



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE *NEISSERIA
GONORRHOEAE* Y SU SITUACIÓN EN EUROPA**

Autor: Michelle Alejandra Monasterio Vasquez

Fecha: Junio 2020

Tutor: Victor Jiménez Cid

Índice

1	Resumen.....	2
2	Abstract	3
3	Introducción	3
3.1	Resistencia a antibióticos	3
3.2	La gonorrea.....	4
3.2.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4
3.2.2	Características clínico-epidemiológicas de la enfermedad.....	5
3.2.3	Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad	6
3.2.4	Prevención de la enfermedad	7
4	Objetivo.....	8
5	Metodología	8
5.1	Evolución del tratamiento de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	9
5.2	Mecanismos de resistencias a antibióticos de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10
5.2.1	Sulfonamidas	10
5.2.2	Penicilinas.....	11
5.2.3	Espectomicina	12
5.2.4	Fluoroquinolonas	12
5.2.5	Cefalosporinas de 3º generación	13
5.2.6	Macrólidos.....	13
5.3	Epidemiología de la gonorrea en Europa	14
6	Conclusión	18
7	Bibliografía	19

1 Resumen

Introducción: la resistencia antibiótica es un problema de actualidad que está afectando a múltiples afecciones de etiología bacteriana, entre ellas, la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual causada por *Neisseria gonorrhoeae*, la cual se ha visto forzada a cambiar su tratamiento a lo largo del tiempo debido a esta situación. El objetivo del trabajo es estudiar la evolución de las resistencias antibióticas frente al gonococo e intentar reflejar la problemática actual en Europa y en España a consecuencia de la misma. **Material y métodos:** para ello, se realizó un estudio bibliográfico, mediante la utilización de diversas plataformas.

Resultados: se diseñó una línea temporal que muestra la evolución del tratamiento del gonococo, además de realizar una descripción detallada de los mecanismos de resistencia del mismo frente a los diferentes antibióticos. Para reflejar como afectan las enfermedades de

transmisión sexual en Europa y en España, se realizaron gráficas enfrentado el ratio de notificaciones frente al tiempo, y, centrándose más en la gonorrea, se buscaron datos sobre las resistencias frente a sus tratamientos en dos años diferentes para poder visualizar si han habido cambios en ese periodo de tiempo. **Conclusión:** la gonorrea es una enfermedad de la cual, nos debemos preocupar, e intentar concienciar a la población y a los sanitarios sobre sus síntomas, además de su correcto diagnóstico y posterior tratamiento, para evitar que siga aumentando su incidencia.

2 Abstract

Introduction: Antibiotic resistance is a current problem that is affecting multiple conditions of bacterial etiology, including gonorrhoea, a sexually transmitted disease caused by *Neisseria gonorrhoeae*, which has forced the scientists to change the treatment require over time due to this situation. The aim of the study is to detect the evolution of antibiotic resistance against gonococcus, shedding light on the resulting current situation in Spain and Europe. **Materials and methods:** For this purpose, a bibliographic review has been made by using different platforms. **Results:** a time line was designed which shows the evolution of gonococcal treatment, and a detailed description has been written of its resistance mechanisms against different antibiotics. To reflect how the sexually transmitted diseases affect Spain and Europe, graphs were made which show the notification ratio versus time, and, focusing more on gonorrhoea, data were analysed about resistance against treatments in two different years, in order to visualize whether there had been changes over those periods of time. **Conclusion:** the research concludes that gonorrhoea is a health hazard which is of concern , and, in order to prevent the continuing increase in cases, awareness should be raised among the population and medical professionals regarding the symptoms, the correct diagnosis and subsequent treatment. Only then, a reduction in this sexually trasmitted disease can take place.

3 Introducción

3.1 Resistencia a antibióticos

Se entiende como antibióticos aquellos medicamentos utilizados para tratar infecciones bacterianas. En la actualidad es imposible imaginar qué sucedería si no existiesen, algunas disciplinas médicas, como la oncología o los trasplantes quirúrgicos, simplemente se verían colapsadas. Además de su uso en humanos y en animales, los antibióticos también se han utilizado para estimular el crecimiento en producción animal y como medidas profilácticas en la agricultura ^{1,2}. Todo esto ha permitido su diseminación en la biosfera, lo que ha inducido cambios medioambientales ¹.

Las bacterias, como organismos vivos que son, se han ido adaptando a la presencia de los antibióticos de origen industrial en el ambiente, han evolucionado, desarrollando mecanismos de protección denominados: **resistencias a antibióticos** ^{1,3}.

Desde un punto de vista ecológico, la resistencia antibiótica ocurre cuando una bacteria desarrolla un fenotipo de susceptibilidad reducida respecto a un compuesto químico específico de uso terapéutico, habitualmente de origen microbiano. ³. A nivel clínico, este

fenómeno se estudia calculando la concentración mínima inhibitoria (CMI), que se define como la concentración mínima necesaria de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una bacteria concreta ⁴.

Las bacterias poseen diferentes mecanismos naturales de adaptación a los antibióticos. Por un lado, pueden presentar **resistencia intrínseca**, debida a características inherentes del propio microorganismo, es decir, el microorganismo no contiene la diana del antibiótico, como ocurre con *Mycoplasma* frente a los β -lactámicos. Por otro lado, se encuentra la **resistencia adquirida**, que clínicamente es la que tiene mayor relevancia, puesto que puede ser transmisible. Sucede cuando aparecen fenotipos resistentes debido a mutaciones cromosómicas o mediante la adquisición de nuevo material genético, por transmisión horizontal previo a la propia selección natural en presencia del antibiótico ⁵.

Actualmente la preocupación acerca de este tema ha aumentado ya que, debido al uso irracional de antibióticos, han aparecido una gran variedad de bacterias multirresistentes, cuyo difícil tratamiento hace que los métodos habituales sean ineficaces. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que para 2050, si no se toman medidas lo antes posible, casi todos los antibióticos fracasarán en la prevención y el tratamiento de infecciones humanas ².



3.2 La gonorrea

3.2.1 *Neisseria gonorrhoeae*

La gonorrea es una enfermedad que se conoce desde tiempos muy antiguos, existen datos de la misma desde el año 2637 a.C. por parte del emperador chino Huang Ti. Asimismo también existen datos en la literatura hebrea y egipcia de la misma época. Galeno, en el año 130, le asignó el nombre a la enfermedad, y no fue hasta 1879, que el científico alemán Albert Ludwig Neisser, descubrió la bacteria causante y la llamó *Neisseria* ⁶.

Neisser realizó la observación de exudados genitales de pacientes de ambos sexos, y de la conjuntiva de recién nacidos, y llegó a la conclusión de que se trataba de una infección gonocócica, pero no fue hasta seis años después cuando se aisló e identificó completamente como *Neisseria gonorrhoeae* ⁶.

Neisseria gonorrhoeae pertenece a la familia *Neisseraceae*, la cual está compuesta por 36 especies diferentes, una de ellas es *Neisseria meningitidis* con la que comparte una similitud del 70% de su ADN. Las diferencias más importantes son: que *N. meningitidis* posee una capsula de polisacáridos y *N. gonorrhoeae* no; además, el gonococo dispone de una serie de plásmidos e infecta las vías genitales, mientras que el meningococo afecta normalmente las vías respiratorias pudiendo diseminarse vía hemática y cruzar la barrera hematoencefálica causando la meningitis ^{6,7}.

