

Universidad Miguel Hernández

FACULTAD DE FARMACIA
CURSO ACADÉMICO 2017/2018



TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica de la infección por
Neisseria gonorrhoeae: epidemiología, descripción
de cepas circulantes y estudios de resistencia.

Autor: Raquel Elías García

Tutor: Pedro Antequera Rodríguez
Modalidad: Revisión bibliográfica
Área de Parasitología. Grado en Farmacia

INDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Definición, transmisión y aspectos clínicos de la enfermedad	4
1.2 Diagnóstico	7
1.2.1 <i>Recogida, transporte y almacenamiento de muestras</i>	7
1.2.2 <i>Microscopía</i>	7
1.2.3. <i>Cultivo e identificación de N. gonorrhoeae</i>	8
1.2.4 <i>Detección Molecular</i>	8
1.3 Tratamiento	9
2. OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos generales	11
2.2 Objetivos específicos	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. DISCUSIÓN	13
4.1 Características Clínico-Epidemiológicas. Factores de Riesgo.	13
4.1.1 <i>Características clínicas según edad y sexo.</i>	13
4.1.2 <i>Características conductuales.</i>	15
4.1.3 <i>Importancia del diagnóstico y notificación.</i>	18
4.2 Resistencia antimicrobiana	20
4.2.1 <i>Antimicrobianos utilizados en el tratamiento y desarrollo de resistencias</i>	20
4.2.2. <i>Mecanismos determinantes del desarrollo de resistencias</i>	22
4.2.3. <i>Cepas Circulantes</i>	23
4.2.4 <i>Recomendaciones actuales para el tratamiento de la infección gonocócica</i>	25
4.2.5 <i>Tasas de resistencias a los diferentes antimicrobianos</i>	26
4.3 Situación epidemiológica	28
4.4 Medidas preventivas	30
5. CONCLUSIONES	33
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ABREVIATURAS

CDC:	Centro Europeo para el Control y la Prevención de Enfermedades.
CMBD:	Conjunto Mínimo Básico de Datos.
CMI:	Concentración Mínima Inhibitoria
CTG:	Cefalosporinas de Tercera Generación.
CV:	Comunidad Valenciana.
EDO:	Enfermedad de Declaración Obligatoria.
EPI:	Enfermedad Pélvica Inflamatoria.
EUCAS:	Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana
GRASP:	Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme.
HSH:	Hombres sexo con Hombres.
ITS:	Infección de Transmisión Sexual.
IGD:	Infección Gonocócica Diseminada.
LPMN:	Leucocitos Polimorfonucleares.
MTM:	Modified Thayer Martin.
NG-MAST:	Neisseria gonorrhoeae Multi-Antigen Sequence Typing.
NYC:	New York City.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
RENAVE:	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
SEIMC:	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
SIM:	Sistema de Información Microbiológica.
TNF- α :	Factor de Necrosis Tumoral- α .
UE/AEE:	Unión Europea/ Área Económica Europea.

RESUMEN

La gonococia es una de las infecciones bacterianas de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, con 78 millones de casos estimados por la Organización Mundial de la Salud en 2012. La infección es causada por *Neisseria gonorrhoeae*, transmitida a través de relaciones sexuales sin protección y puede afectar varios órganos, siendo una causa importante de morbilidad y secuelas si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. Sin embargo, el éxito del tratamiento puede verse comprometido por la presencia de cepas resistentes.

A lo largo de la historia se han utilizado diversos antimicrobianos para el tratamiento de la gonorrea. Hasta el 2012 las guías de tratamiento europeas y americanas recomendaban el uso de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento de primera elección, bien ceftriaxona (de administración intramuscular) o cefixima (de administración oral). Sin embargo, la creciente aparición de fallos del tratamiento a cefixima, descritos inicialmente en Japón en el 2003 y después en diversos países europeos, ha supuesto de nuevo una modificación en las pautas de tratamiento por parte de las autoridades internacionales, de tal modo que en 2012 aconsejaron utilizar la cefixima como alternativa a la ceftriaxona y no como fármaco de primera línea. No obstante, el problema de las resistencias continúa y en 2009 se caracterizó en Japón la primera cepa con resistencia a la ceftriaxona, y a partir de esa fecha se han descrito casos en distintos países de nuestro entorno. En el año 2011 se habían descrito las primeras 5 cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia de alto nivel a ceftriaxona, 2 de las cuales se aislaron en España.

