

Ahora bien, los estudios de incidencia tienen restricciones por tres causas⁷.

1. Diagnóstico incorrecto, sobre todo en zonas en lo que no hay laboratorios adecuados o no están adaptados con el diagnóstico.
2. Infradiagnóstico de pacientes que no acuden a consulta por estar asintomática o con sintomatología leve o que realizan autotratamiento. La incidencia en mujeres puede estar infravalorada por este motivo, ya que un alto porcentaje son asintomáticas, al contrario de los varones que suelen presentar sintomatología.
3. Los registros de incidencia se ven afectados por la infradeclaración, por fallo en la adhesión a los sistemas de vigilancia SIM y EDO, donde en un estudio realizado en Oviedo, encontraron que el número de casos declarados al SIM, es inferior al notificado al sistema EDO.

La idea de este posible infradiagnóstico viene dada por trabajos como los de Ma Angélica Martínez, en el que se muestra que entre el 50 y el 80% de las infecciones cervicales son asintomáticas y entre 70 y 90% de las mujeres con infección gonocócica diseminada no tienen signos de infección genital³⁴.

El trabajo realizado por German Pardi *et al*, describe como las características clínicas genitales no pasan desapercibidas mientras que cuando afecta a la cavidad bucal, lesiones normalmente asintomáticas, suelen confundirse con otras patologías, por lo que, su identificación es muy importante para establecer el diagnóstico. En este estudio lo que se pretendió fue detectar *N. gonorrhoeae* en mucosa orofaríngea de pacientes con infección gonocócica genital diagnosticada previamente. Se estudio un grupo de 53 pacientes, tanto hombres como mujeres, entre 18 y 53 años de edad que asistieron a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del Distrito Sanitario (Caracas) quienes presentaban sintomatología sospechosa de infección genital. De los 53 pacientes, 34 (64%) presentaban lesiones en la mucosa orofaríngea, en tanto que los 19 restantes (36%) no tenían lesiones a este nivel. De las muestras tomadas en genitales a los 53 pacientes, hubo crecimiento microbiano en

todos los casos. Pero a los 34 pacientes que se tomaron muestras de mucosa orofaríngea solo hubo crecimiento de colonias en 2 casos (6%)³⁵.

4.2 Resistencia antimicrobiana

Existe una gran preocupación en todo el mundo en relación con el aumento de incidencia de la gonorrea³⁶. Desde que se inició la era antibiótica el gonococo ha ido desarrollando mecanismos de resistencia a los antibióticos empleados en su tratamiento, como sulfamidas, penicilinas, eritromicina, tetraciclina y ciprofloxacino. A lo que podemos sumar la aparición de cepas con sensibilidad disminuida y/o resistencia antimicrobiana a los actuales antimicrobianos recomendados como azitromicina, cefixima y ceftriaxona⁷.

La aparición de cepas gonocócicas resistentes a ceftriaxona ha llevado a una situación de gran preocupación en el ámbito internacional y a la aparición de las primeras reacciones. En el año 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó el programa global GRASP (Gonococcal Resistance Antimicrobial Surveillance Programme) que fue relanzado en 2009. En junio de 2012, la propia OMS lanzó una alerta destacando la necesidad de actuar para frenar la propagación de la gonococia resistente, y ese mismo año publicó un plan de control con el objetivo de contribuir a este fin³⁷. El Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) también publicó en 2012 un plan de control para Europa³⁸.

4.2.1 Antimicrobianos utilizados en el tratamiento y desarrollo de resistencias

El tratamiento de la gonorrea en épocas pretéritas ha presentado diferentes planteamientos terapéuticos que oscilaron desde la instauración de un estilo de vida más saludable hasta la utilización de compuestos metálicos, como el arsénico. La búsqueda de compuestos antibacterianos permitió soluciones específicas⁶. Los primeros antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la gonorrea fueron las sulfamidas, con una tasa de curación cercana al 90%, sin embargo, en pocos años, más del 90% de los aislamientos de gonococo eran resistentes³⁹.

