

***Neisseria gonorrhoeae* en la era de la multiresistencia**

OSVALDO TEGLIA

Médico Infectólogo

Introduction

Gonorrhea is one of the most common curable sexually transmitted diseases (STDs), affecting more than 106 million individuals throughout the globe. Gonorrhea disproportionately affects women, men who have sex with men (MSM), and racial/ethnic minorities. In women, untreated *Neisseria gonorrhoeae* infection can lead to major morbidities including pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, tubal factor infertility, and congenital blindness in offspring. Gonorrhea increases the risk of transmission and acquisition of the human immunodeficiency virus. Sulfonamides, developed in the 1930s, were one of the first widely used classes of antibiotics, but had a relatively short life as gonococcal therapy because resistance emerged within 10 years of their introduction. Penicillin was a remarkably successful therapy, but over the course of 4 decades the minimum inhibitory concentration (MIC) of penicillin in *N gonorrhoeae* gradually rose along with the recommended dose of penicillin for gonorrhea treatment. By the late 1980s, penicillin ceased to be an adequate treatment. Nearly simultaneously, resistance to tetracyclines, an alternative therapy, also emerged. Third-generation cephalosporins and quinolones became the recommended therapies in the late 1980s. However, resistance to quinolones emerged rapidly, originally in East and Southeast Asia. By the mid-1990s quinolone-resistant gonorrhea was detected in North America, initially in Hawaii, and then on the West coast of the United States. By 2006, 39% of gonorrhea isolates from MSM in the United States were quinolone resistant, and quinolones were removed from the CDC gonorrhea treatment guidelines. *Since 2006, the CDC has recommended only one class of antimicrobials as a first-line therapy for gonorrhea: the cephalosporins.*

La gonorrea, enfermedad producida por *Neisseria gonorrhoeae*, y conocida también con los nombres

de “blenorragia”, “purgaciones” o “gota militar”³, se ha comprobado que es una infección persistente desde inicios del siglo XIX, con incrementos y disminuciones periódicas en su epidemiología, considerándose en la actualidad una de las enfermedades bacterianas más prevalentes en los seres humanos^{4,5}. Esta entidad que data desde la antigüedad, es hoy una de las enfermedades (1855-1916) transmisión sexual que afecta a más personas anualmente a nivel mundial.

Historia

N. gonorrhoeae es un diplococo intracelular Gram negativo identificado por primera vez en 1879 por Albert Neisser (1855-1916) dermatólogo y bacteriólogo alemán, a partir de exudados de pacientes con uretritis y oftalmia neonatal. Cinco años después Hans Gram, bacteriólogo danés facilita la identificación del gonococo a través de las tinciones que hoy conocemos como coloración de Gram, y en 1885 Ernest Bum aísla el microorganismo en un medio artificial.

El Comienzo de un ocaso, era prequinolónica:

Históricamente, los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la gonorrea han visto comprometida su eficacia debido a la capacidad de *Neisseria gonorrhoeae* de desarrollar mecanismos de resistencia. Progresivamente, las sulfonamidas, penicilinas y tetraciclinas dejaron de ser la primera elección para el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria.

Las Sulfonamidas se desarrollaron en 1930 y fueron la primera línea de antibióticos contra esta enfermedad. Tuvieron relativamente poca vida ya que en 10 años la resistencia bacteriana a las mismas emergió.

Para mediados de 1940 las Penicilinas fueron la piedra fundamental en el tratamiento de las infecciones por gonococo, y esto permaneció así por cuatro décadas. No obstante la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de *N. gonorrhoeae* a penicilina gradualmente

* Correo electrónico: ofteglia@gmail.com

aumentó y para fines de la década del 80 ya penicilina y sus derivados fueron un tratamiento inadecuado de infecciones gonocócicas. En esa época la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a penicilina por producción de β -lactamasa (NGPP) había alcanzado el 45% en nuestro medio, por lo que se dejó de utilizar para el tratamiento empírico de la gonorrea.

Durante los primeros años del tratamiento de la gonorrea con penicilina estos gérmenes tenían una CIM muy baja <0.0125 mg/l (0.02 IU/l) no obstante *N. gonorrhoeae* comenzó a desarrollar resistencia a la penicilina y los valores de CIM comenzaron a aumentar incrementándose a valores de >0.12 mg/l^{1,2,3} y gradualmente muchas cepas de hicieron resistentes. (MIC >0.5 mg/l)^{1,3}. Este aumento gradual de la CIM se traducían en la clínica con una mayor dosis necesaria en cada década para curar la gonorrea con penicilina, de 50,000 unidades necesaria en 1945 se pasó a 4.8 millones en los 70^{2,5}. Y es uno de los ejemplos más interesantes de resistencia cromosómica inducida con el uso de antimicrobianos en la práctica clínica.

Casi simultáneamente con el ocaso de la penicilina apareció también el retiro de la escena de las tetraciclinas, drogas económicas que nos daban la opción con un solo antimicrobiano de tratar también la infección por Chlamydias asociada. Las tetraciclinas fueron consideradas importantes antibióticos en la era prequinolónica, la clortetraciclina fue el primero que se conoció extraída naturalmente del género *Actinomyces*, (*Streptomyces aureofaciens*). Es uno de los antibacterianos más experimentados. Si bien data de 1948 recién en 1953 se recoge la aprobación de la clortetraciclina en la farmacopea británica. Rápidamente se extendió su uso de tal modo que ya en 1955 se habla de cepas resistentes a las tetraciclinas. Dos años más tarde del descubrimiento de la clortetraciclina (1950) Finlay y otros aislaron de un cultivo de *S. rimosus* la oxitetraciclina. A partir de este momento, con el avance en la bioquímica, se logra consecutivamente la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el siguiente orden: tetraciclina (Minieri en 1953) del *S. alboniger* o *S. texasi*, demociclina (1957), metaciclina (1961), doxiciclina (1966), minociclina (1972) y linciciclina (1976). Las gliciliclinas (1993) constituyen la última generación de tetraciclinas descubiertas tras modificar la posición 9 del anillo tetra cíclico.

Gradualmente y por su uso constante, *N. gonorrhoeae* adquirió un bajo nivel de resistencia a las tetraciclinas. Altos niveles de resistencia emergieron en 1979 a

través de lo que se conoció como “resistencia penicilínica cromosómica”². La resistencia Plasmídica de *N. gonorrhoeae* a las tetraciclinas emergió en 1985 (TRNG) en Atlanta y en los Países Bajos y fue probablemente debido a la adquisición de un plásmido; denominado tet-M, adquirido del *Streptococcus*.^{6,7,8,9}

Para entonces varios reportes en USA indicaban ambas formas de resistencia a tetraciclinas². Y en 1997, 25.7 % de las cepas aisladas en USA fueron resistentes a tetraciclinas. 17 % cromosómicamente mediadas y 8.6 % fueron cepas TRNG (Plasmid mediated tetracycline resistant *N. gonorrhoeae*)¹¹.

