PRODUCCIÓN DE PENICILINASA (B-LACTAMASA) EN CEPAS DE *NEISSERIA GONORRHOEAE,* Y SENSIBILIDAD *IN VITRO,* FRENTE A ALGUNOS ANTIBIÓTICOS

Marlen Zumbado Soto, Ricardo José García Jiménez*,*
*Silvia Villalobos Bastos, Vilma Carvajal Gutiérrez**

Key Words Index: Beta-lactamase, *Neisseria gonorrhoeae*

RESUMEN

En un período de seis meses, se aisló 29 cepas de Neisseria gonorrhoeae, *de las cuales un 28 por ciento fue B-lactamasa positivo; el 72 por ciento fue B-lactamasa negativo, con un 8 por ciento de resistencia a la penicilina.*
Descriptores: beta lactamasa, Neisseria gonorrhoeae. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(3):293-295.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1976, se aislaron e identificaron las primeras cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinasa (B-lactamasa), en los Estados Unidos de América, la mayoría procedentes del Lejano Oriente y del Oeste de Africa, en donde son endémicas (2,4,5,6), el número de casos ha ido en aumento, hasta convertirse en un problema de salud pública en ese país. A los casos importados, productores de epidemias, se agrega la prevalencia de estas infecciones entre prostitutas y el sector urbano pobre (4). El predominio de estas cepas, productoras de B-lactamasa, indujo a que se empleara la espectinomicina como tratamiento primario de la gonorrea, en áreas de alta prevalencia (2). Sin embargo, recientemente ha sido reportada una cepa gonocóccica, resistente a la penicilina y a la espectinomicina, para la cual, se recomienda el uso de cefalosporinas (2,4).
Tomando en cuenta estos antecedentes, y el desconocimiento de la verdadera magnitud del problema a nivel regional, de las consecuencias epidemiológicas y de la capacidad de *N. gonorrhoeae* para adquirir resistencia a otros antibióticos, además de la penicilina, se llevó a cabo el presente trabajo, que incluye un estudio *in vitro* del comportamiento de las cepas aisladas, frente a ciertos antibióticos de uso habitual en el Hospital de Ciudad Neily, Costa Rica.

* Hospital de Ciudad Neilly, C.CS.S., Costa Rica

MATERIAL Y METODOS

Las muestras enviadas al Laboratorio Clínico para investigación por *N. gonorrhoeae,* durante el período comprendido entre agosto de 1985 y febrero de 1986, fueron procesadas de la siguiente forma: Se realizó frotis en portaobjetos para tinción por la técnica de Gram y observación microscópica. Se cultivó en agar chocolate y se incubó por 24 horas a 37°C, con una atmósfera de CO_2 de 3 a 10 por ciento (usando jarra con candela) (3).
Después del período de incubación, se revisé las placas, en busca de colonias típicas de *N. gonorrhoeae* (3), a las cuales se les practicó las pruebas de oxidasa, usando discos taxo de para-aminodimethylanilina (B.B.L.). A las colonias positivas se les practicó la tinción de Gram, para confirmar la presencia de diplococos gram negativos. Estas cepas fueron identificadas presuntivamente como *Neisseria gonorrhoeae* y constituyeron la muestra utilizada en el presente trabajo. Posteriormente, las colonias asi identificadas fueron repicadas en agar chocolate, usando la misma técnica, hasta obtener un cultivo puro. Luego se practicó la prueba de B-lactamasa, usando la técnica yodométrica rápida (3), y se montó la prueba de sensibilidad a antibióticos (PSA.), por el método de difusión en agar, en placas de agar chocolate. (3).
Para determinar la sensibilidad a los antibióticos se utilizaron discos B.B.L., impregnados con los siguientes antibióticos: Penicilina 300 Mg, ampicilina 10 Mg, eritromicina 15 Mg, meticilina 5 Mg, cloranfenicol 30 Mg.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se realizó un total de 520 cultivos, 460 (88,5%) correspondían al control antivenéreo del área preventiva (Ministerio de Salud), los 60 restantes (11,5%) eran pacientes de consulta externa del área asistencial del hospital. Se obtuvo un total de 29 cultivos presuntivamente positivos por *Neisseria gonorrhoeae,* correspondiendo al 5,6 por ciento del