La penicilina resultó segura a dosis bajas curando más del 90% de los casos, pero con el tiempo, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina fueron aumentando por la aparición de resistencias⁴⁰. En la década de 1980 se detectaron β - lactamasas plasmídicas y cromosómicas que producían alto nivel de resistencia a penicilina en cepas aisladas en EEUU y Reino Unido⁴¹. Actualmente, este tipo de cepas son habituales en todo el mundo⁴⁰. Otro de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la gonorrea y que rápidamente presentó altas tasas de resistencia fue la tetraciclina⁴². Así como la espectinomicina, utilizada en los casos de resistencia de alto nivel a penicilina⁴³. Durante los años 80 del s.XX se publicaron muchos casos de resistencia en países en los que se había utilizado como tratamiento de primera línea, por lo que se terminó abandonando su uso como monoterapia empírica de primera línea en todo el mundo^{44, 45}. A mediados de los años 80 se empezó a utilizar ampliamente ciprofloxacino en el tratamiento de la gonorrea a bajas dosis (250 mg), pero en 1990 se elevaron las dosis (500 mg) por la aparición de los primeros fracasos clínicos al tratamiento, extendiéndose rápidamente la resistencia^{46,47}. En el año 2007 los Centros Europeos para el Control y la Prevención de Enfermedades (ECDC) aconsejaron abandonar el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de primera línea de la gonorrea⁴⁸. En la actualidad, la prevalencia de cepas de gonococo resistentes a fluoroquinolonas es alta en todo el mundo⁴⁹. Otro grupo de antimicrobianos a considerar en el tratamiento de la gonorrea es el de los macrólidos. En 1980 se desarrolló la azitromicina y, sin embargo, son ya muchos los países en los que se han identificado cepas de gonococo con resistencia de alto nivel a azitromicina (CIM $\geq 256 \mu\text{g} / \text{ml}$)³⁹. Esto ha hecho que, a pesar de que se siga utilizando la azitromicina en muchos países, no se recomienda su uso en monoterapia empírica para el tratamiento de la gonorrea, pero sí se recomienda su uso combinado con otros antibióticos. Esto se debe no solo a la preocupación de seleccionar rápidamente cepas resistentes, sino también por la posible aparición de efectos adversos al tomar azitromicina oral a dosis de 2 g⁵⁰.

4.2.2. Mecanismos determinantes del desarrollo de resistencias

Los motivos que llevan al desarrollo de resistencia a antibióticos por *N. gonorrhoeae* son aquellos que vienen dados por su capacidad para almacenar el ADN de otras bacterias y añadirlo a su propio genoma (transformación), la adquisición de plásmidos a partir de otras bacterias (conjugación) y espontáneamente a través de mutaciones por la presión de los antibióticos^{51,52}.

La resistencia a penicilinas viene dada por alteraciones genéticas de tipo cromosómico. Así, el gen *penA* da lugar a modificaciones en las proteínas fijadoras PBP-2 y PBP-1, sitio primario de acción de la penicilina, reduciendo la afinidad por la penicilina y la sensibilidad del microorganismo a esta droga. Por su parte, el gen *mtrR* permite que se sobreexpresen bombas de flujo que llevan a la eliminación del citoplasma celular de los β -lactámicos. El gen *penB* altera las porinas de membrana externa (porB1b) impidiendo que las cefalosporinas penetren en la célula bacteriana. A todo ello hay que sumar una resistencia de tipo plasmídica, la producción de una β -lactamasa capaz de hidrolizar la molécula del antibiótico, confiriéndole resistencia total a la penicilina. El gonococo produce una β -lactamasa inducible tipo TEM-1⁵⁰.

En cuanto a la resistencia a cefalosporinas, se debe a mutaciones en su diana, la PBP2, y a los mecanismo de expulsión activa por sobreexpresión de la bomba MtrCDE codificada por *mtrR* y disminución de la penetración por alteraciones en la porina PorB1b, codificada por *penB*, similares a los de la penicilina⁵³. Las primeras cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación se detectaron en Japón a finales de los años 90. Se utilizaba en tratamientos múltiples con cefalosporinas orales a bajas dosis o se utilizaba cefixima en dosis única de 300mg, cuando la dosis utilizada internacionalmente era de 400 mg, por lo que no se alcanzaba la CMI y se seleccionaban cepas resistentes a cefalosporinas. Desde entonces se han publicado cepas con sensibilidad disminuida y resistencia a cefalosporina de tercera generación en todo el mundo⁶.

La resistencia a quinolonas se desarrolló por múltiples cambios cromosómicos. Las quinolonas inhiben la síntesis de ADN al interactuar con la ADN-girasa y la topoisomerasa IV. Estas dos enzimas están relacionadas y constan de dos pares de subunidades diferentes, las subunidades GyrA y GyrB en el caso de la ADN-girasa, y las subunidades ParC y ParE en el caso de la topoisomerasa IV. Como nos explica el trabajo de M. Cifarelli, la resistencia a fluoroquinolonas en *N. gonorrhoeae* ocurre por mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* y *gyrC*, que van a provocar cambios en la secuencia de aminoácidos en las subunidades GyrA y GyrB de la ADN-girasa y en la subunidad ParC de la topoisomerasa IV⁵⁴. Las quinolonas de cuarta generación, como la rovfloxacina o clinafloxacin son más activas frente a cepas de gonococo que tienen alteraciones *parC*, pero son menos activas contra las mutaciones gen *gyrA*. Estos compuestos, en teoría, pueden ser más activos en gonococo resistentes a ciprofloxacino⁵⁰.

