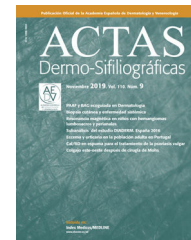




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## ORIGINAL

### Estudio retrospectivo acerca de la evolución y el desarrollo de resistencias antimicrobianas en casos diagnosticados de gonorrea en un hospital de nivel terciario en Portugal durante 10 años

Q2 C. Queirós<sup>a,\*</sup>, J. Borges da Costa<sup>a,b</sup>, L. Lito<sup>c</sup>, P. Filipe<sup>a,b</sup> y J. Melo Cristino<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Santa María, Centro Hospitalario y Universitario de Lisboa Norte

<sup>b</sup> Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa

Q3 <sup>c</sup> Laboratorio de Microbiología, Hospital de Santa María, Centro Hospitalario y Universitario de Lisboa Norte

Recibido el 28 de abril de 2020; aceptado el 28 de agosto de 2020

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedades de transmisión sexual;  
Gonorrea;  
Agentes antimicrobianos;  
Resistencia a las fármacos;  
Ceftriaxona;  
Azitromicina

#### Resumen

**Introducción:** Las infecciones de transmisión sexual siguen siendo un problema mundial de salud pública. Aunque tradicionalmente se considera una infección tratable, la aparición de resistencias de la *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) a los agentes antimicrobianos se ha convertido en un tema de vital importancia. El objetivo del presente estudio fue valorar tanto la incidencia como la resistencia frente a los agentes antimicrobianos desarrollada por las cepas de *N. gonorrhoeae* en un hospital portugués durante 10 años.

**Métodos:** Se incluyeron aquellos casos con confirmación en laboratorio de infecciones por *N. gonorrhoeae* diagnosticados entre los años 2009 y 2018. Se estudió además la sensibilidad frente a la penicilina, las tetraciclinas, el ciprofloxacino, la azitromicina y la cefotaxima, así como las características clínicas y demográficas relacionadas.

**Resultados:** Desde el año 2009 al 2018, en nuestro centro fueron detectados un total de 440 casos de infecciones por *N. gonorrhoeae*, evidenciándose además un incremento anual significativo en el número de casos ( $p < 0,05$ ). La mayoría de los casos se observaron en pacientes del sexo masculino (97,9%), con una media de edad de 25 años. En el 88,7% de los casos el tratamiento utilizado fue la asociación de ceftriaxona con azitromicina. La resistencia objetivada frente a la penicilina, las tetraciclinas y el ciprofloxacino permaneció elevada durante todo el período del estudio.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [catarina.squeiros@gmail.com](mailto:catarina.squeiros@gmail.com) (C. Queirós).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.010>

0001-7310/© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusiones:** La resistencia antimicrobiana de la infección por *N. gonorrhoeae* apareció al poco tiempo después de la introducción del tratamiento antimicrobiano. Para poder combatir esta situación es necesario implantar una mayor vigilancia, así como realizar más estudios que busquen combinar tanto datos epidemiológicos como de sensibilidad. En nuestra población, la *N. gonorrhoeae* sigue siendo muy sensible a los tratamientos antibióticos que se recomiendan actualmente. Sin embargo, el tratamiento con ciprofloxacino, azitromicina (en monoterapia) y la penicilina se deben de evitar como tratamiento empírico.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Sexually transmitted diseases;  
Gonorrhoea;  
Antimicrobial agents;  
Drug resistance;  
Ceftriaxone;  
Azithromycin

## Gonorrhea in a Tertiary Care Portuguese Hospital: A 10-year Retrospective Study of the Evolution of Cases and Drug Resistance of the Isolates

### Abstract

**Background:** Sexually Transmitted Infections remain a major public health concern worldwide. Although traditionally considered treatable, the emergence of *Neisseria gonorrhoeae* resistance to antimicrobials is currently a serious problem. The goal of this study was to evaluate the incidence and trends of antimicrobial resistance over the last 10 years in *N. gonorrhoeae* isolates from a Portuguese Centre.

**Methods:** Laboratorial confirmed *N. gonorrhoeae* infections diagnosed between 2009 and 2018 were evaluated. Susceptibilities to penicillin, tetracycline, ciprofloxacin, azithromycin and cefotaxime were studied, along with demographic and clinical characteristics.