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.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) comprenden una serie de patologías, de etiología infecciosa diversa, en las que la transmisión sexual es relevante desde el punto de vista epidemiológico, aunque en ocasiones pueden existir otros mecanismos de contagio, como la transmisión perinatal o por vía parenteral. Bajo esta denominación se incluye el estadio asintomático, en el que también puede transmitirse la enfermedad. Los agentes etiológicos de las ITS tienen como único reservorio al hombre. La transmisión se realiza a partir de las personas infectadas (con formas clínicas agudas, crónicas o asintomáticas) y se produce por contacto directo, de persona a persona durante la relación sexual¹.

La infección gonocócica es una de las ITS bacteriana más frecuente en nuestro entorno y causa graves complicaciones como enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), infertilidad y embarazos ectópicos. En los últimos años se ha producido un aumento progresivo global de la gonorrea que la sitúa como un importante problema de salud pública².

1.1 Definición, transmisión y aspectos clínicos de la enfermedad

La gonorrea que es una infección conocida desde la antigüedad, tiene como microorganismo causal una bacteria descrita en 1879 por Neisser y aislada por primera vez por Leistikow y Loeffler en 1882. En la actualidad es la segunda infección de transmisión sexual (ITS) de etiología bacteriana más prevalente en el mundo, tras la causada por *Chlamydia trachomatis*.

La infección está producida por el microorganismo *Neisseria gonorrhoeae*. Se trata de un microorganismo cuyo único huésped es el hombre y que siempre es considerado patógeno, incluso en estadios asintomáticos de la enfermedad.

El género *Neisseria* comprende aproximadamente 30 especies de las que *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* son consideradas dos especies principalmente patógenas. El resto se engloban en las denominadas normalmente no patógenas. Entre las más habitualmente referidas *N. lactamica*, *N. sicca*, *N. cinerea*, *N. flavescens*, *N. subflava*, y *N. mucosa*. Este extenso grupo de bacterias forman parte de la flora comensal de la nasofaríngea y se pueden encontrar también con menor frecuencia en el tracto urogenital³.

Son diplococos gram negativo, aeróbicos, nutricionalmente exigentes que crecen a 35^o-37^oC y necesitan para su aislamiento en cultivo, una atmósfera enriquecida con 5% de CO₂ y humedad⁴. *N. gonorrhoeae* no contiene flagelos, no producen esporas y no posee cápsula. El espacio más externo de su estructura está formado por fimbrias, un factor de virulencia que se interpone en su unión a las superficies de las células de las mucosas y son antifagocíticas. Normalmente se disponen en parejas con los lados adyacentes cóncavos, es decir, en microscopia aparecen con forma de riñón o grano de café. Son oxidasa y catalasa positivo. No crece sin el aminoácido cisteína y como fuente de carbono utiliza glucosa y no utiliza ni maltosa, ni sacarosa ni lactosa lo que la distingue del resto de *Neisserias*. Lo que también distingue a *N. gonorrhoeae* de otras *Neisserias spp* es que se trata de un microorganismo particularmente sensible a factores ambientales desfavorables tales como temperaturas extremas, la desecación y condiciones alcalinas o ácidas, por lo que requiere medios de cultivo complejos enriquecidos con nutrientes para su crecimiento *in vitro*⁵.

