

Neisseria Gonorrhoeae

(HALLAZGO DE CEPAS DE NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORAS DE BETALACTAMASA EN COSTA RICA)

Miguel Shadid Chaina*

Edgar Garrido Jiménez*

Ricardo Barahona García*

INTRODUCCION

Motivados por la trascendental importancia que tienen las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinasa o betalactamasa en el tratamiento y en el control de la gonorrea, nos hemos abocado al estudio rutinario, desde el año 1978, de todos los cultivos positivos por *N. gonorrhoeae* aislados en nuestro laboratorio.

La literatura mundial nos informa que el primer caso de una cepa capaz de formar betalactamasa se produjo en Filipinas en 1975 y casi simultáneamente, en Liverpool, apareciendo luego en los Estados Unidos (1,8). El número de aislamientos en los Estados Unidos ha aumentado notablemente desde entonces. Varios casos han sido reportados en otros países.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio se realizó en el laboratorio del Departamento Antivenéreo del Ministerio de Salud en San José, Costa Rica. A partir del año 1978 iniciamos la determinación de penicilinasa a los cultivos positivos por *N. gonorrhoeae* en el medio de cultivo de Thayer y Martin (11), comprobándose la especie mediante el método de fermentación de azúcares (2) y el método directo de anticuerpos fluorescentes absorbidos con *N. meningitidis* (3). La búsqueda de esta enzima la comenzamos en conjunto con la determinación de

las concentraciones inhibitorias mínimas de penicilina, ampicilina, tetraciclina y espectinomicina, obteniendo los siguientes resultados (9), penicilina 0,003 a 0,384 mcg/ml, ampicilina 0,005 a 0,64 mcg/ml, tetraciclina 0,052 a 1,666mcg/ml y espectinomicina 1 a 32mcg/ml.

Al no encontrar ningún caso de resistencia a la penicilina, optamos por continuar la determinación de betalactamasa mediante el método yodimétrico que a continuación describimos:

1. Emulsionar varias colonias en 0,1 ml de una solución de 6.000 mcg/ml de penicilina G potásica en solución buffer pH 6,0 Incubar a temperatura ambiente durante una hora.
2. Agregar dos gotas de una solución al 1^o/o de almidón soluble y una gota de solución de yodo y mezclar durante 20 segundos. Un color intensamente azul oscuro se desarrolla inmediatamente. Si hay betalactamasa este color desaparecerá antes de 10 minutos, debido a la disolución del complejo yodo-almidón y el paso del yodo de color ambar a yoduro incoloro. Esto es producido por el ácido peniciloico, sustancia en la cual se transforma la penicilina por la acción de la penicilinasa sobre el anillo lactámico, mediante hidrólisis. El ácido peniciloico no posee acción antibacteriana (4).

RESULTADOS

Desde que iniciamos este estudio en el año de 1978, hemos analizado un número aproxi-

* Departamento Antivenéreo. Ministerio de Salud. San José, Costa Rica.

mado de 5.500 cepas de *N. gonorrhoeae*. No fue sino hasta el 23 de julio de 1981, en que observamos una rápida decoloración en dos tubos identificados con los números 82H y 88, lo que indicaba la presencia de betalactamasa, siendo éstos los dos primeros casos que se detectan en nuestro país.

El tubo 82H correspondió a un paciente de 20 años de edad, que presentaba abundante secreción uretral y que refirió contactos sexuales con cuatro prostitutas en los últimos cuatro meses y que nunca tuvo tratamiento. El tubo 88 correspondió a una mujer de 16 años de edad, esposa del antedicho paciente, que dio a luz un niño con oftalmítis bilateral atribuida a *N. gonorrhoeae* y que no mejoró con penicilina. Esta paciente presentó escasa leucorrea y un poco de disuria.

DISCUSION

Hay dos mecanismos básicos por los que un microorganismo puede hacerse resistente a los antibióticos: por mutación cromosómica o por la adquisición de un segmento extracromosómico, llamado plasmido o Factor R (6). Sparling y colaboradores (10) han demostrado que la resistencia que el gonococo ha adquirido en los últimos treinta años es de tipo cromosómico y no involucra la producción de penicilinas. Esta resistencia es hasta cierto punto inespecífica, pues las cepas que son resistentes a la penicilina, lo son también a muchos otros antibióticos.