Con respecto a su morfología, se trata de una bacteria en forma de diplococos gram negativos, cuya estructura nos recuerda a los granos del café ⁷ (**figura 1**).

Puede evadir la respuesta inmunitaria sobreviviendo a la fagocitosis dentro de leucocitos polimorfonucleares, retardando la apoptosis, e incluso, algunas cepas del gonococo, tienen la capacidad de multiplicarse dentro de la célula hospedadora ⁷.

N. gonorrhoeae genera una memoria inmunológica bastante débil, es por eso que la tasa de reincidencia es alta, sobre todo si el paciente continua con las conductas de riesgo. Esto se debe en su mayoría a que *N. gonorrhoeae* presenta muchas cepas circulantes en la comunidad ⁷.

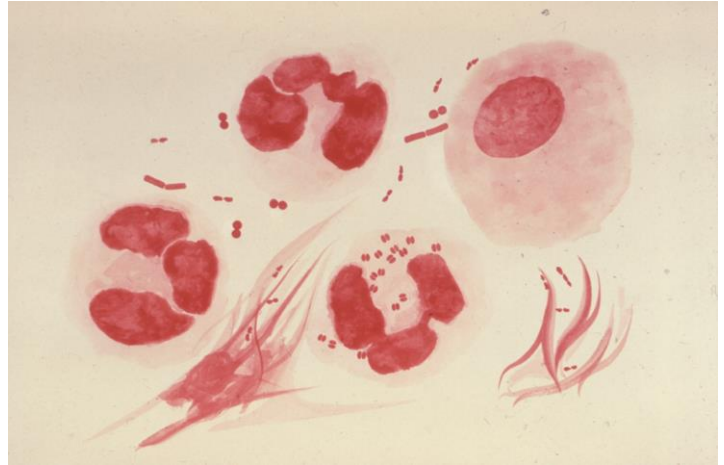


Figura 1: Tinción de Gram de *Neisseria gonorrhoeae*

Fuente: Wikipedia.

https://es.wikipedia.org/wiki/Neisseria_gonorrhoeae

3.2.2 Características clínico-epidemiológicas de la enfermedad

La gonorrea tiene origen bacteriano y su único hospedador es el ser humano. Se transmite frecuentemente por contacto sexual y durante el periodo perinatal. Es una enfermedad que atañe a ambos sexos y su periodo de incubación tiene un rango de 1 a 10 días ⁸. La gonorrea afectará principalmente al tracto genital, pero también se puede encontrar en el recto de pacientes con proctitis gonocócica; en las secreciones oculares en el caso de conjuntivitis gonocócica, especialmente importante en recién nacidos; en la orofaringe de pacientes con faringitis gonocócica y por último en casos donde haya habido una septicemia se podría presentar la aparición de ampollas en la piel ⁷.

El cuadro clínico por la infección de *N. gonorrhoeae* en hombres se caracteriza por producir uretritis aguda junto con disuria y la aparición de exudado uretral. Muchos varones muestran síntomas agudos. En general en estado prodrómico, los hombres no presentan síntomas, más adelante, empieza a aparecer el exudado uretral cuya consistencia nos puede indicar el tiempo que lleva con la infección. Algunos hombres pueden ser completamente asintomáticos, pero no en un alto porcentaje. Si la infección no se trata, puede ir ascendiendo, causando epididimitis gonocócica, epididimoorquitis, prostatitis, abscesos periuretrales y estenosis de la uretra, aunque estas manifestaciones no son habituales en la práctica clínica ⁶.

Con respecto a las manifestaciones en mujeres, la infección primaria aparece en el endocérvix, junto con una infección uretral en la mayoría de los casos. Las pacientes pueden mostrar algunos síntomas típicos, como son el exudado cervicovaginal, la disuria, presencia de hemorragias anormales o intermenstruales y dolor abdominal o a nivel de la pelvis; este último síntoma puede denotar la presencia de una enfermedad del tracto genital superior. Lo más frecuente es que las mujeres con esta infección sean asintomáticas. Solo entre un 10 y un 20% de los casos se ven síntomas evidentes de esta enfermedad, el resto suele presentar síntomas confundibles con una cistitis o una infección vaginal ⁶.

En caso que la infección ascienda, puede dar lugar a una salpingitis, que puede ocasionar fibrosis a nivel de las trompas de falopio y, por ende, la aparición de embarazos ectópicos o incluso la esterilidad ⁶.

Las mujeres, al igual que los hombres, pueden adquirir infecciones faríngeas o rectales por realizar prácticas sexuales orales o anogenitales. Además, en muy poco porcentaje, los gonococos pueden pasar al torrente sanguíneo causando una infección gonocócica diseminada, caracterizada por algunos síntomas, como fiebre; la aparición de lesiones cutáneas hemorrágicas; alteración a nivel de las articulaciones; perihepatitis; endocarditis; pericarditis y en muy pocas ocasiones afecciones respiratorias ⁶.

Algunos factores que aumentan la probabilidad de padecer esta enfermedad son:

- La vida sexual muy activa con muchas parejas sexuales.
- No utilizar protección contra enfermedades de transmisión sexual.
- El rango de edad: tiene una mayor prevalencia entre las personas de 19 a 25 años, seguido de las personas de 14 a 18 años y después de 25 a 30 años.
- Practicar sexo anal u oral.
- Tener contacto con las secreciones infectadas.
- La menstruación también es un factor de diseminación ⁸.

3.2.3 Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad

Una vez tomadas las muestras del exudado genital del paciente, se procede a la identificación del microorganismo causante. Algunos medios de cultivo utilizados para *N. gonorrhoeae* son el Thayer-Martin, Thayer-Lewis y el medio GC-lect, que se van a encontrar reforzados con algunos antibióticos que impiden el crecimiento de otros microorganismos y los hacen más selectivos. Estos medios son utilizados para muestras no estériles, como son las muestras de uretra, cérvix, vagina, recto y faringe; mientras que si obtenemos la muestra de una zona estéril, el cultivo se realizará en un medio de agar-GC chocolate^{6,9}.

El cultivo se mantendrá en un ambiente aerobio con una temperatura de incubación de 35 a 36,5 °C en una atmósfera húmeda enriquecida con CO₂. A partir de las 48 horas empezarán a aparecer las colonias. Estas se caracterizarán por ser mucoides, opacas u transparentes, convexas y elevadas con un diámetro de 1 a 5mm³. (**Figura 2**).



Figura 2: colonias de *Neisseria gonorrhoeae* en una placa Thayer-Martin

Fuente: Bacteria in Photos
<http://www.bacteriainphotos.com/bacteria%20quiz12.htm>

La primera prueba a realizar es una tinción de Gram, en la cual se verifica que se trata de un diplococo gram-negativo. Después se procede a realizar la prueba de la oxidasa, que si da positivo, indica sospecha de *N. gonorrhoeae*. Para su confirmación, se realizaran una batería de pruebas suplementarias que consistirán en las pruebas de:

- Superóxido/catalasa: resultado positivo
- Resistencia al colistina: positiva (resistente)
- Reducción de nitrato: negativa
- Producción de polisacárido: negativa
- Producción de ácido: solo a partir de glucosa
- Substrato-enzima: hidroxiprolil- aminopeptidasa positivo

Una vez realizadas todas estas pruebas para la identificación, se pueden hacer pruebas de susceptibilidad a diferentes antibióticos, en un agar GC para poder determinar cual sería el mejor tratamiento primario para esa infección ⁹.