Los gonococos se adhieren a las células mucosas, penetran en las células, se multiplican y, posteriormente, pasan a través de ellas al espacio subepitelial donde se produce la infección. La bacteria puede alcanzar la mucosa del individuo infectado utilizando como factores de virulencia, no solo fimbrias, sino también endotoxinas y proteínas de la membrana externa. El lipopolisacárido gonocócico estimula la respuesta inflamatoria y la liberación del

factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), responsable de la mayoría de los síntomas que se asocian a la infección gonocócica⁶.

Además se suma a ello, la producción de proteasa por el microorganismo que puede hidrolizar la IgA producida por el hospedador cuya función es la de bloquear la asociación del microorganismo a la mucosa⁷.

La gonorrea en los hombres se caracteriza principalmente por uretritis, es casi siempre sintomática aunque entre el 1 y 3% se estima asintomática, caracterizada por descarga uretral lechosa, o purulenta, con enrojecimiento de las glándulas del pene y disuria, siendo la complicación local más frecuente la epididimitis^{8, 9,10}. En las mujeres, la infección es asintomática (50-80% de los casos) y se localiza principalmente en el endocérvix, causando secreciones vaginales purulentas y hemorragias intermenstruales (cervicitis)¹¹.

Si no se detecta y no se trata o se trata de forma inadecuada, la infección puede ascender hacia el tracto genital superior y causar infección gonocócica complicada en mujeres, como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y secuelas relacionadas como embarazo ectópico e infertilidad, y edema de pene y epididimitis en hombres. Rara vez se puede producir en ambos sexos una infección gonocócica diseminada (IGD). Las IGD normalmente se manifiestan como artritis, tenosinovitis, o pústulas en la piel. Esta infección es la causa principal de la artritis séptica en los adultos sexualmente activos. También puede producir conjuntivitis en adultos, pero más frecuentemente en niños recién nacidos, "*ophthalmia neonatorum*", durante el paso a través del canal del parto de una madre infectada, lo que puede dar lugar a ceguera⁶.

Otras situaciones de infección son el área ano rectal, la garganta y los ojos. Pueden darse en ambos sexos en función de la conducta sexual, pero es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Normalmente son asintomáticas, pero pueden aparecer secreciones sanguinolentas o purulentas (proctitis). En la garganta, aparece faringitis, pero muchos pacientes se hallan asintomáticos⁶.

1.2 Diagnóstico

La infección gonocócica en ocasiones es asintomática y si manifiesta síntomas faríngeos y rectales suelen ser muy inespecíficos. Así pues, los procedimientos del laboratorio son fundamentales para el diagnóstico, la detección de casos y la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica. El diagnóstico consiste en la detección de *N. gonorrhoeae* o su material genético tanto en muestras genitales como extragenitales⁶.

1.2.1 Recogida, transporte y almacenamiento de muestras

Factores tales como el sexo, la edad, las prácticas sexuales, las manifestaciones clínicas y el método de diagnóstico que se vaya a realizar determinarán la localización anatómica de la muestra. En mujeres la mejor muestra para la realización de cultivo y microscopía es la endocervical, y secundariamente las muestras vaginales y uretrales. En hombres heterosexuales la mejor muestra es la uretral, y para la determinación de material genético es la orina. En hombres y mujeres con signos clínicos indicativos/o de prácticas sexuales anales y orales, se deben de añadir las muestras rectales y faríngeas.

La muestra se ha de obtener utilizando torundas de plástico o alambre flexible con punta de rayón, dacron o alginato cálcico con medio de transporte tipo Stuart-Amies. Se deben evitar las torundas de madera y punta de algodón y el uso de antisépticos, analgésicos y lubricantes a base de aceites¹¹. La toma de muestras debe realizarse antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano⁶.

1.2.2 Microscopía

En varones con uretritis purulenta la observación en la tinción de Gram de leucocitos polimorfonucleares (LPMN) con diplococos gram negativos intracelulares se puede considerar diagnóstico de infección gonocócica con una sensibilidad mayor del 99% y una especificidad del 99%¹¹.

