

# Comparación de las características moleculares de aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* con alta y baja resistencia a la azitromicina en Argentina



Gianecini R<sup>1</sup>, Josefina C<sup>2</sup>, Tomas P<sup>2</sup>, Oviedo C<sup>1</sup>, Cristaldo P<sup>1</sup>, Gonzalez M<sup>1</sup>, Noelia C<sup>1</sup>, PROVSAG<sup>3</sup>, Galarza P<sup>1</sup>.

1- Servicio de Enfermedades de Transmisión Sexual, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2- Plataforma de genómica y bioinformática, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3- Programa Nacional de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococo (PROVSAG) – Red ITS, Argentina.

JU 014

## Introducción

Actualmente, la azitromicina (AZM) en combinación con una cefalosporina de espectro extendido (CEE) se recomienda como terapia empírica de primera línea para el tratamiento de la gonorrea. Sin embargo, la emergencia de aislamientos con baja (CIM: 2-8 µg/ml) y alta (CIM: ≥256 µg/ml) resistencia a AZM, sumado a la presencia de aislamientos con resistencia acompañante a CEE, pone en riesgo la efectividad de esta estrategia de tratamiento.

**El objetivo de este estudio fue comparar las características moleculares de aislamientos de *N. gonorrhoeae* con baja y elevada resistencia a AZM.**

