

**"NEISSERIA GONORRHOEAE RESISTENTE A LA  
PENICILINA"**

(Estudio prospectivo de cepas productoras de penicilinasas,  
en 50 pacientes con uretritis gonococcica que  
consultaron al Dispensario Municipal No. 3,  
durante los meses de junio, julio y agosto de 1984,  
y tratamiento de los casos aislados)

**MONICA BEATRIZ CIFUENTES MORALES**

## INDICE

	<b>Página</b>
1. INTRODUCCION	1
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
3. REVISION BIBLIOGRAFICA	6
4. MATERIAL Y METODOS	20
5. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS	24
6. PRESENTACION DE RESULTADOS	27
7. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	32
8. CONCLUSIONES	37
9. RECOMENDACIONES	39
10. RESUMEN	41
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
12. ANEXO	51

## INTRODUCCION

La gonorrea constituye un problema de salud pública dada su alta prevalencia a nivel mundial (40); asimismo, el uso inadecuado de antibióticos para su tratamiento o en forma profiláctica ha contribuido al surgimiento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a la penicilina productoras de beta-lactamasa, descubiertas en 1976 (3,45).

A partir de entonces se inició la búsqueda de *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) en países de todo el mundo (7, 9, 14, 16, 19, 20, 29, 30, 34, 40, 44, 46, 48, 52). En Guatemala no fue sino hasta 1983 cuando se descubrieron las primeras cepas de NGPP (39).

Estos elementos de juicio sirvieron de estímulo para investigar la presencia de NGPP en los pacientes que acuden al Dispensario Municipal No. 3 con uretritis gonocócica, conocer su edad, estado civil, fuente de infección y antecedentes de infecciones previas y darles un régimen terapéutico con dos antimicrobianos para evaluar la respuesta de la infección por esta cepa a los mismos.

Para el efecto, se estudió prospectivamente a los pacientes del sexo masculino con diagnóstico de uretritis que acudieron al Dispensario Municipal No. 3 durante los meses de junio, julio y agosto. A cada paciente se le efectuó cultivo de la secreción uretral en medio de Thayer Martin, cuando se obtuvo crecimiento típico de las colonias, se realizó tinción de gram y las pruebas bioquímicas correspondientes, para establecer la presencia de *N. gonorrhoeae* como agente infectivo. Se obtuvo así, 50 casos positivos. A las cepas aisladas se les investigó la producción de beta-lactamasa a través de las pruebas acidimétrica y iodométrica modificada de "tira de papel filtro". Los casos positivos fueron tratados inicialmente con tetraciclina, y en caso de fracasar esta terapéutica, con espectinomina. Finalmente los resultados obtenidos fueron tratado por medio de estadística descriptiva.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

### Naturaleza del Problema:

La gonorrea es una de las enfermedades clásicas de mayor prevalencia entre las enfermedades transmitidas sexualmente (36). A ello se debe que en un intento de controlarla, se haya hecho un amplio uso de los antibióticos, particularmente de la penicilina, lo que trajo como consecuencia una disminución de la sensibilidad a la misma por parte de *Neisseria gonorrhoeae* que hizo imperativo un aumento de las dosis de este antimicrobiano para tratar exitosamente la enfermedad (50). La disminución de la susceptibilidad de *N. gonorrhoeae* a la penicilina, sin embargo, era únicamente el preámbulo de un gran problema, pues años más tarde se confirmó fehacientemente la resistencia a la misma secundaria a la producción de la enzima beta-lactamasa por parte de este microorganismo (3,45).

Lo señalado anteriormente, llevó al grupo científico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reunido en Ginebra en 1978 a incluir dentro de sus recomendaciones el instar a los gobiernos de los diferentes países a que en cooperación con los Servicios de Salud de los mismos, realicen las actividades necesarias para la vigilancia de estas cepas, así como a la utilización de métodos adecuados para su detección (40).

Las observaciones indicadas, estimularon en alto grado llevar a cabo una investigación al respecto en nuestro medio, teniendo como objetivo el determinar la presencia de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasa en pacientes del sexo masculino que consultan el Dispensario Municipal No. 3, conocer edad, estado civil, fuente de contagio, antecedentes de gonorrea y tratamientos previos, la respuesta terapéutica a un tratamiento específico en los pacientes infectados por estas cepas.

Para realizar un enfoque integral sobre estos tópicos investigar, se revisó bibliografía relacionada con el estudio

posteriormente se determinó incluir a todos los pacientes con diagnóstico de uretritis gonocócica (confirmado por cultivo) que voluntariamente se comprometieron a someterse a la terapéutica antimicrobiana que se les proporcionó al confirmarse infección secundaria a cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de beta-lactamasa a través de los métodos acidimétrico y "Tira de Papel Filtro".

#### Importancia del Problema:

Pese a que la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a la penicilina es un fenómeno relativamente reciente (1976), numerosos informes científicos se han acumulado sobre la alta incidencia y prevalencia de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas en diferentes partes del mundo (7, 9, 10, 12, 30, 34, 36, 40, 48, 52, 56), lo que ha perfilado al mismo como un importante problema de Salud Pública (40, 57). Por ejemplo, en 1978 se habían identificado cepas de este tipo en 8 países, sin embargo para 1982 las mismas ya habían sido reportadas en 21 países; estos datos reafirman el teorema sobre las posibilidades de una propagación mundial de gonococos productores de penicilinasas (40). Lo mencionado anteriormente habla por sí solo de la importancia de este problema, a lo que debe agregarse el hecho que en nuestro país existen factores condicionantes para el desarrollo del mismo, pues hay disponibilidad sin restricciones, de agentes antimicrobianos lo cual favorece la automedicación masiva en dosis inadecuadas, así como la utilización de los mismos en forma "profiláctica" por parte de las prostitutas,<sup>(\*)</sup> principal fuente de contagio reportada; aunado a la prescripción de regímenes terapéuticos inapropiados realizada por algunos médicos, lo que transforma estas condiciones, mediante una "presión de selección", en los principales responsables que contribuyen a la aparición de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*.

Los elementos de juicio vertidos en última instancia son los que han servido de base para lanzar la hipótesis que en nuestro país

(\*) Experiencia personal durante 6 meses de práctica en Control de Profilaxia Sexual en el Centro de Salud de Poptún, Petén (febrero-julio 1983).

existen cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de beta-lactamasa en número significativo y pretender su aislamiento y el conocimiento de las características generales de las personas que las presenten.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

### ASPECTOS GENERALES.

*Neisseria gonorrhoeae* es el agente infeccioso de la gonorrea, enfermedad de transmisión sexual que ataca exclusivamente al ser humano. Fue descubierta en 1879 por Neisser, y aislada por primera vez en 1885 por Ernst von Burn (13).

### MORFOLOGIA Y FISIOLOGIA.

*Neisseria gonorrhoeae* es un coco gramnegativo con un diámetro de 0.6 a 1.0 micras, que se agrupa en pares dando el aspecto de granos de café; no posee esporas o flagelo, son inmóviles; algunos de ellos poseen cápsula, también se le han encontrado fimbrias formadas por proteínas que guardan relación con la virulencia, permitiéndole al gonococo adherirse a las células epiteliales y retrasar la fagocitosis (18, 22, 32, 36, 40, 64).

Se han identificado 16 serotipos y diferentes auxotipos que dependen de distintos requerimientos nutricionales, prolina, arginina, hipoxantina, metionina y uracilo para su desarrollo (8, 36, 64).

Respecto a su fisiología, *N. gonorrhoeae* es aerobia, aunque requiere de 3 al 10o/o de CO<sub>2</sub> para su crecimiento. Utiliza la glucosa formando ácido por vía oxidativa; produce además, las enzimas catalasa e indofenoloxidasas (32, 36, 40, 64).

### EPIDEMIOLOGIA.

La blenorragia es la enfermedad clásica de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Constituye un verdadero problema epidemiológico, habiéndose referido hasta una pandemia que se inició en los años sesenta y aún ataca a muchos países. (13, 50, 64).

Se considera difícil su control epidemiológico por el alto

porcentaje de mujeres asintomáticas (75-80o/o), debido a la dificultad de su diagnóstico, promiscuidad, movimientos demográficos, uso de métodos anticonceptivos orales, corto período de incubación de la enfermedad y disminución de la susceptibilidad de *N. gonorrhoeae* a los antimicrobianos (13, 32, 36, 40, 50).

