

La seria amenaza de la gonorrea multidrogo-resistente e intratable: la urgente necesidad de una acción global para controlar la propagación de la resistencia a los antimicrobianos, y mitigar el impacto en la salud sexual y reproductiva



EDITOR'S
CHOICE

Francis Ndowa,^{1,2} Manjula Lusti-Narasimhan,³
Magnus Unemo⁴

Las ITS siguen siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo entero. La OMS estima que >498 millones de casos nuevos de sífilis, gonorrea, infección por clamidia y tricomoniasis ocurrieron a nivel global en el 2008 en adultos (entre 15-49 años). Más de 106 millones fueron infecciones gonocócicas.¹ En consecuencia, la gonorrea sigue siendo un gran problema de salud pública global con serias consecuencias de salud, sociales y económicas. Un control y tratamiento inadecuado podría traer como resultado severas complicaciones, como la enfermedad pélvica inflamatoria que ocasiona infertilidad o embarazos ectópicos, e infecciones oculares neonatales que pueden ocasionar ceguera. Hasta un 10% de las mujeres que no reciben tratamiento (o reciben tratamiento inadecuado) para infecciones por clamidia o gonorrea podrían volverse infértiles. La gonorrea urogenital es además asintomática en al menos un 50% de las mujeres, lo cual

ocasiona que estas infecciones no sean detectadas ni tratadas, corriendo el riesgo de severas complicaciones. A escala global, hasta 4000 neonatos, anualmente, podrían contraer ceguera debido a infecciones oftálmicas neonatales gonocócicas y por clamidia.² En los hombres, las infecciones gonocócicas causan uretritis sintomática la cual, si no se trata, podría resultar en una epididimitis en 10% a 30% de los casos^{w1}, la que puede llevar a infertilidad. La gonorrea asimismo incrementa de manera significativa la transmisión de VIH. La carga de infecciones gonocócicas es mayor en los países que tienen menos posibilidades de manejarlas debido a diversos factores, incluyendo estigma, recursos inadecuados y falta de pruebas diagnósticas apropiadas, búsqueda de casos y vigilancia y tratamiento antimicrobiano. El problema se hace más complejo debido a la capacidad de la *Neisseria gonorrhoeae* para desarrollar resistencia antimicrobiana (AMR)

¹Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²STI Specialist and Consultant, Harare, Zimbabwe; ³Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ⁴World Health Organization Collaborating Centre for Gonorrhoea and other STIs, National Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

Correspondencia al Dr. Manjula Lusti-Narasimhan, Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Suiza; lustinarasimhanm@who.int

Traducción: Isaac Rodríguez

en un periodo relativamente corto.^{3 w2 w3}

Históricamente, desde el advenimiento de la era antibiótica, las infecciones gonocócicas han sido fáciles de tratar. Sin embargo, la susceptibilidad de *N gonorrhoeae* a las sulfonamidas y penicilinas desde mediados de los 1930s y mediados de los 1940s, respectivamente, se ha ido perdiendo gradualmente a medida que el organismo desarrolló un número de mecanismos para la resistencia antimicrobiana. Los años 1980s (mediados) y los inicios de los 1990s se mostraban promisorios con la introducción de tratamientos efectivos de una sola dosis que podían ser administrados oralmente, tal como las fluoroquinolonas (mayormente ciprofloxacina y ofloxacina) y cefalosporinas orales de tercera-generación (siendo cefixima la más potente). El macrólido azitromicina resultó aún más impresionante ya que podía tratar tanto la infección gonocócica como las infecciones por clamidia mediante un régimen de una sola dosis oral. No obstante, la

resistencia a las fluoroquinolonas surgió tan solo después de una década aproximadamente, y estas fueron abandonadas como tratamiento de primera línea empírico para la gonorrea en la región Asia-Pacífico ya en la segunda mitad de los 1990s y a continuación, en EEUU, Europa y partes de África.^{3 w2 w3ew6} La *N gonorrhoeae* resistente a la azitromicina surgió en la segunda mitad de los 1990s,^{4 w7} y a continuación, también se describió un alto nivel de resistencia a la azitromicina en diversos países.^{5 w8ew11}

