

11226  
12  
203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INCIDENCIA DE BETA-LACTAMASAS  
EN CEPAS DE  
NEISSERIA GONORRHOEAE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA FAMILIAR  
PRESENTA

DRA. MA. DE LOURDES FLORES SANCHEZ



IMSS

UMF No.1

IMSS

PUEBLA. PUE.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N T R O D U C C I O N

El creciente interés sobre las enfermedades sexualmente transmitidas debidas a virus (virus de la inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple, virus del papiloma humano); se ha desviado, apartandose de las enfermedades sexualmente transmisibles de causa bacteriana. Sin embargo, éstas enfermedades de causa bacteriana siguen siendo un serio problema de salud pública. A pesar de la disponibilidad de terapia antimicrobiana efectiva las enfermedades sexualmente transmisibles debidas a Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis y Ureaplasma urealyticum continuan presentando problemas al médico tratante (1;2;3).

Se estima que cuatro millones de hombres en U.S.A. desarrollan uretritis al año. El número de casos de uretritis y cervicitis en mujeres se aproxima tambien a los cuatro millones al año, sin embargo, un número considerable de mujeres con cervicitis son asintomáticas, y la infección no puede detectarse. Muchos casos de cervicitis y uretritis son debidos a Neisseria gonorrhoeae. Un reporte reciente establece que la Neisseria gonorrhoeae ha llegado a ser endémica en U.S.A. (1;2;3).

Neisseria gonorrhoeae es el agente etiológico de la

gonorrea, una infección bacteriana transmitida casi exclusivamente por contacto sexual o en el periodo perinatal.

Es un coco gram negativo que generalmente aparece apareada con bordes laterales aplanados que de manera típica se encuentra dentro de las células polimorfonucleares (1;2;3;4;5;6;7;8).

El ser humano es el único huésped natural del gonococo, la infección se realiza exclusivamente por contacto de tejidos susceptibles con secreciones que contengan el germen. afecta de modo predominante las mucosas del tracto genitourinario inferior y con menor frecuencia las del recto, la orofaringe y las conjuntivas. Su mayor frecuencia es en el grupo de 15 a 29 años en ambos sexos (4;5;6;8;15).

La infección genital ascendente en las mujeres conduce a la complicación predominante, la salpingitis aguda una de las causas más comunes de infertilidad femenina en el mundo. Las infecciones bacterémicas, la conjuntivitis neonatal y la epididimitis aguda son consecuencias adicionales importantes (1;2;4;5;8;15).

La gonorrea es una de las enfermedades humanas más antiguas que se conocen y existen referencias de uretritis

venereas en antiguas escrituras chinas, el antiguo testamento y otras fuentes literarias de la antigüedad (5;15).

Por años el fármaco de elección para su tratamiento ha sido la penicilina G procaínica a razón de 4.8 millones de U.I. por vía intramuscular en una sola dosis. En los últimos años, se han presentado recurrencias gonocócicas como causa del fracaso al tratamiento, esto debido a la aparición de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinasas (1;2;3;4;5;6;7; 8;9;10;11;12;14;15;16;19;21;24;25;26).

La penicilinasas es una beta lactamasa que ataca el enlace amida en el anillo beta-lactámico ocasionando ruptura de la molécula entre los átomos C y N para formar ácido penicilinoico. Estas beta-lactamasas son enzimas extracelulares excretadas hacia el medio circundante destruyendo al antibiótico antes de que este pueda ponerse en contacto con la superficie celular. Lo anterior requiere la producción de una gran cantidad de enzima con alta afinidad para el sustrato en cuestión (1;2;3;4;5;6;7;8;11;12;15;17;18;20;22;23;24;25;26;27;28).

Las enzimas beta-lactamasas producidas por estas cepas de *Neisseria gonorrhoeae* esta codificada en pequeños plasmidios con el determinante  $Pc^r$  idénticos a los descubiertos

en Haemophilus influenzae. Estas fueron documentadas por primera vez casi simultaneamente en 1975-76 en U.S.A., Europa occidental, las Filipinas y Africa occidental. Durante algunos años la mayoría de las cepas aisladas en los países industrializados fueron importadas directamente de otras regiones endémicas, sin embargo hacia 1980 estaba ocurriendo una transmisión sostenida en toda Europa y América del norte y los gonococos indígenas habían adquirido plasmidios (Pc<sup>r</sup>). Este tipo de gonococos actualmente comprende el 50% o más de todos los gonococos (1;2;4;5;8;11;17;21;23).

Tienen igual importancia la diseminación de gonococos con resistencia mediada cromosómicamente a los antibióticos beta-lactámicos, éste es el resultado de una serie de mutaciones individualmente menores que reducen la permeabilidad de la membrana externa del microorganismo. A estas cepas se les denomina Neisseria gonorrhoeae con resistencia mediada cromosómicamente (4;5;8;10;12;15;20;26).