4.2.3. Cepas Circulantes

En Japón, Francia y Australia en el 2009, 2010 y 2013, respectivamente, se comunicó en ámbitos científicos la identificación de diversas cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a todos los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, denominadas H041, F89 y A8806. Posteriormente, en el año 2014 se aisló en Japón una cepa de *N. gonorrhoeae* nombrada como GU140106 con una sensibilidad disminuida a ceftriaxona. La cepa se aisló a partir de una muestra de torunda uretral de un hombre con uretritis aguda que había recibido felación, sin uso de condón, de una prostituta en diciembre de 2013 y se trató con dosis única de ceftriaxona (1g) administrado por infusión intravenosa por goteo⁵⁵. El antibiograma mostraba que esta cepa era resistente a penicilina G, tetraciclina, cefixima, ceftriaxona y levofloxacina, de acuerdo con los criterios del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST)⁵⁶.

La aparición de *N. gonorrhoeae* GU140106 en Japón sugiere la necesidad de establecer nuevas estrategias en el tratamiento de la gonorrea basadas no solo en el aumento de las dosis de ceftriaxona sino en la posibilidad de un tratamiento combinado con ceftriaxona y otra clase de fármacos antimicrobianos, así como regímenes de dosis múltiples de ceftriaxona⁵⁵.

En el Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, se estudiaron desde enero hasta agosto de 2011, 100 cepas de *N. gonorrhoeae*, que correspondían a sujetos y exudados uretrales. Se testó penicilina, ceftriaxona, cefixima, azitromicina, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, espectinomicina y doxiciclina y para la tipificación molecular de las cepas se utilizó el *N. gonorrhoeae multi-antigen sequence typing* (NG-MAST). Al determinar la CMI de penicilina se concluyó que el 32% de las cepas fueron sensibles y el 9% resistentes, en cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, se detectaron 3 cepas con sensibilidad disminuida a ceftriaxona. El tipo de secuencia ST más prevalente fue el ST1407 (27% de los casos), al que pertenecía la cepa resistente a ceftriaxona⁵⁷.

En Madrid, se analizaron 99 aislamientos de *N. gonorrhoeae* procedentes de 87 pacientes. El 77,8% de los pacientes fueron hombres. Todas las cepas resistentes a penicilina fueron productores de β -lactamasa. La tipificación molecular de las 99 cepas reveló 52 secuenciotipos (ST) diferentes, 18 de los cuales fueron nuevos. Los ST más frecuentes fueron el ST-5441 en 8 cepas (8 pacientes), el ST-2318 en 8 cepas (6 pacientes), el ST-3395 en 5 cepas (4 pacientes) y el ST-2400 en 5 cepas (3 pacientes). Todas las cepas con resistencia a cefixima pertenecían al ST-13070. Los datos obtenidos con este estudio muestran que *N. gonorrhoeae* sigue manteniendo altas tasas de sensibilidad al tratamiento de elección, siendo todos los aislamientos sensibles a ceftriaxona y un 91,92% a azitromicina, aunque sí se observan aumentos en sus CMI₅₀ y CMI₉₀. La población de *N. gonorrhoeae* estudiada presenta una enorme variabilidad, destacando la escasa presencia del ST-1407, prevalente en otras regiones de España, así como la posible asociación del ST-13070 con resistencia a cefixima⁵⁸.

Recientemente se han aislado cepas resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (CES) en Francia y en España y ambas cepas pertenecen al secuenciotipo MLST ST1901 y al secuenciotipo NG-MAST ST1407, que se han identificado como un clon multirresistente que presenta una gran proporción de cepas con sensibilidad disminuida y resistencia a CES en muchos países del mundo. Ambas cepas manifiestan alto nivel de resistencia a ceftriaxona y cefixima⁶.

4.2.4 Recomendaciones actuales para el tratamiento de la infección gonocócica.

Así pues, y como ya se indicó en el apartado de la introducción, el tratamiento actual para todo paciente diagnosticado de gonorrea, ya sea en embarazadas, jóvenes con menos de 25 años (sexualmente activos), hombres y mujeres heterosexuales, HSH, personas infectadas con VIH o transexuales son la terapia con ceftriaxona en dosis única de 250 a 500 mg vía intramuscular (en niños dosis de 125 mg) junto con azitromocina de 1-2 g o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 7 días) para cubrir las posibles infecciones por *C. trachomatis*, donde debe ser iniciado en el momento de diagnóstico de la patología si el gram fuera concluyente, sin esperar a los resultados microbiológicos⁵⁹.

Las progresivas resistencias a cefalosporinas expuestas en el gonococo en los últimos años (en España más del 5% de aislados fueron resistentes a cefixima en 2013) y los fallos de tratamiento detectados, han derivado en la recomendación de tratamiento dual como de elección ante las infecciones gonocócicas no complicadas. Las alternativas al tratamiento de primera línea son las fluoroquinolonas orales, bien ciprofloxacino 500 mg (la más utilizada) o levofloxacino 500 mg, o azitromicina en dosis de 2 g vía oral en dosis única. Hay que tener en cuenta que en ciertas áreas de nuestro país más del 30% de las cepas de gonococo son resistentes a las fluoroquinonas⁵⁹.