**Results:** From 2009 to 2018, 440 cases of *N. gonorrhoeae* infection were diagnosed in our center, with a significant yearly increase ( $p < 0.05$ ). Most cases occurred in males (97.9%), with a median age of 25 years. In 88.7% of the cases, treatment with ceftriaxone plus azithromycin was used. Resistances to penicillin, tetracycline and ciprofloxacin remained high throughout the study period.

**Conclusions:** Antimicrobial resistance of *N. gonorrhoeae* appeared shortly after the introduction of antimicrobials. To combat this problem, improved surveillance and more studies combining susceptibility and epidemiological data are needed. In our population, *N. gonorrhoeae* remains highly susceptible to the antibiotics currently recommended for its treatment, whereas ciprofloxacin, azithromycin (in monotherapy) and penicillin should be avoided as empirical treatment.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) siguen siendo mundialmente un importante problema de salud pública. La infección por *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) es la segunda ITS bacteriana notificada en frecuencia, después de la *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), presentando una alta incidencia mundial y morbilidad asociada<sup>1,2</sup>. De hecho, si no se tratan, las infecciones gonocócicas pueden ser responsables de complicaciones en la salud reproductiva<sup>3</sup>, siendo una causa de enfermedad inflamatoria pélvica, orquitis, embarazo ectópico o de infertilidad<sup>4</sup>.

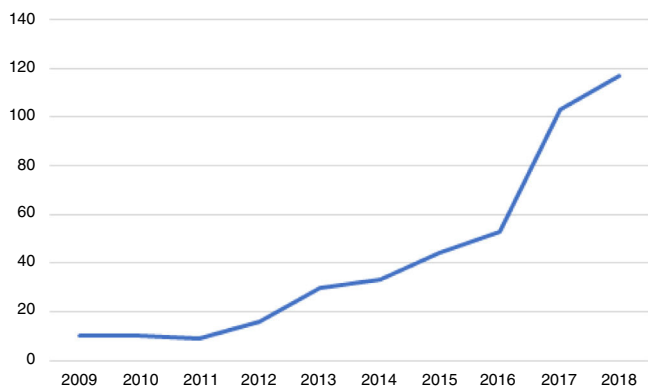
Aunque tradicionalmente se considera como una infección tratable, la aparición y la propagación de las resistencias de la *N. gonorrhoeae* a los agentes antimicrobianos es en la actualidad un problema grave. Tras la introducción de un nuevo antimicrobiano, esta bacteria será capaz de adquirir nuevos mecanismos de resistencia de manera precoz, teniendo así potencial de generar resistencia a todas las clases de agentes antimicrobianos<sup>2</sup>. Debido a que los niveles de resistencia son elevados, la penicilina, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas ya no se recomiendan en

el tratamiento empírico de las infecciones gonocócicas<sup>5</sup>. Con la finalidad de detener el desarrollo y la propagación de las resistencias, las guías internacionales para el tratamiento de la gonorrea recomiendan actualmente como tratamiento empírico de primera línea una terapia dual consistente en ceftriaxona (una cefalosporina de amplio espectro [CAE]) y azitromicina<sup>3,6</sup>. Sin embargo, recientemente se han reportado cepas resistentes tanto a la ceftriaxona como a la azitromicina. El fracaso terapéutico tras la terapia dual<sup>7</sup> indica el riesgo de que en un futuro cercano nos podremos encontrar con infecciones gonocócicas intratables<sup>8</sup>.

El objetivo del presente estudio fue valorar de manera retrospectiva la incidencia, los patrones y las tendencias de la resistencia a los antimicrobianos durante los últimos 10 años en cultivos de *N. gonorrhoeae* del Hospital de Santa María, un Hospital Portugués de atención terciaria.