Pueden darse resultados falsos positivos, y la especificidad puede variar (80-99%) dependiendo de la experiencia del microbiólogo que lo examina. Sin embargo, una tinción de gram negativa no se debería considerar suficiente para descartar infección en un hombre asintomático⁶.

1.2.3. Cultivo e identificación de *N. gonorrhoeae*

El cultivo de *N. gonorrhoeae* se ha considerado el “patrón oro” en el diagnóstico de la gonorrea genital y extragenital. Es una técnica sensible y con una especificidad de hasta el 100% si se realiza en unas condiciones adecuadas y es el único procedimiento que permite realizar ensayos de sensibilidad antibiótica completos. Sin embargo, es una técnica relativamente lenta y para obtener una alta sensibilidad y especificidad, es importante optimizar al máximo las condiciones de recogida, transporte y almacenamiento de las muestras, así como la metodología de cultivo, ya que *N. gonorrhoeae* es extremadamente sensible a condiciones ambientales hostiles⁶. Los medios de cultivo para el aislamiento *N. gonorrhoeae* incluyen una base de medio suplementado con sangre de caballo o de cordero para estimular el crecimiento de los gonococos. Los medios comerciales preparados de agar chocolate contienen hemina sintética y factores de crecimiento para *N. gonorrhoeae*. Los medios selectivos difieren de los medios de cultivo de rutina en que contienen agentes antimicrobianos (vancomicina, colistina, nistatina y antifúngicos) que inhiben el crecimiento de otras bacterias y hongos¹². Para el diagnóstico rutinario de la gonorrea se recomienda el uso de medios de cultivo selectivos como Thayer-Martin, Thayer-Martin modificado (MTM) y agar Ciudad de Nueva York (NYC)¹³.

1.2.4 Detección Molecular

La técnica comercial que más habitualmente se utiliza para la detección de *N. gonorrhoeae* es la basada en la detección molecular de secuencias de ácidos nucleicos. Frecuentemente se realiza junto con la detección de *C. trachomatis* en un mismo equipo, algunas veces simultáneamente, y a menudo sin coste adicional⁶.

1.3 Tratamiento

El tratamiento debe ser iniciado en el momento de diagnóstico de la patología si el gram fuera concluyente, sin esperar a los resultados microbiológicos. El tratamiento sintomático se aconseja en la primera visita en pacientes en los que no se pueda asegurar el seguimiento^{14, 15,16}. En los últimos años el tratamiento de elección han sido las cefalosporinas de tercera generación, concretamente ceftriaxona 250 mg intramuscular o cefixima 400 mg vía oral en dosis única. Sin embargo, en 2001, en Japón se detectó por primera vez una cepa de gonococo con sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación, y posteriormente se han descrito casos en todo el mundo cada vez con más frecuencia. En 2009, el Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) reportó que en Inglaterra el 1,2% de las cepas de gonococo presentaban sensibilidad disminuida a cefixima (definida como CMI \geq 0,25 g/ml) y el 10,6% presentaban una CMI \geq 0,125 g/ml. Actualmente las guías terapéuticas de Estados Unidos y del Reino Unido recomiendan cefixima solamente como alternativa a la ceftriaxona cuando ésta no es una opción de tratamiento, y la guía del Reino Unido ya recomienda ceftriaxona a dosis de 500 mg como tratamiento empírico de primera línea. En el año 2011 se han descrito las primeras 5 cepas de *N.gonorrhoeae* con resistencia de alto nivel a ceftriaxona, 2 de las cuales se han aislado en España^{17, 18}.

Las crecientes resistencias a cefalosporinas descritas en el gonococo en los últimos años (en España más del 5% de aislados fueron resistentes a cefixima en 2013¹⁹) y los fallos de tratamiento detectados, han derivado en la recomendación de tratamiento dual como de elección ante las infecciones gonocócicas no complicadas.

