

Neisseria gonorrhoeae multirresistente. Una realidad de nuestro hospital

Multiresistant Neisseria gonorrhoeae, a reality at our hospital

F.D'Alessandro¹, P.B. Velasco¹, A. Konowalczuk¹, E. Dourado¹, M. Montoto²,
G. Manzoti², L. Scorzato², A.M. Romeo², M. Millara², M.C. Perrone²

¹Servicio de Urología, Hospital de Agudos J. M. Penna. CABA. | ²Laboratorio de Microbiología, Hospital de Agudos J. M. Penna. CABA.

Introducción: La gonorrea es una Infección de Transmisión sexual (ITS), causada por *Neisseria gonorrhoeae* (Ng), microorganismo capaz de desarrollar resistencia (R) a todos los antimicrobianos utilizados para su tratamiento: penicilinas (PEN), tetraciclinas (TET) y ciprofloxacina (CIP). En la actualidad el tratamiento incluye las cefalosporinas de 3ra. generación (C3G): ceftriaxona (CRO) y cefixima (CFM). La OMS ha emitido un alerta epidemiológico sobre cepas de Ng multirresistentes (MR). La pérdida de las cefalosporinas de 3° generación para el tratamiento de la gonorrea no complicada sería un problema de Salud Pública. Es de fundamental importancia la vigilancia epidemiológica para guiar las decisiones terapéuticas y contener la diseminación de la resistencia. **Objetivos:** Evaluar la susceptibilidad a ciprofloxacina y ceftriaxona para orientar el tratamiento empírico inicial en pacientes que concurren al Laboratorio de Microbiología, con diagnóstico de ITS. **Lugar de aplicación y diseño:** Hospital de Agudos J.M Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Estudio retrospectivo, descriptivo. **Materiales y métodos:** Se analizaron los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* entre 01/01/2012 y 15/09/2013, la identificación de *Neisseria gonorrhoeae* se realizó por pruebas bioquímicas y sistema Vitek 2C (BioMerieux®) y en el antibiograma se probaron: penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina, ceftriaxona y cefixima. **Resultados:** Se recuperaron 26 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, provenientes de exudados uretrales masculinos (23), exudados cervicales (2) y líquido de cavidad peritoneal (1), en una paciente con diagnóstico clínico de enfermedad pélvica inflamatoria. Del total de aislamientos, 13/26 (50%) presentaron resistencia a penicilina, 4/26 (15%) fueron productoras de betalactamas, 15/26 (58%) presentaron resistencia a tetraciclina y 17/26 (65%) resistencia a ciprofloxacina. Todas fueron sensibles a ceftriaxona y cefixima. Se consideró multirresistencia a la resistencia de 3 o más antibióticos, siendo el 42% (11/26) de nuestros aislamientos multirresistente. **Conclusiones:** Los altos niveles de resistencia hallados sugieren que penicilina, tetraciclina y ciprofloxacina no deberían emplearse en la terapéutica inicial. Las cefalosporinas de 3° generación mantienen aún su efectividad y serían de primera elección. Creemos que es importante estudiar a todos los pacientes sintomáticos y realizar cultivo de vigilancia a la población asintomática en riesgo en forma sistemática para: controlar la transmisión de la infección gonocócica, detectar la emergencia de las cepas multirresistentes y alertar en forma temprana sobre cambios en el tratamiento empírico de la gonorrea no complicada.