## Material y métodos

Realizamos un estudio de tipo retrospectivo de todos los pacientes con infección por *N. gonorrhoeae* confirmada en laboratorio que fueron diagnosticados, entre el 1 de enero



**Figura 1** Evolución del número de casos de gonorrea confirmados mediante cultivo, diagnosticados entre 2009 y el 2018 (eje x: años; eje y: número absoluto).

del 2009 y el 31 de diciembre del 2018, en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Santa María, Lisboa, Portugal. Se incluyó únicamente a aquellos pacientes a los que se les había realizado un cultivo y pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Se evaluó la sensibilidad a la penicilina, las tetraciclinas, el ciprofloxacino, la azitromicina y la cefotaxima, de acuerdo con el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST). En nuestro laboratorio, la resistencia a la cefotaxima se utiliza como marcador de resistencia a CAE<sup>9</sup>. Además, se recogieron y analizaron las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

El análisis estadístico se realizó utilizando el SPSS (IBM Statistics, versión 23.0). Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, las continuas como medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos si se trataba de variables con distribuciones asimétricas. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba de chi cuadrado. Todos los valores informados de p fueron de 2 colas, con una significación estadística de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Desde el año 2009 hasta el 2018 se diagnosticaron 440 casos confirmados de infección por *N. gonorrhoeae* en nuestro centro, correspondiendo dichos casos a 398 pacientes. De estos 440 casos, 5 fueron excluidos por falta de cultivo y de pruebas de sensibilidad y 10 por ausencia de infección en el área anogenital (4 casos de conjuntivitis, 4 casos de artritis y 2 casos de infección hematógena), quedando un total de 425 casos. La mayoría de los pacientes tuvieron un solo episodio de infección por *N. gonorrhoeae* durante este período; 28 pacientes tuvieron 2 episodios, un paciente tuvo 3 episodios, otro tuvo 4 y uno tuvo 5 episodios. Durante estos 10 años, el número de casos de infección genital por *N. gonorrhoeae* aumentó significativamente de un mínimo de 9 a un máximo de 117 casos por año, como se muestra en la figura 1.

La mayoría de los casos ocurrieron en varones (N=416; 97,9%), con solo 9 casos en mujeres. La mediana de edad fue de 25 años, oscilando entre los 13 y los 59 años (rango intercuartílico [RIQ] de 9 años). En cuanto a la orientación sexual, 245 pacientes eran heterosexuales (57,6%), mien-

tras que 142 correspondían a hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (33,4%). Los datos acerca de la orientación sexual no estaban disponibles en 38 de los casos. La mediana de edad fue de 23 años (RIQ 10) para los heterosexuales, en comparación con 26 años (RIQ 8) para los HSH. La mediana del número de parejas sexuales en los 6 meses anteriores fue de 2 (RIQ 2).

En cuanto a la procedencia de los pacientes, 98 (23,1%) eran inmigrantes de países africanos, concretamente Mozambique, Cabo Verde y Guinea, y 35 (8,2%) procedían de otros países europeos. Los 292 casos restantes (68,7%) ocurrieron en pacientes de nuestro país.

En 188 de los casos había antecedentes de otra ITS. Cuarenta y nueve pacientes ya estaban infectados por VIH (11,5%), 48 tenían antecedentes de sífilis (11,3%), 46 referían infección previa por *N. gonorrhoeae* (10,8%) y 26 tenían antecedentes de uretritis no gonocócica previa (6,1%). Los HSH fueron significativamente más propensos a infectarse con VIH en comparación con los pacientes heterosexuales (el 26,8% frente al 3,3%;  $p < 0,001$ ).

En 353 de los casos (83,1%) el diagnóstico se realizó en el servicio de Urgencias, en su mayoría por dermatólogos. Veintinueve casos (6,8%) fueron diagnosticados en Urgencias pediátricas, 21 (4,9%) en el servicio de Infectología y 15 (3,5%) por otras especialidades. Los 7 casos restantes se diagnosticaron en pacientes que se encontraban hospitalizados. Las ITS concomitantes, diagnosticadas simultáneamente con gonorrea, también fueron frecuentes en nuestra población. Hubo 63 casos de coinfección por *C. trachomatis* (14,8%), 12 casos de sífilis y 5 casos de VIH, entre otras ITS menos frecuentes.