CUADRO 1

PORCENTAJE DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* B-LACTAMASA POSITIVA SEGÚN PROCEDENCIA DE LA MUESTRA CLÍNICA

Muestra Clínica	Cultivos positivos	B-lactamasas positivas	
		No. Absoluto	Porcentaje
Endocervicales*	22	6	21
Uretrales	6	2	7
Oculares	1	–	–
TOTAL	29	8	28

* *Los cultivos endocervicales se presentaron en mayor cantidad, ya que incluye el control semanal de la Lucha Antivenérea del Ministerio de Salud.*

CUADRO 2

COMPORTAMIENTO DE LAS CEPAS DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS PROBADOS*

Antibiótico	% Sensibilidad	
	Sensible	Resistente
Penicilina	–	100
Meticilina	17	83
Ampicilina	83	17
Eritromicina	100	–
Cloranfenicol	100	–

* De las ocho cepas productoras de B-lactamasa encontradas, se le montó la P.S.A. a 6.

CUADRO 3

COMPORTAMIENTO DE LAS CEPAS DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* NO PRODUCTORAS DE B-LACTAMASA, FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS PROBADOS*

Antibiótico	% Sensibilidad		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina	67	25	8
Meticilina	50	17	33
Ampicilina	58	25	17
Eritromicina	92	8	–
Cloranfenicol	92	–	8

* De las 21 cepas no productores de B-lactamasa encontradas, se le montó la P.S.A. únicamente a 12.

total de las muestras cultivadas. De éstos, 12 resultaron con frotis negativos por diplococos gramnegativos (41% de frotis falsos negativos). Todos estos frotis provenían del endocervix. En cuanto a la positividad por diplococos gramnegativos en muestras endocervicales, se obtuvo 90 o sea el 17 por ciento del total, respecto a los cultivos positivos equivale a un 310 por ciento. Consideramos que un alto porcentaje de estos son falsos positivos, sin embargo, no podemos demostrarlo anterior porque no contábamos, al realizar este trabajo, con los antibióticos necesarios para preparar el medio de Thayer y Martin, siendo probable que algunos cultivos no dieron positivos por *Neisseria gonorrhoeae,* al ser inhibido su crecimiento por el de otras bacterias colonizadoras del tracto vaginal.

De los cultivos positivos por *Neisseria gonorrhoeae,* el 28 por ciento resultó ser B-lactamasa positivo (Cuadro 1).

Todas las cepas productoras de B-lactamasa mostrarorn resistencia *in vitro* mediante la P.S.A., a penicilina, la mayoría a meticilina, pero no así para ampicilina (Cuadro 2).

Se encontró una cepa B-lactamasa negativa, resistente a penicilina, lo que puede indicar resistencia intrínseca (1) (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La resistencia de los gonococos a los antibióticos es un problema creciente, en muchas partes del mundo particularmente por el incremento de organismos productores de penicilinasa mediado por plásmidos, (5,6). También puede ser como resultado de una resistencia intrínseca (cromosómica) a la penicilina, ya sea por alteración de las proteínas que se enlazan con la penicilina, o por una disminución en la permeabilidad de la membrana externa de la bacteria a los antibióticos (1).

En los Estados Unidos se ha determinado el auxotipo y serogrupo de aislamientos en epidemias por *N. gonorrhoeae* B-lactamasa positiva, y se ha demostrado que las epidemias resultaban más bien de cepas importadas, que por diseminación de plásmidos codificantes de penicilinasa a los gonococos indígenos (4).

En cuanto a la epidemiología, muchos de los casos aparecen alrededor de dos grupos de población que tradicionalmente han tenido una alta prevalencia de infecciones gonocóccicas: las prostitutas y la población urbana pobre (4). Es interesante que hay muy pocos casos en un tercer grupo de alta prevalencia, tradiciones, los hombres homosexuales.