El tratamiento de *N. gonorrhoeae* ha ido cambiando a lo largo del tiempo debido a la aparición de resistencias. Actualmente, el tratamiento de elección según las guías terapéuticas de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de 2010 se basan en cefixima de 400mg vía oral en dosis única, o ceftriaxona de 250mg intramuscular en dosis única, o cefalosporina inyectada en dosis única ¹⁰. Debido a que en muchas ocasiones suelen haber coinfecciones con *Chlamydia trachomatis*, se puede hacer una terapia dual, donde se puede añadir 1mg de azitromicina vía oral o 100mg de doxiciclina 2 veces al día durante 7 días ^{6,7,8,10}.

3.2.4 Prevención de la enfermedad

La gonorrea es una enfermedad muy sencilla de prevenir, ya que simplemente manteniendo prácticas sexuales seguras se reduce bastante la probabilidad de infección ^{6,11}.

La medida profiláctica más común es el uso de preservativo, de lo cual se han realizado muchas campañas, que se intensificaron durante el auge del SIDA, para intentar reducir la prevalencia de la gonorrea y otras enfermedades de transmisión sexual ⁷.

También se pueden utilizar medidas quimioprofilácticas, pero estas no son muy eficaces a la hora de proteger, porque han ido surgiendo resistencias a las mismas. En la actualidad, también se ha recomendado el uso de geles tópicos con capacidad espermicida y bactericida, para los cuales se haya demostrado su eficacia en la protección contra *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, aunque su uso es controvertido, debido a que han provocado la ruptura de preservativos y en algunos casos irritación local de la zona ^{6,7}.

La falta de conocimientos de la población y de capacitación de los profesionales sanitarios, así como el estigma de las enfermedades de transmisión sexual, han causado numerosos obstáculos a la hora de tratarlas. Por esta razón, se debe hacer programas de educación para aumentar el conocimiento sobre las enfermedades de transmisión sexual, de manera que los ciudadanos acudan a los centros de salud para ser tratados lo antes posible ¹¹.

La falta de pruebas diagnósticas para la gonorrea, rápidas y asequibles, en los sitios de consulta y su falta de síntomas, en muchas ocasiones, aumentan la diseminación de la

enfermedad, ya que habrá portadores subclínicos que no serán ni diagnosticados ni tratados. Por otro lado, cuando se presentan síntomas poco específicos, los médicos pueden presuponer que se trata de gonorrea y prescribir antibióticos erróneamente. Este uso inapropiado puede fomentar la aparición de nuevas resistencias, tanto para la gonorrea, como para otras enfermedades de transmisión sexual ^{6,11}.

Ha habido varios intentos para desarrollar una vacuna contra el gonococo, pero sin ningún éxito. Su interés se ha ido reduciendo desde principios de los 90, ya que la prevalencia de la enfermedad disminuyó en los países occidentales ⁷. Lastimosamente, la incidencia de esta enfermedad ha ido creciendo en los últimos años, razón por la cual el estudio de la misma debe ser alentado.

Actualmente, la vacuna se encuentra en estado de experimentación. Esta se ha intentado formular con el *pilus* gonocócico purificado, pero no ha sido totalmente efectiva a causa de la variabilidad antigénica entre las cepas del gonococo ^{6,7}.

Algunos estudios reportan una disminución de casos de gonorrea al utilizar la vacuna del meningococo B, debido a la producción de anticuerpos anti-gonococicos, que radica en la similitud entre ambas bacterias ¹².

4 Objetivo

Neisseria gonorrhoeae es considerada por la OMS un patógeno prioritario resistente a antibióticos, lo que puede causar problemas a la población debido a la falta de un tratamiento completamente eficaz ¹³. Por este motivo, el objetivo del trabajo es estudiar la evolución de las resistencias antibióticas frente al gonococo en la última década, e intentar reflejar la problemática actual en Europa y en España a consecuencia de la gonorrea.

5 Metodología

Para la realización de este trabajo bibliográfico se consultaron libros científicos y webs institucionales, como la de la OMS, además de artículos y revistas online. Los términos clave más buscados fueron: resistencias bacterianas, *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrea, resistencias de *Neisseria gonorrhoeae*, epidemiología y enfermedades de transmisión sexual. Estas búsquedas se hicieron tanto en inglés como en español. El presente estudio está basado en búsqueda extensiva de información sobre la aparición de resistencias al tratamiento de *N. gonorrhoeae*. En primera instancia, se procedió a consultar el material del catálogo de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid, y, en segundo lugar, se revisaron diferentes plataformas, como SciELO, Pubmed y Medlineplus. La información se ha complementado con la disponible en portales como CIMA y en Vademecum, seleccionando así la de mayor interés para poder ejecutar este trabajo.

6 Resultados y discusión

6.1 Evolución del tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*

La continua aparición de resistencias de *N. gonorrhoeae*, a lo largo del tiempo, ha causado múltiples cambios en su tratamiento. Las sulfonamidas, desarrolladas en 1930, fueron el primer frente de actuación contra esta enfermedad. Su duración fue muy breve, ya que, en solo una década, emergió su resistencia bacteriana hacia estos compuestos¹⁴.

En los años 40 aparecieron las penicilinas y las tetraciclinas, que se empezaron a utilizar masivamente para múltiples afecciones, incluyendo la gonorrea. Las penicilinas fueron un pilar fundamental en el tratamiento contra el gonococo, hasta 1976, cuando se detectaron cepas resistentes debido a la producción de β -lactamasas. A finales de la década de 1980, las penicilinas y derivados eran ineficaces como tratamiento, ya que para esta época las resistencias del gonococo, debidas a las β -lactamasas (*N. gonorrhoeae* productoras de penicilinas; NGPP), alcanzaban el 45% de los aislamientos^{6,14}. Después de desechar las penicilinas como primera elección, se observó un descenso de las NGPP. Sin embargo, empezaron a aparecer otros tipos de resistencias contra la penicilina¹⁵.

Por otro lado, casi simultáneamente, las tetraciclinas dejaron de ser utilizadas a causa de la aparición de una resistencia plasmídica, debida a la adquisición del plásmido tet-M, descubierto en 1985, cuyas cepas recibieron el nombre de TRNG (*Neisseria gonorrhoeae* resistentes a tetraciclinas). Las tetraciclinas habían sido muy importantes, ya que, además de ser una alternativa económica, eran muy útiles para el tratamiento de la gonorrea con clamidia asociada¹⁴.

Durante este periodo también se utilizó la espectinomicina, un antibiótico aminoglucósido útil sobre todo frente a gonococos resistentes a otras drogas, y en pacientes con alergias a otros antibióticos. Hasta entonces fue muy útil, pero en 2002, en la India, se registró el primer caso de resistencia a espectinomicina^{6,14}.