Datos regionales de USA revelaron que la resistencia a tetraciclinas de tipo TRNG o sea plasmídica, aumentó de un 5% en 1990 a un 15% en 1995. Esta forma de resistencia a las tetraciclinas fue vista desde 1998 en altas proporciones alrededor del mundo; por ej.; en Singapur (84%) Vietnam (36%). Las cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia plasmídica a tetraciclinas fueron también identificadas por la OMS en el resto de Sudeste Asiático. Tailandia por ejemplo dio cuenta de un 16% de resistencia TRNG entre 1994-1997¹². Un 55% de las cepas adicionalmente en ese periodo fueron resistentes cromosómicamente y reportes similares continuaron emergiendo de África y Europa, sepultando definitivamente su posibilidad de uso clínico de las tetraciclinas en infecciones gonocócicas.

Otro importante antibiótico; espectinomocina; fue utilizado por esta época contra gonococos resistentes o en pacientes alérgicos a otras drogas. Muchos gonococos siguen sensibles a espectinomocina excepto por reportes describiendo cepas en Europa con alta Resistencia a la espectinomocina. El primer caso el espectinomocina resistencia fue descrito en India en 2002¹.

Era Quinolónica:

El tratamiento de la gonorrea con fluorquinolonas fue exitoso por más de una década, hasta que emergió resistencia; primero en Asia, y desde allí fue exportada a otras partes del mundo o emergió de manera independiente.

En el año 1989 y en respuesta al incremento de la frecuencia de aislamientos de *N. gonorrhoeae* resistente a penicilina, tetraciclina y espectinomocina, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos recomendó el uso de dos antimicrobianos de amplio espectro para en el tratamiento primario de la gonorrea no complicada¹³. Similares recomendacio-

nes fueron adoptadas por organizaciones nacionales en distintas partes del mundo. Las quinolonas más extensamente usadas para el tratamiento de las infecciones gonocócicas fueron las denominadas de segunda generación: ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina. Las fluorquinolonas tienen una excelente absorción oral, una muy buena distribución tisular alcanzando excelentes niveles a en distintos tejidos, incluyendo próstata y dentro de macrófagos. No constituyen fármacos que produzcan reacciones adversas serias. Debido a su excelente seguridad y tolerabilidad se hicieron una alternativa frente a las cefalosporinas en el tratamiento de las infecciones gonocócicas. Algunos reportes de aquella época hablaban de las fluorquinolonas como del antibiótico ideal.....: be as close as possible to the 'ideal' antimicrobial agent, since these possessed a broad spectrum of antimicrobial activity....., su cercanía al antibiótico ideal por el espectro de actividad...decían. Para 1993, la mayoría de las guías incluían a la ciprofloxacina como la recomendación de primera elección en el tratamiento de la gonorrea no complicada¹⁴.

¿Cuándo se rompió el hechizo entre Quinolonas y *N. gonorrhoeae*?.... La expansión del uso de las quinolonas indudablemente conspiró y jugó su papel crucial en contra de la perdurabilidad de la sensibilidad del gonococo y otras bacterias a estos fármacos. Es conocido como estos antibióticos se han utilizado y sobre utilizado en los últimos 20 años, emergiendo por ello resistencia y comprometiendo gradualmente su utilidad clínica.

Las primeras cepas con resistencia a la ciprofloxacina fueron reportadas en 1980 desde muchas partes del mundo^{15-16-17,18}. Para el final de 1992 más del 40% de las cepas halladas en Japón eran resistentes a la ciprofloxacina¹⁸. En consecuencia, las cepas resistentes a ciprofloxacina se diseminaron rápidamente desde Asia a Australia, Hawái y Norte America¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Estudios de USA por esta época también indican un aumento de los niveles de resistencia a la ciprofloxacina especialmente en California¹⁸.

Gran parte de estos estudios coincidían en que los gérmenes fueron menos sensibles cuando incrementaron sus valores de CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) por arriba de 0,06 mg-l hasta 1 mg-l., definiéndose a estas cepas de sensibilidad intermedia. Denominándose como de alta resistencia las cepas con más de 16 mg. L tales cepas fueron referidas como *N. gonorrhoeae* resistentes a quinolonas (QRNG) y la mayoría fueron resistencias cromosómicas. Los pacientes

infectados con cepas con de sensibilidad disminuida o resistencia intermedia respondían a 500 mg. de ciprofloxacina, pero más tarde comenzaron a reportarse fallas en el tratamiento con esta dosis.

Es muy interesante que la emergencia de fluorquinolono resistencia, rápidamente hizo declinar la penicilino resistencia de *N. gonorrhoeae* indicando una curación ecológica en la producción del plásmido de resistencia a la penicilina, producto de su discontinuación en el uso²⁰⁻²¹.

Estudios en países desarrollados como Australia, Canadá y Estados Unidos sugieren que las cepas resistentes a ciprofloxacina fueron introducidas esporádicamente durante varios años. Una vez que estas cepas resistentes estuvieron en la red de transmisión sexual, estos subtipos se diseminaron fácilmente eventualmente alcanzando transmisión endémica¹. El uso de la ciprofloxacina para la gonorrea fue discontinuado en el 2000 en muchos países y en el 2004 el CDC recomendó dejar de lado esta droga en el tratamiento de las infecciones por *N. gonorrhoeae*²². En la Argentina el primer hallazgo de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas (CIM ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$) (NGRFQ) se documentó en 2006. (Figura 1).

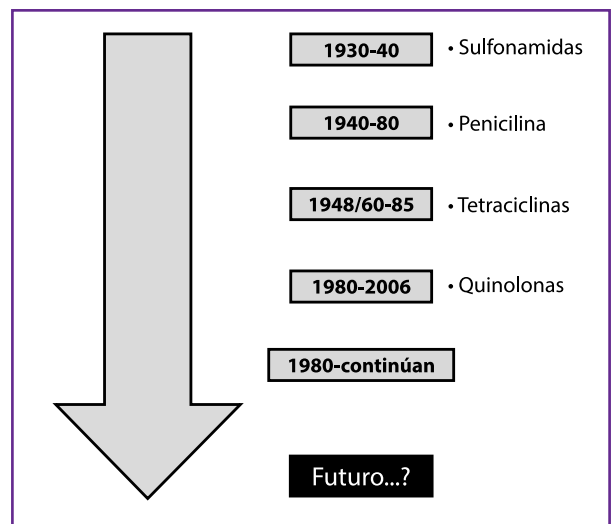


Figura 1.

Mecanismos de resistencia

N. gonorrhoeae ha desarrollado resistencia a los antimicrobianos por la habilidad que tiene el gonococo de recoger el DNA de otras bacterias e incorporarlo a su propio genoma (transformación). El gonococo también

desarrolla resistencia a través de la adquisición de plásmidos a partir de otras bacterias (conjugación) y espontáneamente a través de mutaciones por la presión de los antibióticos²³⁻²⁴.

Tres mutaciones genéticas mayores resultan en una disminución de la susceptibilidad y de resistencia cromosómica a los antibióticos b-lactámicos: estas son en los genes *penA*, *mtrR*, y *penB*.

El gen *penA* codifica cambios en las proteínas fijadoras de penicilina tipo 2 también llamada PBP2 (penicillin-binding protein 2); que constituye el sitio primario de acción de la penicilina; esta alteración en su sitio activo conlleva una pérdida de la afinidad de este por el antibiótico. Las proteínas fijadoras de penicilinas son enzimas localizadas en la pared celular y que participan activamente en el metabolismo de la célula bacteriana. Alteraciones en PBP-2 y en PBP-1 disminuyen la afinidad por la penicilina y la susceptibilidad del microorganismo a esta droga. PBP-2; como se explicó; es codificada en el locus *penA*.

