



# BOLETIN

## ***Instituto de Salud Pública de Chile***

---

Boletín Vol. 3, No. 4, Febrero 2013.

### **Vigilancia de *Neisseria gonorrhoeae*. Chile, 2010 - 2012.**

**Fe de erratas: Análisis de susceptibilidad antimicrobiana, páginas 8 a 11.**

#### **1. Antecedentes**

La Gonorrea es producida por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococo Gram negativo, no flagelado, que carece de cápsula y cuya superficie externa está compuesta por fimbrias que consisten en largos pelos de proteínas compuestos de subunidades de péptidos (pilis). *Neisseria gonorrhoeae* tiene un diámetro de entre 0.6 a 0.8 micrones, bajo tinción de gram se observa al microscopio como dos estructuras arriñonadas, unidas por la concavidad en pares adyacentes, casi siempre agrupadas en el espacio extracelular o en el citoplasma de polimorfonucleares abundantes.

*N. gonorrhoeae* infecta diferentes tipos de mucosas, de preferencia la uretra masculina y el cérvix femenino. Su principal forma de transmisión es por contacto sexual y ocasionalmente en los recién nacidos a través del conducto del parto. En los Estados Unidos, se estima que se producen cada año 700.000 casos nuevos *N. gonorrhoeae*, siendo solamente la mitad de estas infecciones notificadas.

En general, esta infección produce mayor sintomatología en hombres, lo que permite la consulta y tratamiento oportuno, en cambio, en las mujeres las manifestaciones son generalmente asintomáticas, hasta que se producen complicaciones como la Enfermedad Inflamatoria Pélvica, la que puede llegar a producir infertilidad o embarazo ectópico. *N. gonorrhoeae*, también puede producir infección en los lactantes causada por la exposición al exudado cervical, en el momento del parto (1).

En cuanto a la vigilancia de resistencia a antimicrobianos en Chile, el problema representado por esta enfermedad se agrava al surgir resistencia a antimicrobianos. Así la penicilina, utilizada desde 1943 en el mundo y en Chile, no tiene utilidad desde la detección de cepas resistentes productoras y no productoras de B-lactamasa, cuyo hallazgo en Chile data de 1982. Simultáneamente se detectó un progresivo incremento de la resistencia a quinolonas, macrólidos y otros antibióticos recomendados habitualmente para el tratamiento de la gonorrea (2, 3, 4, 5).

Recientemente se han detectado cepas de *N. gonorrhoeae* con alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación, antibióticos utilizados como última opción para el tratamiento de la gonorrea. En 2011 se detectó en Japón la primera cepa altamente resistente a ceftriaxona (6, 7), y ese mismo año en Francia se detectó una segunda cepa con alta resistencia a ceftriaxona y cefixima (8). Posteriormente en 2012, se detectaron dos cepas resistentes a ceftriaxona en Cataluña, España (9).

Debido a la emergencia de cepas resistentes, la Organización Mundial de la Salud ha generado un plan de acción cuyo objetivo es controlar la propagación y minimizar el impacto de la resistencia antimicrobiana en cepas de *N. gonorrhoeae* a través de la generación de políticas de salud pública para prevenir y controlar la infección por *N. gonorrhoeae*, y de este modo mitigar la emergencia y el impacto de resistencia antimicrobiana, proporcionar estrategias para orientar medidas clínicas, de laboratorio y de salud pública dirigidas a minimizar el impacto de la resistencia a las cefalosporinas en *N. gonorrhoeae*, y proveer recomendaciones para la coordinación, colaboración y actividades de promoción a nivel nacional, regional e internacional (10).

## 2. Materiales y métodos

Se analizó la base de datos correspondiente a todas las cepas confirmadas con *Neisseria gonorrhoeae* en el Instituto de Salud Pública de Chile, entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2012.

El ISP es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Neisseria gonorrhoeae* y le corresponde según lo establece el Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria D.S. N°158/2004, confirmar y vigilar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país. Por otro lado, Chile es parte de la red GASP-LAC (Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Surveillance Program in Latin America and Caribbean), cuyo objetivo es reforzar las redes de salud pública que investigan la emergencia de resistencia antimicrobiana de aislamientos de *N. gonorrhoeae* en América latina y el Caribe.

El Laboratorio de Referencia de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), realiza la confirmación microbiológica de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* a través de técnicas convencionales como: batería de pruebas bioquímicas en que se investiga la producción de ácido por oxidación a partir de carbohidratos, y test rápidos como Oxidasa, Superoxol y Tinción de Gram.