	De elección	Alternativo	Alergia a penicilinas
Uretritis/cervicitis gonocócica no complicada	Ceftriaxona 500 mg IM MD + Azitromicina 1 g vía oral MD	<p>Si no se dispone de cefalosporina IM:</p> <p>-Cefaxima 400 mg vía oral MD + Azitromicina 2 g vía oral MD</p> <p>-Si fallo de tratamiento o resistencias detectadas a cefalosporinas.</p> <p>-Ceftriaxona 1 g IM MD + Azitromicina 2 g vía oral MD</p> <p>-Gentamicina 240 mg IM MD + Azitromicina 2 g vía oral MD</p>	Gentamicina 240 mg IM MD + Azitromicina 2 g vía oral MD



2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos generales

En el presente trabajo se ha planteado como objetivo principal realizar una revisión en la bibliografía de la situación actual de la infección por *N. gonorrhoeae*.

2.2 Objetivos específicos

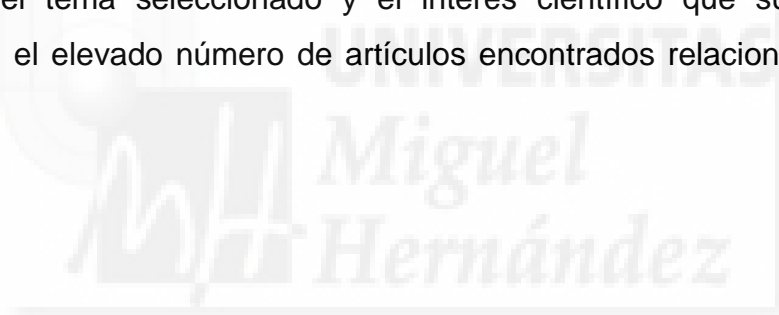
Para cumplir este objetivo principal, se plantearon una serie de objetivos específicos

- Conocer las características clínicas-epidemiológicas según edad y sexo, así como los factores de riesgo necesarios para la transmisión de *Neisseria gonorrhoeae*
- Conocer la relación entre las conductas sexuales y la infección por gonococo
- Evaluar la sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* a los antimicrobianos recomendados para el tratamiento así como sus mecanismos de resistencia y las diferentes cepas circulantes.
- Describir la epidemiología de la infección gonocócica durante los últimos años en diferentes localizaciones geográficas, con especial interés en Europa y España
- Conocer el impacto de las medidas de prevención actuales ante la infección gonocócica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la pretensión de conocer la situación actual de la infección por *N. gonorrhoeae* y alcanzar los objetivos señalados, hemos realizado una búsqueda bibliográfica utilizando varias fuentes; libros de textos, artículos científicos y publicaciones de congresos en formato online publicados en la revista de SEIMC, varias tesis doctorales de la Universidad Complutense de Madrid, la Universidad Juan Carlos I y Universidad de Oviedo donde abarcan la temática, páginas web de instituciones internacionales como las de la OMS y el ECDC.

Se ha usado también la base de datos Medline mediante el buscador PubMed, para ello se han utilizado descriptores como: “antibiotic resistance” y “Neisseria epidemiology”. La aparición de cepas resistentes a cefalosporinas muestra la gravedad del tema seleccionado y el interés científico que suscita queda reflejado en el elevado número de artículos encontrados relacionados con la temática.



4. DISCUSIÓN

4.1 Características Clínico-Epidemiológicas. Factores de Riesgo.

4.1.1 Características clínicas según edad y sexo.

La gonorrea constituye un ejemplo de la importancia que ejerce sobre la epidemiología de una enfermedad, los factores socioeconómicos y demográficos y los cambios en la conducta sexual.

La enfermedad incide principalmente en las personas de 15 a 24 años, constituyendo un 25% de la población sexualmente activa, aunque afecta a cualquier edad²⁰.