Los cambios que involucran gen *mtrR* generan y/o sobre expresan bombas de eflujo que llevan a la expulsión de citoplasma celular de los b-lactámicos particularmente ceftriaxona, el cambio de este gen puede también estimular la mutación de *penB*. El gen *penB* altera las porinas de membrana externa (*porB1b*) previniendo que las cefalosporinas penetren a la célula bacteriana. Una explicación posible para una mayor prevalencia de resistencia de cefixime que de ceftriaxona es que la resistencia a cefixime es debida a mutación en alelos de *penA* solamente, en tanto la ceftriaxona requiere un mosaico de cambios genéticos mayor para determinar una resistencia relevante²⁵⁻²⁶.

La resistencia cromosómica de *N gonorrhoeae* es uno de los ejemplos más interesantes de este tipo de resistencia inducida con el uso de antimicrobianos resultando por un lado en cambios en la PBP2 es decir en el sitio de acción de la penicilina y por el otro, incrementando las bombas de aflujo a nivel de las porinas y disminuyendo la difusión del antimicrobiano a ese nivel. Todo esto vía de mutaciones en los genes *penA*, *mtrR*, y *penB*. La resistencia cromosómica a la penicilina no obstante es considerada de bajo nivel y se fue presentando como vimos en muchos años.

Simultáneamente a este cambio gradual y escalonado cromosómico, se desarrolló una resistencia de alto nivel mediada por plásmidos.

La resistencia plasmídica contiene la *B-lactamasa*

que inactiva, destruye la molécula del antibiótico antes de que este pueda interactuar con su blanco y le confiere resistencia total a la penicilina. El gonococo produce una B-Lactamasa inducible tipo TEM-1. Reportes de altos niveles de resistencia a la penicilina se documentaron en África, Asia, Norteamérica, Europa y Australia desde inicios de los 80⁷. Debido a la emergencia de resistencia a la penicilina en varias partes del mundo este antibiótico fue proscripto para su uso en infecciones gonocócicas en 1989.

Múltiples determinantes de resistencia cromosómica y no cromosómica pueden convivir en un único microorganismo y puede hacer que esa cepa sea resistente a un número de diferentes antibióticos. Cambios en el locus *mtr* y *penB* producen efectos aditivos. Los cambios en el locus *mtr* media resistencia a un gran rango de antibióticos. Mutaciones en el locus *penB*, que afecta a las porinas, resulta en reducir la permeabilidad de la célula a los antibióticos hidrofílicos y otros compuestos. La combinación de combinación o sobreexpresión combinada entre los locus *penA* y *mtr* puede ser letal para el tratamiento de *N. gonorrhoeae*, aumentando la CIM a penicilina en 120 veces.

Resistencia a quinolonas: Como en el caso de la penicilina la resistencia a las quinolonas se desarrolló por múltiples cambios cromosómicos que fueron incrementándose en varios años. El acceso de las quinolonas a su target o sitio de acción se ve reducido por cambios en la permeabilidad celular y posiblemente por bombas de aflujo. El target de las quinolonas son las topoisomerasas incluidas la, DNA girasa²⁶. Un nivel de resistencia alta y clínicamente relevante es mediado inicialmente vía una mutación en el gen *gyrA*²⁷. Múltiples sustituciones de aminoácidos han sido descritas que cuando están combinadas resultan en altos niveles de resistencia... Mutaciones múltiples también pueden ocurrir en el gen *parC* que codifica la producción de la topoisomerasa IV, target secundario de las quinolonas dentro del gonococo, pero también asociado a altos niveles de resistencia. Cambios en *ParC* surgen en mutaciones afectando a *GyrA*. Las más recientes quinolonas de cuarta generación son más activas contra cepas de gonococo que tienen alteraciones *ParC*, pero son menos activas contra las mutaciones *GyrA*. Estos compuestos, en teoría, pueden ser más activos en gonococo resistentes a ciprofloxacina. Lo cierto es que las nuevas quinolonas

fluoradas no han sido claramente juzgadas sobre su rol supuestamente superior a la ciprofloxacina en el tratamiento de la gonorrea².

Resistencia a cefalosporinas: La alteración de la susceptibilidad del gonococo a las cefalosporinas es mediado cromosómicamente y debido a los mismos cambios que determinan una pérdida de susceptibilidad a la penicilina. Hay una resistencia cruzada entre penicilina y cefalosporinas de segunda generación como cefuroxima no obstante y afortunadamente este no es el caso de cefalosporinas de más reciente desarrollo como ceftriaxona y cefixime.

No todas las cefalosporinas son hidrolizadas por las B-lactamasas tipo TEM-1 y además estos compuestos son activos sobre contra PPNG (penicillinase producing *N. gonorrhoeae*). Otras β -lactamasas (cefalosporinas), que son constitutivamente expresadas por muchas otras bacterias Gram negativas, no han sido detectadas en el gonococo y no ha sido transferido el material genético que codifica la producción de β -lactamasas de espectro expandido dentro de Neisserias, haciendo que cefixime y ceftriaxona, si bien con inconvenientes, sigan siendo drogas útiles. Si tal evento llegara a ocurrir algún día sería realmente devastador para los programas de tratamiento y control de ETS (enfermedades de transmisión sexual), dado que dejaría rápidamente sin efecto a las cefalosporinas de tercera generación. No obstante en los pasados cinco años el gonococo ha exhibido una disminución de su sensibilidad a la ceftriaxona y el mecanismo de resistencia no ha sido comprendido totalmente.

Epidemiología

La gonorrea está aumentando en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima un aumento del 21% entre 2005 y 2008, pasando de 87 millones a 106 millones de casos anuales. Aunque la incidencia anual de gonorrea es alta en hombres, se considera a las mujeres el reservorio de la enfermedad por la naturaleza asintomática de sus infecciones. La WHO ha definido a las regiones gonocócicas del mundo por su elevada prevalencia, estas son: Pacífico occidental (China, Japón, Filipinas, Malasia, Vietnam, Australia), Asia sudoriental (India, Corea, Tailandia, Bangladesh), y África.

En Ginebra, Suiza, 6 de junio de 2012, la OMS advierte:... *¡Millones de personas con gonorrea pueden*

estar en riesgo de quedarse sin opciones de tratamiento a menos que se tomen medidas urgentes...! Varios países, entre ellos Australia, Francia, Japón, Noruega, Suecia y el Reino Unido están reportando casos de resistencia del gonococo a cefalosporinas - la última opción de tratamiento contra la gonorrea.