La auxotipificación y la serotipificación con anticuerpos monoclonales han demostrado que en una ciudad de mediano tamaño circulan de 60 a 100 distintas cepas de gonococo y continuamente surgen cepas nuevas (4;5;15;17;20;23;24).

Se han documentado algunas epidemias de cepas

únicas pero en la mayoría de las regiones se han involucrado una gran variedad de tipos gonocócicos, debido a la diseminación de cepas de Neisseria gonorrhoeae productoras de beta-lactamasas, ya no es apropiada la penicilina para el uso de rutina en el tratamiento de la gonorrea en cualquier parte del mundo (4;5;11;15;17;18;24;25).

## O B J E T I V O

Comprobar que la automedicación y el uso inadecuado de penicilina aumenta la incidencia de productores de beta-lactamasas lo cual lleva a fracasos en el tratamiento y a complicaciones posteriores.

## JUSTIFICACION

La infección por Neisseria gonorrhoeae es una de las enfermedades de transmisión sexual más común en la actualidad ya que no solamente ataca el tracto genitourinario sino que sus manifestaciones sistémicas tienen una alta tasa de incidencia.

Se sabe que la frecuencia de la gonorrea se relaciona con la edad, sexo, raza, nivel socioeconómico, estado civil, residencia en zona urbana y nivel de educación; estos son factores de riesgo que influyen sobre el comportamiento sexual, la conducta hacia la enfermedad y la disponibilidad en el mercado de penicilina sin prescripción médica.

El axioma único más importante sobre la epidemiología de este padecimiento es que la gonorrea es diseminada por portadores que no tienen síntomas o los han ignorado además de que el conocimiento popular de su tratamiento conlleva a un mal manejo ya que se administran dosis no terapéuticas para el mismo. Creando con ello la resistencia y la subsecuente producción de beta-lactamasas. Por otra parte la promiscuidad condiciona la mayor parte de recurrencias gonocócicas después del tratamiento con regímenes recomendados, lo cual indica la necesidad de mejorar la vigilancia y la

educación del paciente además de la búsqueda de nuevos  
tratamientos.

## MATERIAL Y METODOS

La investigación se llevó a cabo a partir del primero de enero de 1992 al primero de enero de 1993, con apoyo del Centro de Investigación de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (Departamento de Microbiología).

Durante este tiempo se capturaron 600 pacientes de población abierta con vida sexual activa. De los cuales 513 fueron mujeres y 87 hombres.

Se formaron dos grupos:

- 1) Pacientes con antecedentes de haber presentado alguna secreción transuretral o vaginal con o sin tratamiento a base de penicilina.
- 2) Pacientes que actualmente presentaran algún tipo de secreción uretral o vaginal con o sin tratamiento.

A ambos grupos se les realizó exudado uretral-exudado cervico vaginal el cual fué cultivado en un medio de Thayer-Martin específico para Neisseria.

Una vez aislado el microorganismo se sometió a

pruebas de identificación (Catalasa y Oxidasa) y de fermentación (glucosa, maltosa, lactosa y almidón) ya establecido género y especie de Neisseria gonorrhoeae.

Se realizaron las pruebas iodométricas y cefinaza para la determinación de beta-lactamasas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 600 pacientes en un periodo comprendido del primero de enero de 1992 al primero de enero de 1993.

De estos 513 fueron mujeres y 87 hombres de los cuales 300 se encontraban sintomáticos y 300 asintomáticos.

### POBLACION INVESTIGADA

	SINTOMATICOS	ASINTOMATICOS	TOTAL
Hombres	70	17	87
Mujeres	230	283	513
Total	300	300	600

Fuente: Encuesta.

Las edades del grupo estudiado fluctuaron entre 16 a 40 años de edad teniendo un promedio de 30 años.

De las 513 femeninas se encontró que tienen control de natalidad con hormonal oral 329, inyectables 90, preservativo 97, D.I.U. 4 y O.T.B. 3.

METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR

Hormonal oral.....	329	pacientes
Inyectables.....	90	..
Preservativo.....	87	..
D.I.U.....	4	..
O.T.B.....	3	..
TOTAL.....	513	..

Fuente: Encuesta.

De los 300 pacientes sintomáticos 230 del sexo femenino, a la exploración ginecológica se encontró; que 23 presentaban cuello friable; 87 cuello eritematoso y 120 edematoso.

EXPLORACION GINECOLOGICA

Características del cuello	Sintomaticos
Normal	0
Friable	23
Eritematoso	87
Edematoso	120
TOTAL	230

Fuente: Laboratorio de Microbiología de la B.U.A.P.

El tipo de secreción vaginal encontrada en la mayor parte de las pacientes fué blanquecina generalmente abundante. En 31 pacientes se encontró olor a aminas positivo.