En el estudio de M^a Carmen Nieto Toboso se analizaron aislamientos de *N.gonorrhoeae* y los datos demográficos de los pacientes a los que corresponden estos aislamientos realizados entre enero del año 2011 a Diciembre de 2013 en Basurto. Fueron un total de 371 aislamientos correspondientes a 292 pacientes. En el año 2011, se diagnosticaron 134 episodios (el 74,6% de los diagnosticados se produjeron en hombres y 25,4% en mujeres), en 2012, 91 episodios (82,4% en hombres y 17,6% en mujeres) y en el año 2013, se diagnosticaron 84 episodios (81,0% en hombres y 19,0% en mujeres). La edad media de los pacientes fue de 33 años (mediante 33 y rango de 16-59 años). El patrón sociodemográfico mostró un predominio de los hombres, 243 (78,6%), con una edad media de 34 años (mediana 33 y rango de 16-59 años), frente a las mujeres 66 (21,4%), con una edad media de 31 años (mediana 29 años y rango de 18-57 años), observándose diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de hombres y mujeres. El grupo de edad más afectado fue de 25 a 34 años (37%), donde se pueden encontrar diferencias significativas entre los grupos de edad de hombres (47% entre 25-34 años) y mujeres (32% entre 20-24 años). En cuanto a la distribución por sexo según el país del que provenían, se observó mayor porcentaje en mujeres de otros países en proporción a las españolas (35,3% frente a 15,1%)⁶.

En un trabajo presentado en el XVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas Clínicas (SEIMC, 2014) se evaluó la incidencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* tras la introducción de una nueva técnica de diagnóstico molecular. El estudio se realizó desde noviembre de 2012 hasta noviembre de 2013, en el que se analizaron 2.133 muestras procedentes de 1.702 pacientes mediante PCR. De las 2.133 muestras analizadas, se detectó *C. trachomatis* en 156 (7,4%), 119 de *N. gonorrhoeae* (5.6%) y en 33 se detectó infección mixta (1,5%). El 35% de los pacientes fueron varones, entre los cuales, *N. gonorrhoeae* en el 15% de los casos. Las mujeres representaron el 65% con una edad media de 32 años (0-82 años), la detección fue menor, un 1,8% de *N. gonorrhoeae*²¹.

Otro estudio evaluó la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) por *N. gonorrhoeae* en el Servicio de Urgencias de Ginecología, durante un periodo comprendido entre los años 2011-2014. Se utilizaron el cultivo y la PCR como métodos diagnósticos. Se analizaron diez casos de EIP por gonococo en muestras vaginales, endocervicales, en tubo-ovárico o líquido ascítico. La edad media fue de 34 años (18-50 años)²².

En este contexto destacamos un trabajo realizado en Málaga, donde se estudió la incidencia de *N. gonorrhoeae* entre el 2012 y el 2016. Fueron 4.905 muestras, de las cuales 207 (4,2%) fueron positivas. El 85,7% eran hombres y 14,3% mujeres, el 44,4% tenían entre 20-29 años²².

El "Análisis epidemiológico de situación de la gonorrea en España: sistema de información" del Ministerio de Sanidad español, explica que estas infecciones afectan especialmente a la población más joven y desfavorecida²⁰ y por lo general, la enfermedad clínica es más frecuente en hombre que en mujeres².

Se estima que el riesgo de adquisición de la bacteria tras un único coito vaginal no protegido sería aproximadamente el 70-80% de hombres a mujeres y de entre un 20-30% de mujeres a hombres²³.

4.1.2 Características conductuales.

Según los últimos datos del sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), la tasa de incidencia de gonorrea en España fue de 7,12 por 100.000 habitantes en el año 2013, en el cual se notificaron 3.315 casos. Desde el año 1997 hasta el año 2003, la tasa de incidencia disminuyó de forma considerable (5,98/100.000 habitantes en 1997 hasta un 2,04 en 2001), pero en los últimos años (2002-2010) se ha observado un aumento del 202%²⁴. Este incremento en la prevalencia de infección gonocócica, podría estar relacionado con algunos cambios en las conductas sexuales de la población.