PALABRAS CLAVE: Gonococo, *Neisseria gonorrhoeae*, multirresistente

Introduction: Gonorrhea is a sexually transmitted infection, caused by *Neisseria gonorrhoeae* (Ng), a microorganism capable of generate multiple resistance to all the antibiotics used for its treatment: such as penicillin, tetracycline and ciprofloxacin. Actually ceftriaxone and cefixime, third generation cephalosporins, are the treatment recommended. An epidemiologic alert was issued by the World Health Organization alerting about multidrug resistant of *Neisseria gonorrhoeae* (MDR). The loss of Third Generation Cephalosporins as initial treatment for non-complicate gonorrhea it would be a major health problem. Active epidemiological surveillance it is vital for guidance of the therapeutically decisions and contain resistance. **Objectives:** Assess the antibiotic susceptibility to ciprofloxacin and ceftriaxone, in order to orientate the initial empiric treatment for the patients treated for sexually transmitted infection in our hospital. **Place of application and design:** Hospital de Agudos J.M Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Descriptive, retrospective. **Materials and Methods:** *Neisseria gonorrhoeae* isolates between 15/09/2013 and 01/01/2012 were analyzed, the identification of *Neisseria gonorrhoeae* was carried out biochemical tests and Vitek 2C (BioMerieux®) and were tested in the antibiogram penicillin, tetracycline, ciprofloxacin, ceftriaxone and cefixime. **Results:** 26 strains of *Neisseria gonorrhoeae* were isolated, 23 of masculine urethral exudate, cervical exudates (2) and peritoneal fluid cavity (1), in a patient with clinical diagnosis of pelvic inflammatory disease. Of all isolates, 13/26 (50%) showed resistance to penicillin, 4/26 (15%) were producing beta-lactams, 15/26 (58%) showed resistance to tetracycline and 17/26 (65%) resistance to ciprofloxacin. All the strains were sensitive to ceftriaxone and cefixime. Multidrug resistance was considered to 3 or more antibiotics, 42% (11/26) of our strains where Multidrug Resistance bacterias. **Conclusions:** High levels of resistance found suggest that penicillin, tetracycline and ciprofloxacin should not be used as initial therapy. The 3rd generation cephalosporins still maintain its effectiveness and would be first choice. We believe in the importance of studying all symptomatic patients and perform surveillance culture to the asymptomatic population at risk in a systematic way in order to: control the transmission of gonococcal infection, detecting the emergence of multidrug-resistant strains and for early warning of changes in the empirical treatment of uncomplicated gonorrhea.

KEY WORDS: Non-complicate gonococcal urethritis, multidrug resistant *Neisseria gonorrhoeae*, ceftriaxone.

Aceptado en Noviembre de 2013
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on November 2013
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: franciscodales@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual considerada como una de las más frecuentes en el mundo, con 88 millones de casos anuales estimados por la OMS¹.

La infección es causada por *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococo Gram negativo de estructura arriñonada que bajo tinción de Gram casi siempre se observa agrupado en el espacio extracelular o en el citoplasma de polimorfonucleares abundantes (Figura 1).

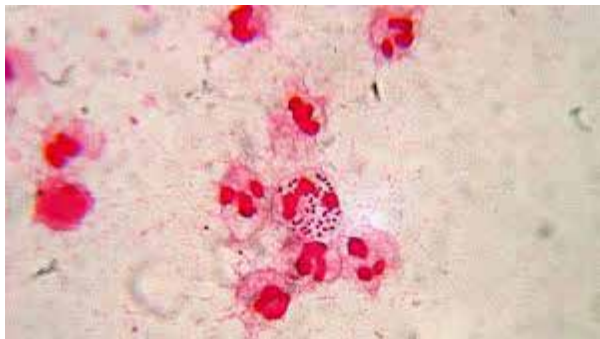


Figura 1.

Neisseria gonorrhoeae infecta diferentes tipos de mucosas, de preferencia la uretra masculina y el cérvix femenino. Su principal forma de transmisión es por contacto sexual y ocasionalmente en los recién nacidos a través del canal de parto.

En general, esta infección produce mayor sintomatología en hombres, siendo la uretritis la manifestación clínica más frecuente, lo que permite la consulta y el tratamiento oportuno. En cambio, en las mujeres, las manifestaciones son generalmente asintomáticas. Las formas de presentación de manera complicada son la Enfermedad Inflamatoria Pélvica, infertilidad o embarazo ectópico².

El aislamiento de este microorganismo en los niños es un indicador de abuso sexual.

Neisseria gonorrhoeae ha demostrado capacidad de desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos utilizados para su tratamiento. Progresivamente las sulfamidas, penicilinas y tetraciclinas dejaron de ser los tratamientos de elección para la infección gonocócica no complicada.

La penicilina fue el antibiótico más utilizado hacia finales de los años 80, cuando la elevada prevalencia de cepas productoras de penicilinasas y en menor

proporción la aparición de cepas no productoras de penicilinasas pero con resistencia de bajo nivel, obligó a cambiar el tratamiento de la infección gonocócica³.

En nuestro país, el Ministerio de Salud basado en los altos índices de resistencia a penicilina y tetraciclina que se registraban en el período 1992-1994, 45,9% y 37,8% respectivamente, introduce en 1993 el uso de ciprofloxacina como primera línea de tratamiento en la gonorrea no complicada. Las fluorquinolonas presentaban importantes ventajas terapéuticas: administración por vía oral en dosis única, buena tolerancia y alta eficacia clínica.