La adquisición de la capacidad de producir penicilinas fue probablemente un hecho raro, que posiblemente requirió un organismo donador apropiado, ya que el gonococo ha existido por muchos años junto a otras bacterias que poseían la enzima (7). Los gonococos portan plásmidos y producen tubos (5), por lo que mediante conjugación pueden ser transferidos de una bacteria a otra. Los determinantes genéticos para la producción de la enzima pueden ser transferidos más fácilmente a otros gonococos, con la aparición de cepas nativas capaces de formar penicilinas.

Ya sean importadas o nativas, tenemos ahora cepas de gonococos productoras de betalactamasa en Costa Rica. Estas cepas hacen que la penicilina, antibiótico de elección para el tratamiento de la gonorrea y la sífilis en

incubación y de menor costo, resulte ineficaz. Si estos gonococos se propagan sin control, perderíamos el mejor antibiótico contra la enfermedad. Es, por lo tanto, esencial que se establezca una vigilancia permanente sobre estos microorganismos, que abarque todo el país y en la que han de colaborar todas las entidades médicas.

RESUMEN

1. A partir del año de 1978 hasta esta fecha (23 de julio-1981), se han estudiado, primero mediante el método de concentraciones inhibitorias mínimas y posteriormente mediante el método yodimétrico para la determinación de betalactamasa, aproximadamente 5.500 cultivos de *N. gonorrhoeae*.

3. Se comentan algunos aspectos relativos a los mecanismos que hacen que la bacteria produzca penicilinas.

4. Se recomienda establecer una vigilancia permanente sobre estos microorganismos que abarque todo el país, con la colaboración de todas las instituciones médicas.

SUMMARY

Since 1978 to this date, about 5.500 cultures of *N. gonorrhoeae* have been studied by the minimum inhibitory concentrations method and the iodimetric test for betalactamase production of bacteria. On July 23rd 1981 two strains of betalactamase-producing gonococci were detected. Some points about the mechanisms by which bacteria become resistant to antibiotics are commented. A permanent surveillance on these microorganisms is recommended in Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ashford W.A., Lucas R. N., Miller M. B., Grant D., Chin J., Marck W. J. and Acree K. H. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Morbidity and Mortality Weekly Rep. 25 (33): 261. 1976.
2. Brown W. J. Modification of the rapid fermentation test for *Neisseria gonorrhoeae*. Appl. Microbiol. 27:1027-1030. 1974.
3. Center for Disease Control. Isolation and identification of *Neisseria gonorrhoeae*.

- Confirmation of *N. gonorrhoeae* by fluorescent antibody Method. Pags. 13-14. 1976.
4. Center for Disease Control. Rapid laboratory test for beta-lactamase production by bacteria. Atlanta, 1977.
 5. Grimble A. and Armitage L. R. G. Surface structures of the gonococcus. Brit. J. Vener. Dis. 50:354-359. 1974.
 6. MacCormack W. M. Treatment of gonorrhoea. Is penicillin passé? New Engl. J. Med. 934-936. April 21, 1977.
 7. Percival A., Corkill J. E., Arya O. P., Rowlands J. Alergant C. D. and Rees E. Penicillinase-producing gonococci in Liverpool. Lancet. 1379 - 1381. December 25, 1976.
 8. Phillips I. Betalactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. Lancet. 2:626-627. 1976.
 9. Shadid M., Garrido E. y Brealey S. Actividad in vitro de cuatro antibióticos contra *Neisseria gonorrhoeae*. Revista Med. de Costa Rica. 45(465):175-180. 1978.
 10. Sparling P. F., Holmes K. K., Wiesner P. J. et al. Conference on the problem of penicillin-resistant gonococci. J. Inf. Dis. (in press 1977).
 11. Thayer J. D. and Martin J. E. Improved medium selective for cultivation of *Neisseria gonorrhoeae* and *N. meningitidis*. Public Health Rep. 81: 559-562. 1966.
-