Así, desde inicios de los 2000s, las cefalosporinas de tercera generación (mayormente cefixima y ceftriaxona) han sido la única clase de antimicrobianos recomendados como tratamiento de primera línea empírico.^{3 w2 w3}

Resulta preocupante que se haya encontrado resistencia y tratamientos fallidos con cefixima en Japón⁶ y más recientemente en Europa.^{7e9} El reciente reporte de una cepa de *N gonorrhoeae* en Japón que era altamente resistente a la ceftriaxona parenteral asociada con una probable falla en el tratamiento con ceftriaxona,¹⁰ la última opción que quedaba para el tratamiento empírico, ha hecho sonar la alarma del gran reto futuro para el tratamiento y control de las infecciones gonocócicas y sus complicaciones. Esto fue seguido además de la identificación de una cepa con alta resistencia a la ceftriaxona en Francia¹¹ y en España.¹² Lo que es más, muchas regiones, alrededor del mundo, describen una decreciente susceptibilidad a la ceftriaxona, y se ha publicado reportes de tratamientos fallidos con ceftriaxona para infecciones faríngeas gonocócicas.^{3 13 w2 w3}

Dada la habilidad de la *N gonorrhoeae* para desarrollar AMR dentro de un tiempo relativamente corto lapso de tiempo complicado con su

habilidad para conservar la resistencia a antibióticos previos, incluso luego de que su uso ha sido discontinuado, **la amenaza de una diseminación de la gonorrea resistente a la ceftriaxona e intratable bajo ciertas circunstancias es real.**^{3 10 11 w2 w3}

La tendencia global de AMR en *N gonorrhoeae*, su susceptibilidad disminuida y su resistencia a las cefalosporinas de tercera-generación, en una era de viajes internacionales frecuentes ha dictado que se necesite elaborar una estrategia global para responder a la emergente amenaza de una gonorrea intratable. Esto es especialmente importante debido a que los datos sobre AMR gonocócico no estuvieron disponibles en diversos lugares, y la verdadera magnitud global del problema se desconoce. Por ello, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana Gonocócica Global de la OMS (WHO Global GASP), inicialmente establecido en los 1990s, fue revisado y rediseñado el 2009 como una red de colaboradores con el fin de permitir una respuesta global coordinada. La red GASP está ubicada en las oficinas centrales de la OMS, Ginebra, como centro focal de gestión trabajando con colaboradores interregionales en África, Asia, las Américas, Europa y el Pacífico Occidental, y procura alentar y reclutar laboratorios nacionales para monitorear los datos de la AMR gonocócica, dando particular atención a las cefalosporinas de tercera-generación, e identificando fallas de tratamiento cuando se utiliza el tratamiento recomendado.

Para facilitar el funcionamiento de la red GASP e involucrar el apoyo de los gobiernos y donantes de la comunidad internacional en esta aventura, la OMS publicó el 'Plan de Acción Global para Controlar la Diseminación y el Impacto de la Resistencia Antimicrobiana de *N gonorrhoeae*' en Junio del

2012.¹⁴ El Plan de Acción Global busca facilitar la detección temprana de cepas resistentes al tratamiento recomendado, en combinación con una respuesta de salud pública para mitigar el impacto de la *N gonorrhoeae* resistente a la cefalosporina en la morbilidad de salud sexual y reproductiva. El Plan de Acción Global de la OMS llama a una respuesta desde la salud pública para el control de las infecciones gonocócicas y el surgimiento de la gonorrea multidrogo-resistente e intratable. Algunos de los principales componentes y acciones del Plan de Acción Global son:

< Abogar por una mayor conciencia en el uso correcto de los antibióticos entre los proveedores de servicios de salud y los consumidores, en particular dentro de las poblaciones clave, incluyendo a los hombres que tienen sexo con otros hombres y las trabajadoras sexuales.