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana es realizado por el método de Difusión en Agar (Kirby-Bauer) y mediante el método epsilométrico (E-test), según información actualizada y estándares del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) y EUCAST vigentes. Los antimicrobianos testeados en ambas técnicas son: Penicilina, Tetraciclina, Ciprofloxacino, Ceftriaxona y Azitromicina.

Los datos se capturaron y procesaron en el paquete Excel 2007 y el software estadístico Stata 11. Se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos y los resultados se representaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

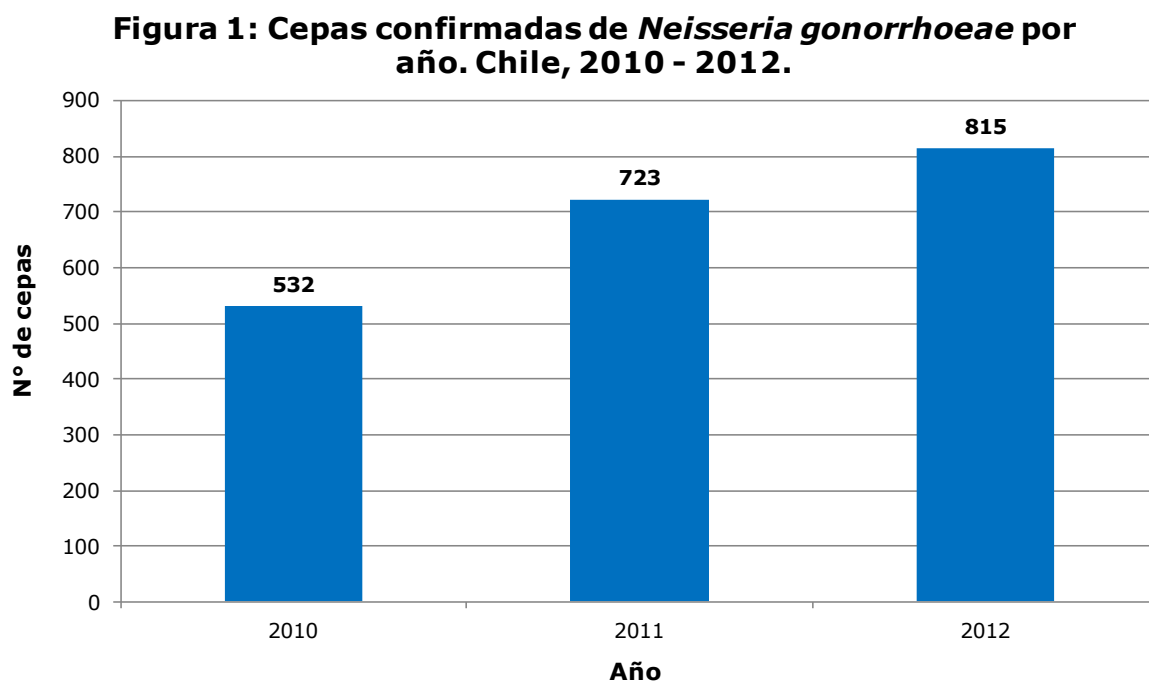
### 3. Resultados vigilancia de *N. gonorrhoeae*, 2010 – 2012

En el periodo de estudio, comprendido entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre 2012, el Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual del ISP ha confirmado 2.070 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*.

#### Cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae* por año.

Se observó un aumento en el número de cepas confirmadas de *Neisseria gonorrhoeae*, entre los años 2010 y 2012. El año 2012 se confirmó el mayor número de casos (815), con un aumento de un 53,2% en relación al año 2010.

La figura 1 muestra el número de cepas confirmadas por cada año del periodo.