En esta Conferencia dijo el doctor Manjula Lusti-Narasimhan, del Departamento de Salud Reproductiva e Investigación de la OMS. *“La gonorrea se está convirtiendo en un desafío importante de salud pública, debido a la alta incidencia de infecciones acompañadas por la disminución de las opciones de tratamiento”, “Los datos disponibles sólo muestran la punta del iceberg. Sin una vigilancia adecuada no vamos a saber el grado de resistencia a la gonorrea y sin la investigación de nuevos agentes antimicrobianos, los tratamientos podrían no ser eficaces para los pacientes”.*

Datos claves:

- Se producen 448 millones de nuevas infecciones de transmisión sexual curables por año en el mundo (sífilis, gonorrea, clamidia y trichomoniasis).
- Algunas infecciones de transmisión sexual no presentan síntomas, el médico debe sospecharlas en conjuges, contactos del enfermo, hoy están debajo del gran iceberg de la carga global por enfermedades de transmisión sexual, y son el verdadero reservorio. En gonorrea en mujeres se da especialmente esta situación.
- En las mujeres embarazadas que padecen sífilis temprana sin tratar, el 25% de los embarazos terminan en muerte fetal y el 14% en muerte neonatal.
- Las infecciones de transmisión sexual son la principal causa prevenible de infertilidad, en particular en las mujeres.
- La infección gonocócica no tratada puede causar problemas serios de salud en hombres, mujeres y recién nacidos, incluyendo:
 - Causan infección de la uretra, cuello del útero y recto, infecciones diseminadas.
 - Infertilidad tanto en hombres como en mujeres,
 - Trae aparejado un riesgo significativamente mayor de infección por VIH y posibilidades de transmisión del VIH.
 - Embarazo ectópico, aborto espontáneo, partos prematuros y muertes fetales,
 - Infecciones oculares graves se producen en el 30-50% de los bebés nacidos de mujeres con gonorrea no tratada, que puede conducir a la ceguera.

• Finalmente, la gonorrea puede prevenirse mediante relaciones sexuales seguras. La detección temprana y tratamiento oportuno, incluida la de parejas sexuales, es esencial para controlar las infecciones de transmisión sexual.

Programas de Vigilancia Antimicrobiana – Conocimiento de la Resistencia bacteriana de *N. gonorrhoea*

Los Sistemas de Vigilancia epidemiológica brindan la evidencia científica para la elección del tratamiento más adecuado de una enfermedad infecciosa. La primera fuente de datos de vigilancia de resistencia antimicrobiana de gonococo fue el Programa GISP de Estados Unidos (Gonococcal Isolate Surveillance Project -GISP) fundado por el CDC en 1986, se realizó con la colaboración de 28 clínicas centinelas en 5 laboratorios regionales.

La OMS introdujo su Programa de Vigilancia en 1992 bajo el nombre de GASP (Antimicrobial Surveillance Program) comenzando en la región del Pacífico oeste el monitoreo. Agregando posteriormente (2007-8) la región de South East Asia. La Vigilancia del continente europeo apareció en 2004 como parte de European Surveillance of Sexually Transmitted Infections.²⁹

Hemos analizado como *N gonorrhoeae* es apto al desarrollo de resistencia antimicrobiana y cómo ha evolucionado esta en corta historia, de allí los esfuerzos de la OMS para ir definiendo el tratamiento más adecuado de esta bacteria con grandes implicancias en salud pública a nivel mundial e ir removiendo los antibióticos considerados de primera línea conforme se presenta esta resistencia. La OMS considera que el límite para esta remoción en el caso de la gonorrea es cuando se supera el 5% de resis-

cia para ese antibiótico para retirarlo de la primera línea como opción terapéutica. Aunque esta particular visión está sustentada sobre bases empíricas; ha influenciado las guías terapéuticas de ETS de los últimos años²³.

En 1996, la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) organizó la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RE-LAVRA), con el fin de obtener datos microbiológicos fidedignos, oportunos y reproducibles para mejorar la atención del paciente y fortalecer la vigilancia mediante programas de garantía de calidad sostenibles en la Región. Esta Red brinda información clave para elegir el tratamiento empírico de las infecciones y diseñar estrategias locales y regionales de utilización de antimicrobianos.

En la Tabla 1; podrá encontrar los informes de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de *N. gonorrhoea* correspondientes al año 2013 elaborados por el Servicio Antimicrobianos del INEI (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas) del Instituto Carlos Malbrán. Estos datos revelan que sobre 606 cepas aisladas de Argentina, 37% son resistentes a la penicilina, 22% producen b-lactamasas, 54% son resistentes a la ciprofloxacina, 32% a las quinolonas en general y 100% son sensibles a la ceftriaxona.

En el Hospital de Clínicas José de San Martín de la UBA se desarrolla el Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual (PETS), en el que desde 1985 se realiza vigilancia de la gonorrea y de la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae*. Las fluorquinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) mostraban excelente actividad CIM90 = 0,016 ug/ml, hasta que en 1996 apareció el primer aislamiento con sensibilidad disminuida (CIM: 0,5 ug/ml).

Tabla 1. *Neisseria gonorrhoeae*. PROVSAG - Red ITS ARGENTINA - Método de Dilución.

| Nº | PEN | | β-lactamasa (NITROCEFÍN) | | CTX/CRO | CIP | | TCY | | AZT** | | SP |
|-----|-----|----|-----------------------------|-----|---------|-----|----|-----|----|-------|-------|-------|
| | | | POS | NEG | | S* | I | R | I | R | CIM≥1 | |
| | I | R | | | | | | | | | | |
| 606 | 57 | 37 | 22 | 78 | 100 | 0,7 | 54 | 62 | 32 | 5 | 0,5 | NT*** |

* Solamente existe categoría S, en caso de un aislamiento no-Sensible, remitir la cepa a un centro de referencia supranacional.

** AZI (Azitromicina) No existe punto de corte según CLSI (Concentración crítica según CDC: CIM≥2). Según EUCAST Resistente: CIM≥1.

*** No determinada debido a la inexistencia de la droga en el país.

Programa Nacional de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococo (PROVSAG) - Red Nacional de Infecciones de Transmisión Sexual.

Los primeros aislamientos de gonococos con alto nivel de resistencia a ciprofloxacina se registraron en 2005, y fue en aumento en los años siguientes –con mayor prevalencia en varones homosexuales, hasta alcanzar en 2007 el 43% en varones homosexuales y el 23% de hombres heterosexuales. Las cefalosporinas de tercera generación mantienen en ese Hospital por el momento su efectividad, aunque se han detectado algunos casos de sensibilidad disminuida y fallas de tratamiento con cefixima. Respecto de los macrólidos y azólidos, en los últimos años se han documentado fracasos terapéuticos con azitromicina y un incremento progresivo de la resistencia a eritromicina que puede asociarse a sensibilidad disminuida a azitromicina.

La Tabla 2 muestra los datos de un estudio realizado en este Hospital y publicado en *Dermatol. Argent.*, 2011, 17(5):396-401) desde enero de 2005 hasta el 30 de diciembre de 2009, prospectivo en el que se evaluaron microbiológicamente los especímenes clínicos provenientes de los pacientes atendidos en el PETS del Hospital de Clínicas José de San Martín de la UBA. Se incluyeron pacientes con sintomatología de descarga uretral y disuria. Se verificaron altos niveles de Resistencia a penicilina, ciprofloxacina, tetraciclinas, y eritromicina, Resistencia moderada a azitromicina 7,2% y 0% de resistencia de la ceftriaxona.

Datos no publicados de la Dra. Noemí Borda y el

Dr. Rodolfo Notario provenientes de su Laboratorio de Bacteriología sobre 10 aislamientos en el último año y gentilmente cedidos para esta presentación, se muestran en la Tabla 3 y son concordantes con las publicaciones nacionales e internacionales.