< Una efectiva prevención, diagnóstico y control de la gonorrea, usando mensajes de prevención, intervenciones, regímenes recomendados de diagnóstico y tratamiento.

< El monitoreo sistemático y la detección temprana de fallas de tratamiento usando el tratamiento recomendado (cefixima y ceftriaxona) mediante el desarrollo de una definición estándar de falla de tratamiento, y protocolos para la verificación, reporte y manejo de las fallas.

< Políticas efectivas para la regulación y prescripción de fármacos.

< Supervisión intensiva de la AMR, especialmente en países con una alta carga de infecciones gonocócicas (y/o AMR gonocócica), otras ITS y VIH.

< Construir la capacidad para establecer redes regionales de laboratorios que realicen cultivos gonocócicos de calidad asegurada y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

< Investigar para identificar nuevos

métodos moleculares para detectar y monitorear la resistencia antimicrobiana.

< Investigar (ciencia básica, in vitro y estudios clínicos) para identificar estrategias alternativas de tratamiento y/o antimicrobianos efectivos (u otros compuesto efectivos) para la gonorrea.

Este Plan de Acción Global será implementado dentro de la Estrategia Global de la OMS para la Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual 2006-2015' que fue adoptado por los países miembros de la OMS en la 59ava Asamblea Mundial de la Salud en Mayo del 2006.² Para asegurar la armonización y sostenibilidad, la red GASP será enlazada con, y operará dentro del Paquete de Políticas de la OMS para Combatir AMR que fuera lanzada en el Día Mundial de la Salud 2011 en Ginebra.¹⁵

La implementación de las actividades de la GASP tanto a nivel global como nacional solo se podrá lograr mediante la formación de alianzas para financiamiento y entrenamiento entre programas distintos pero relacionados, y un adecuado financiamiento para la vigilancia de las ITS, en general, y pruebas de AMR gonocócicas de calidad asegurada, en particular. Diversos planes de acción específicos por región e incluso específicos por país para controlar la diseminación de la resistencia antimicrobiana gonocócica, también están en etapa de preparación, estos planes son también cruciales para la respuesta global ante la seria amenaza de la gonorrea intratable. Por último, es esencial identificar nuevas estrategias y/o antimicrobianos (u otros compuestos efectivos) para el tratamiento efectivo de la gonorrea. Es imperativo que esta investigación sea adecuadamente apoyada y financiada por los socios nacionales e internacionales.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence Of Selected Curable Sexually Transmitted Infections 2008: Overview and Estimates. Geneva, 2012. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf (accessed 6 Jul 2012).
2. World Health Organization. Global Strategy For The Prevention And Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015. Geneva, 2007. ISBN: 978 92 4 156347 5. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475> (accessed 28 May 2012).
3. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, et al. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:821-34.
4. Dillon JA, Ruben M, Li H, et al. Challenges in the control of gonorrhoea in South America and the Caribbean: monitoring the development of resistance to antibiotics. *Sex Transm Dis* 2006;33:87-95.
5. Palmer HM, Young H, Winter A, et al. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:490e4.
6. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, et al. Threat to cefixime treatment of gonorrhoea. *Emerg Infect Diseases* 2007;13:1275e7.
7. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16:19833.
8. 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;15:19721.
9. Unemo M, Golparian D, Stary A, et al. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011;16:19998.
10. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3538-45.
11. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant

N. gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1273-80.

12. Ca'mara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. Published Online First: 7 May 2012. doi:10.1093/jac/dks162

13. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16:19792.

14. World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. 2012. ISBN: 978 92 4 150350 1. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501> (accessed 28 May 2012).

15. World Health Day. Policy Briefs/WHO Policy Package to Combat Antimicrobial Resistance. 2011. <http://www.who.int/world-health-day/2011/policybriefs/en/index.html> (accessed 23 May 2012).