La enfermedad es más frecuente en áreas urbanas que rurales, y en período de verano. Ataca 1.5 veces más a hombres que a mujeres (64) y afecta más al grupo de edad de 16 a 24 años prosiguiendo con el grupo de 25-30 años (13, 64), individuos con vida sexual activa. El estado civil se ha considerado importante, siendo más frecuente en hombres solteros, lo que se atribuye al hecho de no tener una pareja sexual constante.

Algunos autores han descrito relación con grupo sanguíneo, (40), razas (40, 13) y estado socioeconómico, pero estos últimos se relacionan más con promiscuidad.

### CUADRO CLINICO.

#### Infecciones gonocócicas en el hombre:

La uretritis aguda no complicada se inicia en un período de 2 a 7 días posterior a la exposición con una persona infectada, con sensación de quemadura seguida de descarga uretral purulenta y profusa. Se pueden producir complicaciones como epididimitis, prostatitis, estrechez uretral y uretritis crónica, si no es tratada adecuadamente. Se puede presentar infección asintomática en hombre en el 3 al 10o/o de casos (13, 15, 32, 36, 40, 64).

#### Infecciones gonocócicas en la mujer:

El sitio primario de infección urogenital en la mujer es el endocérvix. La infección, como en el hombre, se acompaña de descarga purulenta abundante y disuria; sin embargo, el 75-80o/o suelen ser asintomáticas (40).

En aproximadamente el 15o/o de mujeres que presentan cervicitis, la infección puede ascender causando salpingitis o infección pélvica (36) complicación que puede provocar esterilidad (25, 40, 64).

Entre otras complicaciones que pueden presentarse en la mujer están perihepatitis y el Síndrome de Fitz Hugh Curtis.

Otras infecciones gonocócicas:

La infección diseminada o Síndrome de artritis-dermatitis, ocurre en un 1o/o de pacientes con infección gonocócica (26, 36, 40).

Las infecciones anorrectales se presentan aproximadamente en el 40o/o de mujeres con blenorragia; las infecciones orofaríngeas se presentan en el 5 al 12.5o/o y prácticamente en todos los homosexuales con la enfermedad (36, 40). La mayoría de infecciones orofaríngeas y anorrectales son asintomáticas, pero puede presentarse faringitis o proctitis agudas, respectivamente.

La oftalmia del recién nacido, adquiridas por infección en el momento del parto, la carditis y la meningitis gonocócicas son complicaciones que actualmente se encuentran bajo control.

#### DIAGNOSTICO.

El gonococo pertenece a la familia *Neisseriaceae* que incluye al género *Neisseria* formado por las especies: *N. meningitidis*, *N. lactámica*, *N. sicca*, *N. flava*, *N. flavescens*, *N. subflava*, *N. mucosa* y *N. gonorrhoeae* las cuales se diferencian entre sí por diversas pruebas bioquímicas. (Ver cuadro No. 1).

El diagnóstico en hombres es más sencillo que en mujeres, ya que éste puede hacerse exclusivamente con una tinción de gram del frote de secreción uretral, la cual tiene una sensibilidad del 99o/o en

muestras de pacientes masculinos sintomáticos. Es importante, sin embargo, que la muestra esté bien tomada, la cual se puede efectuar con una asa de alginato de calcio o con un hisopo de algodón estéril, a nivel de meato si la secreción es abundante o bien introduciendo 1 ó 2 cms. en la uretra si es escasa la secreción. (13, 32, 40).

El cultivo de los microorganismos resulta indispensable para efectuar un estudio confirmativo de *N. gonorrhoeae*. El medio de cultivo para el efecto debe ser selectivo y con un pH. entre 7.2 y 7.6; entre estos medios están Thayer Martin, Thayer Martin VCN, Thayer Martin modificado, medio New York City, agar chocolate enriquecido, medio G77S (32, 31, 36, 40).

Se logra aislar mayor número de microorganismos cuando el espécimen se siembra directamente en el agar Thayer Martin que cuando es a través de medio de transporte debido a las exigencias nutricionales y ambientales de *N. gonorrhoeae*. El medio Stuart (no selectivo) y el Transgrow (selectivo) son los medios de transporte utilizados para el efecto.

Es importante que los medios de cultivo conteniendo el espécimen, sean incubados en un término de 6 horas. Asimismo, es necesario crearles rápidamente un ambiente con CO<sub>2</sub> del 3 al 10o/o, y colocarlos en ambiente húmedo al 70o/o y temperatura de 35 a 36°C. por 24 a 48 horas; un período de tiempo mayor contribuye a que la bacteria se autolice por lo que es indispensable hacer subcultivos del crecimiento en agar chocolate enriquecido (13, 22, 32, 36, 40, 64).

Existen 5 diferentes tipos de colonias, designadas como T1, T2, T3, T4 y T5, diferentes en forma y en cuanto a los antígenos de superficie que poseen. T1 y T2 son colonias pequeñas, compactas, lisas y poseen fimbrias que les dan la característica de virulencia; predominan en cultivos primarios. T3, T4 y T5 son más grandes y rugosas, no poseen fimbrias, por lo que son avirulentas (13, 32, 40, 64).

CUADRO No. 1

CARACTERISTICAS CULTURALES Y BIOQUIMICAS DE LAS  
ESPECIES DEL GENERO *NEISSERIA*

Especie	Morfología	Crecimiento En MTM o NYC	Producción de Acido de Car- bono Hidratos				
			G	M	L	S	F
<i>N. gonorrhoeae</i>	Gris a blanco, 4 tipos de colonias en subcultivo.	+	+	0	0	0	0
<i>N. meningitidis</i>	No pigmentada o gris a blanca, lisa, transparente, capsuladas, mucoide.	+	+	+	0	0	0
<i>N. lactamica</i>	No pigmentada o amarillenta, lisa, transparente.	+	+	+	+	0	0
<i>N. sicca</i>	No pigmentada, rugosa y seca, adherentes.	0	+	+	0	+	+
<i>N. subflava</i>	amarillo verdosa, lisa, a menudo adherentes.	0	+	+	0	V	V
<i>N. mucosa</i>	A veces amarillenta, aspecto mucoide debido a formación de cápsula.	0	+	+	0	+	+
<i>N. flavescens</i>	Amarilla, opaca, lisa.	0	0	0	0	0	0
<i>B. catarrhalis</i>	No pigmentada o gris, opaca lisa.	0	0	0	0	0	0

FUENTE: Lennete, E. et al. *Manual de microbiología clínica*. 3a. ed. Washington, Saunders Co., 1980. pp. 163.

SIMBOLOS: + positivo  
0 negativo  
V variable  
MTM medio Thayer Martin  
NYC medio New York City  
G glucosa  
M maltosa  
L lactosa  
S sacarosa  
F fructosa

La prueba de oxidasa para determinar la producción de la enzima citocromooxidasa se efectúa aplicando una solución de di o tetrametil - p - fenilediamina a la colonia sospechosa, la que confirma que un miembro del género *Neisseria* dará un resultado positivo en 10 a 15 segundos tomando una coloración púrpura.

El examen confirmativo para establecer la especie, se basa en la degradación de ciertos carbohidratos. Pruebas que se efectúan en agar cistina-triptica (CTA) como medio base al que se adiciona glucosa, maltosa, sacarosa, lactosa o fructosa esterilizados previamente por filtración, en una concentración del 10/o. La oxidación exclusiva de la glucosa confirma el diagnóstico de *Neisseria gonorrhoeae*. La siembra de colonias en los azúcares suele presentar dificultades por lo que debe utilizarse un inóculo denso de un subcultivo puro y reciente. La oxidación se producen en 4 horas, pero puede suceder en un intervalo de 72 horas (32, 36, 13, 40).

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

El control de la gonorrea se hace cada día más difícil debido al fracaso de algunos antimicrobianos para combatir a *N. gonorrhoeae*, el cual se considera condicionado por distintos factores como la inhabilidad del antibiótico para llegar al área donde se encuentra el mayor número de microorganismos, dosis subóptimas que no permiten alcanzar niveles séricos adecuados, desarrollo de formas de crecimiento alteradas (formas L), y desarrollo de cepas productoras de penicilinas (20, 50, 55, 62).

La primera droga a la que el gonococo adquirió resistencia fue la sulfonamida, sin embargo con el uso de la penicilina, a la cual era altamente sensible, el tratamiento continuó siendo eficaz. A partir de 1957 se inició disminución de la susceptibilidad del gonococo a la penicilina; ésto condujo a que la dosis del antibiótico se incrementara y se hiciera necesario agregar probenecid para mantener valores séricos adecuados por mayor tiempo (55).