El problema que emerge hoy: *resistencia a cefalosporina*

Al momento actual, no existe una definición universal por laboratorio de gonorrea resistente a tetraciclinas. (Tabla 4) Los breakpoints o puntos de corte de la CIM para definir resistencia difieren entre cefixime y ceftriaxona, y de acuerdo a que organismo se considere. Por ej. el US Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) define disminución de la sensibilidad tanto a cefixime como ceftriaxona como a una CIM de 0.5 mg/ml o más alta³¹, en tanto que el CDC define como un valor de alerta para esto antibióticos una CIM de 0.25 mg/ml o más para cefixime y un valor de alerta para ceftriaxona a un valor de alerta de 0.125 mg/mL o más alta³¹.

La primera descripción de gonorrea por cepa con disminución de sensibilidad a cefalosporinas emergió de Asia. En Japón; entre 1999 y 2002; el porcentaje de cefixime con CIM de 0.5 mg/mL o más alto se incrementó de 0 al 30%³². Reportes desde Hong Kong and South Korea también documentaron incremento de la resistencia a cefalosporinas y el Programa GASP de OMS

Tabla 2. Sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* (n=181) a siete antimicrobianos (2005-9).

| Antibiótico | CIM (µg/ml) | | | % I | % R |
|-----------------|-------------|-------|------------|------|------|
| | 50% | 90% | rango | | |
| Penicilina | 0,5 | 4 | 0,001->256 | 66,1 | 17,6 |
| Ceftriaxona | 0,004 | 0,032 | 0,001-0,25 | - | 0 |
| Tetraciclina | 1,0 | 4 | 0,032-64 | 53,1 | 22,6 |
| Eritromicina | 0,5 | 4 | 0,032-256 | - | 32,6 |
| Azitromicina | 0,125 | 0,5 | 0,001-16 | - | 7,2 |
| Ciprofloxacina | 0,016 | 16 | 0,001-32 | 1,4 | 25,8 |
| Espectinomicina | 16 | 64 | 0,5-64 | 11,3 | 0 |

Abreviaturas: I: sensibilidad intermedia R: resistente

Tabla 3. *Neisseria gonorrhoeae*. Perfil de Resistencia 10 cepas. 2013-2015.

| | % R | % I | % S |
|---------------------------------|------|------|-----|
| Penicilina G | 71,4 | 28,6 | 0 |
| Ceftriaxona / Cefotaxina | 0 | 0 | 100 |
| Ciprofloxacina | 62 | 25 | 0 |
| Azitromicina | 0 | 0 | 100 |
| Tetraciclina | 75 | 25 | 0 |

Gentileza Dra. Noemi Borda. Dr. Ricardo Noptario.

detectó los mismos hallazgos en la región del Pacífico del oeste y Sureste Asiático, encontrándose al menos un país con al menos 56% de todos los aislamientos testeados con disminución de sensibilidad a ceftriaxone³³. Todo esto sugiere un patrón emergente de resistencia a las cefalosporinas en Asia.

En los Estados Unidos la proporción de aislamientos de gonococo con valores de CIM alerta para cefixime se incrementó de 0.1% en 2006 a 1.7% en 2011 (Figura 2)²³. Este aumento de CIM a cefixime es la causa de retiro de esta droga de algunas guías y del aumento de la dosis de ceftriaxona en forma precautoria. El 77% de los aislamientos con CIM elevada a cefixime fueron resistentes a tetraciclinas. Durante este tiempo (2006 a 2011); la proporción de aislamientos con una CIM alerta para ceftriaxona; (Ç0.125 mg/mL); aumento del 0% al 0.4%²³.

La Figura 2 también pone de manifiesto la muy baja proporción de gonococos por encima de la CIM para azitromicina en el período que se analiza, lo que justifica que esta droga continúe siendo recomendada, así como el elevado número de cepas resistentes tanto de doxiciclina como de ciprofloxacina, muy por encima del 5% recomendado por OMS para retirar las drogas de su uso en guías. La Figura 3 complementa la anterior y revela como los valores de CIM alerta para cefixime siguieron el años posteriores (2011-2012) – 1,4 - 1% en EEUU contrastando con valores alerta para azitromicina y ceftriaxona. No se puede dejar de enfatizar la importancia de los programas de monitoreo de la resistencia antimicrobiana en la era de la multiresistencia.

Utilizando los criterios de disminución de sensibilidad del EUCAST: European Committee on Antimi-

Tabla 4. Definiciones comparativas de puntos de corte de concentración inhibitoria mínima (CIM) para sensibilidad disminuida a distintos antibióticos y de CIM de cepas reportadas como “superbugs”.

| | CIM Cefixime (mcg/ml) | CIM Cetriaxona (mcg/ml) | CIM Azitromicina (mcg/ml) |
|--|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
| CLSI: sensibilidad disminuida | ≥0,5 | ≥0,5 | No disponible |
| Valor de alerta de CDC | ≥0,25 | ≥0,125 | ≥2 |
| EUCAST: sensibilidad disminuida | ≥0,25 | ≥0,25 | ≥1 |
| OMS: sensibilidad disminuida | ≥0,25 | ≥0,125 | No disponible |
| Cepa japonesa H041 | 8 | 2 | 1 |
| Cepa francesa F89 | 4 | 1 | 1 |

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute (EEUU); CDC: Centers for Disease Control and Prevention (EEUU); EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility; OMS: Organización Mundial de la Salud.