El pH vaginal osciló entre 4 y 6.5 teniendo una media de 5.6. En los 70 pacientes masculinos sintomáticos presentaron secreción transuretral blanco amarillento así como sintomatología urinaria baja.

Cada uno de los 300 pacientes sintomáticos se les realizó cultivo de secreción aislándose enterobacterias en 90 casos (30%); Cándida albicans en 54 (18%); Neisseria gonorrhoeae en 54 (18%); Gardnerella vaginalis en 36(12%); Trichomona vaginalis en 36(12%) y estreptococo del grupo D en 30(10%).

#### FLORA BACTERIANA

Germenes Aislados	Sintomaticos	%
Flora normal	0	0
Enterobacterias	90	30
C. albicans	54	18
N. gonorrhoeae	54	18
G. vaginalis	36	12
T. vaginalis	36	12
Estreptococo grupo D	30	10
Estreptococo grupo B	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Fuente: Laboratorio de  
Microbiología de la B.U.A.P.

De los 300 asintomáticos, 283 del sexo femenino y 17 masculinos se siguió el mismo procedimiento que con los pacientes sintomáticos encontrándose que 62 presentaban cuello

friable. 95 cuello eritematoso, 60 edematoso y 66 aparentemente normales.

#### EXPLORACION GINECOLOGICA

Características del cuello	Asintomaticos
Normal	66
Friable	62
Eritematoso	95
Edematoso	60
TOTAL	283

Fuente: Laboratorio de  
Microbiología de la B.U.A.P.

El tipo de secreción vaginal encontrada en estas pacientes fué transparente a blanquecina y de escasa a regular cantidad.

El pH vaginal al igual que en los sintomáticos osciló entre 4 y 6.5.

En los pacientes masculinos no se encontró presencia de secreciones, solo el antecedente de haber presentado anteriormente sintomatología urinaria baja acompañada de secreción. En este grupo se encontró flora normal en 138(46%); enterobacterias en 42(14%); estreptococo del grupo B en 36(12%); Gardnerella vaginalis en 24(8%), Cándida albicans en 24(8%);

estreptococo del grupo D en 18(6%) y Neisseria gonorrhoeae en 18(6%).

#### FLORA BACTERIANA

Germenes aislados	Asintomaticos	%
Flora normal	138	46
Enterobacterias	42	14
C. albicans	24	8
N. gonorrhoeae	18	6
G. vaginalis	24	8
T. vaginalis	0	0
Estreptococo grupo D	18	6
Estreptococo grupo B	36	12
TOTAL	300	100

Fuente: Laboratorio de Microbiología de la B.U.A.P.

Los 72 casos encontrados (12%) del total una vez cultivados en medio de Thayer-Martin se sometieron a pruebas de identificación y fermentación para establecer el género y especie de Neisseria, posteriormente se realizaron las pruebas iodométricas y de cefinaza encontrándose un total de 9 cepas productoras de beta-lactamasas lo cual correspondió al 12.5%.

## CONCLUSION

En México la gonorrea representa un problema de salud pública importante y de gran trascendencia económica, y los casos notificados oficialmente se pueden equiparar con la punta de un iceberg gigantesco al considerar que casi nunca se notifican los casos diagnosticados, además de que se carece de laboratorios capacitados para el aislamiento y la tipificación adecuada de las cepas bacterianas.

Por lo encontrado en nuestra población de estudio; podemos concluir que la probabilidad de encontrar sujetos portadores de Neisseria gonorrhoeae productores de beta-lactamasas, debe considerarse como alta. De ahí que todo paciente con sospecha clínica de infección por Neisseria gonorrhoeae debe realizarse la búsqueda intencionada y además si es productor de beta-lactamasas; por medio de pruebas iodométricas y de cefinaza, que han mostrado ser un medio confiable para el aislamiento de germen productores de beta-lactamasas.

De no ser así, estaremos favoreciendo a la perpetuación de la enfermedad, y desarrollo de nuevas cepas productoras de beta-lactamasas.