La Tesis doctoral de M^a Carmen Nieto Toboso, muestra que si desglosamos los datos de infección gonocócica por sexo y prácticas sexuales, la transmisión entre hombres sexo con hombres (HSH), que agrupa hombres homosexuales y bisexuales, supone la mayoría de los diagnósticos de infección gonocócica (43,0%) y más de un tercio (35,3%) de las relaciones homosexuales no protegidas se atribuyen a sexo oral⁶.

Práctica sexual	N (%)
Hombres y mujeres heterosexuales	
Vaginal	20 (11,5)
Anal	0 (0)
Oral	28 (16,1)
Vaginal + anal	9 (5,2)
Vaginal + oral	78 (44,8)
Anal + oral	0 (0)
Vaginal + anal + oral	37 (21,3)
No especifica práctica sexual	2 (1,1)
Total	174 (100)

Práctica sexual	N (%)
Hombres que tienen sexo con hombres	
Anal	3 (2,3)
Oral	47 (35,3)
Anal + oral	83 (62,4)
Total	133 (100)

Tabla 1. Extraída de 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.

En el año 2005 se realizó un estudio en Barcelona sobre las características sociodemográficas y prácticas sexuales donde se observó que los varones conformaban el grupo más numeroso, pudiendo constatarse que el mecanismo de transmisión más frecuente fue el de las relaciones entre HSH²⁵.

De los datos obtenidos del Centro de Salud Sandoval (Madrid) en el trabajo de "Análisis epidemiológico de situación de la gonorrea en España: sistema de información" se constató que entre el año 2002 y 2004 el incremento de la incidencia de infección gonocócica en varones homo/bisexuales fue del 87%²⁶. En Barcelona entre los años 2001 y 2002, ya se empezó a intuir un pequeño aumento en la tasa de incidencia de infección gonocócica, en donde se observó también que el 77% de los diagnosticados por infección gonocócica correspondían al grupo de HSH²⁷.

Otro estudio más reciente realizado en Madrid también demuestra el incremento de la incidencia de la infección gonocócica dentro del colectivo de HSH. El 92,5% del total de diagnosticados de gonorrea se realizó en este grupo²⁸. Algunas de las prácticas sexuales de riesgo que mantiene la mayoría de HSH diagnosticados de gonorrea son el sexo oral sin protección y el acceso a un mayor número de parejas, aumentando el número de relaciones sexuales, siendo muchas de ellas esporádicas con el consiguiente riesgo²⁹. Otros factores, como ser extranjero, tener parejas sexuales nuevas o más de dos parejas diferentes en los últimos meses, el consumo de drogas y alcohol también influyen a la hora de tener relaciones sexuales de riesgo y contribuyen a la transmisión de la infección gonocócica³⁰. En los españoles el mecanismo de transmisión más frecuente fueron las relaciones entre HSH (49,7%), y en los extranjeros el mecanismo de transmisión más frecuente fueron las relaciones heterosexuales de los hombres (37,6%)⁶.

Por otra parte, si desglosamos la localización de la infección según el tipo de más frecuente fue la endocervical (41,5%), seguida de la orofaríngea (24,5%), vaginal (13,8%), rectal (10,6%) y uretral (9,6%), en hombres heterosexuales la localización más frecuente fue la uretral (92,2%) seguido de la faríngea (7%) y en HSH y bisexuales la localización más frecuente fue la uretral (53,0%)

seguido de la rectal (34,0%) y la faríngea (13,0%)⁶. Según el perfil de riesgo, en la tesis de M^a Carmen Nieto Toboso, la situación de riesgo más frecuente para contraer una infección gonocócica fueron las relaciones sexuales con un contacto esporádico. El 4,8% de los diagnósticos de gonorrea ejercían la prostitución⁶.