Afortunadamente, a principios de los 80 nacen las fluoroquinolonas, cuyo bajo coste y buen resultado terapéutico las impulsaron como tratamiento de primera elección en gonorrea no complicada a nivel mundial¹⁵. El tratamiento con fluoroquinolonas fue un éxito hasta la manifestación de una resistencia en Asia, que se expandió por el resto del mundo y empezó a causar fallos en el tratamiento a principio de los 90^{14,15}.

En 1989 aumentaron considerablemente las resistencias a penicilina, tetraciclina y espectomicina en los aislamientos, lo que hizo que el Center for Diseases Control (CDC) norteamericano recomendase remplazar el tratamiento contra la enfermedad gonocócica, colocando antibióticos de amplio espectro como primera elección. Las fluoroquinolonas empleadas fueron de segunda generación, como el ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino, entre otros. Estos poseían ciertas ventajas, entre ellas, ser económicos, su buena absorción y distribución y su alta tolerabilidad. Todas estas características los convertían en antibióticos ideales y, por tanto, eran usados como alternativa a las cefalosporinas.

A mediados de los 90 comenzaron a aparecer resistencias, disminuyendo la eficacia de las fluoroquinolonas. Estas cepas se denominaron resistentes a quinolonas (QRNG) y en su mayoría presentaban resistencias cromosómicas. En los 2000 su uso fue discontinuado en algunos países, pero no fue hasta 2004 que la CDC recomendó dejar de usar ese tratamiento contra la enfermedad gonocócica ^{14,15}.

Actualmente, las cefalosporinas de tercera generación mantienen su efecto, aunque, según estudios del GASP (*Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme*), en 2014 ya se mostró una disminución a la susceptibilidad del tratamiento, con mayor proporción en el caso de la cefixima con respecto a la ceftriaxona intramuscular. Además, actualmente también son utilizados macrólidos, como la azitromicina, frente a la cual también según la GASP en 2009 y en 2014 respectivamente se han aislado también cepas resistentes ¹⁶.

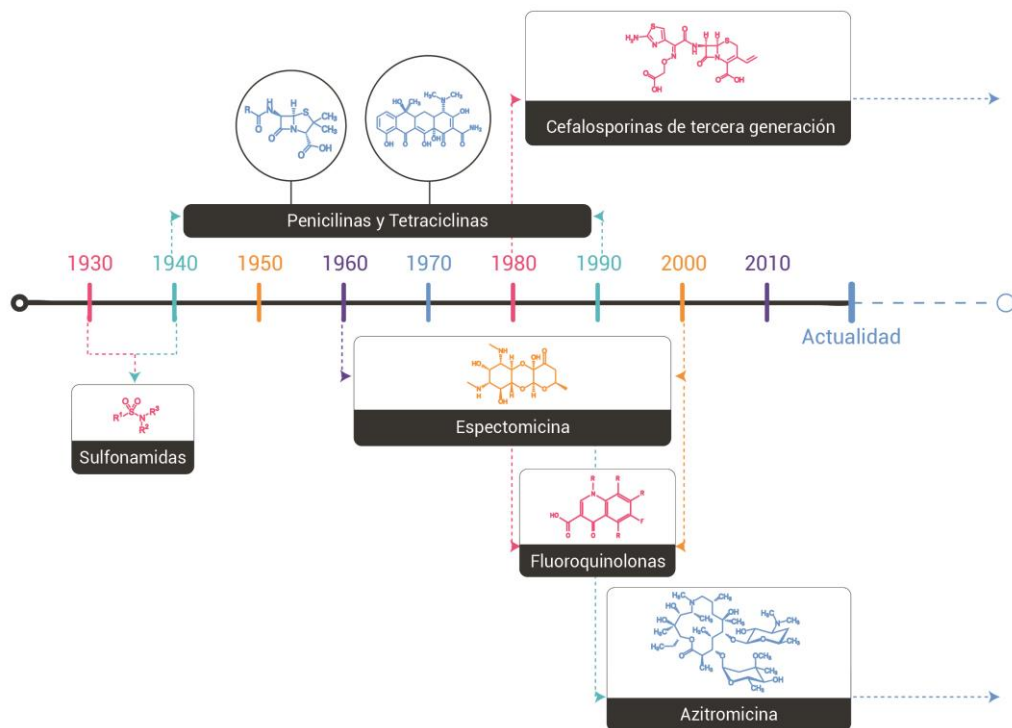
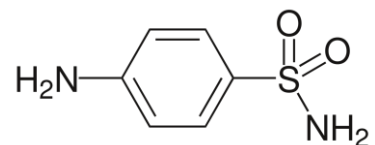


Figura 3: Línea temporal de la utilización de los diferentes antibióticos para el tratamiento contra *Neisseria gonorrhoeae*

6.2 Mecanismos de resistencias a antibióticos de *Neisseria gonorrhoeae*

6.2.1 Sulfonamidas

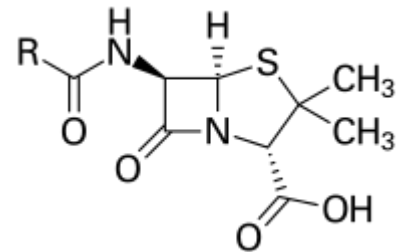
Las sulfonamidas fueron el primer frente de acción ante a la infección por gonorrea. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de ácido fólico, causando un efecto bacteriostático. Actúan específicamente mediante la inhibición competitiva del ácido para-aminobenzoico (PABA) sobre la enzima dihidropteroato sintetasa. La más utilizada fue el sulfametoxazol, que más adelante se comenzó a usar en terapia dual junto al trimetopim, otro bacteriostático, que inhibe



reversiblemente la dihidrofolato reductasa. De esta manera, hay una inhibición consecutiva en la ruta metabólica del ácido fólico, y los resultados obtenidos en el tratamiento son más productivos. El empleo exclusivo del trimetoprim no es útil contra *N. gonorrhoeae*^{17,18}. La resistencia por parte del gonococo viene dada por dos vías, por un lado, la reducción de la producción de PABA y, por otro, debido a las mutaciones en el **gen folP**, que codifica a la enzima dihidropteroato sintetasa, provocando una menor afinidad por el antibiótico¹⁸.

6.2.2 Penicilinas

Las penicilinas son fármacos del tipo β -lactámicos, al igual que las cefalosporinas y las carbapenemas. Estos se caracterizan por actuar sobre la pared celular bacteriana, la cual tiene varias funciones importantes, entre ellas, el proteger a las bacterias del entorno cambiante en el que se encuentran⁴.



Las bacterias gramnegativas, como *N. gonorrhoeae*, se caracterizan por tener una pared celular con una capa interna de peptidoglucano, bajo una bicapa lipídica externa, donde se anclan lipopolisacáridos⁴.

El polímero de peptidoglucano forma enlaces cruzados con sus cadenas peptídicas cortas, lo que permite ganar estabilidad. Estos enlaces los llevan a cabo transpeptidasas y carboxipeptidasas, enzimas que se encuentran ancladas a la membrana citoplasmática sobre las cuales actúan los β -lactámicos. A estas enzimas se les conoce con PBP (*Penicillin binding proteins*). El lugar de acción del antibiótico es un residuo de serina, donde actúa mediante la formación de un enlace covalente irreversible. Toda la actividad radica en el anillo β -lactámico⁴.

