



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

isc
Instituto
de Salud
Carlos III

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, 1995-2011

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

Julio 2013

Citación sugerida:

Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2011. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2013.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL, 1995-2011

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un importante problema de salud pública tanto por su magnitud como por sus complicaciones y secuelas si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz.

La información epidemiológica sobre las ITS en nuestro país se obtiene a través del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) incluido en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Hasta la fecha las ITS sometidas a vigilancia epidemiológica son la infección gonocócica, sífilis y sífilis congénita, todas ellas de declaración numérica semanal. Este sistema, de cobertura nacional, recoge el número de casos nuevos ante su simple sospecha. En el caso de la sífilis y gonococia, por el momento, no se notifica ninguna variable individual a excepción del año y la comunidad autónoma de notificación. La sífilis congénita está incluida entre las enfermedades con declaración por sistemas especiales y de cada caso se recoge información epidemiológica relevante. Otra fuente de información complementaria e independiente es el Sistema de Información Microbiológica (SIM), que en el momento actual recopila a nivel estatal información de una red de laboratorios situados en 12 comunidades autónomas, con una cobertura aproximada del 25% de la población. La vigilancia epidemiológica de *Neisseria gonorrhoeae* también se lleva a cabo por este sistema, junto con la vigilancia de *Chlamydia trachomatis* y herpes simple, estas últimas no incluidas como EDO. En 2009, el *Treponema pallidum* dejó de vigilarse a través de este sistema.

A continuación se presenta la situación de estas ITS en el año 2011 y su evolución durante el periodo 1995-2011 según la información proporcionada por ambos sistemas de vigilancia.

Enfermedades de Declaración Obligatoria

- Infección gonocócica y sífilis

En el año 2011 se notificaron al sistema EDO 2.640 casos de infección gonocócica y 3.522 de sífilis (tasas por 100.000 habitantes en el conjunto de la población española de 5,72 para la gonococia y 7,64 para la sífilis).

Al analizar los datos en el periodo 1995-2011 se observa un marcado descenso en la incidencia de **infección gonocócica**, cuyas tasas decrecieron desde el 11,69 por 100.000 habitantes en 1995 al 5,72 en el 2011. Sin embargo, esta tendencia no es homogénea, ya que tras el descenso inicial observado entre 1995-2001 se advierte un incremento continuado en la incidencia a partir de 2002 (Tabla 1, Figura 1).

Los datos de **sífilis** a lo largo de estos años también muestran un descenso en las tasas de incidencia en el periodo 1995-2001 (desde 2,57 por 100.000 habitantes hasta 1,77 por 100.000 habitantes), observándose un aumento a partir de ese año hasta alcanzar una tasa de 7,64 por 100.000 habitantes en 2011. Desde el año 2004 las tasas de sífilis superan a las de infección gonocócica (Tabla 2, Figura 1).

Durante este periodo no se han producido cambios en este sistema de vigilancia que justifiquen la tendencia observada en ambas enfermedades.

**Tabla 1. Infección gonocócica
Casos declarados y tasas por 100.000 habitantes.
España. 1995-2011**

Años	Nº de casos	Tasa por 100.000
1995	4.599	11,69
1996	3.951	10,02
1997	2.352	5,98
1998	2.169	5,51
1999	1.469	3,73
2000	1.045	2,65
2001	805	2,04
2002	833	2,11
2003	1.069	2,70
2004	980	2,47
2005	1.155	2,91
2006	1.423	3,25
2007	1.698	3,84
2008	1.897	4,25
2009	1.954	4,33
2010	2.306	5,07
2011	2.640	5,72