4.2.5 Tasas de resistencias a los diferentes antimicrobianos

En el Congreso Mundial de las enfermedades de transmisión sexual que se celebró en Brasil del 9 al 12 de julio de 2017, la OMS publicó un estudio, que aparece en un suplemento especial de la revista PLoS Medicine, en el que se analiza los datos relativos al tratamiento de la gonorrea en 77 países. En general, la enfermedad, que afecta a 78 millones de personas en el mundo, muestra una amplia resistencia a los antibióticos más antiguos y baratos utilizados en los países de rentas más bajas. Por eso, la OMS tan solo recomienda la prescripción de dos antibióticos (ceftriaxona y azitromicina) para acabar con la gonorrea⁶⁰.

El Programa Mundial de la OMS de vigilancia de la resistencia antimicrobiana gonocócica, estudia las tendencias de la gonorrea resistente a los fármacos. Datos de la OMS, de 2009 a 2014, indican una amplia resistencia al ciprofloxacino (97%), a la azitromicina (81%) y desarrollo de resistencia al tratamiento actual de último recurso: cefalosporinas de espectro extendido, como la cefixima o la ceftriaxona (66%). Dada la situación, la OMS publicó en 2016 una actualización de las recomendaciones globales para el tratamiento, aconsejando a los médicos administrar ceftriaxona y azitromicina⁶⁰.

Recientes estudios europeos de vigilancia de las resistencias antibióticas en *N. gonorrhoeae* han notificado un aumento de los aislados con sensibilidad reducida a cefalosporinas de tercera generación (CTG) detectados en la Comunidad Valenciana (CV). Uno de éstos, se realizó con la participación de 10 hospitales del territorio de la CV. Cada centro contribuyente eligió al azar y envió, al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de La Ribera, al menos 3 aislados de *N. gonorrhoeae* obtenidos de muestras clínicas durante el año 2013. El centro coordinador comprobó la identificación bacteriana y estableció la sensibilidad frente a los siguientes antibióticos: penicilina, cefixima, ceftriaxona, azitromicina, tetraciclina, ciprofloxacino y espectinomicina. Se estudió un total de 90 aislados de *N. gonorrhoeae*. El 95% procedían de hombres. El 95% de los aislamientos bacterianos procedían de muestras de exudado uretral y el 5% de exudados vaginal-cervical²².

Los porcentajes de la sensibilidad a antibióticos mostraban un bajo nivel de sensibilidad a penicilina, tetraciclinas y fluorquinolonas. Un tercio de las cepas eran resistentes a azitromicina, no se han detectaron gonococos con alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación, pero sí aislados intermedios o con sensibilidad disminuida²².

En otro de estos trabajos realizado en el periodo 2009-2013 en la Comunidad Valenciana sobre los aislamientos de *N. gonorrhoeae*, se recopilaron los resultados de los estudios realizados en los servicios de microbiología de hospitales públicos. La población estudiada fue de 1.286 pacientes. La distribución de casos por años fue: 248 en el año 2009, 229 en el 2010, 279 en el 2011, 263 en el 2012 y 247 en el 2013. El 88% de los pacientes eran hombres. Los porcentajes globales de sensibilidad a los antibióticos en el periodo de estudio fueron: penicilina 47%, cefixima 98%, ceftriaxona 99%, azitromicina 94%; tetraciclina 64%, doxiciclina 87%, ciprofloxacino 42% y espectinomicina el 100%. Este estudio concluyó que en nuestro medio, la sensibilidad de *N. gonorrhoeae* a cefalosporinas de tercera generación permanece cercana al 100% por lo que pueden seguir considerándose como tratamiento empírico de primera elección. No obstante, empiezan a detectarse algunas cepas con sensibilidad disminuida lo que hace necesario adoptar una actitud vigilante frente a dichos antibióticos⁵⁸.

En un estudio de ámbito nacional realizado de agosto de 2012 a diciembre de 2016, se determinó la sensibilidad de las cepas aisladas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona). El estudio de sensibilidad se realizó mediante el E-test. Durante todo el periodo se determinó la sensibilidad a penicilina, ceftriaxona, cefixima, ciprofloxacino, azitromicina y espectinomicina. A partir del 2013 a gentamicina y a partir del 2015 a fosfomicina. Se estudiaron 1.599 cepas de 1.539 pacientes. A partir del 2013, menos del 10% fueron sensibles a penicilina. En 2012 se aislaron cuatro cepas resistentes a ceftriaxona, en 2013 y 2014 dos cada año, en 2015 ninguna y en 2016 una cepa.