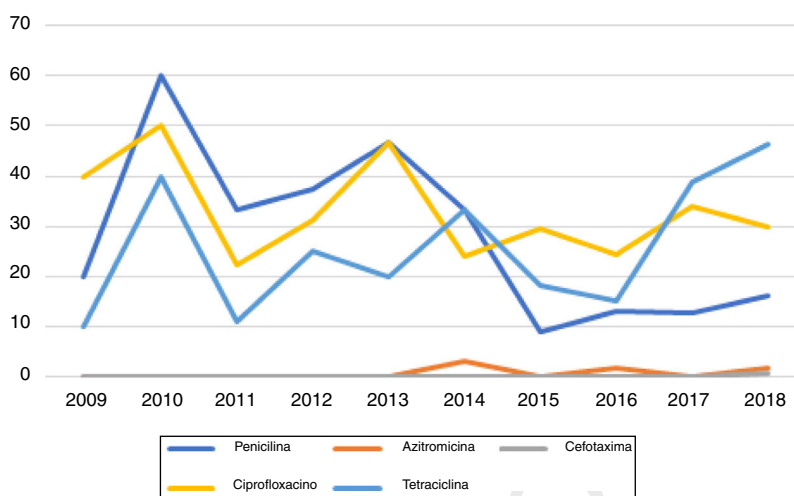
La ceftriaxona fue el agente antimicrobiano utilizado con mayor frecuencia en el tratamiento de la gonorrea (N=404), seguido de la azitromicina (N=391). Estos 2 fármacos se utilizaron en combinación en 377 de los casos (88,7%). Se utilizó doxiciclina en 18 casos (9 casos en asociación con ceftriaxona, 5 casos en asociación con azitromicina y en 4 casos como monoterapia). Otros tratamientos menos utilizados fueron el ciprofloxacino (N=5), la amoxicilina más ácido clavulánico (N=1), la cefixima (N=1) y el metronidazol (N=1). Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se realizaron en 425 de los casos. De estos, solo el 40,5% (N=172) fueron sensibles a todos los antibióticos testados (fig. 2).

## Penicilina

La resistencia a la penicilina se mantuvo por encima del límite del 5% durante todo el período de estudio. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una tendencia al aumento de la sensibilidad a este agente antimicrobiano. El pico de resistencia máximo a la penicilina se produjo en el año 2010, con un 60% de cepas aisladas resistentes. El nivel más bajo de resistencia (9,1%) se observó en el año 2015. Desde entonces, la resistencia se ha mantenido estable y en torno a valores inferiores al 20%.

## Cefotaxima

Exceptuando el año 2018, no se identificaron resistencias a la cefotaxima durante el período de estudio. Solo en el 2018 se



**Figura 2** Resistencia a los 5 antimicrobianos estudiados en el período del estudio de 10 años (eje x: años; eje y: porcentaje de cultivos resistentes).

identificó una cepa resistente a la cefotaxima, diagnosticada en un joven de 16 años procedente de un país africano.

### Azitromicina

La resistencia a los macrólidos en nuestra población fue baja durante todo el período de estudio. No se identificaron cepas resistentes entre el año 2009 y el 2013, en el 2015 y el 2017. En el 2014 y el 2016 se identificó un caso resistente (en el 3 y en el 1,9% de las cepas, respectivamente). En el 2018, se identificaron 2 casos resistentes a la azitromicina (1,7%).

### Ciprofloxacino

La resistencia al ciprofloxacino en nuestra población se mantiene alta y estable con una media del 33,2%. Durante los 10 años de estudio, los casos resistentes al ciprofloxacino comprendieron entre el 22,2% (2011) y el 50% (2010) de todos los casos identificados. A diferencia de la penicilina, no se observó una tendencia hacia una mayor sensibilidad al ciprofloxacino.

### Tetraciclina

El porcentaje de casos resistentes a las tetraciclinas se mantuvo por encima del 10% durante todo el período de estudio, con tendencia a presentar valores más altos en los 2 últimos años. Los niveles de resistencia oscilaron entre el 10% (en el 2009) y el 46,2% (en el 2018), con una media del 25,8%.

En nuestras series, los pacientes con diagnóstico de VIH no presentaron cepas significativamente más resistentes a los antimicrobianos en comparación con los pacientes sin infección por VIH ( $p=0,64$ ). No hubo diferencia significativa en las resistencias entre los pacientes HSH y heterosexuales, así como entre los pacientes inmigrantes y los casos portugueses.