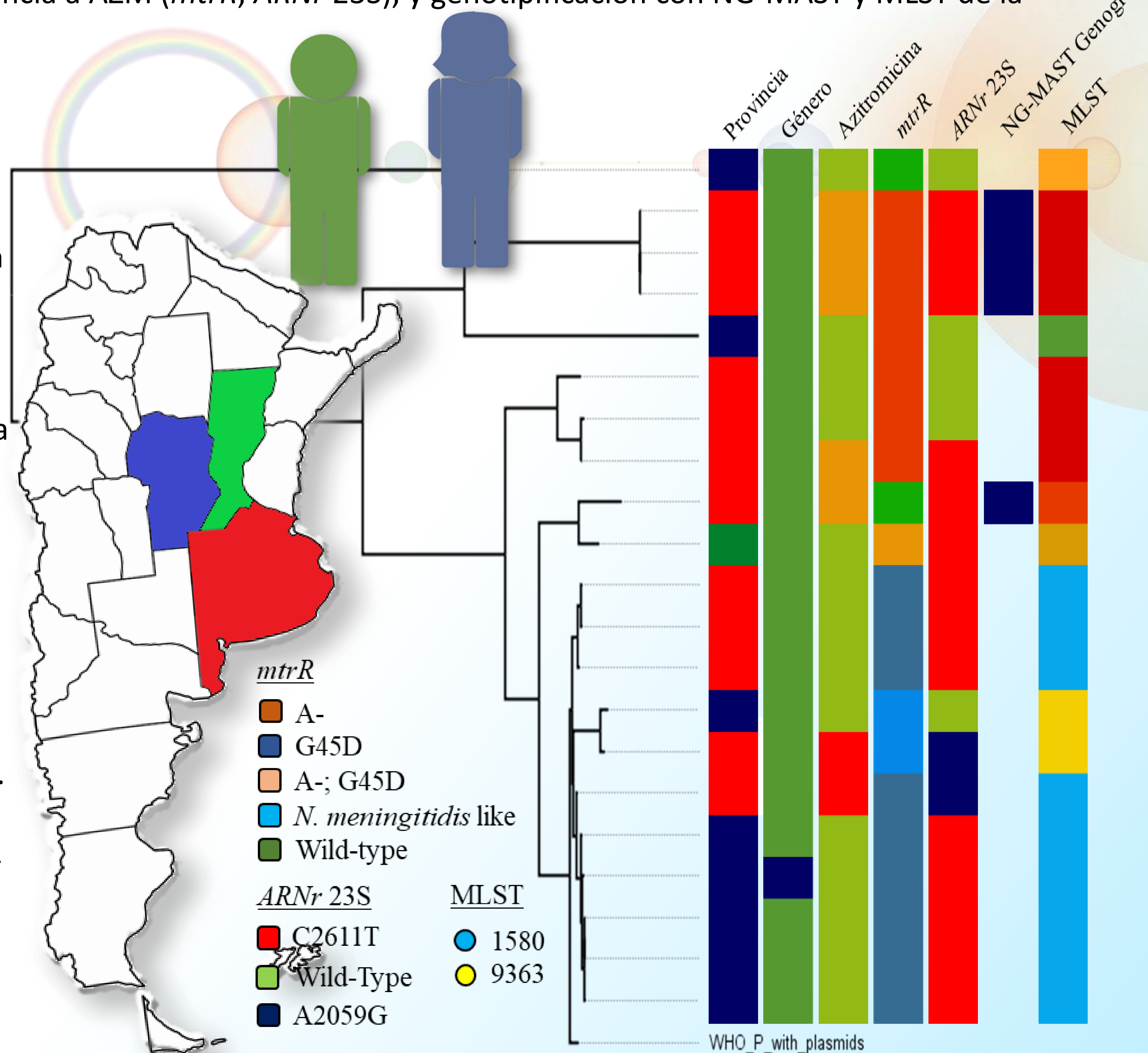
## Materiales y Métodos

Se estudiaron 21 aislamientos de *N. gonorrhoeae* colectados por el PROVSAG en el periodo 2005–2016 ( $n=19$ , CIM: 2-16 µg/ml), y 2001 y 2018 ( $n=2$ , CIM: ≥256 µg/ml). El estudio molecular se realizó a través de la secuenciación de genoma completo de todos los aislamientos con la plataforma Miseq (Illumina) usando la química V2. Se realizó el análisis bioinformático donde se estudiaron los principales determinantes de resistencia a AZM (*mtrR*, *ARNr 23S*), y genotipificación con NG-MAST y MLST de la secuencia.

## Resultados

El análisis molecular del *ARNr 23S* mostró la presencia de la mutación C2611T y A2059G en el 73,6% (14/19) y 100% (2/2) de los aislamientos con baja y alta resistencia a AZM, respectivamente **Figura 1**. El gen *mtrR* reveló un cambio de aminoácido en la posición 45 (G→D) en el 42,8% (9/21) de los aislamientos, deleción de una adenina (A-) en la secuencia invertida del promotor en el 33,3% (7/21), G45G/A- en el 4,8% (1/21) y 9,5% ( $n=2$ ) mostraron un alelo mosaico (*N. meningitidis*-like). El análisis de genotipificación mostró relaciones clonales entre aislamientos con baja y elevada resistencia a AZM. El NG-MAST ST696 y MLST ST1580 estuvo presente en el 28,6% ( $n=5$ , CIM 4 µg/ml;  $n=1$ , ≥256 µg/ml) de los aislamientos. Además, dos aislamientos ( $n=1$ , CIM 2 µg/ml;  $n=1$ , CIM ≥256 µg/ml) mostraron el MLST ST9363, y NG-MAST STs (8241 y 3935, respectivamente) con ≥99% de identidad en las secuencias *porB* y *tbpB*.

**Figura 1**



## Conclusiones

En Argentina, un aislamiento con alta resistencia a AZM es evidenciado después de 15 años. Los aislamientos reportados con baja y alta resistencia a AZM estuvieron circunscriptos a una acotada región geográfica. El estudio de epidemiología molecular mostró aislamientos con una alta relación clonal. Actualmente, en nuestro país se recomienda la utilización de AZM para el tratamiento de *C. trachomatis* y *M. genitalium*, aun ante la sospecha y sin confirmación en todos los casos. Los hallazgos obtenidos sostienen la necesidad de fortalecer la vigilancia para la detección temprana de aislamientos resistentes y en consecuencia la elaboración de estrategias de salud pública para el control de la diseminación de estos aislamientos.