Las resistencias a la penicilina pueden ser de dos tipos: cromosómicas o plasmídicas.

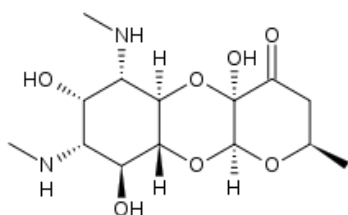
Las **resistencias cromosómicas** pueden deberse a tres mecanismos diferentes:

- Por un lado, la modificación del **gen penA**, que codifica a la PBP2 y provoca una alteración en la diana, disminuyendo la afinidad hacia la penicilina. También se han descrito mutaciones en el **gen ponA** que codifica a la PBP1, dando un nivel intermedio de resistencia. Si además de esta mutación ocurre simultáneamente una mutación en el **gen penC**, se logra un nivel alto de resistencia a la penicilina¹⁸.
- Por otro lado, existe la mutación del **gen mtrR**, que codifica a una unidad transcripcional conformada por tres genes y un regulador, que conforman la proteína mtrCDE, la cual es una bomba de expulsión de *N. gonorrhoeae* y su mutación provoca una sobreexpresión de la misma y, por ende, un aumento de la expulsión de estos antibióticos y una disminución de su efecto¹⁸.

- Por último, una mutación del **gen pen B**, que produce una modificación en la permeabilidad de las porinas de la membrana externa disminuyendo considerablemente el paso de antibióticos hidrofílicos a través de la misma, como son las penicilinas y las tetraciclinas. Esta mutación solo surte efecto si es conjunta con la mutación en el gen *mtrR*¹⁸.

La **resistencia plasmídica** se debe al **gen extracromosómico blas_{TEM-1}** que codifica a la β-lactamasa TEM-1, la cual hidroliza el anillo β-lactámico inactivando así al antibiótico. Una característica interesante de este tipo de resistencias es que se pueden transferir por conjugación desde *N. gonorrhoeae* a otras especies, como es *N. meningitidis*¹⁸.

6.2.3 Espectomicina

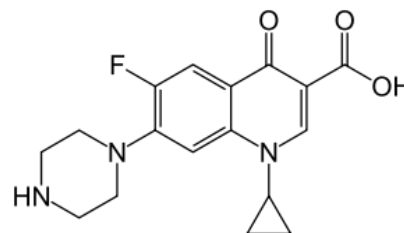


Es un antibiótico de tipo aminoglucósido, bacteriostático, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis proteica bacteriana mediante la interacción con la subunidad 30S ribosomal¹⁹, perturbando así el orden del ARN mensajero, provocando en definitiva una lectura incorrecta del código genético mediado por el ARN de transferencia²⁰.

La aparición de su resistencia puede ser causada por una mutación en los **genes ARNr 16S** o debido a una alteración en la proteína ribosomal **S5**, cuya modificación desestabiliza la unión del fármaco y el ARNr 16S. A estas cepas resistentes se las conoce como Spec^R y en estas también se ha observado un incremento en la expresión de factores de elongación, como son EF-Tu y Ts y en proteínas ribosomales como L7/L12, que podrían actuar compensando la síntesis proteica inhibida por el antibiótico¹⁸.

6.2.4 Fluoroquinolonas

El objetivo de las quinolonas es interferir en la síntesis del ADN, provocando la muerte bacteriana debido a la fragmentación cromosómica. Estas penetrarán a través de porinas que se encuentran en la pared celular, inhibiendo la replicación bacteriana al unirse a dos enzimas diferentes, por un lado, la ADN girasa, la cual está conformada por sus dos subunidades GyrA Y GyrB, codificadas por los **genes gyrA y gyrB** y, por otro lado, la topoisomerasa IV, conformada por dos subunidades ParC y ParE, codificadas por los **genes parC y parE**. Estas dos enzimas son necesarias para realizar el superenrollamiento del ADN^{18,21}.



El principal mecanismo de resistencia ocurre cuando surgen mutaciones en **gyrA y parC**. Una única mutación en **gyrA** causa un ligero aumento de la CMI, mientras que el conjunto de ambas la aumenta considerablemente. Por otro lado, las mutaciones simultáneas de **gyrB y parE**, no parecen tener relevancia a la hora de la aparición de resistencias a las quinolonas¹⁸.

Además de estas alteraciones, existen modificaciones a nivel de la porina encargada de facilitar la penetración del fármaco, conocida como PorB1, la cual puede sufrir ciertas

transformaciones debido a una mutación en el **gen *porB1***. Esta resistencia a la captación de las quinolonas no es por sí sola la causa de la aparición de una resistencia clínica ¹⁸.

Por último, también puede haber mutaciones a nivel de las bombas encargadas de la expulsión del fármaco, como son el sistema NorM y el sistema FarAB, pero su importancia en la producción de resistencias es casi nula ¹⁸.

El ciprofloxacino era la quinolona que más se usaba para el tratamiento, y aún hoy en día se utiliza ocasionalmente. Según estudios de la GASP realizados entre 2011 y 2013 en diversos países, se ha observado una resistencia global del ciprofloxacino, sobre todo en la región del sudeste asiático y en la zona del Pacífico occidental, llegando a reportar incluso más del 90% de resistencias en los aislamientos. En la zona europea, americana y africana también hay altos niveles de resistencia, pero significativamente más bajos con respecto a los de Asia ¹⁶.

6.2.5 Cefalosporinas de 3º generación

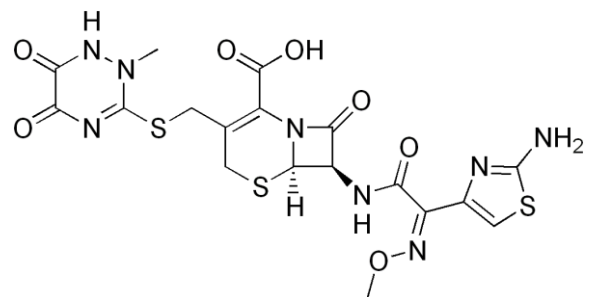
Al igual que las penicilinas, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular.

Las resistencias a estas son muy similares a las de la penicilina, por un lado, se pueden ver alteraciones en la proteína diana, la PBP2, pero en este caso, los estudios de la estructura del **gen *penA*** mostraron que presentaba una estructura de tipo mosaico, razón que dio nombre a la mutación: mosaicismo en PBP2.

Las alteraciones en ***penA*** confieren resistencia tanto a cefalosporinas como a penicilinas. La adquisición de estas mutaciones por parte de *N. gonorrhoeae* viene dada por mecanismos de transformación y recombinación con fragmentos de este gen de *Neisseria sp* de la microbiota orofaríngea ¹⁸.

En 2006 se realizó un aislamiento de una cepa de gonococo con sensibilidad reducida a ceftriaxona, que poseía una gran variedad de mutaciones en genes como: ***ponA***, ***penB***, ***parC***, ***gyrA*** y ***mtrR***. Estas otorgaban un fenotipo multirresistente.

La primera cepa con alto nivel de resistencias a ceftriaxona se aisló en japon en 2009. Más adelante, en 2012, se detectó también en España y Francia ¹⁸.