Para 1969 en Africa y Asia era frecuente encontrar cepas con

una resistencia "relativa" a la penicilina, la cual no era permanente en las cepas y desaparecía con tratamiento a grandes dosis (55). En 1976 se detectaron las primeras cepas de *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas y por lo tanto con resistencia absoluta a la penicilina (3, 45).

Asimismo, se han reportado fracasos en el tratamiento con tetraciclina, eritromicina y estreptomycin, sin embargo con alta sensibilidad a la espectinomycin, por lo que se estableció un esquema terapéutico basado en este último, para el tratamiento en pacientes con resistencia a otros antimicrobianos (10, 17, 20, 40, 55). (Ver Cuadro No. 2).

## NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA DE BETA-LACTAMASA.

### Características generales:

La base principal de la resistencia a la penicilina es una enzima producida por muchos microorganismos gramnegativos y algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. La enzima beta-lactamasa, que es una peptidasa, rompe el anillo beta-lactámico de la penicilina produciendo ácido penicilinoico que no tiene actividad antibacteriana (18, 37).

Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) se clasifican en 2 grupos de acuerdo a la región geográfica donde fue reportada por primera vez la adquisición de la infección.

- a) Las cepas del Sureste de Asia o con "plásmido asiático" poseen un plásmido de 4.5 Megadaltons (plásmido R) y un plásmido de 24.5 Megadaltons (plásmido de transferencia). Es a través de éste último que pueden ser transferidas genéticamente por conjugación, las características de resistencia, mediante la movilización del plásmido asiático a otras cepas (11, 37). Se ha encontrado además que estas cepas

pertenecen al auxotipo que requieren de prolina para su crecimiento. (10).

- b) Las cepas encontradas en Africa Occidental, poseen un plásmido de 3.2 Megadaltons (plásmido R africano) sin plásmido de transferencia (7, 11, 12). En Holanda y Gran Bretaña ya han sido reportadas cepas con plásmido de transferencia de 24.5 Megadaltons. Estas cepas africanas pertenecen al auxotipo que requiere de arginina para su crecimiento. (10).

El DNA del plásmido africano corresponde en las secuencias de sus bases con el plásmido asiático, por lo que se considera que este último dió origen al primero. Se ha observado además que el plásmido asiático puede transformarse a plásmidos más pequeños, que ocupan lugares diferentes dentro de la bacteria, los que al compararse con los plásmidos africanos se muestran indistinguibles (7, 11, 12).

Sox et al. (12) encontró también que la estabilidad del plásmido invitro permanecía inalterable en el 50o/o de los plásmidos asiáticos, sin embargo los plásmidos africanos la pierden a las 120 horas en cultivo no selectivo.

Un estudio realizado por Handsfield (16) en cepas de *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) provenientes de 4 diferentes regiones le permitió aislar distintos serogrupos y auxotipos, todos de cepas con plásmidos asiáticos. Los serogrupos aislados correspondieron al WI y WII, mientras que el auxotipo requirió de prolina en todos los casos. Está reportado también un caso de un paciente con artritis gonocócica por NGPP de tipo requiriente de hipoxantina, arginina y uracilo, cepas causantes de las infecciones gonocócicas diseminadas (59).

### Aspectos históricos y Distribución Geográfica:

Las primeras cepas de *N. gonorrhoeae* productora de

penicilinas reportadas fueron, una en Londres, Inglaterra por Phillips (45), aislada de una mujer con infección pélvica y la otra, por Ashford en los Estados Unidos (3) en un paciente con uretritis adquirida de una prostituta en Asia suroriental, ambas en 1976. Posteriormente, en ese mismo año se reportaron 2 casos más en Gran Bretaña y más tarde una epidemia en Liverpool que duró nueve meses y en la cual se presentaron 76 casos. Estos casos tuvieron como fuente de infección primaria una cepa proveniente de Asia Suroriental (19, 20, 44, 58).

En 1982, un estudio basado en los reportes del Centro de Enfermedades comunicables de Gran Bretaña correspondiente a los años de 1977 a 1981, reveló un total de 15 casos en 1977, 31 en 1978, 104 en 1979, 221 en 1980 y 443 en 1981; los casos hasta 1980 fueron en su mayoría importados de regiones de Africa o Asia. Sin embargo en 1982, el 71o/o de los 1033 casos encontrados, fueron originarios del país siendo la incidencia de 4.4o/o. El 75o/o de los casos se presentó en hombres. Para ese entonces se consideró ya como una infección endémica en la Gran Bretaña. La prevalencia en ese país va desde menos de 1o/o en algunas áreas hasta 5o/o en regiones más urbanizadas (31, 34, 43, 44).

En Estados Unidos de América, como en Inglaterra, la mayoría de casos inicialmente fueron importados presentándose aproximadamente 400 casos por año desde 1976 hasta 1979, especialmente en los Estados de California, Hawai, Virginia, Iowa, Arkansas, Rhode Island, New York y Maryland. En 1981, los casos ascendieron a 2734, en su mayoría originados en el país. La prevalencia ha sido reportada en general de 0.5o/o aunque en algunos lugares llegó a 40o/o (29).

Debido a esas investigaciones, surgieron otras en varios países en los cuales también encontraron cepas de NGPP, tal el caso de Holanda donde la primera cepa se aisló en 1976 proveniente de Filipinas: ha partir de entonces, el número de casos de 11 en 1977 a 273 en 1979, siendo la prevalencia de 2-3o/o (11, 29, 57).

En Canadá el Centro de Control de Enfermedades de Ottawa, reportó 66 cepas de NGPP desde la primera aislada en 1976 para 1980. De éstas, el 70o/o se presentó en pacientes del sexo masculino. El 80o/o de cepas poseían plásmido asiático, y 3 de las cepas provenían de México (10).

*N. gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) surgió inicialmente en áreas donde el uso profiláctico de penicilina y la automedicación son ampliamente practicadas, por lo que la región de Asia suroriental y Africa Occidental constituyen áreas endémicas de esta cepa. En Nigeria, por ejemplo, en 1977 no se encontraban cepas de NGPP, en 1978 se reportó el 3o/o de prevalencia y en 1980 este porcentaje se elevó a 20o/o (41, 58).

En Filipinas la prevalencia de NGPP se mantiene en 30o/o, desde 1977 (30). Tailandia reportó una prevalencia de 8.6o/o en 1978, en 1980 el porcentaje fue de 28.8o/o, siendo el grupo más afectado el correspondiente al sexo masculino. Singapur para 1976 presentó una prevalencia de 0.07o/o en 1979 había aumentado a 19.2o/o (30, 47).

Otra región subdesarrollada, Indonesia, reportó su primer caso en 1980 en Jakarta, ese mismo año, se declararon 3 casos en Surabaya y en 1983 se reportaron 36 casos en 266 prostitutas. En este lugar el 85o/o de hombres con infección por NGPP habían sido infectados por prostitutas (52).

Un estudio que se llevó a cabo en Ryadh, Arabia Saudita, de 1979 a 1980, reportó 10 cepas de NGPP de 83 casos de *N. gonorrhoeae* aislados, lo que constituyó el 12o/o de casos de gonorrea (9).

Ratman en Zambia encontró que 33o/o de los fracasos terapéuticos a la penicilina eran debidos a cepas de NGPP, además reportó una prevalencia de 3.2o/o (48). En Korea, una investigación en miembros del Ejército de los Estados Unidos reveló 91 casos de

NGPP de 197 cepas estudiadas, lo que correspondió al 46o/o (46).

Estudios efectuados en el Japón revelaron un 14.6o/o de cepas de NGPP (30 de 206) de los cuales el mayor número fue encontrado en hombres que habían sido infectados por prostitutas (61).

Otros lugares en los que se han encontrado cepas de NGPP son Ghana, Zaire (14, 48), Malasia, Taiwan, Hong Kong, Australia, Portugal y Alemania Occidental (7, 9, 27, 38, 40, 47, 57).

En Guatemala se han efectuado algunas investigaciones con el propósito de descubrir cepas de *N. Gonorrhoeae* resistente a la penicilina, así, en 1978, Saquimux estudió la susceptibilidad in vitro a 4 antimicrobianos encontrando en su trabajo sólo una cepa con susceptibilidad disminuída a la penicilina dentro de 50 cepas estudiadas. El método utilizado en su investigación fue el de disco impregnado con antibiótico (51).