En el caso de cefixima, en 2012 cuatro cepas, en 2013, 27 cepas, en 2014, 18, en 2015, cinco y en 2016, 23 cepas. En 2013 y 2016 aumentó la CMI₉₀ de ceftriaxona y cefixima⁶¹.

La tasa de resistencia a azitromicina ha aumentado desde el 2014, y 7 de las 18 cepas resistentes del 2016, presentaron resistencia de alto nivel (CMI > 256 mg/ml). Más del 60% presentaron CMI de gentamicina entre 3-4 mg/ml y el 98% CMI de fosfomicina entre 3-32 mg/ml. Los autores concluyeron que penicilina y ciprofloxacino no se pueden utilizar para el tratamiento empírico de la gonorrea. La resistencia a ceftriaxona se mantiene baja y no se ha aislado ninguna cepa con resistencia de alto nivel. El porcentaje de resistencia a cefixima es superior, con un pico importante en 2013 y en 2016. En 2016 se observó un aumento de la resistencia a azitromicina. Aunque gentamicina y fosfomicina pueden ser alternativas terapéuticas, hacen falta más estudios para determinar su eficacia clínica⁶¹.

A pesar de esta situación, el sector de la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos frente al gonococo está poco desarrollado, con sólo 3 nuevos candidatos en diversas fases de desarrollo clínico: solitromicina cuya fase III de ensayo clínico se ha completado recientemente; el zoliflodacino que ha terminado el ensayo de fase II; y gepotidacina que también ha completado un ensayo de Fase II⁶⁰.

4.3 Situación epidemiológica

En 2012, la OMS estimó que había 78 millones de casos entre adultos en todo el mundo, incluidos 35,2 millones en la Región del Pacífico Occidental, 11,4 millones en la Región del Sudeste Asiático, 11,4 millones en la Región de África, 11 millones en el Región de las Américas, 4.7 millones en la Región Europea y 4.5 millones en la Región del Mediterráneo Oriental⁶⁰.

En China la prevalencia de las ITS bacterianas ha aumentado, debido a la rápida y numerosa migración desde las zonas rurales a las urbanas, lo que ha conllevado un cambio en los hábitos de vida y consecuentemente en las

conductas sexuales. África es uno de los continentes con mayor incidencia de gonorrea debido a factores como servicios de salud deficientes, altas tasas de migración y la expansión de la epidemia de SIDA².

A finales de los años 80-90 se empezó a observar una disminución de la incidencia de la infección gonocócica de un 40-70% en la mayoría de países europeos⁶². En la década de los 90 se observó un aumento de los casos de gonorrea en Francia, Holanda, Suecia, Reino Unido y Suiza, particularmente entre HSH y adolescentes².

En Canadá la incidencia de gonorrea no ha dejado de aumentar desde el año 1997 hasta la actualidad. En el año 1999 se registró una tasa de 17,6 casos por 100.000 y en 2008 ascendió hasta casi duplicarse, con una tasa de 38,2 por 100.000 habitantes⁶³.

La revisión de la situación epidemiológica mundial se ve dificultada por la escasa implantación de sistemas de vigilancia en los países más afectados. Según estimaciones de la OMS en 1999 se produjeron en todo el mundo, 340 millones de casos nuevos de ITS curables (sífilis, gonorrea, infecciones por clamydias y tricomonas) en población de 15 a 49 años. Las mayores tasas de incidencia se detectaron en el Sur y Sureste asiático (151 casos nuevos de ITS curables por millón), África subsahariana (69 casos nuevos por millón) y Caribe (38 casos nuevos por millón)⁶⁴.

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%. En cambio, en España, los últimos datos del sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), muestran que en el año 2013 se notificaron 3.315 casos de infección gonocócica siendo la tasa de incidencia de gonorrea de 7,12 por 10000 habitantes en dicho año. Al analizar los datos en el periodo 1995-2013, se observa un marcado descenso en la incidencia de infección gonocócica hasta el año 2001 (desde 11,69 por 100.000 habitantes en 1995

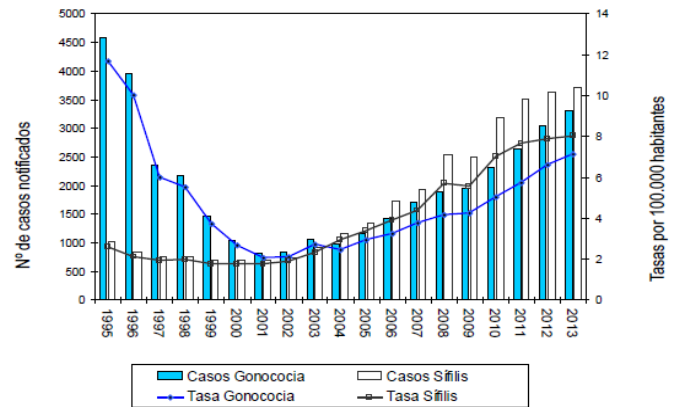
hasta 2,04 en el 2001) seguido de un incremento continuado en la incidencia a partir de esa fecha².