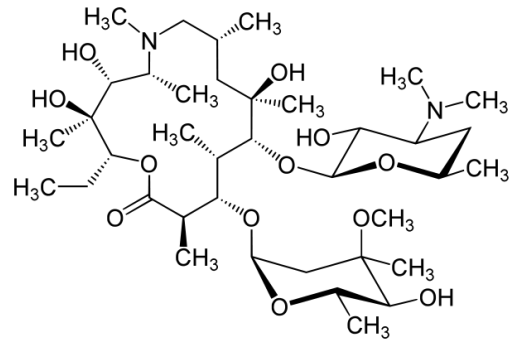
Para la cefixima también aparecieron mutaciones específicas, en un principio se pensaba que se debían a tres mutaciones en el **gen *penA*** que modificarían tres aminoácidos de la PBP2, pero tras diversos estudios se comprobó que estas por sí solas no afectan significativamente a la CMI y que, por tanto, se necesitan otras mutaciones para causar su aumento ¹⁸.

6.2.6 Macrólidos

Son un grupo de antibióticos a los cuales se les ha encontrado resistencias en diversos países, inclusive en España, cuyo mecanismo de acción se basa en la unión con el ribosoma,

provocando así la inhibición de la síntesis proteica. Estos presentan tres tipos de mecanismos de resistencia ^{4,18}:

- Por un lado, la alteración de la diana del fármaco, el ARNr 23S, debido a la aparición de mutaciones específicas. Estas producen resistencias tanto para azitromicina como para eritromicina, y el nivel de resistencia que pueda llegar a alcanzar dependerá del número de alelos que se vean afectados por la mutación ¹⁸.
- Por otro lado, podrán presentar alteraciones asociadas a metilasas, las cuales están codificadas por los genes *ermF* o *ermB*. En el caso de que esta sea la única mutación presente, conferirá un alto nivel de resistencia a la eritromicina y un bajo nivel de resistencia a la azitromicina ¹⁸.
- Por último, la sobreexpresión de las bombas de expulsión, que favorecerán la expulsión activa del fármaco. Un ejemplo, sería la alteración del gen *mtrR* que codifica el MtrR, un represor de la bomba MtrCDE que, como ya se ha dicho anteriormente, se trata de una bomba de expulsión que una vez alterada provoca resistencias tanto a penicilinas como a tetraciclinas, además de a la eritromicina. También se pueden ver afectados otros tipos de bombas de expulsión, como la MacAB la cual está codificada por el gen *mef* ¹⁸.



6.3 Epidemiología de la gonorrea en Europa

Actualmente, es un hecho, que la incidencia de casos de enfermedades de transmisión sexual (ETS) esta en aumento. Por esa razón es interesante ver como ha variado el ratio de notificaciones (el número de casos de una enfermedad por cada 100.000 personas) de diferentes ETS, incluyendo la gonorrea, a lo largo de los años. A partir de los resultados obtenidos se intentarán extraer conclusiones. Para ello, se han buscado datos de 4 enfermedades de transmisión sexual bastante comunes y conocidas, como son, la sífilis, la clamidia, la gonorrea y el VIH. Para la obtención de estos datos se utilizó la base de datos de el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

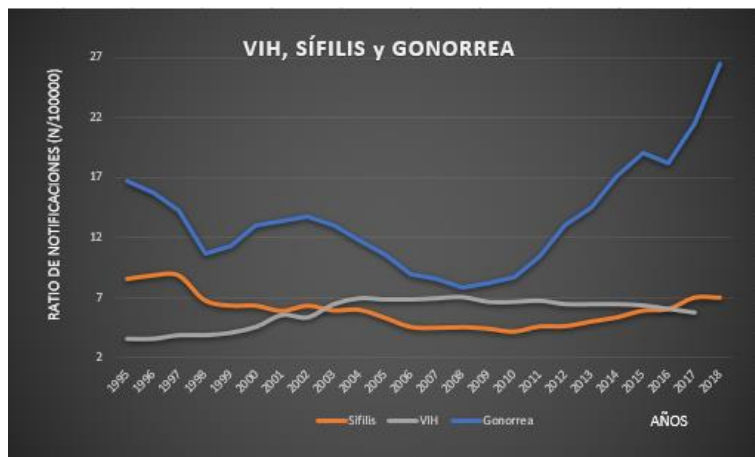


Figura 4: representación gráfica del ratio de notificaciones a lo largo de los años, en sífilis, VIH y gonorrea.

Fuente: ECDC²²

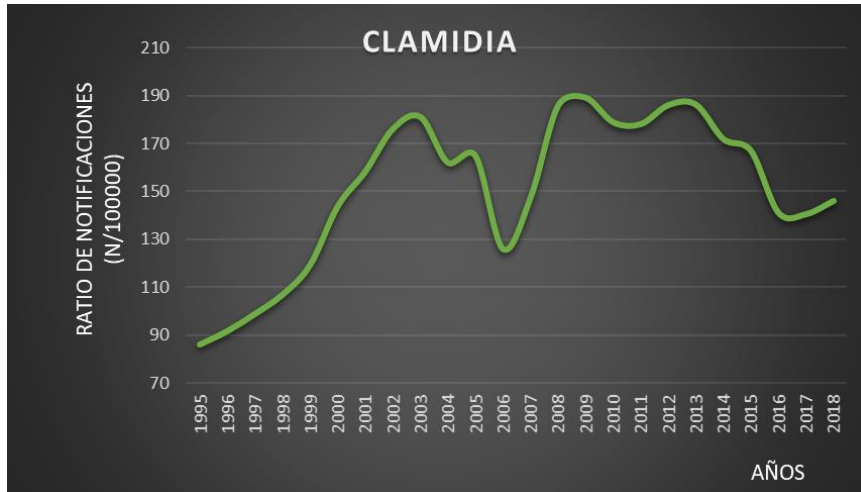


Figura 5: representación gráfica del ratio de notificaciones de clamidia a o largo de los años.

Fuente: ECDC²²

De las gráficas se deduce que entre 2006 y 2011 empieza a haber un incremento general en los casos de las enfermedades de transmisión sexual representadas. La primera ETS en aumentar su incidencia, fue la clamidia, la cual en 2006 empieza a presentar un repunte. Por otro lado, la gonorrea se acrecenta a partir de 2008, pero no es hasta 2011 donde este crecimiento se ve realmente intensificado.

La gonorrea y la clamidia son las que tienen un incremento en el número de casos mayor, con respecto a las otras dos enfermedades representadas, y esto se podría deber a que frecuentemente se presentan en forma conjunta. Por otra parte, el VIH ha sufrido un aumento en comparación con los años 90, pero actualmente se encuentra más o menos estabilizado. También es interesante el aumento de los casos de sífilis, que si bien para 2010 había sufrido una disminución considerable, en 2018 podemos observar casi el doble de casos a nivel europeo.

Según la Academia Española de Dermatología y Venereología esto se puede deber, por un lado, a la pérdida del miedo hacia estas enfermedades como, por ejemplo, el VIH, ya que hoy en día existen medios terapéuticos adecuados para poder disfrutar de una larga vida conviviendo con ella. Por otro lado, también puede ser consecuencia del escaso conocimiento por parte de la población acerca de las mismas, además del incremento del número de parejas sexuales y la no utilización del preservativo ²³.