En el momento del diagnóstico y la prescripción del tratamiento, la mayoría de los pacientes fueron remitidos a una consulta monográfica de enfermedades venéreas ( $N=374$ ;

88%). Sin embargo, más de la mitad de ellos ( $N=215$ ; 57,5%) no acudieron a esta consulta. El seguimiento de nuestra cohorte reveló que 83 pacientes (19,5%) tuvieron posteriormente al menos otro episodio de ITS. En este contexto, la infección observada con mayor frecuencia fue la gonorrea ( $N=45$ ; 10,6%), seguida de la sífilis ( $N=21$ ; 4,9%) y la uretritis por *C. trachomatis* ( $N=18$ ; 4,2%). Los pacientes que acudieron a la consulta monográfica de enfermedades venéreas presentaron un menor número de infecciones posteriores en comparación con aquellos que no lo hicieron ( $p=0,024$ ).

### Discusión

La gonorrea es una ITS común y prevenible. Actualmente, es la segunda ITS más notificada en Europa (89.239 casos notificados en el año 2017)<sup>10</sup>. El número real de infecciones gonocócicas puede ser incluso mayor, si consideramos que muchos de los sistemas de notificación son deficientes y que la capacidad de diagnóstico clínico o laboratorial en varios países está limitada, además de existir altas tasas de infección asintomática, particularmente en mujeres<sup>2</sup>. Aunque se considera una infección tratable, los niveles elevados de resistencia gonocócica a los antimicrobianos pueden representar uno de los mayores desafíos para la prevención y el control de las ITS. De hecho, estos niveles de resistencia pueden resultar en el futuro en infecciones intratables, lo que conllevaría a un importante problema de salud pública<sup>11</sup>.

La resistencia de la *N. gonorrhoeae* a los antimicrobianos se desarrolló poco tiempo después de la introducción de estos agentes a principios del siglo xx. En la actualidad, se han objetivado resistencias a macrólidos (incluida la azitromicina), tetraciclinas, sulfonamidas y combinaciones de trimetoprim y quinolonas<sup>4</sup>. Además, en los últimos años, en diversos países se ha demostrado una mayor resistencia a las cefalosporinas, incluidas la cefixima y la ceftriaxona, antibióticos considerados como la «última línea» terapéutica. Por otro lado, se ha registrado el primer caso de fracaso terapéutico a la terapia combinada de ceftriaxona y azitromicina, lo que ha generado una gran preocupación acerca

de las futuras limitaciones terapéuticas en las infecciones gonocócicas<sup>7</sup>.

La resistencia de la *N. gonorrhoeae* a los antimicrobianos tendrá una causa multifactorial. La limitada capacidad de diagnóstico y vigilancia, la facilidad de disponer de antimicrobianos (incluidos los medicamentos falsificados) y finalmente la falta de control de calidad de los medicamentos contribuirán en la aparición de cepas resistentes<sup>11</sup>. Además, la faringe es un sitio ideal para que se dé un intercambio de ADN con cepas de *Neisseria* spp. comensales. Dado a que los agentes antimicrobianos a menudo solo alcanzan concentraciones subóptimas en la orofaringe, esta localización puede actuar como un nicho para la selección de cepas que sean más resistentes<sup>2</sup>. Finalmente, la *N. gonorrhoeae* también será capaz de inducir variaciones antigénicas que le permitan escapar del sistema inmunológico<sup>11</sup>.

La *N. gonorrhoeae* multiresistente ha sido descrita en estudios previos<sup>4</sup>. Entre las cepas resistentes se deben distinguir, por sus posibles consecuencias en el tratamiento de esta infección, 2 subgrupos. Uno de ellos es la *N. gonorrhoeae* resistente a múltiples fármacos (MDR), definida como cepas resistentes a un antimicrobiano de primera línea (ceftriaxona, cefixima o azitromicina) y a 2 o más antimicrobianos de segunda línea (penicilina, tetraciclina o ciprofloxacino). El otro subconjunto que se debe identificar es la *N. gonorrhoeae* extremadamente resistente a fármacos (XDR), la cual se caracteriza por la resistencia a 2 o más antimicrobianos de primera línea y a 2 o más antimicrobianos de segunda línea. En nuestra serie, no se identificaron cepas MDR o XDR.