El tratamiento de la infección gonocócica con fluorquinolonas fue exitoso por más de una década. En el año 1996 se detectó la primera cepa con sensibilidad disminuida en Argentina y recién en el año 2000 se documentó el primer hallazgo de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas.

El incremento de la resistencia fue estadísticamente significativo a partir del año 2006 y se produjo en forma brusca al igual que ocurrió en otros países del mundo⁴.

En la actualidad, el tratamiento incluye las cefalosporinas de 3ra. generación como ceftriaxona de administración intramuscular y cefixima (CFM) de administración oral.

Según estudios realizados por el Centro de Referencia en ITS en nuestro país, las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* mantienen sensibilidad a ceftriaxona; sin embargo es alarmante la detección de sensibilidad disminuida a cefixima⁵.

A nivel mundial, la OMS ha emitido un alerta epidemiológico por la identificación de una cepa de *Neisseria gonorrhoeae* multirresistentes (resistente a penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina y cefalosporinas de 3ra. generación). La pérdida de las cefalosporinas de 3ra. generación para el tratamiento de la gonorrea sería un importante problema de Salud Pública. Por lo tanto es de fundamental importancia la vigilancia epidemiológica para guiar las decisiones terapéuticas y contener la diseminación de la resistencia.

OBJETIVOS

- Estimar la prevalencia de la Infección por *Neisseria gonorrhoeae* entre enero 2012 y septiembre 2013, en pacientes que concurren con solicitud médica de diagnóstico de ITS al laboratorio de Microbiología del Hospital J. M. Penna.
- Evaluar la susceptibilidad antibiótica a ciprofloxacina y ceftriaxona para orientar el tratamiento empírico inicial de la gonorrea no complicada.

Diseño: Descriptivo, observacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* obtenidos desde enero de 2012 y septiembre de 2013 de pacientes con sospecha de uretritis. En pacientes varones se realizó examen clínico y toma de muestras por hisopado uretral estéril, a cargo del servicio de Urología.

Se realizó el examen microscópico de los especímenes clínicos mediante coloración de Gram, para observar la presencia de diplococos Gram negativos y reacción inflamatoria. El cultivo primario se realizó en medio de agar sangre, agar chocolate (bioMerieux) y Thayer Martin modificado (Laboratorio Argentino), las placas se incubaron a 37°C en estufa con 5% de CO₂ durante 48 horas (**Figura 2**).



Figura 2.

Diagnóstico presuntivo: Se realizó a través de la morfología de las colonias, coloración de Gram, prueba de oxidasa y superoxol.

Diagnóstico confirmatorio: Se realizó mediante la utilización de carbohidratos en medio CTA (glucosa, maltosa y sacarosa) y la tarjeta NH del sistema Vitek 2C (bioMerieux) siguiendo las indicaciones del fabricante (**Figura 3**).

Cepas	
RCPEN	13
PPNG	4
QRNG	17
MULTI-R	11



Figura 3.

Detección de Betalactamasa: Se realizó por el método de la Cefalosporina cromogénica con discos de nitrocefina.

Determinación de la sensibilidad: Se realizó por el método de difusión en agar (Kirby-Bauer) según las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los antibióticos testeados fueron penicilina, tetraciclina, ciprofloxacina, ceftriaxona y cefixima.

RESULTADOS

En el período analizado, se recolectaron 26 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, provenientes de exudados uretrales masculinos (n: 23), exudados cervicales (n: 2), y otras localizaciones como de líquido de cavidad peritoneal, en una paciente con diagnóstico clínico de Enfermedad Inflamatoria Pélvica, no fue incluida, ya que solo se consideraron los aislamientos de hisopado uretral.

La edad promedio de los pacientes con gonorrea fue 24,7 años (rango: 57-17 años).

Del total de aislamientos, 13 (59%) presentaron resistencia cromosómica a penicilina, 4 (18%) fueron productoras de betalactamasa, 15 (68%) presentaron resistencia cromosómica a tetraciclina y 17 cepas (77%) resistencia cromosómica a ciprofloxacina. Estos valores serían aún más alarmantes si se tuvieran en cuenta los aislamientos con sensibilidad intermedia (3 para penicilina, 3 para tetraciclina) y sensibilidad disminuida a ciprofloxacina (3 aislamientos) que llevan también a probables fallas de tratamiento con su uso. Todas las cepas fueron sensibles a ceftriaxona y cefixima.