Ese mismo año, Bolaños estudió la efectividad de la dosis única de penicilina en prostitutas portadoras de *N. gonorrhoeae* residentes en Puerto Barrios; en su estudio todos los casos aislados y tratados fueron sensibles (6).

En 1980, Chavez investigó la presencia de *N. gonorrhoeae* en orofarínge de prostitutas, y la susceptibilidad de ésta a la penicilina. En su estudio aisló un caso únicamente, el cual mostró ser susceptible a la penicilina (8).

Ya en 1983, Samayoa y colaboradores (\*) reportaron un caso de *N. gonorrhoeae* resistente a la penicilina, aislado de una prostituta de nacionalidad salvadoreña residente en el Departamento de Jutiapa. Posteriormente Oliva investigó la presencia de NGPP en la capital, tanto en prostitutas como en pacientes del sexo masculino con

(\*) Samayoa, A. *et al.* Neisseria gonorrhoeae resistente a la penicilina. Estudio presentado en el XXXIV Congreso Nacional de Medicina. Guatemala 30 Nov. 1 y 2 de dic. 1983.

gonorrea, logrando aislar 19 cepas, 7 en hombres (7 de 84) y 12 en 101 mujeres, lo que correspondió a un 11.2o/o del total de casos estudiados (39). Este estudio comparó al mismo tiempo los distintos métodos para la detección de la enzima beta-lactamasa reportando que el método acidimétrico fue el más confiable para la detección de estas cepas.

#### DIAGNOSTICO.

Existen diferentes métodos para evaluar la producción de la enzima beta-lactamasa. Hay métodos que evalúan la resistencia a la penicilina sin indicar la producción o no de penicilinas; la difusión en agar con el uso de disco de penicilina y la determinación de la concentración inhibitoria mínima de la penicilina en la bacteria (2, 37, 40, 60).

Los métodos específicos se basan en pruebas bioquímicas que mediante un indicador colorimétrico señalan la ruptura del anillo beta-lactámico de la penicilina, ocasionada por la presencia de la enzima penicilinas. Entre ellos se encuentran: el método acidimétrico, prueba iodométrica, prueba iodométrica modificada de "tira de papel filtro", prueba de cefalosporina cromogénica y prueba de papel almidón. Todas ellas se efectúan con cepas control de bacterias conocidas, sensibles y resistentes a la penicilina para su mejor evaluación. Estudios que han evaluado los diferentes métodos reportan un 99o/o de concordancia entre ellos. Los métodos más utilizados son la cefalosporina cromogénica, acidimétrico y iodométrico. El método de la Tira de papel filtro es menos conocido, aunque su confiabilidad está reportada del 99o/o (2, 21, 40, 54, 60).

CUADRO No. 2

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES GONOCOCCICAS (1)

TIPO DE INFECCION	DROGA DE ELECCION	DOSIS	ALTERNATIVAS
Uretritis o cervicitis	Amoxicilina + probenecid seguido de tetraciclina HCl,	3 gr. PO dosis única 1 gr. PO dosis única 500 mg. PO QID por 7 días	Penicilina G IM procaína 4.8 millones + probenecid 1 gr. PO dosis única.
Infecciones resistentes (NGPP)	espectinomicona	2 gr. IM dosis única	Cefoxitina 2 gr. o cefuroxime 1.5 gr. IM dosis única + probenecid 1 gr. PO dosis única. Cefotaxime 1 gr. IM dosis única
Anal - mujeres - hombres	como uretritis Penicilina G procaína + probenecid	como uretritis	Espectinomicona 2 gr. IM dosis única.
Faríngea	Tetraciclina o Penicilina G procaína + probenecid	como uretritis como uretritis	Trimetoprim-sulfametoxasole 9 tab. al día por 5 días.
Bacteriemia y artritis	Penicilina G cristalina seguida por Amoxicilina	10 millones de Unidades IV al día por 3 días 500 mgs. PO QID por 4 días	Tetraciclina 500 mg. PO QID por 7 días Espectinomicona 2 gr. IM BID por 3 días Eritromicina 500 mg. PO QID por 7 días. cefotaxime 500 mg. o cefoxitín 1 gr. IV QID por 7 días.
Niños menores de 45 Kgs.	Amoxicilina + probenecid	50 mg/Kg PO 1 dosis	Espectinomicona 40 mg/Kg IM 1 dosis
Infecciones urogenitales, anales y faríngeas	o Penicilina G procaína + probenecid	25 mg/Kg 1 dosis 100,000 U/Kg IM 1 dosis	Tetraciclina (mayores de 8 años) 10 mg/Kg PO QID x 5 días

FUENTE: Abramowicz, M. *et al.* Tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. Carta Médica enero 20; 26(653);7.

TRATAMIENTO.

Se han efectuado múltiples estudios para determinar la susceptibilidad de NGPP a diferentes antimicrobianos y establecer así un esquema terapéutico para las infecciones causadas por estas cepas.

La espectinomicona constituye actualmente el antibiótico de elección en casos no complicados (1, 10, 42, 52, 57, 61). Sin embargo, se han reportado algunas cepas con sensibilidad disminuida a la espectinomicona, mediada por cromosomas más que por plásmidos (4, 10, 50).

NGPP también ha presentado resistencia a otros antimicrobianos como la ampicilina, estreptomicona y tetraciclina (10, 12).

Otros antibióticos que han sido estudiados y resultado eficaces en el tratamiento de casos de infecciones por NGPP son la sultamicilina (5), y las cefalosporinas de segunda y tercera generación: cefazolina, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, cefmenoxime y cefamandole (1, 23, 24, 29, 33, 35, 53).

## MATERIAL Y METODOS

### POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio consiste en los pacientes del sexo masculino con diagnóstico de uretritis que consultan al Dispensario Municipal No. 3 para el control de enfermedades de transmisión sexual.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La muestra estudiada consistió en 50 pacientes con cultivo positivo para *N. gonorrhoeae*, que consultaron al Dispensario Municipal No. 3 durante los meses de junio, julio y agosto del presente año. Esta fue calculada con el Centro de Investigaciones de Ciencias de la Salud a manera de permitir un límite de error (LE) de 0.01.

### DISEÑO DEL EXPERIMENTO.

Se efectuó un estudio prospectivo de caracter descriptivo que incluyó a todos los pacientes, del sexo masculino que consultaron el Dispensario Municipal No. 3 con descarga uretral y/o diagnóstico clínico de uretritis que reunieron las siguientes condiciones:

- a) Autorización para realizar el examen y compromiso de llevar a cabo el tratamiento que se instituyó.
- b) Aislamiento de *N. gonorrhoeae* de la secreción uretral.

No se incluyeron aquellos cultivos de *N. gonorrhoeae* que se contaminaron con otros microorganismos.

### DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.

Las variables del presente estudio y la forma como fueron medidas, se definen a continuación:

### 1.- *Neisseria gonorrhoeae*:

Los gonococos son diplococos gramnegativos, patógenos exclusivos del hombre, que fermentan la glucosa no así otros azúcares. Crecen sobre medios selectivos formando colonias lisas, pequeñas, redondas, convexas, que reflejan la luz. Necesitan de CO<sub>2</sub>, ambiente húmedo y temperatura de 35-37°C. para su crecimiento (32, 40, 64).

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

Se efectuó el diagnóstico de *Neisseria gonorrhoeae* en los pacientes que presentaron uretritis "sí y sólo si" llenaban los siguientes requisitos:

- a) Diplococos gramnegativos intracelulares presentes en la tinción de gram del frote directo de la secreción uretral.
- b) Cultivo de Thayer Martin positivo, con crecimiento de las colonias características.
- c) Tinción de gram de la colonia sospechosa con diplococos gramnegativos presentes.
- d) Prueba de oxidasa para determinar la producción de indofenoloxidasa, positiva.
- e) Prueba de oxidación de azúcares positiva exclusivamente para la glucosa.

### 2.- *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP)

Las cepas de NGPP producen la enzima beta-lactamasa a través de dos tipos diferentes de plásmidos R el plásmido asiático de 4.5 Megadaltons. y el plásmido africano de 3.2 Megadaltons. Esta enzima rompe el anillo beta-lactámico de la

penicilina produciendo ácido penicilinoico que no tiene actividad antibacteriana.

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

Se efectuó el diagnóstico de NGPP en aquellas cepas que:

- a) Al realizar una suspensión densa con las colonias en 0.05 ml. de la solución preparada del método acidimétrico se observó un cambio en el color púrpura de la solución, hacia amarillo, en un período de 15 minutos.
- b) Al ser inoculadas 10 colonias en el disco de papel filtro humedecido en iodo, éste se decoloró en el lugar donde se colocaron las colonias en un tiempo de 1 minuto.
- c) Al no producirse ningún cambio en el color de los métodos aplicados, se consideró negativa.

