

# ***Neisseria gonorrhoeae*: un patógeno que impone grandes retos**

## ***Neisseria gonorrhoeae*: A pathogen posing major challenges**

Mauricio Zúñiga M.<sup>1</sup>

### **RESUMEN**

En el presente artículo, se describen los principales aspectos relacionados con *Neisseria gonorrhoeae*, donde se destacan: características morfológicas, fisiológicas y de cultivo, ultraestructura, estructura antigénica, así como algunas consideraciones en referencia a la ecología y a los mecanismos de patogenicidad por parte de esta especie.

**Palabras clave:** *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibilidad, betalactamasa, antimicrobianos, resistencia.

### **ABSTRACT**

This article describes the main aspects relating to *Neisseria gonorrhoeae*, which include: morphological, physiological and culture characteristics, antigenic structure, ecology and pathogenicity of *Neisseria gonorrhoeae*.

**Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, susceptibility, betalactamase, antimicrobial, resistance.

Recibido: 14/7/2008 Aceptado: 29/7/2009

1. Médico. Docente de Microbiología e Infectología Facultades de Enfermería y de Medicina, Universidad El Bosque. E-mail: zunigamauricio@unbosque.edu.co.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual constituyen un serio problema de salud pública, entre ellas se encuentra la infección gonocócica, la cual es causada por el diplococo Gram negativo intracelular (se le encuentra dentro de los polimorfo nucleares neutrófilos) conocido como *Neisseria gonorrhoeae*. Dicha infección es frecuente y se transmite principalmente por contacto sexual con un caso activo (el cual puede ser asintomático) o por la vía perinatal.

*Neisseria gonorrhoeae* compromete la mucosa genital, el recto, la conjuntiva y la orofaringe. El microorganismo fue descrito por primera vez en 1879 por Albert Neisser con un tamaño que oscila entre 0,6 y 1 micra de diámetro; los cocos tiene semejanza a granos de café.

En la mujer, la infección genital puede ascender, lo cual conduce como complicación, a la afección de las trompas de Falopio o salpingitis, siendo ésta una de las causas más comunes de infertilidad femenina en el mundo.

La enfermedad es conocida desde la antigüedad. Los primeros tratamientos efectivos aparecen en la década de los años treinta del siglo XX con el advenimiento de las sulfonamidas. Muy a pesar de los avances en el conocimiento molecular del microorganismo y de los tratamientos antimicrobianos (algunos de ellos perdiendo eficacia debido a la aparición de cepas resistentes), la infección gonocócica ha demostrado en el tiempo ser difícil de controlar y es un ejemplo claro de cómo factores sociales, económicos y conductuales influyen la perpetuidad de una entidad (1).

### El agente infeccioso

*Neisseria gonorrhoeae* es un coco Gram negativo, inmóvil, no esporulado, no encapsulado. El microorganismo tiene tendencia a presentarse en pares (diplococos). Se diferencia de otras bacterias del género por su capacidad de crecer en medios selectivos (principalmente Thayer-Martin, New York City o agar chocolate enriquecido), utilizar glucosa pero no maltosa, sucrosa o maltosa y reducir los nitritos a nitratos. Adicionalmente es capnófilo, requiriendo

una atmosfera enriquecida con CO<sub>2</sub> al 5% para su crecimiento a una temperatura de 37 °C y en condiciones aerobias estrictas o en condiciones anaerobias cuando se adiciona nitrito al medio de cultivo.

La presencia de pilis o fimbrias que se extienden por la superficie de la célula bacteriana es fundamental para la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, ya que estas estructuras se relacionan con la adherencia del microorganismo a receptores específicos presentes en las células epiteliales del huésped (el más estudiado de estos receptores es el CD46). *Neisseria gonorrhoeae* presenta el fenómeno biológico conocido como variación de fase, el cual consiste en que las cepas carentes de pilis (no patógenas) pueden expresarlos o incluso modificarlos, con una composición antigénica diferente a fin de evadir, en parte, la respuesta inmune del huésped.

### Moléculas en constante investigación

La porina (Por) presente en la membrana celular externa, desempeña un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad. Se presenta en dos clases antigénicas mayores, denominadas PorA y PorB, las cuales son motivo de extensa investigación ya que se consideran lo suficientemente antigénicas como para desarrollar una posible vacuna.

Las proteínas Opa aumentan la adherencia de *Neisseria gonorrhoeae* a diversas células eucarióticas. Se conocen al menos dos receptores para Opa presentes en las células humanas: los compuestos relacionados con heparina y el CD66.

Otras proteínas importantes y que son blanco de constante investigación son: la proteína modificable por reducción y las proteínas reprimibles por hierro (que constituyen un receptor específico para la transferrina, la lactoferrina y la hemoglobina humanas). El microorganismo, también produce dos proteasas de IgA.

### Plásmidos

Los plásmidos se definen como moléculas de ADN bacteriano extracromosomal, autoreplicable y en muchas ocasiones autotransferible mediante mecanismos de conjugación bacteriana.

*Neisseria gonorrhoeae* puede poseer varios tipos de plásmidos, entre ellos algunos directamente relacionados con la resistencia del microorganismo a diferentes agentes antimicrobianos.