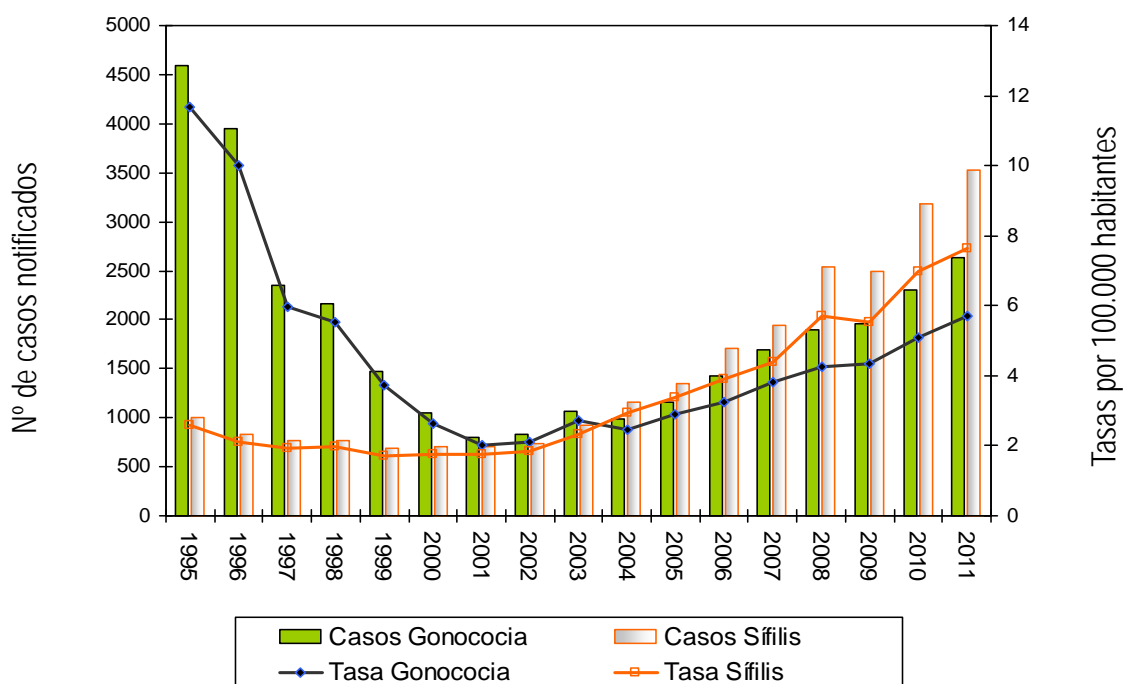
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Tabla 2. Sífilis
Casos declarados y tasas por 100.000 habitantes.
España.1995-2011

Años	Nº de casos	Tasa por 100.000
1995	1.010	2,57
1996	825	2,09
1997	763	1,94
1998	772	1,96
1999	682	1,73
2000	700	1,77
2001	700	1,77
2002	734	1,86
2003	917	2,32
2004	1.156	2,92
2005	1.344	3,39
2006	1.711	3,91
2007	1.936	4,38
2008	2.545	5,70
2009	2.496	5,53
2010	3.187	7,00
2011	3.522	7,64

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria
 Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Figura 1. Incidencia de infecciones de transmisión sexual
Nº de casos y tasas por 100.000 hab. España 1995-2011



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
 Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología

- Sífilis congénita

En el año 2011 se notificaron 4 casos confirmados de sífilis congénita precoz (en menores de dos años de edad); tres de ellos fueron niñas, y todos se diagnosticaron durante la primera semana de vida. Las tasas de incidencia de casos confirmados durante el periodo 2000-2011 oscilaron entre 0 y 2,23 por 100.000 nacidos vivos (Tabla 3).