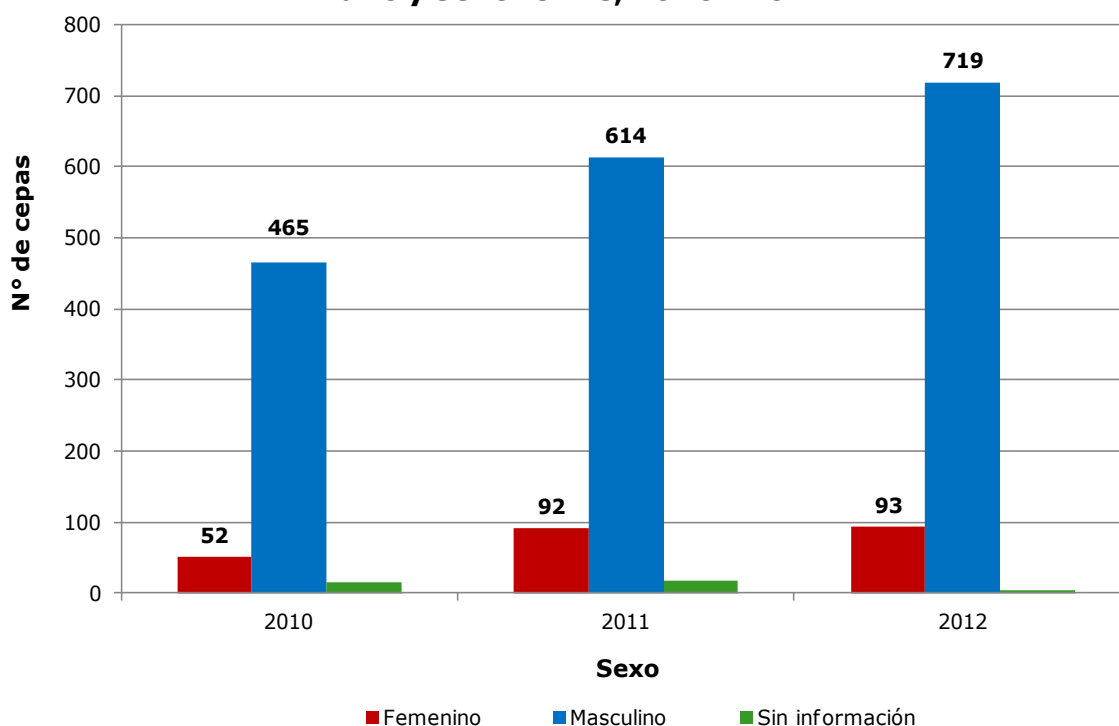


Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

### Cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae* por sexo.

En la figura 2 se observa que, en el período 2010 – 2012 el mayor número de cepas confirmadas pertenecen al sexo masculino, lo que corresponde al 86,9% del total de confirmadas. Cada año del periodo predominó el porcentaje de cepas correspondiente a hombres, con porcentajes entre un 84,9% y 88,2%.