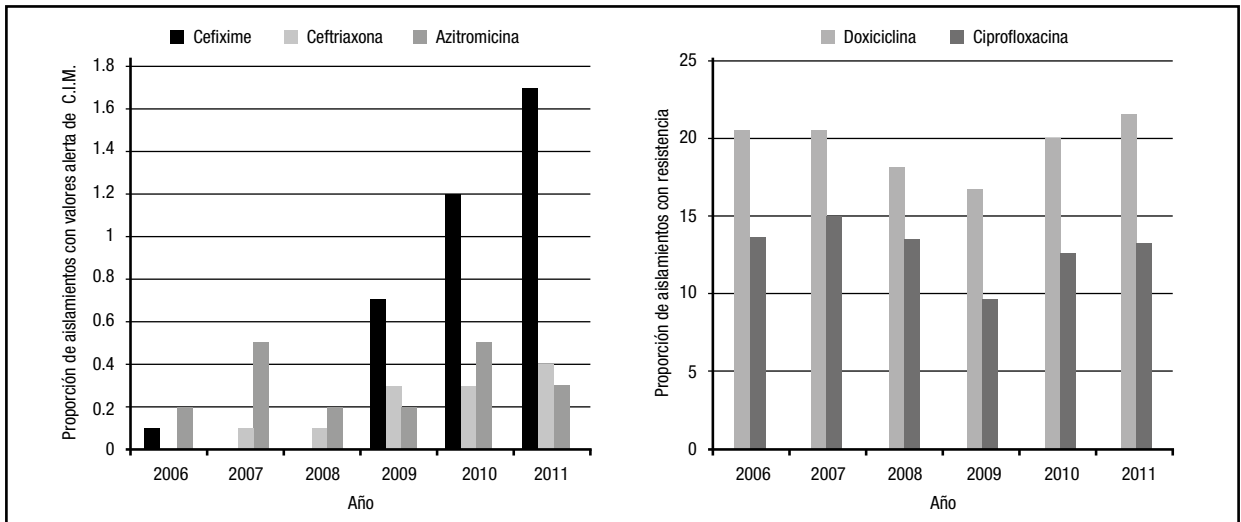


Figura 2. Proporción de aislamientos gonocócicos con valores mínimos de alerta para CDC de concentración inhibitoria mínima (C.I.M.) de cefixime, ceftriaxona y azitromicina; y con resistencia a la doxiciclina y ciprofloxacina: 2006 a 2011. El CDC define como valores alerta a ≥ 0.25 mcg/ml de cefixime, ≥ 0.125 mcg/ml de ceftriaxona, y ≥ 2 mcg/ml de azitromicina. El CDC define resistencia a doxiciclina como C.I.M. ≥ 2.0 mcg/ml y de ciprofloxacina como ≥ 1 mcg/ml. La C.I.M. para cefixime no fue testeada en 2007 y 2008. Datos de reportes del CDC de 2006-2011.

icrobial Susceptibility, se detectó disminución de la sensibilidad a cefixime en el 9% de los aislamientos. (MIC ≥ 0.25 mg/mL). Muchos países; incluidos Alemania, España, Italia, Grecia, Suiza Noruega y Eslovenia reportan más de un 5% de resistencia a cefixime³⁴; suficiente para discontinuar esta droga en el tratamiento de infecciones gonocócicas. En Austria y Dinamarca se reporta un 20% de disminución de la sensibilidad a cefixime³⁵.

El correlato clínico con los valores de CIM altos para cefalosporinas no es conocido, no obstante fallas de tratamiento con cefixime y ceftriaxona en personas infectadas con CIM elevadas está siendo reportado en la literatura. El primer informe de falla al tratamiento oral con múltiples dosis de 200 mg. de cefixime ocurrió en Japón en el año 2000, el gonococo aislado exhibió una CIM en un rango entre 0.125 mg/ml to 1 mg/ml²³.

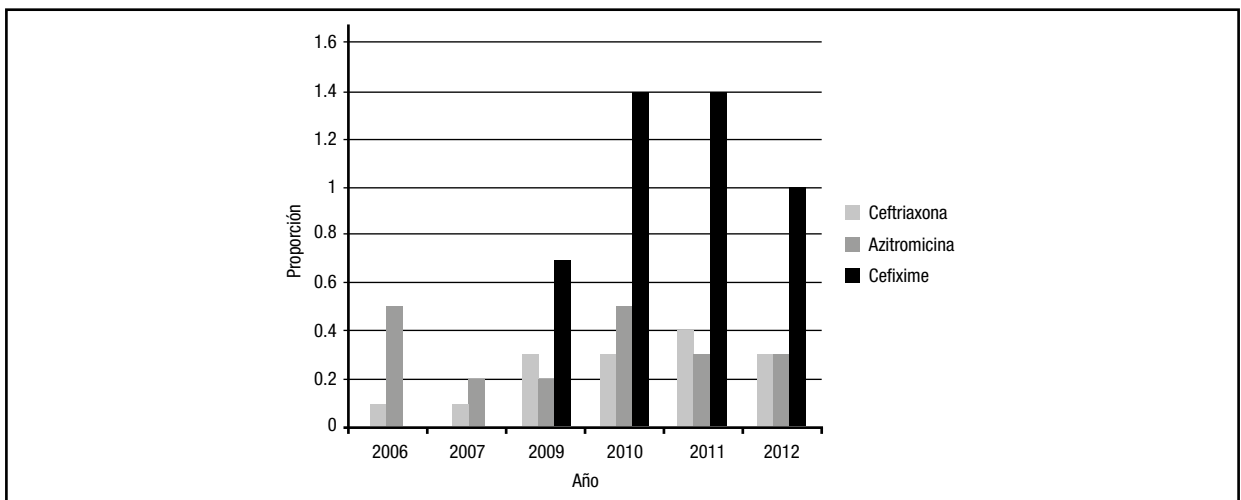


Figura 3. Monitoreo de resistencia antimicrobiana. El CDC define valor alerta para cefixime como ≥ 0.25 mcg/ml, para ceftriaxona como ≥ 0.125 mcg/ml y para azitromicina como ≥ 2.0 mcg/ml mcg/ml. La cefixime no fue testeada en 2007 y 2008. Reportes de datos de CDC 2007/2012.

Las autoridades japonesas respondieron pasando a ceftriaxona su primera línea de tratamiento en 2006. En el 2010, se reportaron los primeros dos casos de fallas de tratamiento con cefixime en Europa en varones heterosexuales en Noruega; quienes fallaron al tratamiento con 400 mg. de cefixime oral y fueron tratados satisfactoriamente con la inyección de 500 mg. IM de ceftriaxona³⁶. A partir de entonces fallas en el tratamiento con cefixime fueron reportados en Inglaterra, Austria, Francia y Canadá²³.

La falla del tratamiento con ceftriaxona fue anunciada en Japón en 2010 por una trabajadora sexual de la ciudad de Kyoto y a la cepa de gonococo que se aisló en esta paciente se la denominó H041, con una CIM de 2 mg/mL para ceftriaxona, se acuñó en término de "superbug" (superbicho o supergermen) para esta bacteria, debido al alto nivel de resistencia a cefixime, penicilina y levofloxacina³⁷. Subsecuentemente a la descripción de superbug se describieron casos de fracasos terapéuticos con ceftriaxona en Suecia, Eslovenia, Francia y España. La cepa francesa es considerada la segunda superbug y denominada, F89, mostrando Resistencia también a cefixime, azitromicina, ciprofloxacina, tetraciclinas y penicilina²⁵.

Aunque los casos de superbugs han sido raros hasta el momento, son especialmente preocupantes por la posibilidad de su expansión ya que podrían dar lugar a una nueva era: la de la gonorrea intratable.

El reservorio faríngeo

Entre los hombres que tienen sexo con hombres y en ciertas poblaciones de mujeres es común la infección de la faringe³⁸. Entre varones homosexuales las infecciones extragenitales dan cuenta entre el 57 y el 83% de las infecciones gonocócicas³⁹, fundamentalmente faringe y recto. Además la mayoría de estas infecciones son típicamente asintomáticas., frecuentemente son no tamizadas y no diagnosticadas. El CDC ha recomendado desde el 2002 el screening rutinario de gonorrea faríngea en varones homosexuales utilizando un método de amplificación de ácido nucleico que es más sensible que el cultivo.

La importancia de esta detección es que la localización faríngea sirve como reservorio de la gonorrea en la comunidad y promueve la resistencia antimicrobiana. El gonococo es muy adepto a adquirir DNA desde otras especies de *Neisserias*. Estas especies de *Neisserias* habitan en forma saprofita la orofaringe y contribuyen al ping-pong de genes resistentes con *N. gonorrhoeae*.