Tabla 1. Infección gonocócica
Casos declarados y tasas por 100.000 habitantes.
España. 1995-2013

Años	Nº de casos	Tasa por 100.000
1995	4.599	11,69
1996	3.951	10,02
1997	2.352	5,98
1998	2.169	5,51
1999	1.469	3,73
2000	1.045	2,65
2001	805	2,04
2002	833	2,11
2003	1.069	2,70
2004	980	2,47
2005	1.155	2,91
2006	1.423	3,23
2007	1.698	3,78
2008	1.897	4,16
2009	1.954	4,25
2010	2.306	5,01
2011	2.640	5,72
2012	3.044	6,59
2013	3.315	7,12

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Figura 1. Incidencia de infecciones de transmisión sexual
Nº de casos y tasas por 100.000 hab. España 1995-2013



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

Tabla 3: Extraída de Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual 1995-2003.

Figura 1: Extraída Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual 1995-2003.

4.4 Medidas preventivas

En la lucha contra la gonococia y especialmente en el momento actual, en que la aparición de cepas resistentes a todos los tratamientos convencionales, hace presagiar que pueda convertirse en una enfermedad intratable, son esenciales las medidas preventivas. Es muy importante la promoción de la salud sexual, proporcionando información y programas de educación sexual de calidad, para la población general, y especialmente en las escuelas⁷.

Es necesario conocer las conductas de riesgo e intentar reducirlas, por lo que es necesario realizar una buena historia sexual, aconsejando medidas preventivas dirigidas a las conductas de riesgo individuales, haciendo hincapié en el uso de preservativos y en los controles rutinarios⁶⁵.

Los métodos barrera como el uso de preservativo siguen siendo la mejor herramienta preventiva en la lucha contra la gonorrea. Los preservativos masculinos, bien utilizados, son muy eficaces en la prevención. Los condones femeninos parecen ser eficaces, aunque se dispone de pocos datos. En 2003, casi el 80% de los jóvenes con menos de 30 años usaba preservativo en sus relaciones sexuales, en cambio en el 2010, el 90% de jóvenes varones universitarios encuestados y el 80% de mujeres universitarias afirmaban usarlo de forma habitual. En el trabajo de Aurora Torreblanca, se detectó que el preservativo estaba infrautilizado, el porcentaje de hombres y mujeres que utilizaban el preservativo era muy bajo. En el caso de varones heterosexuales se encontraba menos del 10% de pacientes que afirmaba usarlo. Por otro lado, dentro del grupo HSH, el porcentaje de pacientes que afirma usar preservativo es el doble que en varones heterosexuales, entonces esto puede hacer pensar que el preservativo no se está utilizando en todo los tipos de relaciones y de ahí que se transmita la infección. Se ha evidenciado en muchos trabajos la eficiencia del preservativo en la prevención de la gonorrea, pero está condicionada con un uso correcto del mismo⁷.

Otra estrategia en la prevención es el tratamiento precoz y eficaz de los casos sintomáticos y la detección de las infecciones asintomáticas. También debe interrogarse al paciente sobre sus posibles contactos para estudiarlos y tratarlos, y cuando no sea factible, hacerles llegar el tratamiento o la prescripción, y las recomendaciones oportunas a través del caso detectado, y así poder romper las redes de transmisión⁶⁵.

Entre las acciones preventivas de salud pública de organismos gubernamentales, organizaciones no gubernamentales e instituciones de investigación se incluyen⁶⁶:

1. Mejorar los sistemas de notificación de casos, para conocer cifras más reales de la prevalencia de estas infecciones.
2. Facilitar el acceso a los sistemas de salud para la población.
3. Establecer programas de escrutinio, que permitan diagnosticar pacientes con infecciones subclínicas.

4. Incrementar la efectividad de los tratamientos con esquemas de administración más sencillos que incrementen el cumplimiento terapéutico.
5. Establecer programas de educación sexual y de información sobre las ITS, a los que tenga acceso la mayoría de la población.