Según la OMS, la terapia antimicrobiana de primera línea debe ser altamente efectiva, estar ampliamente disponible y asequible, carecer de toxicidad, debe de comprender una sola dosis y curar de manera rápida al menos al 95% de los pacientes infectados<sup>12</sup>. Por lo tanto, una vez que la prevalencia de las cepas resistentes en una población supera el 5%, la OMS recomienda abandonar esta terapia como tratamiento de primera línea<sup>6</sup>. Actualmente, en Europa se recomienda el uso de la azitromicina (2 g) y de ceftriaxona (500 mg) para el tratamiento de la gonorrea no complicada, con el fin de reducir el desarrollo o la propagación de la resistencia a estos antimicrobianos<sup>13</sup>. Esta terapia dual también será eficaz contra la *C. trachomatis*, que es una coinfección frecuente en pacientes con infecciones gonocócicas.

En nuestra serie, la mayoría de los casos de infecciones gonocócicas ocurrieron en varones (97,9%), lo que concuerda con estudios previos. De hecho, un informe anterior sobre infecciones gonocócicas en España también reveló que la mayoría de las infecciones se habían dado en pacientes de sexo masculino (96,4%), presentándose con una elevada proporción sobre todo en HSH (73,3%)<sup>1</sup>. Resultados similares también han sido publicados en otros países<sup>2,6,14</sup>. En nuestra población, los hombres homosexuales, bisexuales u otros que tenían sexo con hombres contribuyeron al 33,4% de los casos diagnosticados.

Un hallazgo particular de nuestra serie es la elevada prevalencia de pacientes extranjeros, responsable de casi un tercio de los casos (31,3%). La contribución de los pacientes inmigrantes al aumento de los casos de gonorrea ha sido descrita previamente y oscila entre el 26 y el 41% en otros estudios<sup>1,10</sup>.

La mediana de edad de nuestra población fue de 25 años, comparable con la mediana de edad de estudios previos, en los que se describía que existía un mayor riesgo de infecciones gonocócicas en adultos jóvenes<sup>4</sup>. La tasa de ITS concomitantes en nuestra serie fue del 22,1%. El 14,8% de los pacientes tenían una infección concomitante por *C. trachomatis*, un valor algo menor al observado en otros estudios<sup>2,4</sup>. Por otro lado, la infección previa por VIH también fue frecuente, ocurriendo en el 11,5% de los pacientes. La coinfección por el VIH también se ha reportado con frecuencia en otras series de casos, oscilando entre el 19 y el 46,9%<sup>1,4,10,14</sup>. La elevada tasa de coinfecciones en estos pacientes puede estar relacionada con una trivialización del riesgo del VIH. Gracias a los avances en los tratamientos del VIH y a la introducción de la profilaxis previa a la exposición, ha habido una disminución del uso de preservativos, lo que ha conllevado al posterior aumento de los contagios por otras ITS<sup>4</sup>. El diagnóstico concomitante de sífilis se estableció en el 2,8% de los pacientes (en comparación con el 10,8% observado en series anteriores)<sup>4</sup>.

Los datos europeos muestran que la resistencia a la azitromicina se ha mantenido estable desde el año 2014, presentando niveles entre el 7 y el 8% (7,5% en el 2017)<sup>8</sup>. Aunque la mayoría de las cepas resistentes demuestran una CMI justo por encima del punto de corte (CMI > 0,5 mg/l), es importante señalar que resistencias con títulos más elevados también han sido observadas, con 7 casos en el año 2016 y otros 7 en el 2017<sup>10</sup>. En nuestra población, la resistencia a la azitromicina se ha mantenido baja a lo largo de la última década. El valor más alto fue del 3% en el 2014, tras lo cual la resistencia volvió a decaer a valores inferiores al 2%. Estos hallazgos son similares a los de un estudio realizado en los Holanda, donde la resistencia a la azitromicina se mantuvo estable, con valores en torno al 1,2%. Así mismo, tampoco se ha observado un aumento en las notificaciones en otras partes de Europa<sup>6</sup>. Como se indicó anteriormente, en nuestros pacientes la azitromicina casi siempre se usó en asociación con la ceftriaxona, lo que ha podido contribuir al bajo nivel de resistencias desarrollado frente a ambos agentes antimicrobianos en nuestra población.