**Figura 2: Cepas confirmadas de *Neisseria gonorrhoeae* por año y sexo. Chile, 2010 - 2012.**

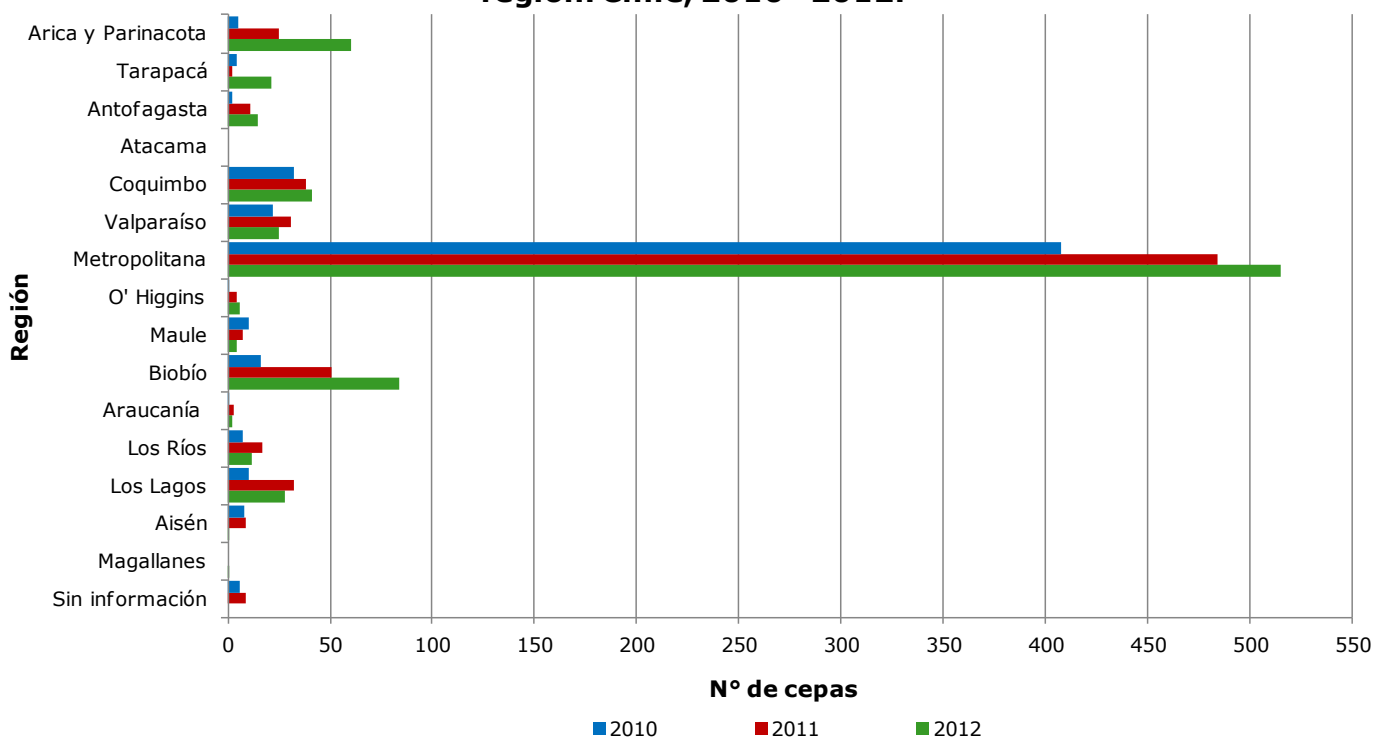


Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

### Cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae* por región.

Con relación a la distribución geográfica de las cepas de *N. gonorrhoeae* confirmadas en el periodo 2010 - 2012, el mayor número de confirmaciones corresponde en la Región Metropolitana (68,0%), seguido por la región del Biobío (7,3%), que ha mostrado un aumento importante en el número de cepas confirmadas desde el año 2010, y en tercer lugar la región de Coquimbo (5,4%).

**Figura 3: Cepas confirmadas de *Neisseria gonorrhoeae* por año y región. Chile, 2010 - 2012.**



Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

La tabla 1 muestra el número de cepas confirmadas por Servicio de Salud y año. El 5,4% de las cepas fueron derivadas del Servicio de Salud Metropolitano Sur, 4,9% de Coquimbo, 4,3% de Arica y 4,1% de Concepción. Destaca también que el 56,9% de las cepas confirmadas, proviene de los servicios privados de la Región Metropolitana.

Entre el 2010 y el 2012 se observó un aumento importante en el número de cepas confirmadas por algunos Servicios de Salud, tales como Arica

(1020%), Iquique (567%), Talcahuano (440%), Concepción (400%) y Antofagasta (325%).

**Tabla 1: Cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae* por Servicio de Salud y año. Chile, 2010 - 2012**

Región	Servicio de Salud	2010		2011		2012		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Arica y Parinacota</b>	Arica	5	0.9%	25	3.5%	60	7.4%	90	4.3%
<b>Tarapacá</b>	Iquique	3	0.6%	1	0.1%	21	2.6%	27	1.3%
	Privado	1	0.2%	1	0.1%	0	0.0%		
<b>Antofagasta</b>	Antofagasta	1	0.2%	11	1.5%	14	1.7%	28	1.4%
	Privado	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%		
	Otros	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%		
<b>Coquimbo</b>	Coquimbo	29	5.5%	36	5.0%	36	4.4%	111	5.4%
	Privado	3	0.6%	2	0.3%	5	0.6%		
<b>Valparaíso</b>	Valparaíso San Antonio	19	3.6%	21	2.9%	17	2.1%	77	3.7%
	Viña Del Mar Quillota	1	0.2%	8	1.1%	4	0.5%		
	Aconcagua	2	0.4%	2	0.3%	2	0.2%		
	Privado	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%		
<b>Metropolitana</b>	M. Central	5	0.9%	19	2.6%	5	0.6%	1407	68.0%
	M. Occidente	3	0.6%	1	0.1%	1	0.1%		
	M. Norte	4	0.8%	1	0.1%	0	0.0%		
	M. Sur	36	6.8%	36	5.0%	40	4.9%		
	M. Sur Oriente	8	1.5%	12	1.7%	8	1.0%		
	M. Oriente	1	0.2%	2	0.3%	4	0.5%		
	Privado	339	63.7%	392	54.2%	446	54.7%		
	Otros	12	2.3%	21	2.9%	11	1.3%		
<b>O'Higgins</b>	Libertador B. O'Higgins	0	0.0%	1	0.1%	4	0.5%	12	0.6%
	Privado	1	0.2%	3	0.4%	3	0.4%		
<b>Maule</b>	Maule	10	1.9%	7	1.0%	4	0.5%	21	1.0%
<b>Biobío</b>	Concepción	9	1.7%	23	3.2%	52	6.4%	151	7.3%
	Talcahuano	5	0.9%	22	3.0%	27	3.3%		
	Ñuble	0	0.0%	4	0.6%	1	0.1%		
	Privado	2	0.4%	2	0.3%	3	0.4%		
	Otros	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%		
<b>Araucanía</b>	Araucanía Sur	1	0.2%	3	0.4%	2	0.2%	6	0.3%
<b>Los Ríos</b>	Valdivia	7	1.3%	13	1.8%	12	1.5%	36	1.7%
	Privado	0	0.0%	4	0.6%	0	0.0%		
<b>Los Lagos</b>	Del Reloncaví	8	1.5%	23	3.2%	14	1.7%	70	3.4%
	Chiloé	2	0.4%	4	0.6%	3	0.4%		
	Osorno	0	0.0%	4	0.6%	10	1.2%		
	Privado	0	0.0%	1	0.1%	1	0.1%		
<b>Aisén</b>	Aisén	8	1.5%	9	1.2%	1	0.1%	18	0.9%
<b>Magallanes</b>	Magallanes	0	0.0%	0	0.0%	1	0.1%	1	0.0%
<b>Sin información</b>		6	1.1%	9	1.2%	0	0.0%	15	0.7%
<b>Total</b>		<b>532</b>	<b>100.0%</b>	<b>723</b>	<b>100.0%</b>	<b>815</b>	<b>100.0%</b>	<b>2070</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública, 2013.

### Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *N. gonorrhoeae*.

La tabla 2 muestra los resultados del análisis de susceptibilidad antimicrobiana del total de cepas de *N. gonorrhoeae* analizadas en el periodo 2010 - 2012.

De los aislamientos analizados por año, ninguno presentó resistencia a ceftriaxona durante el periodo estudiado. Se observó una disminución en la sensibilidad a la azitromicina de un 97,3% en 2010 a un 78,8% en 2012. La sensibilidad a ciprofloxacino se mantuvo cercana al 70% de las cepas en el periodo de estudio y en penicilina se mantiene aproximadamente el 60% con sensibilidad intermedia.

**Tabla 2: Resultados análisis de susceptibilidad de cepas de *N. gonorrhoeae*. Chile, 2010 - 2012.**

Año	Categorías de susceptibilidad		Antibióticos				
			CRO	CIP	AZM*	PEN	TET**
2010	Sensible	n	500	354	183	79	222
		%	100.0%	66.8%	97.3%	14.9%	41.7%
	Intermedio	n	0	14	4	278	203
		%	0.0%	2.6%	2.1%	52.5%	38.2%
	Total de aislamientos evaluados		500	530	188	530	532
2011	Sensible	n	707	482	614	32	346
		%	100.0%	68.2%	86.8%	4.5%	48.9%
	Intermedio	n	0	5	79	434	281
		%	0.0%	0.7%	11.2%	61.4%	39.1%
	Total de aislamientos evaluados		707	707	707	707	707
2012	Sensible	n	740	498	583	31	288
		%	100.0%	67.3%	78.8%	4.2%	38.9%
	Intermedio	n	0	11	139	466	367
		%	0.0%	1.5%	18.8%	63.0%	49.5%
	Total de aislamientos evaluados		740	740	740	740	740

\*Según EUCAST, 2013.

\*\*La susceptibilidad a tetraciclina se estudió por difusión.

CRO: Ceftriaxona, CIP: Ciprofloxacino, AZM: Azitromicina, TET: Tetraciclina, PEN: Penicilina.

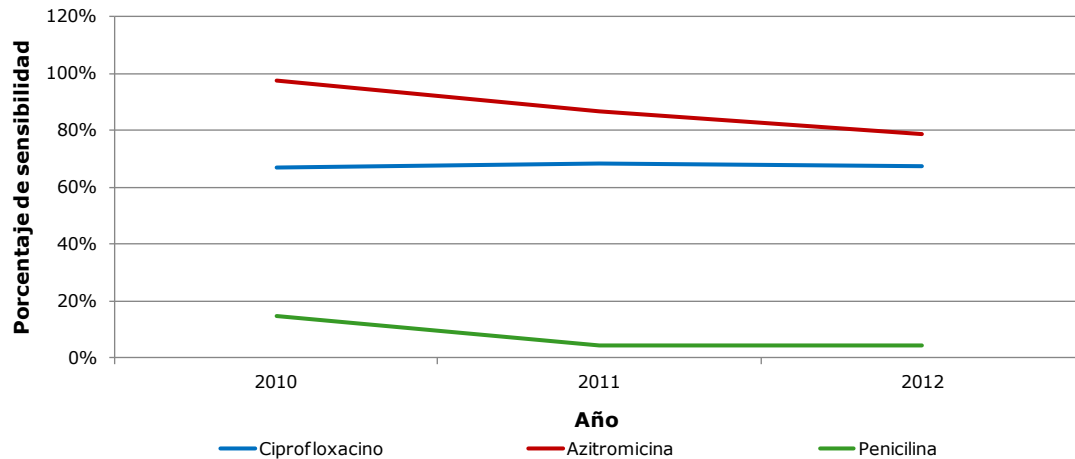
Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