Una posible explicación para esta aparente baja prevalencia, descrita en la literatura (4), es la relativa falta de contacto entre la comunidad homosexual y la heterosexual. También es posible que *N. gonorrhoeae* B-lactamasa positiva puede tener desventajas biológicos en los homosexuales, como por ejemplo, que estos gonococos sean menos lábiles para infectar la mucosa rectal (4).

Los métodos empleados para contener estas epidemias incluyen la realización de la prueba de B-lactamasa a todos los aislamientos, además de entrevistas detalladas a los pacientes que presenten estas infecciones.

Así se identifican los contactos sexuales recientes, quienes son tratados con espectinomicina o con cefalosporinas. Asimismo, los grupos de alto riesgo, como prostitutas, son examinadas periódicamente por *N. gonorrhoeae* B-lactamasa positiva (4).

En el presente estudio encontramos que un 28 por ciento de las cepas aisladas fueron B-lactamasa positiva, de las cuales el 75 por ciento correspondió a aislamiento de endocervix, en su mayoría obtenidos de prostitutas, que acudían al Control Antivenéreo del Ministerio de Salud (21% de las cepas B-lactamasa positivas). En forma práctica se puede decir que de cada 3,6 aislamientos, 1 de ellos es de una infección causada por una cepa productora de pinicilinasa. Este hecho debe poner en acción a las autoridades sanitarias del país, a fin de que se unifique y se ponga en práctica a nivel nacional los más modernos esquemas de tratamiento, prevención y control. Más aún, debido a que como ya se mencionó, en su mayoría estas cepas resistentes a la penicilina provienen de mujeres que ejercen la prostitución, el problema aquí tratado es fundamentalmente de Salud Pública.

Llama la atención de los autores, que un alto porcentaje (83%) de las cepas productoras de penicilinasa fueran sensibles a ampicilina, además el 100 por ciento de ellas fue sensible tanto a eritromicina como a cloranfenicol *(in vitro)* (Cuadro 2).

El trabajo de W.M. McCormck (4), menciona como alternativa en el tratamiento para las cepas de *N. gonorrhoeae,* productoras de B-lactamasa, una sola dosis de 3,4 gramos de ampicilina, más 1 gramo de probenecid.

En cuanto a las cepas aisladas no productoras de B-lactamasa, un 8 por ciento fue resistente a la penicilina, y un 25 por ciento tuvo reacción intermedia lo que no sugiere la posibilidad de la resistencia intrínseca ya mencionada (1).

ABSTRACT

During a six month period, 29 strain of Neisseria gonorrhoeae *were isolated, of which 28 percent were beta-lactamase positive. The other 72 per-cent beta-lactamase negative strains included 8 percent which was resistant to penicillin.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen M.S., M.H. Cooney. E. Blackman, P.F. Sparlign. In vitro antimicrobial suceptibility of penicillinase-producing and intrinsically resistant Neisseria gonorrhoeae strains. *Antimicrobial Angents and Chemotherapy,* 1983; 24:597-599.

2. Kerbs S. B., J. R. Stone, S.W. Berg, W.O. Harrison. In vitro antimicrobial activity of eight new B-lactam antibiotics againt penicillin-resistant Neisseria gonorrhoeae. *Antimicrobial Angents and Chemotherapy,* 1983; 23:541-544.

3. Lennette E.H., A. Balows, W. J. Hausler, J.P. Truant. *Manual of clinical Microbiology.* Third edition. American Society for microbiology. Washington, D.C. 1980: 113-117-483.

4. McCormack W.M. Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae A Retrospective. *The New England Journal of Medicine,* 1982; 307:438-439.

5. Miller J.M., C.N. Backer, C. Thomsberry. Inhibition of B lactamase in Neisseria gonorrhoeae by sodium clavulanate. *Antimicrobial Angents and Chemotherapy,* 1978; 14:794-796.

6. Rotger R., C. Nombela. Characterization of penicillin-resistant B-lactamase producing-strains of Neisseria gonorrhoeae isolated in spain (1978-81). *Microbiol.* Esp., 1983;36:115-122.