Las cefalosporinas de amplio espectro siguen siendo una de las clases de antimicrobianos que principalmente se utilizan en el tratamiento de la gonorrea. Según los datos europeos, la resistencia a la cefixima se ha mantenido estable en alrededor el 2% desde el año 2014, y no ha habido cambios significativos en la distribución de su CMI en los últimos años. La resistencia a la ceftriaxona también es rara. En Europa, las primeras cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a la ceftriaxona se identificaron en los últimos años<sup>15,16</sup> y a partir de entonces, parecen estar disminuyendo, con 7 casos en el 2013, 5 en el 2014, uno en el 2015 y ninguno en el 2016 y el 2017<sup>10</sup>. En nuestra población, la resistencia a la CAE (cefotaxima) es muy rara, y solo se detectó un caso durante el período de estudio. La sensibilidad a la cefixima no se estudia de manera rutinaria en nuestro laboratorio. Estos resultados fueron parecidos a los obtenidos en estudios similares, demostrando que existe una baja resistencia a la ceftriaxona y a la cefixima en Europa<sup>6</sup>. El porcentaje de cepas con baja sensibilidad a la cefixima y a la ceftriaxona en Estados Unidos también se ha mantenido estable, con niveles menores del 1,5%<sup>3</sup>.

El ciprofloxacino no se recomienda como tratamiento de primera línea en las infecciones gonocócicas. De hecho, según el ECDC, los niveles de resistencias a este agente se mantienen elevados (46,5% en el 2017) y sin variación significativa respecto a años anteriores<sup>10</sup>. Nuestros resultados confirman estas recomendaciones, ya que la resistencia a ciprofloxacino en nuestra población osciló entre el 22,5 y el 50%, con una media del 33,2%. Este valor concuerda con estudios europeos similares que demuestran un nivel de resistencia global del 32,7-43,2%<sup>4,6</sup>. La resistencia al ciprofloxacino en los Estados Unidos parece ser más baja que en Europa, pero no será suficiente para recomendar su uso en el tratamiento de esta infección<sup>2</sup>.

La resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la penicilina surgió a principios de los años 70, por lo que hizo necesario el uso de otros medicamentos para el control de esta infección. En nuestra práctica, la penicilina no se utiliza en el tratamiento de la gonorrea, a menos que previamente se demuestre una sensibilidad antimicrobiana. En el período de estudio, la resistencia a la penicilina osciló entre el 9,1% y el 60%, con una tendencia a presentar valores más bajos a partir del año 2015 hasta la actualidad. Este hallazgo es concordante con estudios previos, que demuestran una recuperación de la sensibilidad a la penicilina en los últimos años, después de haber sido excluida de las guías de tratamiento en el siglo XX<sup>2</sup>. Sin embargo, se debe enfatizar que esta solo deberá de ser utilizada si previamente se demuestra una sensibilidad a dicho antimicrobiano.

Las tetraciclinas, como la doxiciclina, son agentes antimicrobianos que se utilizan en el tratamiento de diversas ITS. La resistencia de la *N. gonorrhoeae* a estos agentes surgió en los años 80 y desde entonces ya no se recomiendan como tratamiento de primera línea para las infecciones gonocócicas. En nuestra serie, la resistencia a las tetraciclinas osciló entre el 10 y el 46,2%, con una media del 25,8%. Se han observado valores elevados similares en otros estudios europeos y americanos, destacando así la importancia de reservar este agente antimicrobiano en aquellos casos con una sensibilidad comprobada<sup>2</sup>.

Las estrategias utilizadas para combatir la resistencia antimicrobiana en la *N. gonorrhoeae* incluirán el desarrollo y la evaluación de nuevos agentes antimicrobianos<sup>17,18</sup>, así como programas de monitorización de la sensibilidad a antimicrobianos de amplio espectro<sup>2</sup>. Además, el desarrollo de pruebas moleculares que permitan de manera simultánea el diagnóstico como la detección de las resistencias, parece ser una estrategia prometedora que logrará mejorar el diagnóstico y su uso. Así mismo, las tecnologías emergentes de secuenciación rápida basadas en la secuenciación del genoma completo de las bacterias pueden permitir, en el futuro, la predicción de la resistencia a los antimicrobianos de una manera más rápida en comparación con los métodos existentes basados en la realización de cultivos<sup>19</sup>. Por último, siempre se deberá de referir a estos pacientes una consulta monográfica de enfermedades venéreas, ya que queda evidente que los que acuden a esta, tendrán una menor tasa de infecciones posteriores. Todas estas estrategias se deben de implementar con premura y así intentar prevenir el riesgo de desarrollar infecciones gonocócicas intratables.