La gonorrea es un reto creciente y formidable, aunque podría ser abatida con la participación coordinada y más decidida de los epidemiólogos, los laboratoristas y los médicos en general.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Segreti J. In vitro activity of temafloxacin against pathogens causing sexually transmitted diseases The American Journal of Medicine 1991;91:245-265.
- 2.- Mc Gregor J. Cervicitis and urethritis in adolescents High Lights from: Infections in medicine 1990;1:10-17.
- 3.- Carrada-Bravo T. La gonorrea como problema de salud pública. Avances recientes y perspectivas epidemiologicas Bol. Col. Mex. Urol. 1990;7:75-84.
- 4.- Hunter Handsfield H. Enfermedades infecciosas y sus agentes etiológicos. México:Panamericana,1990:1704-1724.
- 5.- Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., y Cols. Harrison Principios de Medicina Interna 7a. ed. México:editorial Interamericana,1989:711-717.
- 6.- Krupp M.A.,Schoroeder S.A., Tierney L.M., Diagnóstico clínico y tratamiento 27a. ed. México:Manual Moderno,1992:962-964.
- 7.- Calderon Jaime E. Conceptos clínicos de infectología 10a. ed. México:Francisco Mendez Cervantes, 1987:341-355.
- 8.- Benson R.C. Diagnóstico y Tratamiento ginecoobstetrico 11a. ed. México: El Manual Moderno,1991:953-955.
- 9.- Goodman,Gilman. Manual de Farmacología 10a. ed. México:Interamericana,1989.
- 10.- Brooks F.G., Batel J.S., Ornston L.N., Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A. Microbiología Médica 14a. ed. México: El manual moderno, 1992:265-271.

- 11.- Marif G. Enfermedades Infecciosas en obstetricia y ginecología 2a. ed. Mexico:Salvat,1985:130-143.
- 12.- Van-Dyck-E., Rossau R., Duhamel M. Antimicrobial Susceptibility of Neisseria gonorrhoeae in Zaire:high level plasmid-mediated tetracycline resistance in central Africa. Genitourin-Med 1992;68:111-116.
- 13.- Tapsall-J.W., Shultz-T.R. Characteristics of Neisseria gonorrhoeae isolated in Australia showing decreased sensitivity to quinolone antibiotics pathology 1992;24:27-31.
- 14.- Putman S.D., Levin B.S., Stone J.R., Oldfield E.C. Evaluation of the standard; zed disk diffusion and agar dilution antibiotic susceptibility test methods by using strains of Neisseria gonorrhoeae from the United States and Southeast Asia J-Clin-Microbiol 1992;30:974-980:
- 15.- Chu M.L., Ho L.J., Lin H.C., Nu Y.G. Epidemiology of penicillin-resistant neisseria gonorrhoeae isolated in Taiwan 1960-1990 Clin-Infect-Dis 1992;14:450-457.
- 16.- Pinsky P., Shonkwiler R.A. gonorrhoeae model treating sensitive and resistant strains in a multigroup population Math Biosci 1990;98:103-26.
- 17.- Young H., Moyes A., Ross J., Mc Millan A. A serovar analysis of heterosexual gonorrhoeae in Edinburgh 1986-1990 Genitourin-Med 1992;68:16-19.
- 18.- Gascoyne D.M., Heritage J., Hawkey P.M., Turney A., Van Klingeren B. Molecular evolution of tetracycline-resistance plasmids carrying tetM found in Neisseria gonorrhoeae from different countries J.-Antimicrob-Chemother 1991;28:173-183.

- 19.- Tejero A., Otth L., Wilson M., Gutierrez M.A., Montana J., Aique M. J., Brandago M. *Neisseria gonorrhoeae*: 3 years of surveillance of antibiotic susceptibility and search of beta-lactamase-producing strains *Rev. Med. Chil.* 1989;117:1267-70.
- 20.- Sarafian S.K., Chu M.L., Kojima H., Sng E. H., Joyce M.P., Knaps J.S. Distribution of the 3.05 Mdal "Toronto" beta-lactamase plasmid among penicillinase-producing isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in the Far East *Sex-Transm-Dis* 1991;18:201-204.
- 21.- Koksalan H., Esen N., Mert A. Penicillin resistance in gonococcal urethritis *Mikrobiyol Bul* 1991;25:235-237.
- 22.- Kechrid A., Karovi H., Ben-Rejeb S. Characteristics of the first penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Tunisia *Pathol-Biol-Paris* 1991;39:697-699.
- 23.- Ross J.D., Mc Millan A., Young H. Changing trends of gonococcal infection in homosexual men in Edinburgh *Epidemiol-Infect* 1991;107:585-590.
- 24.- Poh C.L., Ocampo J.C., Sng E.H., Bygdeman S.M. Characterisation of PPNG and non-PPNG *Neisseria gonorrhoeae* isolaters from Singapore *Genitourin Med.* 1991;67:389-393.
- 25.- Ngeow Y.F., Rumachandran S., Cheong Y.M. Treatment of gonorrhoea with sulbactam / ampicillin *Sex-Transm-Dis* 1991;18:192-194.
- 26.- Bindayna K.M., Easmon C.S., Ison C.A. Chromosomal resistance to antibiotics in gonococci from Bahrain *Sex-Transm-Dis* 1991;18:153-158.

- 27.- De la Fuente L., Vazquez J. A. Multilocus enzyme analysis of African type penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) strains isolated in Spain *Sex-Transm-Dis* 1991;18:150-152.
- 28.- Rice P.A., Schachter J. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. What are the questions? (see comments) *Jama* 1991;266:2587-2593.