Según la OMS más de 1 millón de personas al día de entre 15 y 49 años se contagian por una enfermedad de transmisión sexual (ETS) curable, lo que arroja un total de 376 millones de casos anuales de enfermedades como: candidiasis, gonorrea, tricomoniasis y sífilis ²⁴.

Por esta razón es conveniente la implementación de campañas que ayuden a concienciar a la población, además de masificar los servicios de detección, prevención y tratamiento de estas enfermedades. Los tres factores son fundamentales para reducir la cantidad de casos de ETS en el mundo.

Por otra parte, también se debería animar a las personas con vida sexual activa a que se hicieran pruebas periódicamente. La OMS recomienda realizar, de forma sistemática, el

cribado de la sífilis y la infección por el VIH a embarazadas, ya que estas enfermedades pueden afectar gravemente al neonato, y de acuerdo con las estimaciones, la sífilis causó 200.000 de muertes fetales y muertes neonatales en 2016, una cifra que hace que esta enfermedad sea una de las principales causas de defunciones de recién nacidos a nivel mundial ²⁴.

Todas las ETS bacterianas se pueden tratar y curar con medicamentos disponibles de forma generalizada. Sin embargo, el aumento de las resistencias bacterianas a los tratamientos contra la gonorrea, además de en otras ETS, representan una amenaza creciente para la salud mundial y, podrían llegar a causar la imposibilidad de tratarlas.

Debido a este hito, se considera importante la realización de una evaluación sobre la aparición de resistencias a los diferentes fármacos usados para el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*.

Para ello se procederá a comparar las resistencias encontradas en 2009 frente a las de 2018

EUROPA				
	Resistencias en % de aislamientos		Total de personas testadas	
	2018	2009	2018	2009
Azitromicina	7,6	13,2	3299	1340
Ciprofloxacino	47,7	63,5	3297	1340
Cefixima	1,4	5,1	3295	1338
Ceftriaxona	0,1	0	3299	1340

Tabla 1: Tabla de porcentaje de resistencias y total de personas testadas en Europa, para los fármacos utilizados para el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*.

Fuente: ECDC²²

ESPAÑA				
	Resistencias en % de aislamientos		Total de personas testadas	
	2018	2009	2018	2009
Azitromicina	12,7	5,8	189	84
Ciprofloxacino	50,8	66	189	84
Cefixima	4,8	0	189	84
Ceftriaxona	1,1	0	189	84

Tabla 2: Tabla de porcentaje de resistencias y total de personas testadas en España, para los fármacos utilizados para el tratamiento de *Neisseria gonorrhoeae*.

Fuente: ECDC²²

En las **tablas 1 y 2**, una sobre España y otra sobre Europa, podemos observar respectivamente el porcentaje de resistencias encontradas en los aislamientos y total de personas testadas de dos años diferentes, el 2009, el primer año donde se recopila información sobre este tema en el ECDC, y el 2018, el último año con datos.

Como se puede ver en las tablas anteriores, tanto a nivel europeo como a nivel español, el ciprofloxacino ha disminuido su porcentaje de aislamientos resistentes entre el 2009 y el 2018. Esto puede deberse a que en 2004 la CDC recomendó cesar el tratamiento con este fármaco y, por ende, decayó su utilización, reduciendo así la cantidad de resistencias al mismo.

El tratamiento actual de la gonorrea se basa en la utilización de la cefixima y ceftriaxona como primera opción. En la **tabla 2** se refleja el aumento de las resistencias en España desde 2009 hasta 2018, lo que concuerda con el uso de estos antibióticos como primera elección. Por lo contrario, en la **tabla 1**, la cual muestra los datos a nivel europeo, se aprecia que para la cefixima ha disminuido el porcentaje de aislamientos resistentes entre 2009 y 2018. Para ahondar en el análisis, se presenta la gráfica de la **figura 6**, en la que se puede observar, en color naranja, el porcentaje de resistencias a cefixima en España, y en azul a nivel europeo. Para el año 2009, en ambos casos, hay un aumento de las resistencias al antibiótico, que puede deberse al auge en su utilización, pero a partir de 2013 disminuyen las resistencias en ambos casos, lo que puede deberse a la racionalización del uso de este antibiótico. La disminución se mantiene a nivel europeo a partir de 2014, pero en el estado español aumenta nuevamente el porcentaje de resistencias a partir de este año.

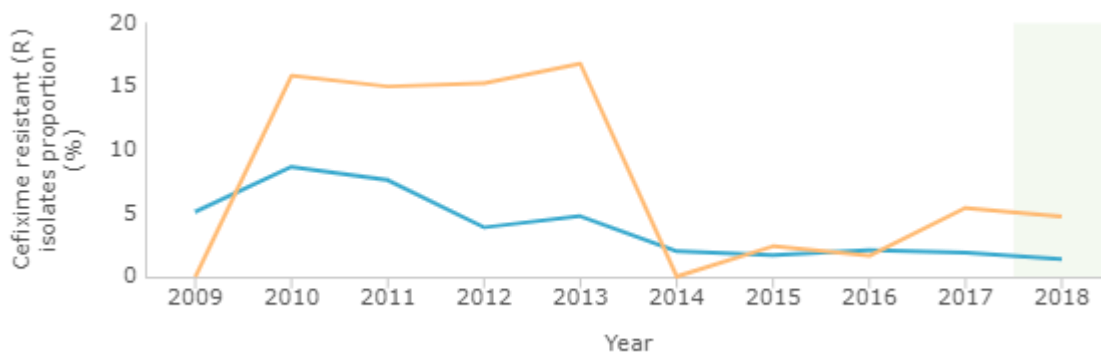


Figura 6: Gráfica de la evolución de las resistencias de cefixima. En naranja se representa España y en azul Europa.
Fuente: ECDC²⁵

Las causas pueden ser varias, como se ha dicho anteriormente. Puede deberse a que se trata de un fármaco de primera línea, pero también puede estar ligado al aumento de resistencias de la azitromicina en España entre 2009 y 2018, reflejado en la **tabla 2**. Esta condición podría dar lugar a un mayor uso de la cefixima y, por ende, a un desarrollo mayor de resistencias. Para poder entender mejor este planteamiento, nos podemos fijar en la **figura 7**, la cual es una representación gráfica de la tendencia de las resistencias frente a la azitromicina a lo largo de los años. El color naranja, se ve la evolución de las mismas en España. En el año 2014 observamos que el porcentaje de resistencias a la azitromicina, si bien no aumenta, es mayor al de la cefixima el mismo año, y por tanto, el aumento de resistencias a la cefixima en España puede estar relacionado. A partir de 2015 las resistencias a la azitromicina empiezan a crecer, llegando a su auge en 2017, donde se ve un incremento exponencial. Por lo contrario, en Europa la azitromicina ha sufrido una disminución de sus resistencias entre 2009 y 2018, lo que concuerda con que la cefixima, por norma general, haya presentado dicha disminución en su porcentaje de resistencias.