Se consideró multirresistencia a la resistencia de 3 o más antibióticos siendo el porcentaje de multirresistencia global en nuestros aislamientos del 50% (n: 11) (**Tabla 1**).

CONCLUSIONES

En el laboratorio de Microbiología de nuestro hospital hace un año que se han incorporado: como prueba confirmatoria de identificación de *Neisseria gonorrhoeae* la tarjeta NH Vitek 2C, con muy buena especificidad y la prueba de sensibilidad en medio sólido según las normas del Clinical Laboratory Standards Institute, con el objetivo de realizar vigilancia de la prevalencia de gonorrea y de la sensibilidad a los antimicrobianos.

El Programa Nacional de Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococos en Argentina ha documentado un incremento de la resistencia a ciprofloxacina en los últimos años. En el año 2000 fue de 0,9%, en el año 2006 de 7,5%, en el año 2007 alcanzó el 12,3% y en el año 2012 el porcentaje de resistencia fue del 47,7%⁶. En nuestro medio, hemos detectado un alto nivel de resistencia a ciprofloxacina, situación también descrita por otros grupos de trabajo⁷.

Por lo tanto, los altos niveles de resistencia hallados en nuestra serie sugieren que penicilina (59%), tetraciclina (68%) y ciprofloxacina (77%) no deberían emplearse para el tratamiento empírico inicial de la gonorrea no complicada, siendo su uso muy frecuente en la práctica generalista.

Las cefalosporinas de 3ra. generación mantienen por el momento su efectividad y aunque se han documentado casos de resistencia y sensibilidad disminuida⁸, en nuestra comunidad no hemos detectado este tipo de cepas, por lo tanto siguiendo las recomendaciones de la OMS aún son las drogas de elección para el tratamiento empírico inicial.

DISCUSIÓN

¿Cuál sería la estrategia de tratamiento frente a la emergencia de resistencia a ceftriaxona?

Creemos que es importante realizar cultivo a todos los pacientes sintomáticos y cultivo de vigilancia a la población asintomática en riesgo (casos de esterilidad, abortos reiterados, síntomas irritativos del tracto genital inferior) para: controlar la transmisión de la infección gonocócica.

Detectar la emergencia de las cepas resistencia y alertar en forma temprana cambios en el tratamiento empírico de la gonorrea no complicada, fomentando la comunicación con los organismos de control especializados.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece especialmente a la Dra. Irene Pagano que, dado sus conocimientos en el tema, ha realizado importantes aportes para poder llevar a cabo este proyecto; al personal técnico de nuestro laboratorio y al Centro Nacional de referencia de Infecciones de transmisión sexual del Instituto Malbrán.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Emergence of multi-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae*. www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/who_rhr_11_14/en/mdex.html. 14 julio 2011.
2. Sparling PF, Handsfield HH. *Neisseria gonorrhoeae*. Mandell GL, Dollin R, Bennett JE, editors. Enfermedades infecciosas, principios y prácticas, 5ta edición. Buenos Aires, Editorial Panamericana, 2002, p.2719-40.
3. Centers for Disease Control Global distribution of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). *Morb. Mortal Wkly Rep.* 1982, 31:1-3.
4. Morano S, Mendosa A, Mollerach A, Méndez E, Galarza P, Pagano I, y cols. Uretritis gonocócica: alerta en el tratamiento con quinolonas. XI Congreso Nacional de Medicina, 2002. *Revista Argentina de Medicina* 2002. Resumen S16-10, p. 152. Argentina.
5. Pagano I, Oviedo C, Reggiane S, Galarza P, Provsag AR. Centro Nacional de Referencia en Enfermedades de Transmisión Sexual. INEI-ANLIS Dr. C. G. Malbrán. Programa de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococo. Sensibilidad a las Cefalosporinas de Espectro Extendido entre aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* en Argentina. P143. VII congreso SADEBAC (2012). *Rev. Argentina de Microbiología* 2012; 44: supl.1, pag. 63.
6. Informe de Resistencia 2012. Argentina. Realizado por el Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) - "DR. CARLOS G. MALBRAN". Publicado por ReLAVRA, Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS).
7. García S, Casco R, Perazzi B, de Mier C, Vay C, Famiglietti A. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacina según hábitos sexuales. *Medicina* (Buenos Aires) 2008; 68:358-362.
8. Update to CDC'S Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006, Fluoroquinolons no longer recommend for treatment of gonococcal infections. *Morb. Mortal Wkly Rep.* 2007; 56:332-6.