especímenes, cultivarlos y evaluar su resistencia a los antibióticos, y esta práctica debería ser también una prioridad en nuestros programas de vigilancia.

Referencias

1. Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1230:E19-28.
2. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections, 2008: Overview and estimates. Geneva WHO; 2012.
3. Ndowa F, Lusti-Narasimhan M. The threat of untreatable gonorrhoea: Implications and consequences for reproductive and sexual morbidity. *Reprod Health Matters.* 2012;20:76-82.
4. Westrom LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis.* 1994;21(Suppl.2):S32-7.
5. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:707-13.
6. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: Evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sex Transm Infect.* 2011;87(Suppl.2):ii39-43.
7. Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med.* 2012;366:485-7.
8. CDC. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR CDC Surveill Summ.* 2012;61:5.
9. Grupo Desarrollador de la Guía de Manejo Sindrómico ITS y otras ITG. Guía de práctica clínica para el manejo sindrómico de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2013;64:51.
10. 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;55:3538-45.
11. 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.
12. Starnino S, GASP-LAC Working Group, Galarza P, Carvallo ME, Benzaken AS, Ballesteros AM, *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. *Sex Transm Dis.* 2012;39:813-21.

Adriana R. Cruz

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, CIDEIM, Cali, Colombia

Email: acruz@cideim.org.co