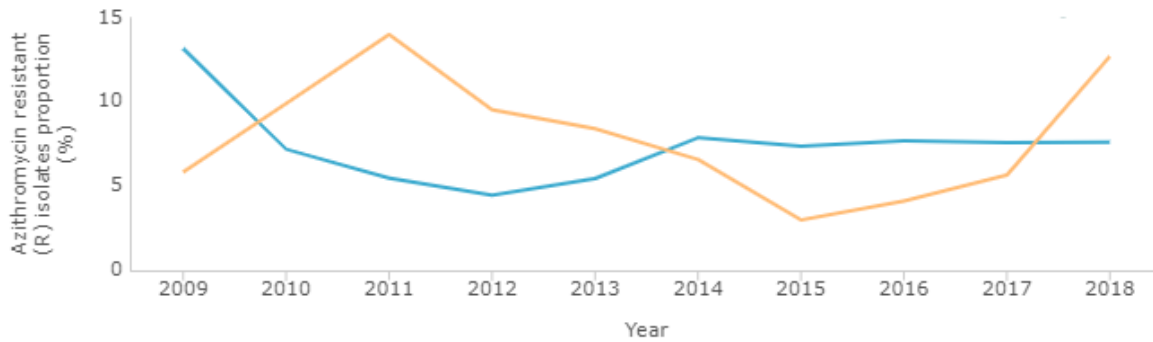


Figura 7: Gráfica de la evolución de las resistencias de la azitromicina. En naranja se representa España y en azul Europa.
Fuente: ECDC²⁵

7 Conclusión

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública real, al que hay que darle la importancia que le corresponde, ya que, si no se toman las medidas de rigor, muchas infecciones que actualmente se conocen como comunes pueden terminar siendo mortales. Por este motivo, se debería concienciar a la población y a los sanitarios sobre el uso racional de antibióticos, y animar a la industria farmacéutica a realizar una búsqueda exhaustiva de nuevos antibióticos, para intentar solventar esta situación.

La gonorrea, por otro lado, es una enfermedad de transmisión sexual de origen bacteriano que afecta a millones de personas en el mundo, la cual, antiguamente se trataba con suma facilidad, pero, hoy en día, debido a la aparición de resistencias y a la estigmatización, su tratamiento se ha visto dificultado.

Tras la realización de este trabajo, se han podido extraer las siguientes conclusiones:

- ✓ *N. gonorrhoeae* presenta múltiples mecanismos de resistencia frente a los antibióticos utilizados en su tratamiento, lo que puede conllevar a un aumento en sus complicaciones, incluso mayor al que hay hoy en día, lo que se traduciría en una pérdida del control del tratamiento de la gonorrea en el futuro.
- ✓ La incidencia de la gonorrea en Europa ha aumentado en la última década, por lo que es absolutamente necesario normalizar este tipo de situaciones, para que, a la mínima sospecha por parte del paciente sobre su padecimiento, se dirija a los servicios sanitarios, evitando así su mayor propagación.
- ✓ Es crucial el cumplimiento de la posología en los tratamientos antibióticos, para aumentar su eficacia, además de disminuir la probabilidad de aparición de resistencias.

8 Bibliografía

1. Sköld, O. (2011). Antibiotics and antibiotic resistance. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com>
2. OMS | Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos. (n.d). Organización Mundial de la Salud. Disponible desde https://www.who.int/foodsafety/publications/cia_guidelines/es/
3. Forum, O. M. T., Board, O. G. H., & Institute, O. M. (2011). Antibiotic resistance : Implications for global health and novel intervention strategies: workshop summary. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com>
4. Struthers, K. (2018). Microbiología clínica. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com>
5. Daza Pérez, R.M. (1998). Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Recuperado de: <https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
6. Casanova, R. G., Ortiz, I. F. J., & Reyna, F. J. (2004). Infecciones de transmisión sexual. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com>
7. Fratamico, P. M., Smith, J. L., & Brogden, K. A. (Eds.). (2009). Sequelae and long-term consequences of infectious diseases. Recuperado de <https://ebookcentral.proquest.com>
8. Herrera, F. F. (2016). Historia natural de 78 enfermedades: Manual gráfico. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com>
9. Perilla, M., MPH, Ajello, G., MS, Bopp, C., Elliott, J., PhD, Facklam, R., Knapp, J., Popovic, T., Wells, J., Dowell, S. (2004). Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. Recuperado de: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16330s/s16330s.pdf>
10. Martínez Borrel, J. M., Franco Díaz, A., Puente Herrera, A., Bursón Sánchez, L., Sanmarín Sánchez, E. Guía de buena práctica clínica en infecciones de transmisión sexual. Recuperado de: https://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc_infecciones_transmision_sexual.pdf
11. OMS | El aumento de la gonorrea resistente a los antibióticos hace necesarios nuevos fármacos. . (n.d). Organización Mundial de la Salud. Disponible desde: <https://www.who.int/es/news-room/detail/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed>
12. Semchenko, E., Tan, A., Borrow, R., Seib, K. The Serogroup B Meningococcal Vaccine Bexsero Elicits Antibodies to Neisseria gonorrhoeae, Clinical Infectious Diseases, Volume 69, Issue 7, 1 October 2019, Pages 1101–1111. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1061>
13. OMS | La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (n.d). Organización Mundial de la Salud. Disponible desde <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
14. Teglia, O. (2016). Neisseria gonorrhoeae en la era de la multiresistencia. Revista Médica Rosario 82, 17-30. Recuperado de: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/76356fTeglia%20Neisseria%20gonorrhoeae%20y%20multirresistencia.pdf>

15. Casco, R., García, S., Perazzi, B., de Mier, C., Vay, C., Famiglietti, A. Neisseria gonorrhoeae. Resistencia a los antibióticos. Recuperado de: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/download/907/448>
16. Wi, T., Lahra, M., Ndowa, F., Bala, M., Dillon, J., Ramon-Pardo, P., Eremin, S., Bolan, B., Unemo, M. (2017) Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: Global surveillance and a call for international collaborative action. Recuperado de: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002344#sec016>
17. Sulfametoxazol y trimetoprima. Recuperado de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-sulfametoxazol+y+trimetoprima-j01ee01>
18. Torreblanca Gil, A. (2015). Epidemiología de la infección de Neisseria gonorrhoeae en Asturias. Caracterización de las cepas circulantes y el estudio de resistencias (Tesis, Universidad de Oviedo). Extraído de http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/36719/1/TD_AuroraTorreBlanca.pdf
19. Espectomicina. Recuperado de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-espectinomicina-j01xx04>
20. Resumen de características del producto: Linco-spectin 880. Recuperado de: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/4/28/68371.pdf>
21. Diego Abelardo Álvarez-Hernández, Gilda Sofía Garza-Mayén y Rosalino Vázquez-López. (2015). Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (5): 499-504. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n5/art02.pdf>
22. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. (n.d). Disponible desde <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
23. La Academia Española de Dermatología y Venereología advierte del gran aumento de infecciones de transmisión sexual en jóvenes. Recuperado de: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2019/09/NP-Dermat%C3%B3logos-alertan-del-aumento-de-ITS-en-j%C3%B3venes.pdf>
24. OMS | Cada día, más de 1 millón de personas contraen una infección de transmisión sexual curable. (n.d). Organización Mundial de la Salud. Disponible desde: <https://www.who.int/es/news-room/detail/06-06-2019-more-than-1-million-new-curable-sexually-transmitted-infections-every-day>