**Tabla 3. Sífilis congénita precoz
Casos confirmados y tasas por 100.000 nacidos vivos.
España. 2000-2010**

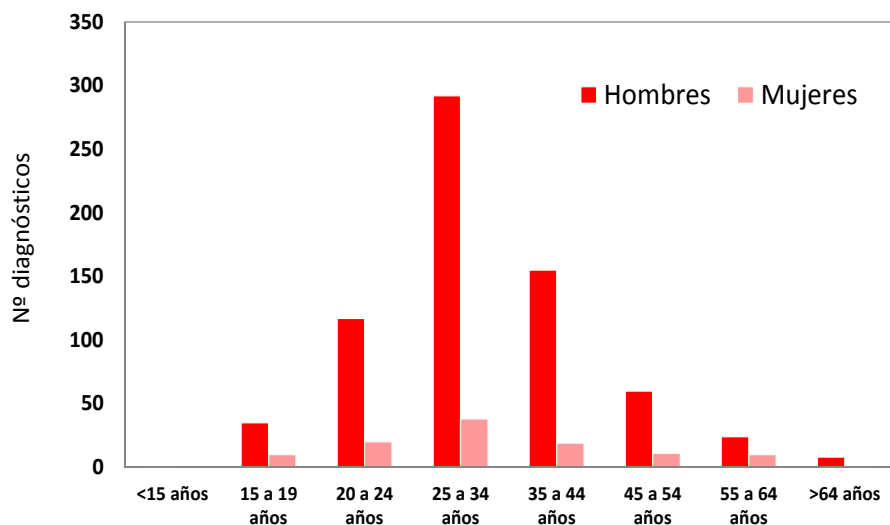
Años	Nº de casos	Tasa por 100.000 nacidos vivos
2000	3	0,75
2001	1	0,25
2002	3	0,72
2003	0	-
2004	5	1,10
2005	10	2,14
2006	9	1,86
2007	11	2,23
2008	10	1,92
2009	10	2,02
2010	5	1,03
2011	4	0,85

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Sistema de Información Microbiológica

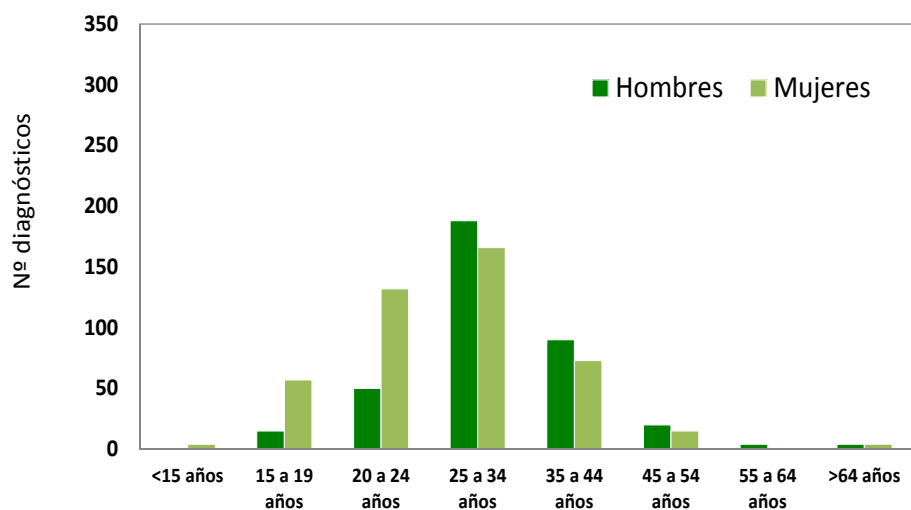
En el año 2011, el SIM recogió 869 diagnósticos de *Neisseria gonorrhoeae*, 1.060 de *Chlamydia trachomatis* y 387 de herpes simple (tipo 1, tipo 2 y no tipado). El 86,2% de los diagnósticos de *N. gonorrhoeae* y el 51,5% de *C. trachomatis* se produjeron en hombres, mientras que los diagnósticos de herpes simple fueron más frecuentes en mujeres (51,9%). El grupo de edad más afectado fue el de 25 a 34 años (41,2% de los diagnósticos de *N. gonorrhoeae*, 43,1% de *C. trachomatis* y 38,8% de herpes simple) (Figuras 2-4).