### 3. Antibióticos:

Son sustancias antibacterianas de origen microbiano que inicialmente fueron filtrados de mohos o estreptomyces. Se basan en una toxicidad selectiva al parásito. (18).

En el presente estudio, a los pacientes con uretritis gonocócica producida por cepas de NGPP se les proporcionó tratamiento con tetraciclina 500 mgs. cada 6 horas por 8 días, si no hubo respuesta, se administró espectinomicina 2gr. IM dosis única. Este último medicamento es el que se reconoce como tratamiento de elección para los casos resistentes (1, 10, 40, 42, 50).

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

Los medicamentos fueron proporcionados por el investigador a los pacientes con infección por NGPP.

Se consideró una respuesta satisfactoria al tratamiento siempre que el paciente presentó desaparición de los signos y síntomas de uretritis y el cultivo de Thayer Martin fue negativo para *N. gonorrhoeae* una semana después de haber finalizado el tratamiento indicado.

4. Las variables, EDAD, ESTADO CIVIL, FUENTE DE INFECCION e INFECCIONES PREVIAS, constituyen una variable dicotómica que fue medida a través de un cuestionario. (Ver anexo).

## TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

### A) Toma de la muestra:

Se tomaron dos muestras de secreción uretral en cada paciente que fue incluido en el estudio. Las mismas fueron tomadas con hisopo estéril del meato urinario. Una de ellas para efectuar tinción de gram y la segunda para cultivo de la secreción.

### B) Llena de la boleta:

Se entrevistó a cada paciente con el fin de conocer los datos necesarios en la investigación.

### C) Tinción de gram:

Se efectuó tinción de gram del frote de la secreción uretral para observar la presencia o no de diplococos gramnegativos intracelulares.

### D) Cultivo de la secreción:

El espécimen tomado con hisopo estéril se sembró directamente en la caja del agar Thayer Martin, se colocó en un frasco con vela encendida para crear un ambiente con CO<sub>2</sub> al 3-10/o, se incubó a 35-36°C. y a las 24-48 horas fue transportado al laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas donde se observó el crecimiento, tipo de colonias y se procesaron las muestras.

### E) Identificación de las colonias:

1. A las colonias sospechosas se les efectuó tinción de gram para observar los diplococos gramnegativos.
2. Si se encontraban diplococos gramnegativos, entonces se

efectuaba la prueba de oxidasa en un disco de papel filtro humedecido con una solución de clorhidrato de fenilenediamina al 1o/o donde se colocó un pequeño inóculo de las colonias con un palillo de madera. Si la prueba era positiva, se sembraban las colonias en agar chocolate para la posterior prueba de los azúcares.

3. Después de 24 horas de incubación en agar chocolate, las colonias se sembraron en agar CTA (cistina-tríptica agar) conteniendo glucosa, maltosa y sacarosa al 1o/o. Se incubó por un período de 24-48 horas a 35-36°C. sin CO<sub>2</sub>, y se observó la respuesta. Se confirmó *N. gonorrhoeae* si se produjo oxidación únicamente de la glucosa.

### F) Prueba acidimétrica:

Inicialmente se preparó la solución de penicilina potásica citratada (20 millones de Unidades) con 2 ml. de rojo de fenol al 5o/o y 16.6 ml. de agua destilada, siendo necesario llevar la solución a pH de 8.5.

Al momento de efectuar la prueba, se colocó 0.05 ml. de la solución en pozos de placa de microdilución, luego se preparó una suspensión densa de las colonias aisladas, la cual se añadió a la solución y se observó por 15 minutos para obtener la respuesta. La prueba se efectuó al mismo tiempo con cepas de *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a la penicilina que sirvieron como control.

### G) Prueba iodométrica de "tira de papel filtro":

Discos de papel filtro Whartman fueron humedecidos previamente en una solución conteniendo penicilina potásica al 1o/o y almidón soluble al 0.2o/o. Los discos se dejaron secar a temperatura ambiente. En el momento de la prueba, se humedecieron con lugol de gram y se les colocó aproximadamente 10 colonias sospechosas. La respuesta se observó en término de un minuto. Esta

prueba también se efectuó con cepas de *Staphilococcus aureus* sensible y resistente a la penicilina para control.

#### H) Seguimiento de casos:

A los pacientes que presentaron uretritis gonocócica secundaria a NGPP se les proporcionó tetraciclina, 500 mgs. PO cada 6 horas por 7 días. Una semana después de finalizado el tratamiento, se citaron para efectuárseles cultivo de control. Si el cultivo fue positivo, se les administró 2 gr. de espectinomocina IM en dosis única. Se realizó cultivo nuevamente una semana después.

En un caso que no respondió a este tratamiento, se efectuó susceptibilidad antimicrobiana a la cepa, (antibiograma), y se dio tratamiento al paciente con cefalosporina, a la cual la cepa mostró susceptibilidad.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

En el presente estudio se tomó muestra de secreción uretral a 117 pacientes con diagnóstico clínico de uretritis, aislándose *Neisseria s.p.* en 71 de ellos; de éstos, 50 fueron confirmados como *Neisseria gonorrhoeae* y 21 fueron excluidos por no satisfacer los criterios diagnósticos para el estudio.

De las 50 cepas de *N. gonorrhoeae* evaluadas con los métodos acidimétrico y iodométrico modificado "Tira de papel filtro", se encontró que 4 produjeron la enzima beta-lactamasa, la que correspondió al 8o/o de la población estudiada. (cuadro No. 1)

Con respecto a la edad, el mayor porcentaje de pacientes estudiados estuvo comprendido entre los 16 y 29 años, siendo el grupo más afectado el de 25-29 años para los pacientes con infección por cepas no productoras de penicilinas, mientras que para los pacientes con NGPP el grupo más afectado fue el de 16-19 años con 2 pacientes. (Cuadro No. 2)

Los resultados obtenidos referente al estado civil muestran que 3 (75o/o) de los 4 pacientes con infección por NGPP eran solteros, mientras que 30 (65.6o/o) de los 46 pacientes restantes de la población estudiada, conservaban la misma característica. (Cuadro No. 3)

La fuente de infección, es decir, la persona probable que los pacientes indicaron de quien obtuvieron la enfermedad, estuvo constituida en mayor número por prostitutas quienes infectaron a 47 (94o/o) de los 50 pacientes, incluidos los 4 pacientes con uretritis por NGPP. Los 3 pacientes restantes (6o/o) refirieron como fuente de infección a sus esposas. (Cuadro No. 4)

Al ser interrogados los pacientes estudiados, sobre antecedentes de infección gonocócica, un total de 33 (66o/o) manifestaron haberse infectado en una o más oportunidades; de éstos,

2 (4o/o) correspondieron a pacientes con NGPP. (Cuadro No. 5)

Se investigó también si los pacientes habían sido tratados por la uretritis actual, previo a consultar el dispensario, obteniéndose los siguientes resultados: 20 de los 50 pacientes (40o/o), ya habían ingerido uno o más antibióticos; de éstos, 18 (90o/o) fueron "recetados" por personas no competentes, mientras que sólo 2 pacientes (10o/o) recibieron prescripción médica; 3 pacientes con infección por NGPP se encuentran incluidos dentro de los 18 que se automedicaron y sólo uno de ellos había consultado a médico previo a su consulta en el dispensario. (Cuadro No. 6)

A los 4 pacientes con infección por NGPP se les administró tratamiento con tetraciclina. De ellos, uno respondió clínicamente y presentó cultivo de control negativo, una semana después, mientras que a uno de los pacientes no pudo observársele su evolución clínica por haber proporcionado como lugar de residencia una dirección inexacta. Los dos pacientes restantes fueron tratados con espectinomina, de éstos, uno respondió efectivamente al tratamiento, tanto clínicamente como por cultivo; mientras que el otro persistió con síntomas y con cultivo positivo, por lo que se efectuó antibiograma a la cepa aislada, se observó que ésta era susceptible a la cefalosporina por lo que se le prescribió tratamiento al paciente con este antibiótico, respondiendo en forma satisfactoria tanto desde el punto de vista clínico como por cultivo.