## Conclusiones

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *N. gonorrhoeae* es en la actualidad un problema mundial de salud pública. Para contrarrestar este hecho, será necesario que se instaure de manera prioritaria una mejor vigilancia, así como se realicen más estudios, que combinen tanto datos epidemiológicos como de sensibilidad. En este estudio se pudo concluir que, en nuestro centro, las cepas aisladas de *N. gonorrhoeae* siguen siendo altamente sensibles a los antibióticos actualmente recomendados, entre ellos, la ceftriaxona y la azitromicina. Por otro lado, el derivar a estos pacientes a la consulta monográfica de enfermedades venéreas disminuirá la tasa de futuras infecciones. Nuestros resultados apoyan los datos obtenidos en estudios previos, así como las recomendaciones europeas de evitar el tratamiento con ciprofloxacino, azitromicina en monoterapia y la penicilina como tratamiento empírico para la gonorrea. Se necesita de manera urgente intervenciones que sean efectivas en el control de la expansión de las ITS, especialmente en aquellos grupos de pacientes HSH y con coinfección por VIH.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Q6

## Bibliografía

1. Fuertes de Vega I, Baliu-Piqué C, Mestres J, Gómez A, Vallés X, Gibert M. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria Gonorrhoeae* and characteristics of patients infected with gonorrhoea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:165-8.
2. Thakur SD, Levett PN, Horsman GB, Dillon JR. High levels of susceptibility to new and older antibiotics in *Neisseria Gonorrhoeae* isolates from Saskatchewan (2003-15): Time to consider point-of-care or molecular testing for precision treatment? *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:118-25.
3. Kirkcaldy R, Hook E, Soge O, et al. Trends in *Neisseria gonorrhoeae* susceptibility to cephalosporins in the United States, 2006-2014. *JAMA*. 2015;314:1869-71.
4. Hascoet J, Dahoun M, Cohen M, et al. Clinical diagnostic and therapeutic aspects of 221 consecutive anorectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Sexually transmitted infections among men who have sex with men. *Int J Infect Dis*. 2018;71:9-13.
5. Yasuda M, Ito S, Hatazaki K, Deguchi T. Remarkable increase of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility of azithromycin and increase in the failure of azithromycin therapy in male gonococcal urethritis in Sendai in 2015. *J Infect Chemother*. 2016;22:841-3.
6. Wind C, van der Loeff M, van Dam A, de Vries H, van der Helm J. Trends in antimicrobial susceptibility for azithromycin and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Amsterdam, the Netherlands, Between 2012 and 2015. *Euro Surveill*. 2017;22:30431.
7. Fifer H, Natarajan U, Jones L, et al. Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of Gonorrhoea. *N Engl J Med*. 2016;374:2504-6.
8. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, et al. Stably High Azithromycin Resistance And Decreasing Ceftriaxone Susceptibility In *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. *BMC Infect Dis*. 2018;18:609.

- 513 9. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. Q11 514 515
- 516 10. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. En: ECDC, editor. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm; 2019. 517 518
- 519 11. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Geneva; 2018. Q12 520 521
- 522 12. Suay-García B, Pérez-Gracia M. Future prospects for *Neisseria gonorrhoeae* treatment. *Antibiot (Basel)*. 2018;17:49. 523 524
- 525 13. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). STI Treatment Pocket European Guidelines. Barcelona; 2018. Q13 526 527
- 528 14. Farfour E, Dimi S, Majerholc C, et al. Increase in sexually transmitted infections in a cohort of outpatient HIV-positive men who have sex with men in the Parisian region. *Med Mal Infect*. 2017;47:490-3. 529
15. Cámara 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*. 2012;67:1858-60. Q15 530 531 532
16. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida M. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:218-9. 533 534 535
17. Lewis DA. New treatment options for *Neisseria gonorrhoeae* in the era of emerging antimicrobial resistance. *Sex Heal*. 2019;16:449-56. 536 537 538
18. Queirós C, Borges da Costa J. Gonorrhea: Antimicrobial resistance and new drugs. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2019;77:233-8. 539 540 541
19. Eyre DW, Golparian D, Unemo M. Prediction of minimum inhibitory concentrations of antimicrobials for *Neisseria gonorrhoeae* using whole-genome sequencing. *Methods Mol Biol*. 2019;1997:59-76. 542 543 544 545