Figura 2. Distribución de los diagnósticos de *Neisseria gonorrhoeae* según edad y sexo. Año 2011



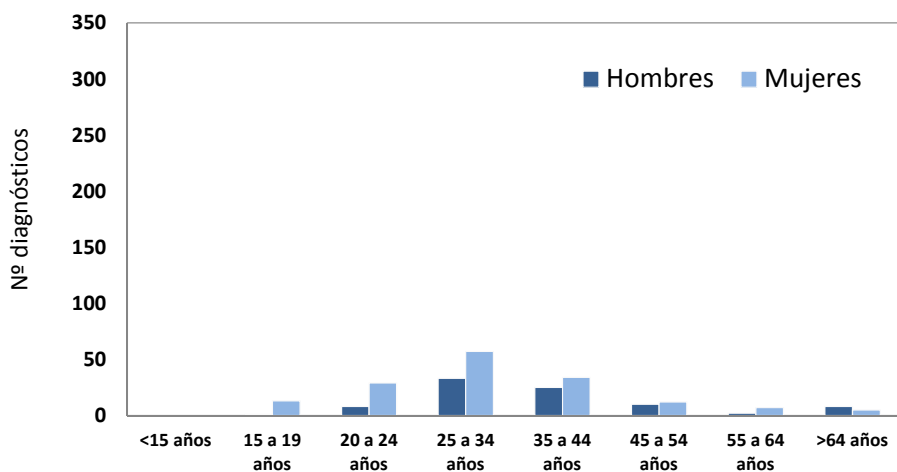
Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Figura 3. Distribución de los diagnósticos de *Chlamydia trachomatis* según edad y sexo. Año 2011



Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

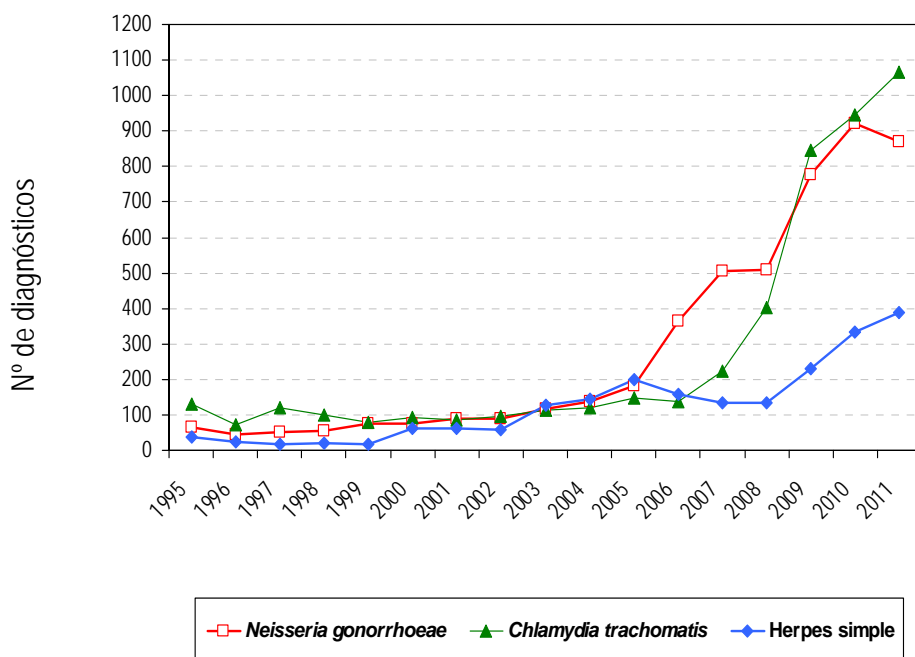
Figura 4. Distribución de los diagnósticos de Herpes simple según edad y sexo. Año 2011



Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Los datos aportados por el SIM coinciden con el sistema EDO en describir un aumento de diagnósticos microbiológicos a partir del año 2002 para el gonococo, la clamidia y herpes (Figura 5). No obstante, el incremento de los diagnósticos se atribuye en parte a la participación de nuevos laboratorios declarantes en este sistema de información.