TABLA No. 1

CEPAS DE NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORAS Y NO PRODUCTORAS DE PENICILINASA AISLADAS DE 50 PACIENTES CON URETRITIS GONOCOCCICA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

	No. casos	Porcentaje
<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinas	4	8o/o
<i>N. gonorrhoeae</i> no productora de penicilinas	46	92o/o
Total	50	100o/o

Fuente: Registro de laboratorio de la presente investigación.

TABLA No. 2

EDAD DE LOS 50 PACIENTES CON URETRITIS PRODUCIDA POR NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE PENICILINASA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

Edad (años)	<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinas		<i>N. gonorrhoeae</i> no productora de penicilinas	
	No.	o/o	No.	o/o
15-19	2	50	9	19.6
20-24	—	—	10	21.8
25-29	1	25	14	30.4
30-34	1	25	2	4.3
35-39	—	—	3	6.5
40-44	—	—	2	4.3
45-49	—	—	2	4.3
50-más	—	—	4	8.7
Total	4	100	46	100.0

Fuente: Cuestionario elaborado para el presente estudio.

TABLA No. 3

ESTADO CIVIL DE LOS 50 PACIENTES CON URETRITIS PRODUCIDA POR NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE PENICILINASA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

Estado Civil	<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinas		<i>N. gonorrhoeae</i> no productora de penicilinas	
	No.	o/o	No.	o/o
Solteros	3	75	30	65
Casados	1	25	16	35
Total	4	100	46	100

Fuente: Cuestionario elaborado para la presente investigación.

TABLA No. 4

FUENTE DE INFECCION DE LOS 50 PACIENTES CON URETRITIS PRODUCIDA POR NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE PENICILINASA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

Fuente de Infección (*)	<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinas		<i>N. gonorrhoeae</i> no productora de penicilinas	
	No.	o/o	No.	o/o
Prostitutas	4	100	43	93.5
Esposas	—	—	3	6.5
Total	4	100	46	100.0

Fuente: Cuestionario elaborado para la presente investigación.

\* Dato obtenido directamente del paciente mediante entrevista personal.

TABLA No. 5

PACIENTES CON URETRITIS PRODUCIDA POR NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE PENICILINASA QUE PRESENTARON INFECCION GONOCOCCICA PREVIA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

	Infección previa				Total	
	SI		NO		No. casos	o/o
	No. Casos	o/o	No. casos	o/o		
<i>N. gonorrhoeae</i> productora de penicilinas	2	4	2	4	4	8
<i>N. gonorrhoeae</i> no productora de penicilinas	31	62	15	30	46	92
Total	33	66	17	34	50	100

Fuente: Cuestionario elaborado para la presente investigación.

TABLA No. 6

FORMA DE MEDICACION DE LA INFECCION GONOCOCCICA ACTUAL EN LOS PACIENTES CON URETRITIS PRODUCIDA POR NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE PENICILINASA. DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3, CIUDAD DE GUATEMALA. JUNIO-AGOSTO, 1984.

Forma de medicación	NGPP	NG <sub>n</sub> PP	TOTAL	
			No.	o/o
Automedicado	3	15	18	90
Recetado por médico	1	1	2	10
Total	4	16	20	100

Fuente: Cuestionario elaborado para la presente investigación.

NGPP = *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas  
 NG<sub>n</sub>PP = *Neisseria gonorrhoeae* no productora de penicilinas.

## DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

### 1.- *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP):

En el presente estudio, el porcentaje de cepas de *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas que se aisló (80/o) fue más elevado que los reportados en los Estados Unidos de 0.50/o (36), Gran Bretaña de 4.40/o (58), Holanda y Canadá de 2-30/o (10, 17, 30), este fenómeno puede atribuirse a que en países desarrollados se ejerce un fuerte control sobre la automedicación con antibióticos (40, 58), además de que las prostitutas constituyen una fuente de menor importancia para la infección, lo que permite un mejor seguimiento de los contactos (30). Este porcentaje sin embargo, es más bajo que el reportado por países de Asia y Africa donde NGPP se considera endémica y donde aumentó la incidencia de ésta considerablemente en pocos años por factores importantes como el uso indiscriminado de antibióticos a través de automedicación y tratamiento profiláctico que conllevaron el desarrollo de microorganismos resistentes a la penicilina mediante una "presión de selección" (9, 30, 40, 41). Por otro lado, en los países subdesarrollados las prostitutas son la principal fuente de contagio lo que dificulta el seguimiento de los contactos (40), contribuyendo en un elevado porcentaje a la diseminación de la enfermedad. Lo indicado anteriormente sirve de base para pensar que en nuestro país puede presentarse también un aumento considerable en poco tiempo si se considera que la prostitución y la venta libre de antibióticos son elevadas (ver adelante). El porcentaje del 80/o encontrado en el presente estudio no es tan elevado como los reportados en otros países subdesarrollados como por ejemplo, Nigeria con una prevalencia de 200/o, Arabia Saudita 120/o, Singapur 19.20/o, Filipinas 300/o, Tailandia 280/o y Korea 460/o (9, 30, 47, 48, 58), lo que pudiera deberse a que existen otras condiciones importantes que favorecen el aumento de cepas de NGPP que no se presentan en nuestro medio, como por ejemplo el hecho de encontrarse algunos de estos países con conflictos bélicos y por lo tanto con un alto número de personal militar, la cual ha sido considerada como población de alto riesgo

(46), además de ser vías o puertos de gran importancia comercial a nivel internacional.

Los hallazgos de este estudio coincidieron con los reportados por Oliva en una investigación similar efectuada en esta capital, donde encontró una incidencia de 8.30/o de casos de NGPP en pacientes del sexo masculino con uretritis gonocócica (39). Ambos proporcionan cierta "fuerza de asociación" para concluir que en la capital existen cepas de NGPP, sin embargo, debe considerarse que el Departamento de Guatemala presenta la mayor incidencia de gonorrea en la República<sup>(\*)</sup> lo que aumenta las posibilidades de detectar NGPP.

### 2.- Edad:

El promedio de edad del total de pacientes con uretritis gonocócica estudiados, fue de 28.76 años, siendo los pacientes más afectados los menores de 30 años quienes ocuparon el 720/o de casos. Estos hallazgos pueden extenderse a los casos de infecciones por NGPP ya que 2 pacientes estuvieron comprendidos entre los 16-19 años y uno entre los 25-29 años, siendo 3 de los 4 casos, menores de 30 años. Estos resultados coinciden con los reportados por Raján en Singapur (47), Nayyar en el Reino Unido (34) y Dillon en Canadá (10). Sin embargo, también en otros países así como Canadá, se ha observado una mayor tendencia de NGPP a presentarse entre grupos de edad mayores que el resto de la población con gonorrea (10).

### 3.- Estado Civil:

El estado civil entre los pacientes del presente estudio, coincidió con lo reportado por otros autores, siendo el grupo más afectado, los pacientes solteros tanto para los que presentaron uretritis por NGPP como para el resto de la población estudiada. Similar distribución se presentó en Singapur (47), Canadá (10) e Inglaterra (34); en Canadá, sin embargo, existe mayor tendencia a que NGPP se presente entre los pacientes casados (10).

(\*) Registro Anual del Control de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades transmisibles. Dirección General de Servicios de Salud, Guatemala, 1982.

#### 4.- Fuente de Infección:

Las prostitutas como fuente de infección constituyeron el 93.50/o de los casos estudiados, lo que coincide con lo informado por otros estudios de que en países subdesarrollados, la gonorrea es adquirida en los hombres, principalmente por contacto con prostitutas (40). Si se toma en cuenta que el alto porcentaje de *N. gonorrhoeae* resistente a la penicilina en Asia, se ha atribuido al papel que juegan las prostitutas como fuente de infección (16), cobra mayor importancia el hecho de que en este estudio los 4 pacientes con infección por NGPP refirieron a prostitutas como fuente de infección. Este porcentaje es más elevado que los reportados en estudios efectuados en Japón (61), Inglaterra (58) y Singapur (47) donde los mismos son de 66.70/o, 340/o y 620/o respectivamente; no obstante, coinciden con los reportados en Rotterdam, Holanda por Nayyar (34) quien encontró que el 1000/o (20 casos) de los pacientes con NGPP que estudió, habían sido infectados por prostitutas. Estos argumentos sustentan el hecho de que las prostitutas constituyen la principal fuente de infección tanto para la gonorrea en general como para la ocasionada por NGPP.