Además, la demostración de la gonorrea faríngea es importante porque ha sido demostrado que su erradicación es más dificultosa que otras localizaciones urogenitales y ha influenciado la guías de recomendaciones terapéuticas; con la eliminación de cefixime de alguna de ellas. La exacta comprensión del porqué esto ocurre permanece desconocida y existen diferentes teorías al respecto, por ej. que la inmunidad de mucosa faríngea es distinta comparada con la del tracto ano genital, la selectividad faríngea para cepas de microorganismos con predilección para colonización. También se especula con las concentraciones de los antibióticos y el tiempo en que lo alcanzan comparado con otras mucosas.

Recomendaciones actuales de tratamiento

Las recomendaciones del tratamiento de la gonorrea del CDC para Estados Unidos es la combinación de dos drogas que incluyan ceftriaxona 250 intramuscular (IM) y tanto , azitromicina 1 g oral única vez o doxiciclina 100 mg oral dos veces al día por 7 días.

La Sociedad Argentina de Infectología recomienda el tratamiento con ceftriaxona 250 intramuscular (IM) o cefixime 400 mg. oral única vez más azitromicina 1 g oral única vez o doxiciclina 100 mg oral dos veces al día por 7 días si no puede descartarse infección por *C.trachomatis* o *M.genitalium* coasociadas.

En Estados Unidos el CDC removió a cefixime como primera línea de tratamiento de las recomendaciones en base a la proporción de aislamientos con valores de CIM en el límite, los reportes de fallas y al inadecuado nivel de erradicación del gonococo a nivel faríngeo, localización que como vimos es frecuentemente sub diagnosticada.

Una efectividad alta en el tratamiento de la gonorrea faríngea es una prioridad, debido a que la infección o portación no tratadas pueden contribuir sustancialmente a la transmisión del germen en la comunidad y a promover la adquisición de genes resistentes a partir de *Neisserias* comensales.

El CDC recomienda bajo evidencia de expertos terapéutica dual independiente de la sospecha de infección *Chlamydia* asociada por el supuesto de que dos o más drogas son regímenes más efectivos para gonococo multiresistente o pueden contribuir más a su erradicación. Dos drogas parecen también más adecuadas para evitar la selección de resistencia⁴⁰.

Algunos países han decidido aumentar las dosis de sus cefalosporinas en un esfuerzo de combatir la resis-

tencia, tal es el caso de Reino Unido y la mayoría de los países de Europa que recomienda ceftriaxona 500 mg intramuscular más azitromicina 1 g. China y Japón recomiendan ceftriaxona 1 gr. IM, la guía canadiense cefixime 800 mg. única vez pero prefiere ceftriaxona 250 mg para infecciones faríngeas de varones homosexuales.

¿Que esperamos de la monodosis de ceftriaxona?

Se requieren niveles sanguíneos cuatro veces superiores a la CIM por 10 horas para curar lesiones ano genitales y por 20 horas en lesiones oro faríngeas para la efectividad del tratamiento. Los estudios iniciales con ceftriaxona se realizaron con cepas cuya CIM en su mayoría fue 0,016 ug/ml⁴, de allí que el éxito terapéutico y la recomendación inicial de la monodosis de este antibiótico fueron de 125 mg... Si la CIM aumenta, aumenta también el requerimiento de dosis.

Por ejemplo con una CIM de 0.125 ug/ml vemos como las distintas dosis de ceftriaxona logran mantener un tiempo adecuado o no de tratamiento, y ya los 125 mg. no son efectivos:

- 125 mg solo 15.6 h,
- **250 mg por 24.3 h,**
- 500 mg por 32.8 h, y
- 1 g por 41.3 h.

Estudios de este tipo dan cuenta de las monodosis que actualmente se utilizan de ceftriaxona, y nos explican la razón por la cual la mayoría de las guías recomienda monodosis de 250 mg. y algunas ya 500 mg. o 1 g. como es caso de China y Japón.

Potenciales opciones terapéuticas en el futuro

Debido a que la gonorrea faríngea es más difícil de tratar y frecuentemente sub diagnosticada es que muchos expertos hoy recomiendan regímenes tendientes a erradicar el gonococo de la faringe. Además la OMS recomienda que los regímenes deban ser efectivos en el 95% o más de las cepas aisladas, debiendo el antibiótico discontinuarse de las guías cuando se alcanza un 5% de resistencia.

Varias opciones han sido propuestas anticipando una era de resistencia a las cefalosporinas que incluyen aumento de la dosis y de la duración del tratamiento con cefixime o ceftriaxona, nuevas combinaciones con viejos antimicrobianos reciclados.

Las guías en Reino Unido y Europa usan 500 mg y en Japón usan 1 g de ceftriaxona (más azitromicina en Reino Unido y Europa) y Canadá recomienda corrien-

temente 800 mg de cefixime para casos de gonorrea no complicada no faríngea y no en varones homosexuales, anticipándose a la era de la multiresistencia a cefalosporinas. También existen ensayos clínicos en ese sentido por ej. (phase I clinical trials.gov NCT01949363. Año 2014⁴²) testeando la seguridad y tolerabilidad de cefixime a dosis 800 mg. dados cada 8 hs. y cada 12 hs. Este tratamiento excedió 4 veces la CIM por un periodo de 10 hs⁴².

Dentro de los viejos antibióticos tenemos a la espectinomina, un aminoglicósido; no útil para la gonorrea faríngea que desarrolla rápidamente resistencia y no está presente en muchos países. La gentamicina ha sido utilizada también en algunos lugares, no obstante un reciente meta análisis de la OMS demostró que la gentamicina falló en dar el 95% de cobertura requerido. No obstante en combinación con azitromicina 2 g oral, la gentamicina demostró efectividad extrema en un reciente estudio.⁴³

Otro estudio reveló que la combinación gemifloxacina (una quinolona) y azitromicina fue altamente efectiva⁴². Gemifloxacina es una fluoroquinolona con espectro in vitro contra gonococo resistente a ciprofloxacina.

Los resultados de una prueba clínica evaluando la combinación de gemifloxacina (320 mg oral) más azitromicina (2 g oral) comparados con azitromicina (2 g oral) más gentamicina (240 mg intramuscular) demostró alto rango de cura microbiológica con ambos regímenes (99.5% y 98.5%, respectivamente).

Muchos investigadores han estudiado viejos antimicrobianos contra *N. gonorrhoeae* en el laboratorio. Unemo y col 44 testearon ertapenem in vitro y demostraron que preservó la actividad contra aislamientos resistentes a ceftriaxona.

Se ha encontrado poco con respecto a combinaciones sinérgicas, pero la falta de antagonismos marca a estas combinaciones como de futuro promisorio. Han sido estudiadas combinaciones de ceftriaxona más fosfomicina, y cefixime más rifampina 42. Tienen la ventaja de incluir segundos agentes no corrientemente usados. El primero exhibe una sinergia parcial y cefixime más rifampicina provee una combinación oral.

Dos nuevos antibióticos se encuentran en fase 3. Solitromicina, un macrólido, tiene muy buena actividad sobre *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, y *Mycoplasma genitalium* in vitro⁴², incluso en aquellos aislamientos con resistencia a azitromicina. Además, la solitromicina

tiene una barrera de resistencia más elevada que otros macrólidos y se une a tres sitios distintos a nivel ribosomal en lugar de dos. Existe otro estudio de Fase 3 que compara delafloxacina, una fluoroquinolona, con ceftriaxona. (clinicaltrials.gov NCT02015637). Estudios de laboratorio sugieren que delafloxacina es activa contra gonococos resistentes a ciprofloxacina. El compuesto AZD0914 es otra fluoroquinolona y está siendo testada en Fase I farmacocinética (clinicaltrials.gov NCT01929629).