Figura 5. Diagnósticos microbiológicos de infecciones de transmisión sexual. España 1995-2011



Fuente: Sistema de Información Microbiológica.
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología

Resistencias antibióticas a *Neisseria gonorrhoeae*

El tratamiento de la infección gonocócica ha sufrido continuos cambios a lo largo de la historia debido a la extraordinaria capacidad de la *Neisseria gonorrhoeae* de desarrollar resistencias a los antibióticos. Las sulfamidas se introdujeron en 1936 y las primeras resistencias a estos fármacos fueron descritas en los años 40; posteriormente, la aparición de resistencias a la penicilina y tetraciclinas en la década de los 80 hicieron desaconsejar su uso, y en 2007 el tratamiento con quinolonas dejó de estar recomendado por el mismo motivo (1).

Las actuales guías de tratamiento europeas y americanas recomiendan la utilización de cefalosporinas de tercera generación como tratamiento de primera elección: ceftriaxona (de administración intramuscular) y cefixima (de administración oral). Sin embargo, desde el 2000 se han descrito fallos del tratamiento primero en Japón y después en diversos países europeos. Estos fallos se produjeron inicialmente a cefixima (2-5) y más tarde a ceftriaxona (6-8) y han puesto de manifiesto la posibilidad de que la infección gonocócica se convierta en una enfermedad incurable debido a la reducción de las opciones terapéuticas.

Ante esta situación, en junio de 2012, la Organización Mundial de la Salud lanzó una alerta resaltando la necesidad de actuar para frenar la propagación de la gonococia resistente, y ese mismo año publicó un plan de control con ese fin (9); el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) también publicó en 2012 un plan de control para Europa (10). Las líneas de actuación que estos planes señalan son: a) implementar o reforzar la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica de *N. gonorrhoeae*; b) vigilar los fallos de tratamiento a cefalosporinas; y c) mejorar la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de la gonococia.

A continuación se resumen los aspectos más importantes del plan de control y manejo de la amenaza de la gonococia multirresistente en Europa (10).

a) Vigilancia de la susceptibilidad antibiótica

En el ámbito europeo la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica de *N. gonorrhoeae* se realiza a través del European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP), un proyecto de vigilancia centinela de laboratorios puesto en marcha en 2004 (11).

En 2011, último año cuyos datos están disponibles, participaron en Euro-GASP 21 países de la Unión Europea/Área Económica Europea, y se analizaron un total de 1.902 muestras. De ellas, el 7,6% mostró una disminución de la sensibilidad a la cefixima (CMI>0.125 mg/L), cifra ligeramente inferior a la encontrada en el año 2010 (8,7%) pero superior a la de 2009 (5,1%). Los aislamientos con este fenotipo se detectaron en 17 países europeos, y por primera vez desde el inicio de este proyecto se encontraron 10 aislamientos con sensibilidad disminuida a la ceftriaxona (CMI>0.125 mg/L), localizados en Austria y Alemania. El porcentaje de cepas resistentes a azitromicina (CMI>1 mg/L) en 2011 fue del 5,3%, y aunque esta proporción es inferior a la detectada en 2010 (7,2%), se han descrito dos aislamientos con alto nivel de resistencia a azitromicina (CMI>256mg/L) en Italia e Irlanda. Actualmente se desaconseja usar este fármaco como tratamiento empírico de forma aislada, aunque sí se recomienda en tratamientos combinados (12).

Este informe recomienda continuar y reforzar la vigilancia de la susceptibilidad antibiótica del gonococo, con el fin de adaptar las opciones terapéuticas, así como mejorar la información epidemiológica (edad, sexo, orientación sexual, ITS previas, ITS concurrentes, presencia de síntomas, localización de la muestra) para poder caracterizar a la población afectada. Además, insta a los laboratorios participantes a que realicen el programa de control de calidad para asegurar la comparabilidad de los resultados.