Situación de riesgo	N (%)
Ejerce prostitución	15 (4,8)
Contacto con prostitución	31 (10)
Relación sexual con contacto esporádico	194 (62,4)
Relación sexual con pareja estable	123 (39,8)
Perfil de riesgo desconocido	8 (2,6)

Tabla 2. Adaptación de 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

En este estudio, detectaron que el 43,1% (53 casos) de los pacientes con pareja estable afirmaron haber tenido también algún contacto esporádico (44 casos, de éstos 9 mujeres), contacto con la prostitución (4 casos, todos hombres) o haber ejercido la prostitución (5 casos, todos mujeres). En cuanto a los pacientes que citaron ejercer la prostitución, la proporción entre los extranjeros fue mayor que entre los españoles (15,3% frente a 0,9%). Sin embargo, la proporción de personas que fueron clientes de prostitución fue similar en ambos grupos, en torno al 10%. La media de edad de los españoles y de los extranjeros que ejercen prostitución fue respectivamente 33 y 32 años⁶.

El porcentaje de gonococia en el que estaban implicadas las relaciones no protegidas con un contacto esporádico fue superior en los españoles que en los extranjeros (68,4% frente al 54,1%). El 22% de los diagnósticos de infección gonocócica habían tenido más de 10 parejas en el último año, observándose diferencias estadísticamente significativas en el grupo de HSH respecto del resto (34,6% frente a 8,3% y 21,2%)⁶.

4.1.3 Importancia del diagnóstico y notificación.

La infección gonocócica se incluyó en 1996 entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en el ámbito nacional, mediante la aprobación del Real Decreto 2210/95 de 28 de Diciembre (BOE de 24 de Enero) por lo que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La RENAVE se constituyó mediante un sistema integrado por la notificación obligatoria de casos de enfermedades, la notificación de brotes, por la declaración de las identificaciones microbiológicas y una serie de sistemas específicos de vigilancia que incluyen los nuevos métodos señalados³¹. Además del EDO, son fuentes de información el Sistema de Información Microbiológica (SIM) y el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). La notificación de la infección gonocócica es numérica y con una periodicidad semanal debiendo notificarse el número de casos vistos cada semana en el Parte de Notificación Semanal³².

Estos sistemas existen en la mayor parte de países desarrollados, un ejemplo de ello es el "*Gonococcal Resistance Antimicrobial Surveillance Programme (GRASP)*"³³. Dentro de los países con sistemas de vigilancia, los logros se obtienen de las actuaciones llevadas a cabo en los puntos críticos de la cadena de transmisión de enfermedad, en la detección de casos y en la instauración de un tratamiento correcto de la forma más precoz posible. Para ello, es muy importante la instauración de consultas especializadas, el estudio de contactos, la tipificación de cepas circulantes, el conocimiento de la sensibilidad antibiótica y la vigilancia en la aparición de nuevas resistencias⁷.

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 rovfloxacin 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 levofloxacin, 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% CMIs 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

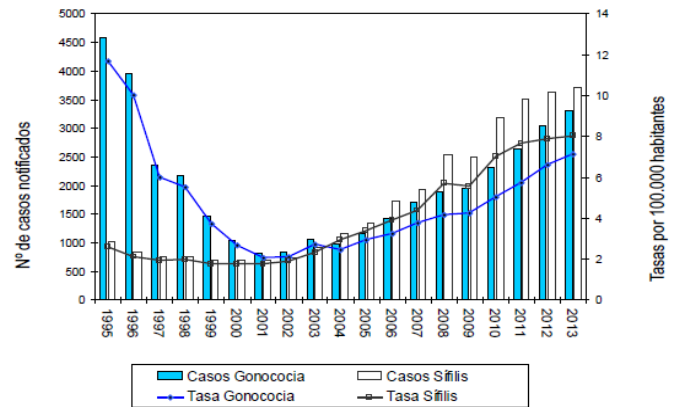
hasta 2,04 en el 2001) seguido de un incremento continuado en la incidencia a partir de esa fecha².

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, Avelilla 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. Urethritis gonocócica. *Perinatología y Reproduccion Humana.* 2013; 27(2): 113-122.