#### 5.- Antecedentes de infección gonocócica:

En el presente estudio, el 660/o de los pacientes refirió haber tenido uretritis gonocócica previa en una o más oportunidades, de éstos, 2 de ellos tenían infección por NGPP. Todos los pacientes con infección previa recibieron tratamiento con algún tipo de antibiótico, en su mayoría con penicilina (60.90/o). Por otra parte, del total de pacientes estudiados, 20 tenían antecedentes de haber recibido terapéutica antimicrobiana previo a su consulta al Dispensario. De los mismos, el 900/o (18 pacientes) se habían automedicado. Se hacen estas observaciones ya que se mencionó anteriormente que el uso profiláctico y la automedicación contribuyen en alto grado al desarrollo de cepas resistentes por lo que estos hallazgos dentro de la población de estudio muestran la necesidad de investigar más a fondo este fenómeno por la importancia que puede tener en la generación

de cepas de NGPP.

#### 6.- Tratamiento:

Respecto a los resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes infectados por NGPP, no se puede ser concluyente, en primer lugar por el número reducido de casos encontrados (cuatro); y segundo, el hecho de que un caso no respondió a la espectinomicina, pudo deberse a factores no originados en la resistencia de la cepa a este antibiótico, pues aunque se han reportado casos (4, 42, 58), también se sabe que el fracaso terapéutico a este medicamento se debe principalmente a reinfección (34), por lo que no se puede descartar esta posibilidad.

## CONCLUSIONES

- 1.- El 80/o de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas, fueron resistentes a la penicilina por producción de la enzima beta-lactamasa.
- 2.- *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas afectó en mayor número a los pacientes solteros y a los menores de 30 años.
- 3.- La fuente de infección que presentaron los pacientes a quienes se les aisló *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas, fueron las prostitutas quienes infectaron al 100/o de los casos.

## RECOMENDACIONES

Conociendo que la automedicación de los antibióticos es alta, y que representa uno de los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de cepas resistentes a la penicilina, parece oportuno señalar que el incremento de las mismas conllevaría a que este antibiótico fuera completamente inefectivo en su tratamiento para la gonorrea, lo cual tendría como consecuencia aspectos económicos serios para la población afectada, si se considera que la penicilina es un antibiótico de bajo costo, de pocos efectos colaterales y ante todo efectivo. Es por ello que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social debe reglamentar urgentemente la venta de antibióticos y evitar de esta forma el abuso indiscriminado que se hace de los mismos, con lo cual se disminuirán los riesgos potenciales del desarrollo de cepas productoras de penicilinas.

Por otra parte son necesarias más investigaciones para conocer la extensión exacta de la automedicación en nuestra población por la importancia que puede tener este hábito en el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos.

Con base en los resultados obtenidos en nuestro estudio y en otra investigación similar, realizada por Oliva (39), podría pensarse que hasta la fecha, *aparentemente* la presencia de cepas de NGPP no son todavía un problema importante en el país, pero sí una amenaza potencial que debe propiciar la vigilancia constante por parte de los médicos y las autoridades sanitarias, debiéndose realizar mayores investigaciones al respecto, tanto en la ciudad capital como en los departamentos más afectados por *N. gonorrhoeae* como lo constituyen Escuintla, Izabal, Quetzaltenango, Zacapa y Suchitepéquez. En los mismos deberá prestarse especial atención a la población en alto riesgo conformada por las prostitutas, así como los pacientes que acuden a las clínicas para el control de las enfermedades transmitidas sexualmente. Estos estudios podrán confirmar los resultados encontrados en el presente trabajo, o bien diferir de los mismos.

RESUMEN

Se evaluó la producción de beta-lactamasa en 50 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas de 117 pacientes con uretritis. Se encontró que 4 de estas cepas fueron productoras de la enzima mencionada, lo que constituyó un 8o/o de los casos aislados.

Con respecto a la edad, estado civil, fuente de contagio e infecciones gonococcicas previas, se observó que el grupo más afectado en la población de estudio fue el comprendido entre los 16 y 29 años, los solteros, y la principal fuente de infección fueron las prostitutas. Esta tendencia se conservó en los pacientes con infección por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasa (NGPP). Las infecciones gonococcicas previas no constituyeron un factor importante entre los pacientes estudiados.

El 90o/o de los pacientes que habían recibido tratamiento previo a consultar el Dispensario, había sido automedicado o "recetado" empíricamente.

Los cuatro pacientes con NGPP, fueron tratados con tetraciclina a la cual uno de ellos respondió clínicamente y presentó cultivo negativo posterior al tratamiento, otro paciente no pudo ser seguido por haber proporcionado dirección inexacta. Los otros dos pacientes, no respondieron a la tetraciclina; fueron tratados con espectinomycin, pero en uno de ellos no hubo respuesta al tratamiento por lo cual, a la cepa aislada se le efectuó antibiograma encontrándose susceptibilidad a la cefalosporina, antibiótico con el que fue tratado. Los resultados obtenidos con respecto al tratamiento no son concluyentes por el escaso número de caso de NGPP encontrados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abramowicz, M. *et al.* Treatment of sexually transmitted diseases. *Med Lett Drugs Ther* 1984 Jan 20; 26(653):5-6
2. Anhalt, J.P. *et al.* Special tests: bactericidal activity, activity of antimicrobics in combination, and detection of beta-lactamase production. *En: Lennette, E. et al. Manual of clinical microbiology*. 3th. ed. Washington, American Society for Microbiology, 1980. 1142p. (pp. 483-484)
3. Ashford, W. *et al.* Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1976 Sep 25; 2(7987):657-658
4. Ashford, W. Spectinomycin-resistant penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1981 Nov 7; 2(8254):1035-1037
5. Atia, W.A. Sultamicillin in the treatment of gonorrhea caused by penicillin sensitive as penicillinase producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 1983 Oct; 59(5):293-297
6. Bolaños V., Ramiro E. *Efectividad de dosis única de penicilina para erradicar Neisseria gonorrhoeae de portadoras residentes en Puerto Barrios*. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1978. 37p.
7. Byherk, H. Penicillinase producing gonococci in the Netherlands. *Br J Vener Dis* 1980 Aug; 56(4):243
8. Chavez Quintanilla, Julio. *Neisseria gonorrhoeae: infección anogenital y orofaríngea; susceptibilidad a los antimicrobianos*. Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de

San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1980.  
50p.

9. Choudhury, M.N.H. *et al.* Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Vener Dis* 1981 Aug; 57(4):256-258
10. Dillon, J.A. *et al.* Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Canada. *Can Med Assoc J* 1981 Oct 15; 125(8):851-855
11. Embden, J.D. *et al.* Emergence on the Netherlands of penicillinase - producing gonococci carrying Africa plasmids in combination with transfer plasmids. *Lancet* 1981 Apr 25; 1(8226):938
12. Embden, J.D. *et al.* Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the Netherlands: epidemiology and genetic and molecular characterization of their plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 1980 Nov; 18(5):789-797
13. Fuimara, N. The diagnosis and treatment of gonorrhoea. *Med Clin North Am* 1972 Sep; 56(5):1105-1113
14. Hallet, A.F. *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* penicillinase-producing from South Africa. *Lancet* 1977 Jun 4; 1(8023):1205
15. Handsfield, H.M. *et al.* Asymptomatic gonorrhoea in men. *N Eng J Med* 1974 Jan 17; 290(3):117-122
16. Handsfield, H.M. Epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* infections. *N Eng J Med* 1982 Apr 22; 306(16):950-954
17. Huzog, C. *et al.* Antimicrobial sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* *Br J Vener Dis* 1983 Oct; 59(5):289-292

18. Jawetz, E. *et al.* Quimioterapia antimicrobiana. *En su: Microbiología médica*. 7a. ed. México, Manual Moderno, 1977. 658p. (p. 128)
19. Jephcott, A.F. *et al.* Penicillinase-producing gonococci in Britain. *Lancet* 1981 Aug 1; 2(8240):247-248
20. Johnston, N.A. *et al.* A survey of beta-lactamase producing gonococcal isolates reported in the United Kingdom 1979-80. *Lancet* 1981 Jan 31; 1(8214):263-264
21. Jorgensen, J. *et al.* Rapid penicillinase paper strip test for detection of beta-lactamase producing *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1977 Jun; 11(6):1087-1088
22. Kellog, D. Jr. *et al.* *Laboratory diagnosis of gonorrhoea*. Washington, American Society for Microbiology, 1976. 10p. (CUMITECH 4)
23. Khan, M.Y. *et al.* Comparative in vitro activity of selected new beta-lactam antimicrobials against *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 1982 Aug; 58(4):228-230
24. Khan, M.Y. Comparative in vitro activity of cefmenoxime, cefotaxime, cefuroxime, cefoxitin and penicillin against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981 Nov; 20(5):681-682
25. Krauss, S. Complications of gonococcal infection. *Med Clin North Am* 1972 Sep; 56(5):1115-1125
26. Kurven, L. Transfer of beta-lactamase genes of *Neisseria gonorrhoeae* by conjugation. *Antimicrob Agents Chemother* 1977 Jun; 11(6):1004-1006