Aunque Euro-GASP proporciona datos muy importantes a nivel europeo depende de la vigilancia de cada país, por lo que el ECDC aconseja establecer sistemas de vigilancia nacionales (10).

b) Monitorización de los fallos de tratamiento a cefalosporinas

El ECDC recomienda vigilar los fallos de tratamiento a cefalosporinas, para lo cual establece una definición de fallo del tratamiento confirmado y probable (10):

1) Fallo de tratamiento confirmado:

1. Paciente que acude a realizarse una prueba de cura o que presenta persistencia de síntomas genitales después de haber recibido tratamiento adecuado, con ceftriaxona o cefixima en las dosis recomendadas, para una gonococia confirmada por laboratorio Y
2. presenta alguna de las siguientes pruebas positivas para *N. gonorrhoeae*:
 - presencia de diplococos Gram negativos (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - aislamiento de *N. gonorrhoeae* por cultivo (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - detección de ácidos nucleicos (NAAT) (en una muestra tomada 2-3 semanas después de completar tratamiento) Y
3. niega haber tenido un contacto sexual durante el periodo post-tratamiento Y
4. en el antibiograma se observa un descenso de la susceptibilidad a las cefalosporinas:
 - cefixima: CMI > 0,12 mg/L
 - ceftriaxona: CMI > 0,12 mg/L

2) Fallo de tratamiento probable:

1. Paciente que acude a realizarse una prueba de cura o que presenta persistencia de síntomas genitales después de haber recibido tratamiento adecuado, con ceftriaxona o cefixima en las dosis recomendadas, para una gonococia confirmada por laboratorio Y
2. presenta alguna de las siguientes pruebas positivas para *N. gonorrhoeae*:
 - presencia de diplococos Gram negativos (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O
 - aislamiento de *N. gonorrhoeae* por cultivo (en una muestra tomada al menos 72 h después de haber completado el tratamiento) O

- detección de ácidos nucleicos (NAAT) (en una muestra tomada 2-3 semanas después de completar tratamiento) Y

3. niega haber tenido un contacto sexual durante el periodo post-tratamiento.

Para cada caso de fallo de tratamiento, probable o confirmado, el ECDC recomienda recoger un conjunto mínimo de variables epidemiológicas (edad, sexo, orientación sexual, país probable de infección) y clínicas sobre diagnóstico y tratamiento. Las variables clínicas se han de recoger tanto en la primera visita del paciente (fecha de la primera visita, presencia de síntomas, lugar de infección, pruebas diagnósticas realizadas, resultado del antibiograma, tratamiento prescrito) como en la segunda visita (fecha de la segunda visita, pruebas diagnósticas realizadas, resultado del antibiograma, tratamiento prescrito en la segunda visita, realización o no de una prueba de cura después del retratamiento).

Todos estos datos han de ser notificados al ECDC por parte de las autoridades nacionales.

c) Manejo clínico de los casos

En 2012, un grupo conjunto de la International Union against Sexually Transmitted Infections y la World Health Organization (IUSTI/WHO) actualizó las guías europeas de tratamiento de la infección gonocócica. Ante una gonococia no complicada cuando la sensibilidad se desconoce, recomiendan administrar una pauta combinada de ceftriaxona 500 mg más azitromicina 2g, y como tratamiento alternativo a la ceftriaxona se aconseja utilizar la cefixima (400 mg) junto con azitromicina (2 g). Se debe realizar un control post-tratamiento para confirmar la adherencia al mismo, la resolución de la clínica, valorar el estudio de contactos y descartar la posibilidad de re-exposición a la infección (13).

A diferencia de la guía previa de 2009 (14), que sólo recomendaba realizar una prueba de cura en aquellos casos con persistencia de síntomas, sospecha de re-exposición o ante posibles resistencias del gonococo, en la de 2012 se indica realizar siempre esta prueba, al objeto de identificar infecciones persistentes y la emergencia de resistencias (13). En ambos documentos se hace especial énfasis en el seguimiento de las infecciones faríngeas, donde el gonococo es más difícil de erradicar que en otras localizaciones.