La figura 4 muestra la evolución del porcentaje de sensibilidad a ciprofloxacino, azitromicina y penicilina de las cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae*, entre los años 2010 y 2012.

En esta se observa que el porcentaje de cepas sensibles a ciprofloxacino se mantuvo relativamente constante a través de los años, mientras que tanto para azitromicina como penicilina se observó una disminución en el porcentaje de sensibilidad.



**Figura 4: Porcentaje de cepas de *N. gonorrhoeae* sensibles a antimicrobianos, por año. Chile, 2010 - 2012.**

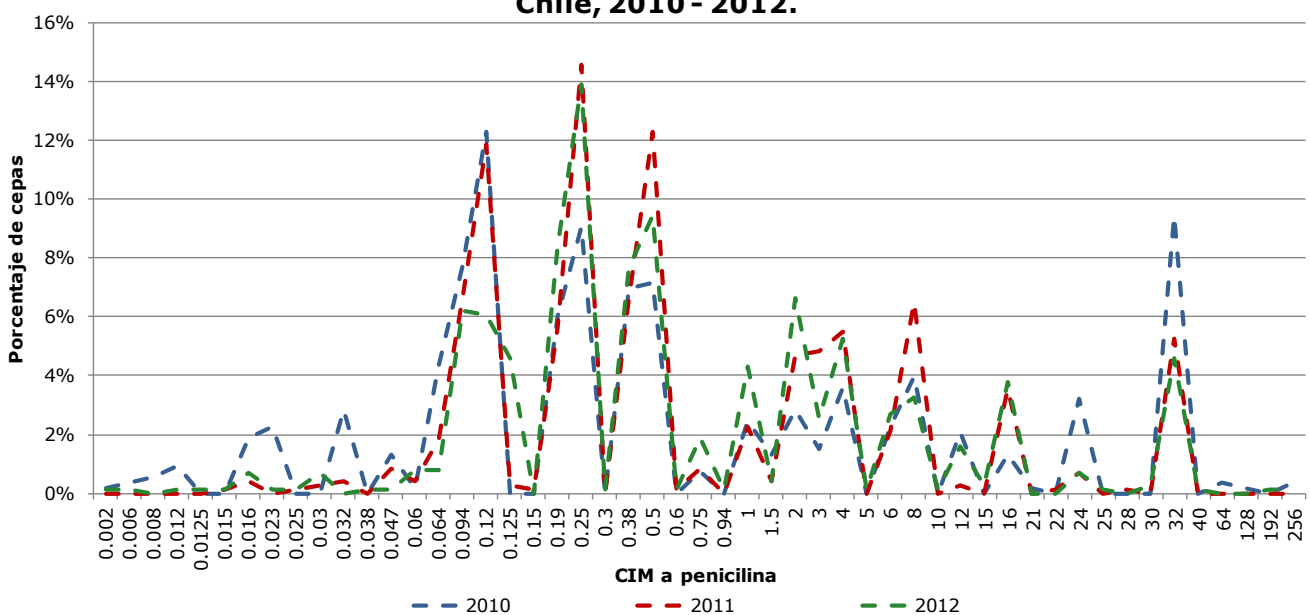


Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

Las figuras 5, 6 y 7 muestran la susceptibilidad por Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) a penicilina, ciprofloxacino y azitromicina, de las cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae*, para cada año del periodo.