5. CONCLUSIONES

1. Las altas tasas de resistencia de *N. gonorrhoeae* a ciertos antibióticos, junto con la aparición de cepas con sensibilidad disminuida y resistencia a las cefalosporinas, hacen de la infección gonocócica un problema de salud pública.
2. La enfermedad incide principalmente en las personas de 15 a 24 años, constituyendo un 25% de la población sexualmente activa, aunque puede afectar a cualquier edad.
3. La enfermedad clínica es más frecuente en hombre que en mujeres.
4. La transmisión entre hombres sexo con hombres (HSH), que agrupa hombres homosexuales y bisexuales, supone la mayoría de los diagnósticos de infección gonocócica y más de un tercio de las relaciones homosexuales no protegidas se atribuyen a sexo oral.
5. El aumento de los enfermos con gonorrea en el mundo se explica por un comportamiento sexual inseguro, en particular la disminución del uso del preservativo, el aumento del turismo, los sistemas de detección poco efectivos y los tratamientos inadecuados que no acaban con el foco de la enfermedad.
6. Los logros de los sistemas de vigilancia se obtienen de las actuaciones llevadas a cabo en los puntos críticos de la cadena de transmisión de enfermedad, en la detección de casos mediante el estudio adecuado de los pacientes y sus contactos, la tipificación de cepas circulantes, el conocimiento de la sensibilidad antibiótica, la monitorización de las resistencias y el seguimiento de las guías terapéuticas.

7. Existen altos porcentajes de resistencia de *N. gonorrhoeae* en nuestro medio, de manera que penicilina, ciprofloxacino y doxiciclina están lejos de poder utilizarse como tratamiento empírico de elección. El aumento de la resistencia de *N. gonorrhoeae* a fármacos de primera línea como cefixima y ceftriaxona tiene importantes implicaciones en la salud pública.
8. La población de gonococos de nuestro entorno es similar a la que circula en el resto de Europa, ya que el ST1407 es el más prevalente aquí y en el resto del continente.
9. 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.



6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo sobre ITS. Infecciones de transmisión sexual: Diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Madrid, 2011
2. María del Carmen Ariza Mejía. Análisis epidemiológico de la situación de la gonorrea en España: Sistemas de Información. [Madrid, España] Universidad Rey Juan Carlos, 2016.
3. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century – past, evolution and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(3):587–613.
4. Schielke S, Frosch M, Kurzai O. Virulence determinants involved in differential host niche adaptation of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Med Microbiol Immunol* 2010; 199:185-186.
5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Vol 1. 9a ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2007.
6. M^a Carmen Nieto Toboso. Dinámica poblacional, características clínicas, sensibilidad antimicrobiana y tipado molecular de la infección gonocócica: estudio clínico y epidemiológico en el área de Bilbao. [Bilbao, España] Universidad del País Vasco, 2015.
7. Aurora Torre blanca Gil. Epidemiología de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en Asturias. Caracterización de las cepas circulantes y estudios de resistencia. [Oviedo, España]. Universidad de Oviedo, 2015.
8. Ledermann Dehnhardt W. *Neisseria gonorrhoeae*, de Hunter a Credé. En: Una Historia Personal de las Bacterias. Santiago de Chile: Red Internacional del libro; 2007. P.79-85.
9. Ligon BL. Albert Ludwig Sigismund Neisser: discoverer of the cause of gonorrhea. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005;16(4):336-341
10. Kampmeier RH. Identification of the Gonococcus by Albert Neisser. *Sexually Transmitted Diseases*. 1978, apr-jun: p.71-72.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(RR-02): 1-19.
12. Forbes. Betty A. Diagnóstico Microbiológico. 12 a ED. Lugar de publicación. Panamericana; 2009.
13. Murray Roshental. 7ª ED. Lugar de publicación. S.A. ELSEVIERER ESPAÑA; 2013.
14. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2013. ECDC.
15. Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea - the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. *BMC Infect Dis.* 2015 Aug 21; 15:364.
16. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Centers for disease control and Prevention. Recommendations and Reports / Vol. 64 / No. 3 June 5, 2015. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>.
17. 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; 67:1858–60.
18. 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.
19. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2013. ECDC.
20. Da Ros CT, Schmidt CS. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Asian J Androl* 2008; 10 (1): 110-114.
21. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Valencia; 9-11 de Abril de 2014. Elsevier; 2014.
22. XIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Sevilla; 28-30 de Mayo de 2015. Elsevier; 2015.
23. Swygard H, Sena AC, Leone P, Cohen MS. Gonorrhea Sexually transmitted infections 2005; p.99-107.
24. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2013. Dirección general de salud pública, calidad e innovación, 2015.