Los Centers for Disease Prevention and Control (CDC) también modificaron en 2012 sus recomendaciones de tratamiento, aconsejando la misma pauta combinada como tratamiento de primera línea para la gonococia no complicada, aunque a diferentes dosis (ceftriaxona 250 mg y azitromicina 1g) (15).

En España, hasta la fecha, el tratamiento recomendado para la gonococia no complicada es ceftriaxona 250-500 mg (16).

Situación en España

España forma parte del Euro-GASP desde su inicio (11). En 2011 se analizaron 100 cepas, de las que el 15% presentaron sensibilidad disminuida a la cefixima. La cobertura fue del 4% de los casos notificados en ese año, aunque se desconoce su representatividad. El Euro-GASP recomienda ampliar la cobertura de cepas analizadas en nuestro país (12).

En Cataluña se detectaron en 2011 dos casos de gonococia resistentes a ceftriaxona, con una elevada CMI. Se trataba de dos hombres homosexuales que habían sido pareja, y un aspecto a destacar es que el tratamiento prescrito empíricamente (levofloxacino en un caso y doxiciclina en el otro) no era el recomendado en las guías de tratamiento (17). El análisis genético de estas cepas reveló que ambas estaban relacionadas entre sí y con otra cepa aislada en Francia también en un hombre homosexual; esto sugiere la circulación de cepas resistentes en este subgrupo de población, aunque la relación epidemiológica entre los pacientes españoles y el francés no se pudo determinar (18).

En otro estudio también de 2011 y realizado en Barcelona, que analizó la sensibilidad de 100 cepas de *N. gonorrhoeae*, se encontraron 3 cepas con sensibilidad disminuida a ceftriaxona, 10 a cefixima y una con resistencia de alto nivel a ambas. Además en este trabajo se observó un aumento de la CMI₅₀ y CMI₉₀ respecto a los datos publicados en años anteriores (19).

Conclusiones

- La tendencia creciente en las ITS sometidas a vigilancia epidemiológica observada a partir del inicio de la década de 2000 se mantiene. Destaca en particular el importante incremento en la incidencia de sífilis, que a partir de 2004 supera de forma sistemática los casos notificados de infección gonocócica.
- Es necesario mejorar la información epidemiológica sobre las ITS como base para el control de las mismas, para lo cual es imprescindible implantar la declaración individualizada en todas las comunidades autónomas.
- La aparición de resistencias a fármacos de primera línea en el tratamiento de la gonococia hace necesaria su monitorización, así como el estudio adecuado de los pacientes y el seguimiento de las guías terapéuticas.

Bibliografía

1. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM, Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148(8):606-13.
2. Akasaka S, Muratani T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, Matsumoto T. Emergence of cephem- and aztreonam-high-resistant *Neisseria gonorrhoeae* that does not produce beta-lactamase. *J Infect Chemother* 2001;7(1):49-50.
3. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011;16(14).
4. Unemo M, Golparian D, Sary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill* 2011;16(43).
5. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010;15(47).
6. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(7):3538-45.
7. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011;16(6).
8. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(3):1273-80.
9. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: WHO; 2012.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012.
11. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Sary A, Lowndes CM, Ison CA. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 2010;86(6):427-32.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2011 Stockholm; 2013.

13. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2013;24:85-92.
14. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2009;20(7):453-7.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(31):590-4.
16. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana: Antares; 2013.
17. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(4):218-9.
18. Camara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(8):1858-60.
19. Serra-Pladevall J, Barbera-Gracia MJ, Roig-Carbajosa G, Juve-Saumell R, Gonzalez-Lopez JJ, Bartolome-Comas R, et al. *Neisseria gonorrhoeae*: resistencias antimicrobianas y estudio de la dinámica poblacional. Situación en 2011 en Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013.