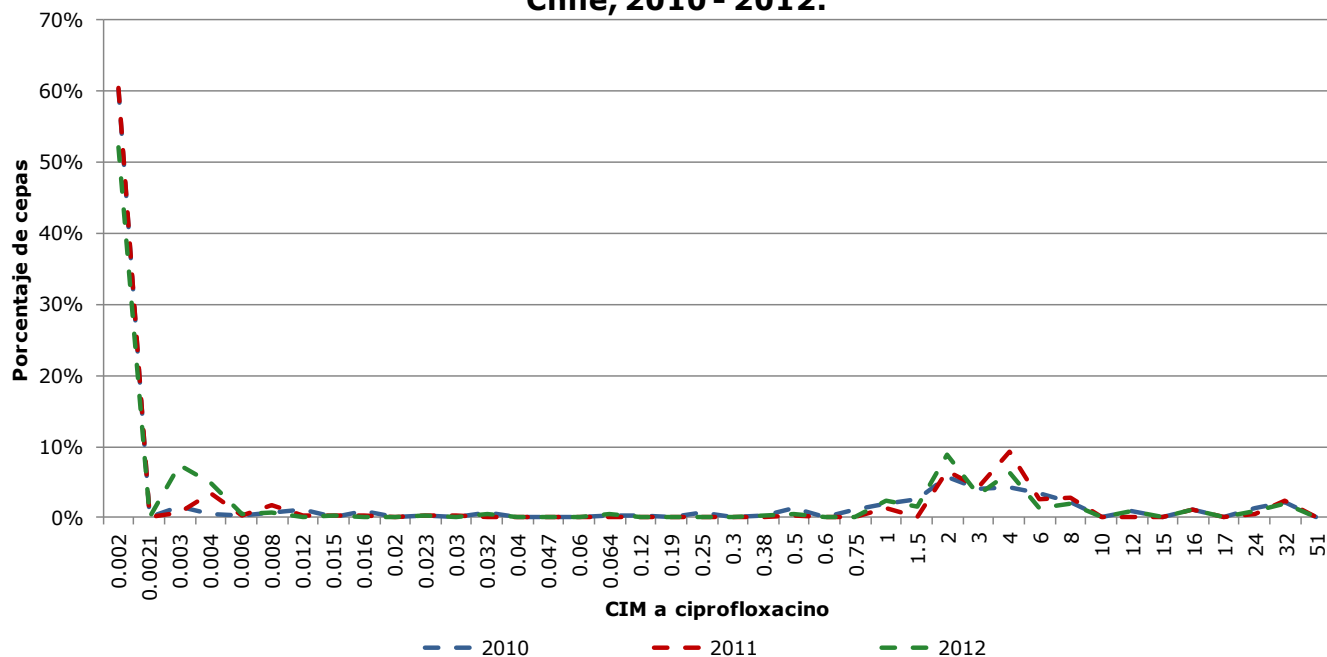
Con relación a la distribución de cepas respecto de la CIM observada para penicilina y ciprofloxacino, se observó un comportamiento similar entre los tres años del periodo, mientras que en la distribución para azitromicina se observó una mayor variación entre los años del periodo de estudio, con un traslado de la curva hacia rangos mayores de CIM.

**Figura 5: Susceptibilidad in vitro a penicilina, por año. Chile, 2010 - 2012.**



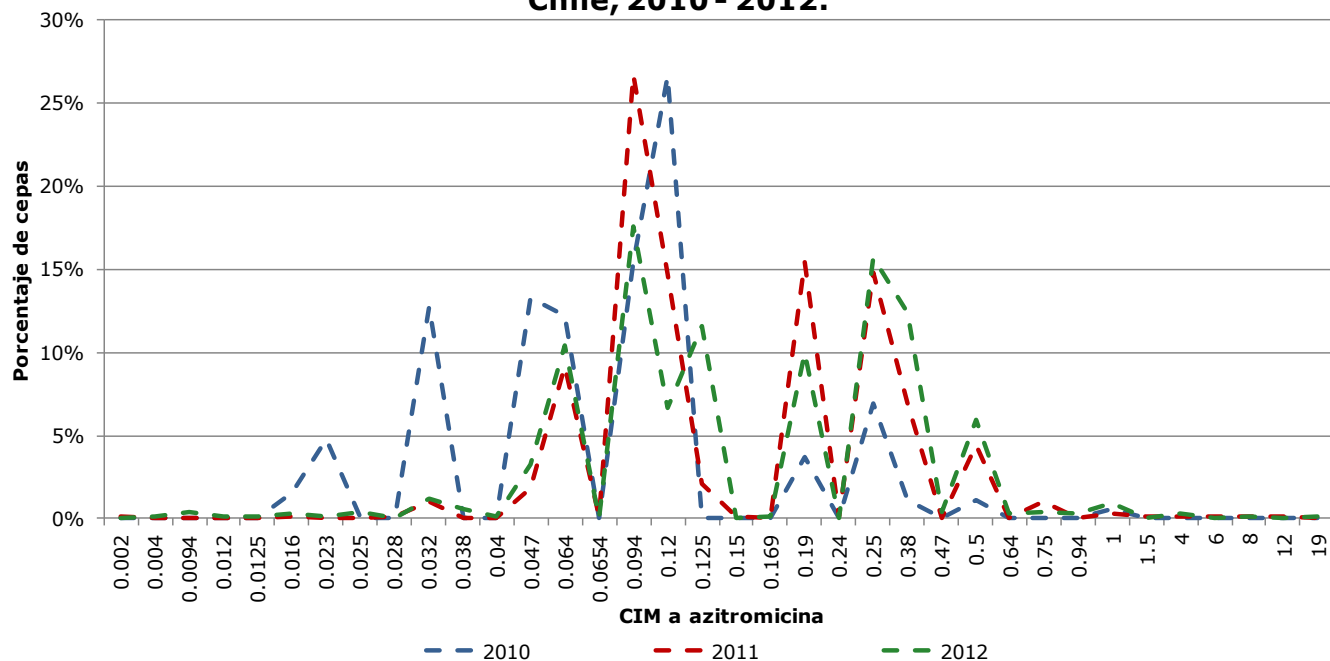
Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