7. Lindberg, M. *et al.* Treatment of pharyngeal gonorrhoea due to beta-lactamase producing gonococci. *Br J Vener Dis* 1982 Apr; 58(2):101-104
8. Mårdh, P.A. *et al.* Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in Greenland. *Br J Vener Dis* 1980 Oct; 56(5):327-331
29. Mc. Cormack, W. Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae. *N Eng J Med* 1982 Aug 12; 307(7):438-439
30. Mc. Cutchan, J.A. *et al.* Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae in Great Britain, 1977-81; alarming increase in incidence and recent development of endemic transmission. *Br Med J* 1982 Jul 31; 285(6338):337-340
31. Mc. Farlane, D. Combined selective medium for the culture of Neisseria gonorrhoeae. *Br J Vener Dis* 1981 Aug; 57(4):246-248
32. Morello, J. y M. Bohnohoff. Neisseria y Brahamella. *En: Lennette, E. et al. Manual de microbiología clínica* 3a. ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1982. 1260p. (pp. 152-174)
33. Nayyar, K.C. *et al.* Antibiotic sensitivities of gonococci isolated in Rotterdam and results of treatment with cefuroxime. *Br J Vener Dis* 1980 Aug; 56(4):249-251
34. Nayyar, K.C. *et al.* Gonorrhoea in Rotterdam caused by penicillinase producing gonococci. *Br J Vener Dis* 1980 Aug; 56(4):244-248
35. N.G.W.S. *et al.* In vitro susceptibility of Haemophilus influenzae and Neisseria gonorrhoeae to Ro 13-9904 in comparison with other beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1981 May; 19(5):925-926

36. Noble, R.C. Gonorrhoea. *In bis: Sexually transmitted diseases*. 2nd. ed. New York, Medical Examination Publishing, 1982, 228p. (pp. 16-35)
37. O'Burns, R. Variación genética y transferencia de genes. *En: Jokli, W. et al. Microbiología de Zinsser*. 17a. ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1983. 1413p. (pp. 197-198)
38. Odugbein, T.O. *et al.* Epidemiological characterization of Neisseria gonorrhoeae isolates from the Far East. *Br J Vener Dis* 1983 Oct; 59(5):285-288
39. Oliva Sierra, Nery. *Investigación de cepas de Neisseria gonorrhoeae productoras de beta-lactamasa en Guatemala*. Tesis (Químico Biólogo) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala, 1984. 87p.
40. Organización Mundial de la Salud. *Neisseria gonorrhoeae e infecciones gonocócicas*. Informe de un grupo científico de la OMS, Ginebra, 1978. 156p. (Serie de Informes técnicos No.616)
41. Osoba, A.O. *et al.* Sensitivity pattern of Neisseria gonorrhoeae to penicillin and screening from beta-lactamase production in Ibadan, Nigeria. *Br J Vener Dis* 1982 Feb; 58(1):29-31
42. Pedersen, A. *et al.* Spectinomycin and penicillin G in the treatment of gonorrhoea. *JAMA* 1972 Apr 10; 220(2):205-208
43. Penicillinase-producing gonococci. *Br Med J* 1976 Oct 23; 2(6042):963-964
44. Phillips, C. *et al.* Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae. *Lancet* 1976 Oct 30; 2(7992):960

45. Phillips, I. Beta-lactamase producing penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 1976 Sep 25; 2(7987):656-657
46. Puziak, M. *et al.* Resistance trend of *Neisseria gonorrhoeae* in the Republic of Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 1984 Jan; 25(1): 7-9
47. Rajan, V.S. *et al.* Epidemiology of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Singapore. *Br J Vener Dis* 1981 Jun; 57(3): 158-161
48. Ratnam, A. *et al.* Penicillinase-producing gonococcal strains in Zambia. *Br J Vener Dis* 1982 Feb; 58(1):29-31
49. Rodin, P. *et al.* Sensitivity to penicillin of gonococci in different racial groups. *Br J Vener Dis* 1980 Oct; 56(5):308-310
50. Rudolph, A. *et al.* Control of gonorrhoea. *JAMA* 1972 Jun 19; 220(12):1587-1589
51. Saquimux, Julián. *Estudio preliminar de la susceptibilidad in vitro de Neisseria gonorrhoea a 4 agentes antimicrobianos.* Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1978. 63p.
52. Sastrowidjojo, H. *et al.* Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* among prostitutes in Surabaya. *Br J Vener Dis* 1983 Apr; 59(2):98-99
53. Simpson, M. Treatment of gonorrhoea: comparison of cefotaxime and penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981 May; 19(5):798-800
54. Sng, E.H. *et al.* Comparison of methods for the detection of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 1980 Oct; 56(5):311-313
55. Sparling, E. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Med Clin North Am* 1972 Sep; 56(5):1133-1137
56. Soendjojo, A. *et al.* Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Surabaya. *Br J Vener Dis* 1981 Dec; 57(6):376-377
57. Thin, R.N. *et al.* Gonorrhoea: a continuing problem in the 1980's. *Br J Vener Dis* 1980 Aug; 56(4):193
58. Thin, R.N. *et al.* Imported penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoea* becomes endemic in London. *Br J Vener Dis* 1983 Dec; 59(6):364-368
59. Thompson, J. *et al.* Disseminated gonococcal infection due to a beta-lactamase producing strain of *Neisseria gonorrhoea*. *Br J Vener Dis* 1981 Oct; 57(5):325-326
60. Thornsberry, C. *et al.* *New developments in antimicrobial agent susceptibility testing.* Washington, American Society for Microbiology, 1977. 13p. (CUMITECH 6)
61. Urabe, S. *et al.* Epidemiology and treatment of gonorrhoea caused by penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoea* in Fukuoka, Japan. *Br J Vener Dis* 1983 Feb; 59(1):37-49
62. Weinstein, L. Antimicrobianos; penicilinas y cefalosporinas. *En:* Goodman, L. y A. Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica.* 5a. ed. México Interamericana, 1978. 1412p. (pp. 952-953)
63. Wesly, R. *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* isolated from disseminated and localized infections on pre-penicillin era. *Br J Vener Dis* 1982 Jun; 58(3):158-165
64. Wilfert, C. y L. Gutman. *Neisseria.* *En:* Johewik, W. *et al.*

*Microbiología de Zimser.* 17a. ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, 1983. 1413p. (pp. 555-570)

To Go

E. Anguilla

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

ANEXOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
CENTRO DE INVESTIGACIONES DE CIENCIAS  
DE LA SALUD "CICS".

CASO CLINICO No.:  
FICHA CLINICA No.:  
FECNA:

DATOS GENERALES:

Nombre del paciente:

Edad:

Dirección:

Estado Civil: a) casado b) soltero c) unido d) otros

MOTIVO DE CONSULTA:

HISTORIA:

ANTECEDENTES:

¿Ha tenido gonorrea anteriormente? a) si b) no

¿Cuántas veces?

¿Fue tratada? a) si b) no

Medicamento:

La infección actual ¿Quién considera que lo infectó?

a) prostituta b) esposa c) novia d) otros

Lugar:

¿Ha ingerido actualmente algún medicamento? a) si b) no

¿cuál?

Dosis:

Rp. por a) médico b) automedicada c) otros

¿Hace cuánto tomó la última dosis?

EXAMEN FISICO:

IMPRESION CLINICA:

PLAN TERAPEUTICO:

MC/mc.

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

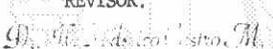
( C I C S )

CONFORME:

  
Licda. Florida Cano G.  
Licda. FLORIDALMA CANO G.  
ASESORA QUIMICO - BIOLOGO  
COLEGIADO 533

SATISFECHO:

  
Dr. H. Federico Castro M.  
REVISOR.

  
Dr. H. Federico Castro M.  
GRADO DE CIRUJANO  
COLEGIADO 534

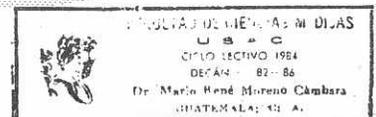
APROBADO:

  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

  
Dr. Mario René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 8 de noviembre de 1984



Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).