Conclusión

Las infecciones por *N. gonorrhoeae* constituyen una importante enfermedad comunicable en todo el mundo con un notable impacto en la Salud Pública. La búsqueda, screening y tratamiento de portadores asintomáticos

de gonococo particularmente mujeres jóvenes, embarazadas y varones homosexuales hoy es considerado uno de los eslabones más importantes en el control de la diseminación global de esta enfermedad así como el apropiado tratamiento de las personas enfermas y sus parejas sexuales. No se puede dejar de enfatizar la importancia de los programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana, que monitorean la evolución de la misma y van indicando los fármacos más eficaces. Con todo, el gonococo siempre se ha movilizado desde la época de las sulfas y penicilina hacia zonas más escabrosas y difíciles de manejar; lo que parece obligar al desarrollo de nuevas drogas así como estrategias de tratamiento más convenientes para anticipar su próxima escalada de resistencia.

Oswaldo F. Teglia

Bibliografía

1. Patel AL, Chaudhry U, Sachdev D, Sachdeva PN, Bala M, Saluja D. An insight into the drug resistance profile and mechanism of drug resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Indian J Med Res.* 2011; 134:419–431.
2. Whittington WL, Knapp JS. Trends in resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial agents in the United States. *Sex Transm Dis.* 1988;15:202–210.
3. Thayer J, Field F, Magnusos H. The sensitivity of gonococci to penicillin and its relationship to penicillin failures. *Antibiot Chemother.* 1957; 7:306–310.
4. Jaffe HW, Biddle JW, Thornsberry C, Johnson RE, Kaufman RE, Reynolds GH, et al. National gonorrhea therapy monitoring study: in vitro antibiotic susceptibility and its correlation with treatment results. *N Engl J Med.* 1976; 294:5–9.
5. Centers for Disease Control. CDC recommended treatment schedules, 1974. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1974; 23:341–342.
6. Ison CA. Antimicrobial agents and gonorrhoea: therapeutic choice, resistance and susceptibility testing. *Genitourin Med.* 1996; 72:253–257.
7. Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(Suppl 1):S93–97.
8. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:587–589.
9. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986; 30:64–70.
10. Knapp JS, Zenilman JM, Biddle JW, Perkins GH, DeWitt WE, Thomas ML, et al. Frequency and distribution in the United States of strains of *Neisseria gonorrhoeae* with plasmid-mediated high-level resistance to tetracycline. *J Infect Dis.* 1987; 155:819–822.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 1997. Division of STD Prevention, Centers for Disease Control and Prevention [CDC] 1998. Available from: <http://www.cdc.gov/std/stats97/>
12. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3. Geneva: World Health Organization, 2001.
13. Centers for Disease Control and Prevention. 1989 Sexually

- Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Morb and Mortal Wkly Rep. 1989; 38(S8):1-43.
14. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recomm Rep. 1993; 42:1-102.
 15. Dan M. The use of fluoroquinolones in gonorrhoea: the increasing problem of resistance. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5:829-854.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. 1995 Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* - Colorado and Washington. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995; 44:761-764.
 17. Tapsall JW, Phillips EA, Shultz TR, Thacker C. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia, 1991 to 1995. Sex Transm Dis. 1996; 23:425-428.
 18. Tanaka M, Kumazawa J, Matsumoto T, Kobayashi I. High prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones in Japan. Genitourin Med. 1994; 70:90-93.
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men - United States, 2003, and revised recommendations for gonorrhea treatment, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53:335-338.
 20. Tapsall JW. What management is there for gonorrhea in the post-quinolone era. Sex Transm Dis. 2006; 33:8-10.
 21. Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, Hook EW 3rd, Judson FN, Thompson SE, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: the emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. J Infect Dis. 1997; 175:1396-403.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. 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; 56:332-336.
 23. Barbee LA, Dombrowski JC. Control of *Neisseria gonorrhoeae* in the Era of Antimicrobial Resistance. Infect Dis Clin North Am. 2013; 27:723-737.
 24. 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.
 25. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. Future Microbiol. 2012; 7:1401-1422.
 26. Lindberg R, Fredlund H, Nicholas R, et al. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in *penA*, *mtrR*, *porB1b*, and *ponA*. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:2117-2122.
 26. Mavroidi A, Tzouveleki LS, Tassios PT, Fliemetakis A, Daniilidou M, Tzelepi E. Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones isolated in Greece from 1996-1999. J Clin Microbiol. 2000;38:3489-3491.
 27. Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of Southern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 25:318-322.
 28. WHO. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections 2008. World Health Organization. Geneva, 2012.
 29. Tapsall JW, Limnios EA, Abu Bakar HM, et al. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian regions, 2007-2008. Commun Dis Intell. 2010; 34:1-7.
 30. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, et al. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011; 16(42). pii: 19995.
 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012; 61:590-594.
 32. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, et al. Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48:3185-3187.
 33. Lahra MM. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010. Commun Dis Intell. 2012; 36:95-100.
 34. Van de Laar M, Spiteri G. Increasing trends of gonorrhoea and syphilis and the threat of drug-resistant gonorrhoea in Europe. Euro Surveill. 2012; 17(29). pii: 20225.
 35. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2010. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, 2012.
 36. Unemo M, Golparian D, Syversen G, et al. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea

- treatment, Norway, 2010. Euro Surveill. 2010; 15(47). pii: 19721.
37. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(7):3538–3545.
38. Linhart Y, Shohat T, Amitai Z, et al. Sexually transmitted infections among brothel-based sex workers in Tel-Aviv area, Israel: high prevalence of pharyngeal gonorrhoea. Int J STD AIDS. 2008; 19:656–659.
39. Barbee LA, Dombrowski JC, Kerani RP, Golden MR. Effect of nucleic acid amplification testing on detection of extra-genital gonorrhea and chlamydial infections in MSM STD clinic patients. Sex Transm Dis. 2014; 41:168–172.
40. Whiley DM, Goire N, Lahra MM, et al. The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting. J Antimicrob Chemother 2012;67(9):2059–2061.
41. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. Clin Infect Dis. 1995; 20 (Suppl 1):S47–S65.
42. Barbee LA. Preparing for an era of untreatable gonorrhea. Curr Opin Infect Dis. 2014; 27:282–287.
43. Kirkcaldy R. Treatment of gonorrhea in an era of emerging cephalosporin resistance and results of a randomised trial of new potential treatment options [abstract]. In: STI & AIDS World Congress. Sexually Transmitted Infections. Vienna, 2013.
44. Unemo M, Golparian D, Limnios A, et al. In vitro activity of ertapenem versus ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants: ertapenem for treatment of gonorrhea? Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:3603–3609.
-

Diseases desperate grown by desperate appliance are relieved, or not at all.

Las enfermedades devenidas desesperadas por medios desesperados son aliviadas, o de ninguna manera.

CLAUDIO, EN HAMLET.
WILLIAM SHAKESPEARE, 1564 - 1616