**Figura 6: Susceptibilidad in vitro a ciprofloxacino, por año.  
Chile, 2010 - 2012.**



Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

**Figura 7: Susceptibilidad in vitro a azitromicina, por año.  
Chile, 2010 - 2012.**



Fuente: Laboratorio de agentes de Infección de Transmisión Sexual. Instituto de Salud Pública de Chile. 2013.

#### 4. Conclusión

En el periodo 2010 – 2012, se confirmaron 2.070 cepas de *N. gonorrhoeae*, alcanzando el mayor número el año 2012 (815 cepas), con un aumento de un 53,2% respecto a las cepas confirmadas el año 2010 (532 cepas).

Cada año del periodo de estudio predominaron las cepas correspondientes al sexo masculino (sobre un 80%), alcanzando un 86,9% del total de cepas confirmadas en el periodo 2010 - 2012.

Las regiones de procedencia más frecuentes en el total de cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae* corresponden a la Metropolitana (68,0%), del Biobío (7,3%) y de Coquimbo (5,4%).

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas confirmadas de *N. gonorrhoeae*, no se observó resistencia a ceftriaxona en todo el periodo, y se observó una disminución en la sensibilidad a la azitromicina de un 97,3% en 2010 a un 78,8% en 2012. La sensibilidad a ciprofloxacino se mantuvo cercana al 70% de las cepas, y en penicilina se mantiene aproximadamente el 60% de las cepas con sensibilidad intermedia.

Dados los recientes aislamientos de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación lo que podría generar un grave problema terapéutico, cobra una mayor importancia realizar el cultivo del agente y vigilar la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a estos antimicrobianos.

## 5. Bibliografía

1. Ministerio de Salud de Chile. Informe anual 2011. Gonorrea. (CIE 10:A.54) [Internet]. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/gonorrea/Gonorrea\\_2011.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/gonorrea/Gonorrea_2011.pdf)
2. Julio García M, Aurora Maldonado B, Rafael Arroyave. Aislamiento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinas en Chile, 1982. Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile. 1982. Vol 23, N° 1-2.
3. Julio García M, Aurora Maldonado B, Rafael Arroyave, Jo-Anne Dillon, Daniel Villalobos. *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile. Vol 24. N| 1-2. 1983.
4. García S, Casco R, Perazzi B, De Mier C, Vay C, Famiglietti A. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacina según hábitos sexuales. Medicina (Buenos Aires). 2008; 68(5):358-62.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, 2013. [Internet]. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
6. Ohnishi M et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. Emerg. Infect. Dis. 2011; 17:148–149.
7. Makoto Ohnishi et al. *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable Gonorrhoea?: Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011; 55(7): 3538–3545.
8. Magnus Unemo et al. High-Level Cefixime and Ceftriaxone Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel penA Mosaic Allele in a Successful International Clone Causes Treatment Failure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56(3): 1273–1280.

9. Jordi Cámara et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67(8): 1858-1860.
10. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, 2012. Disponible en <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501/en/>.

### **Agradecimientos**

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras o cepas, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.