25. Vall- Mayans M, Sanz Colomo B, Loureiro Valera E, Armengol Egea P. Infecciones de transmisión sexual en Barcelona más allá del 2000. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(1):18-20
26. Menéndez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Aumento de la sífilis y de la infección gonocócica en varones homosexuales o bisexuales en Madrid. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(19):756-9
27. Documento de consenso sobre las infección de transmisión sexual en personas con infección por el VIH. Septiembre 2010.
28. Cano S, Fuentes M, Ballesteros J, Clavo P, Menéndez B, del Romero J. Diagnóstico de gonorrea en un centro de infecciones de transmisión sexual y su relación con el virus de la inmunodeficiencia humana y otras infecciones de transmisión sexual, Madrid 2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(6):338-341.
29. Fernández Dávila P, et al. Internet y riesgo sexual en hombres que tienen sexo con hombres. *Gac Sanit* 2009; 23(5):380-387.
30. Corbeto EL, Lugo R, Martró E, Felguera G, Ros R, Avecilla A, et al. Prevalencia de la infección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* y determinantes para su adquisición en jóvenes y adultos jóvenes en Cataluña. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(2):96-101.
31. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Conclusiones del Consejo 94/C 15/4 relativas a la creación de una red de vigilancia epidemiológica en la Comunidad. DOCE núm. C15/6. 18/01/1994
32. Díez M, Díaz A. Infecciones de transmisión sexual: Epidemiología y control. *Rev Esp Sanid Penit* 2011; 13:58-66.
33. WHO. Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 3 Ago 2015]
34. Edwards J L, Apicella M A. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 965-81
35. G. Pardi, M. Fernanda Pérez, A. Pacheco, M. Mata de Henning. Detección de neisseria gonorrhoeae en mucosa orofaríngea de pacientes con infección gonocócica genital. *Acta odontol. Venez. Caracas*. 2005.
36. World Health Organization: Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Geneva: World Health Organization: 2012.
37. World Health Organization (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012.
38. 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
39. Lewis DA. The gonococcus fights back: is this time a knock out? *Sex Transm Infect*. 2010; 86(4):415–21.
40. 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 –E28. .
41. Ashford WA, Golash RG, Henning VG. 1976. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii: 1943; 657–8.
42. Reyn A, Korner B, Bentzon MW. Effects of penicillin, streptomycin, and tetracycline on *N. gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *Br J Vener Dis*. 1958; 34(4):227–39.
43. Judson FN, Ehret JM, Handsfield HH. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of pharyngeal and anorectal gonorrhoea. *JAMA*. 1985. 253(10):1417–9.
44. Ashford WA, Potts DW, Adams HJ, English JC, Johnson SR, Biddle JW, Thornsberry C, Jaffe HW. Spectinomycin-resistant penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii. 1981; 1035–7.
45. Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, Diniaga BM, Mitchell BS, Small JW, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med*. 1987; 317(5):272–8.
46. Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):521–5.
47. Berglund T, Unemo M, Olcén P, Giesecke J, Fredlund H. One year of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Sweden: the prevalence study of antibiotic susceptibility shows relation to the geographic area of exposure. *Int J STD AIDS*. 2002;13(2):109–14.

48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:332–6
49. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005– 2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect.* 2008;84(4):285–9.
50. Osvaldo Tegliam. *Neisseria gonorrhoeae* en la era de la multiresistencia. *Rev. Med. Rosario. Médico Infectólogo.* 2016; 82: 17-30
51. Barbee LA, Do mbrowski JC. Control of *Neisseria gonorrhoeae* in the Era of Antimicrobial Resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2013; 27:723–737
52. 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.
53. Thakur SD, Starnino S, Horsman GB, Levett PN, Dillon JR. Unique combined *penA/mtrR/porB* mutations and NG-MAST strain types associated with ceftriaxone and cefixime MIC increases in a “susceptible” *Neisseria gonorrhoeae* population. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun; 69(6): 1510-6
54. M.Cifarelli. Quinolonas: acción y mecanismo de resistencia, 14 de Octubre de 2016.
55. Takashi Deguchi, Mitsuru Yasuda, Kyoko Hatazaki, et al. New Clinical Strain of *Neisseria gonorrhoeae* with Decreased Susceptibility to Ceftriaxone,. Japan. 2016
56. Puechmaile SJ, Wibbelt G, Korn V, Fuller H, Forget F, Muhldorfer K, et al. Pan-European distribution of white-nose syndrome fungus (*Geomyces destructans*) not associated with mass mortality. *PLoS ONE.* 2011; 6; e19167.
57. XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Zaragoza; 29-31 de Mayo. Elsevier; 2013.
58. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Málaga; 11-13 de Mayo. Elsevier; 2017
59. Documento de Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Marzo 2017.
60. Teodora Wi, Monica M. Lahra, Francis Ndowa, Manju Bala, Jo-Anne R. Dillon, Pilar Ramon-Pardo, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. Julio 2017. *PLoS Med* 2017; 14(7): e1002344.
61. XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC).Barcelona; 26-28 de Mayo. Elsevier; 2016.
62. WHO, Centralized information system for infectious diseases. WHO, 2011
63. Report on STI in Canada: 2008. Community acquired infections división centre for communicable diseases and infection. Control Public Health Agency of Canada
64. Newman Lori M, Moran John S, Workowski Kimberly A. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 84-101.
65. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5; 64 (RR-03):1-137
66. Ricardo Figueroa Damian. Uretritis gonocócica. *Perinatología y Reproduccion Humana.* 2013; 27(2): 113-122.