Hasta hace algún tiempo el germen era en extremo sensible a la acción de la penicilina; sin embargo, el microorganismo paulatinamente se hizo resistente mediante la producción de una betalactamasa (penicilinas) tipo TEM-1 codificada en un gen plasmídico presente en otro patógeno de transmisión sexual, el *Haemophilus ducreyi* (agente causal de chancro blando o chancroide). La resistencia de alto nivel a tetraciclina, definida como la presencia de una CIM (concentración mínima inhibitoria, la cual es la mínima concentración de un antimicrobiano, en este caso de tetraciclina, necesaria para inhibir el crecimiento visible en cultivo del microorganismo) mayor a 16 mg por litro, es mediada por un plásmido que se insertó en un elemento genético móvil, el transposón *tetM* (5, 6, 7).

### Otros mecanismos de resistencia

Además de la resistencia mediada por plásmidos, *Neisseria gonorrhoeae* posee mecanismos de resistencia mediados cromosomalmente por ejemplo, el locus *mtr* codifica para una bomba de expulsión capaz de generar resistencia a doxiciclina. El locus *PenA* altera la producción de la denominada proteína de unión a penicilina 2 (PBP2) produciendo resistencia a la penicilina por disminución de la afinidad del antibiótico por su blanco (2, 3).

### Resistencia a fluoroquinolonas

Hay cuatro enzimas topoisomerasas que regulan el enrollamiento de las cadenas de nucleótidos para formar la doble cadena de ADN, y que regulan también el enrollamiento de la doble hélice sobre sí misma. De esta última función se encargan las topoisomerasas tipo II (DNA-girasa) y IV, cada una de las cuales está compuesta por dos subunidades: GyrA y GyrB en el primer caso, y ParC y ParE en el segundo. La resistencia a las fluoroquinolonas en *Neisseria gonorrhoeae* ocurre fundamentalmente por mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* y *parC*, que condicionan cambios en la secuencia de aminoácidos en las subunidades GyrA y GyrB de la topoisomerasa II (ADN-girasa) y en la subunidad

ParC de la topoisomerasa IV, lo cual conduce a una pobre afinidad del antibiótico por su blanco. Las mutaciones en *gyrB* tienen poca trascendencia.

Adicionalmente, se ha descrito que la disminución de la permeabilidad de la membrana citoplasmática de *Neisseria gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas podría contribuir a conseguir bajos niveles de resistencia a estos compuestos. Es inquietante que, si bien las nuevas quinolonas presentan buena actividad frente a *Neisseria gonorrhoeae*, se ha demostrado resistencia cruzada con las nuevas quinolonas (grepafloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, etc.) y las quinolonas clásicas.

Las primeras cepas de *Neisseria gonorrhoeae* con CMI a ciprofloxacina iguales o superiores a 1g/ml se aislaron fundamentalmente en Hong Kong, Filipinas y Japón, asociándose con la aparición de fracasos terapéuticos. A los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* con CMI a ciprofloxacina entre 1 y 16 g/ml se los considera con alta resistencia. Con los años, estas cepas se convierten en prevalentes, condicionando las pautas de tratamiento establecidas y obligando a la introducción de nuevos agentes como tratamiento de primera línea.

También debe considerarse el incremento de la resistencia a otros antimicrobianos como cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) (3, 4).

### Manifestaciones clínicas de la infección gonocócica

1. Uretritis aguda.
2. Epididimitis.
3. Linfangitis peniana, abscesos periuretrales, prostatitis aguda, vesiculitis seminal, infecciones de las glándulas de Tyson y Cowper, estrechez y estenosis uretral.
4. Endocervicitis.
5. Proctitis.
6. Infecciones de las glándulas de Skene y Bartholin.
7. Salpingitis.
8. Faringitis.
9. Conjuntivitis.

10. Enfermedad pélvica inflamatoria.
11. Perihepatitis aguda (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).
12. Artritis gonocócica.
13. Infección gonocócica diseminada.

En conclusión, se puede afirmar que *Neisseria gonorrhoeae* es un patógeno fantástico, con una alta capacidad de adaptación al ser humano, que permanecerá por siempre conviviendo con nuestra especie e imponiéndonos grandes retos en cuanto a su prevención y tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dieter W Gump and Paul T Berry. Increased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from a rural area antimicrob. Agents chemother. 1973; 3: 503-505.
2. EM Thorpe, JR Schwebke, EW Hook. 3rd, A. Rompalo, WM. McCormack, KL Mussari, GC. Giguere, and JJ Collins. Comparison of single-dose cefuroxime axetil with ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhea caused by penicillinase-producing and non-penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains Antimicrob. Agents Chemother. 1996; 40: 2775-2780.
3. Otero L, et ál. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas: Un nuevo problema de salud pública en España. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2002; 20 (3): 123-6 125.
4. Mavroidi A, Tzouvelekis LS, Tassios PT, Flemetakis A., Danilidou M, Tzelepi. E. Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones isolated in Greece from 1996 to 1999. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 3489-91.
5. PF Sparling, FA Sarubbi, Jr, and E Blackman Inheritance of low-level resistance to penicillin, tetracycline, and chloramphenicol in *Neisseria gonorrhoeae*. J. Bacteriol. 1975; 124: 740-749.
6. Gyung Tae Chung, Jeong Sik Yoo, Hee Bok Oh, Yeong Seon Lee, Sun Ho Cha, Sang Jun Kim, and Cheon Kwon Yoo. The complete genome sequence of *Neisseria gonorrhoeae*. NCCP11945 J. Bacteriol. 2008; JB.00566-08v1.
7. Milica Pantelic, Young-June Kim, Silvia Bolland, Inés Chen, John Shively, and Tie Chen. *Neisseria gonorrhoeae* kills carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 (CD66a) – expressing human B cells and inhibits antibody production infect. Immun. 2005; 73: 4171-4179.