

**CURSO
VIRTUAL**

**INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL
UN ENFOQUE PRÁCTICO A
UN PROBLEMA COMPLEJO**

MÓDULO 2

AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA

NEISSERIA GONORRHOEAE

MÓDULO 2

AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Elaborado por.

Dra. Olga Lucia Ruiz Casanova, M.D. | Dr. Carlos Eduardo Pérez Díaz, M.D. - Infectólogo

Es causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo; es un coco gramnegativo, estrictamente aerobio aunque puede crecer de forma anaerobia, suele crecer como diplococo, no forma esporas, carece de flagelos, sin embargo es capaz de moverse por la acción de sus Pili, fue descrita por primera vez por Neisser en 1879 (1)

según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la gonorrea es la segunda enfermedad infecciosa más notificada, con una incidencia de 171,5 por cada 100,000 habitantes en el año 2017 (2); la incidencia ha aumentado en un 75% desde el 2009 y es mayor en las mujeres de 15 a 24 años y en los hombres de 20 a 29 años (2). La incidencia varía según la edad, ubicación geográfica, orientación sexual, sexo y raza (2).

La transmisión sexual es la principal forma de transmisión; sin embargo puede ocurrir transmisión perinatal causando endoftalmitis o infección faríngea (2). La transmisión no sexual es infrecuente en los adultos, dado que el gonococo tiene poca sobrevivencia en ambientes secos (2). Los factores de riesgo más importantes para la infección son: edad menor de 25 años, promiscuidad sexual y uso inconsistente de preservativos (3). Se recomienda hacer tamizaje anual a las pacientes menores de 25 años activas sexualmente y en las mayores de 25 años de edad con riesgo aumentado de infección por gonococo, como:

- Pacientes con nueva pareja sexual
- Más de una pareja sexual
- Pareja con múltiples parejas sexuales
- Pareja con alguna enfermedad de transmisión sexual (3)

Los hombres que tienen sexo con hombres se encuentran en alto riesgo de infección por gonococo, por lo cual se debe hacer tamizaje en los sitios de exposición (Uretra, recto u orofaringe) (3). No se recomienda el tamizaje en hombres y mujeres adultos con bajo riesgo de infección (3).

La expresión clínica de la infección es diferente en hombres y mujeres, ya que existen diferencias en los procesos biopatológicos de la infección (1).

HOMBRES

Infección de la uretra masculina

En los hombres la infección se presenta como una uretritis aguda por una respuesta inflamatoria dirigida contra los gonococos, donde hay liberación de citocinas y quimiocinas desde las células epiteliales de la uretra, desencadenando una respuesta inflamatoria que activa la entrada de polimorfos nucleares que aumentan la respuesta, produciendo los síntomas clínicos (1).

Se ha encontrado que durante el periodo de incubación no es posible el aislamiento mediante el cultivo de gonococos a partir de la uretra (1). A medida que progresa la infección, se han encontrado altas concentraciones de interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en la luz uretral (1). Adicionalmente, el lipooligosacárido produce secreción de factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β , IL-6 e IL-8 desde las células epiteliales uretrales (1). Si no se trata la infección, esta respuesta inflamatoria puede extenderse al tracto genital superior. La respuesta inmune adquirida es

incapaz de detener la progresión de la enfermedad y de prevenir la reinfección (1).

MUJERES

El 50 al 80% de las infecciones por gonococo en el tracto genital inferior son asintomáticas (1). El epitelio cervical participa en alrededor del 10% de actividad de la vía alternativa del complemento (C'), mediante componentes producidos en el epitelio (1). Al poco tiempo de la infección a este nivel, la proteína C3b de la vía alternativa del complemento se deposita en el lipooligosacárido del gonococo y a su vez es inactivada por iC3b (1).

El receptor del complemento 3 (CR3) actúa como un receptor para la adherencia e invasión del gonococo tanto en el endocérvix como el exocérvix, esta unión es favorecida por los movimientos espasmódicos de los pili y por la acción de la porina (1).

Cuando se logra la infección del epitelio cervical, la bacteria libera una fosfolipasa D gonocócica (NgPLD), que facilita la infección al aumentar la movilización del CR3 a la superficie celular y produciendo alteraciones en la membrana de la célula epitelial (1). El destino intracelular de la bacteria en el epitelio es incierto (1). Se sabe que la unión de la bacteria al CR3 no genera una respuesta inflamatoria en las células fagocíticas, lo que aumenta el número de gonococos que sobreviven al interior del epitelio y la inactivación de la vía alternativa del complemento (1).

La expresión del CR3 disminuye progresivamente desde el exocérvix hasta las trompas de Falopio, contrario al receptor de lutropina (LHr), que aumenta de manera ascendente, siendo mayor en las trompas de Falopio (1). Este sirve como receptor para la entrada y el carácter invasivo del gonococo en el epitelio, que ocurre inicialmente en las células no ciliadas (1). Se ha encontrado que la gonadotropina coriónica humana (hCG) es un ligando para el LHr (1). La toxicidad a las células ciliadas se ha relacionado con el peptidoglucano y lipooligosacárido del gonococo (1).

RESPUESTA INMUNE

Se sabe que la infección recurrente por *N. gonorrhoeae* es común después del tratamiento y que puede persistir en pacientes asintomáticos durante 6 meses o más, lo que indica que existe una respuesta inmune poco protectora frente a esta infección (1).

El gonococo posee varios mecanismos que le permiten escapar a la respuesta inmune, incluyendo la capacidad de realizar variaciones de fase y antigénicas en estructuras de la superficie bacteriana, imitación de antígenos humanos e intercambio horizontal de genes (1).

Adicionalmente, se ha encontrado que el gonococo puede retrasar la fusión de los gránulos primarios en el neutrófilo y que es resistente a la destrucción por lisozimas y neutrófilos, esto gracias a las enzimas líticas que participan en la síntesis del peptidoglucano (1).

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, las mayores tasas de infección se producen en la población de hombres y mujeres entre 15 y 24 años (1), sin embargo la incidencia es mayor en los hombres; esto podría estar explicado por la facilidad para el diagnóstico o mayores tasas de infección entre hombres que tienen sexo con hombres (1). En Estados Unidos, los marcadores demográficos de mayor riesgo de infección son: la raza, la etnicidad, menor número de años de estudio, ser soltero y el consumo de drogas (1); se ha encontrado que la tasa de infección es 25 veces mayor en la población afroamericana con respecto a los blancos o asiáticos (1). La prevalencia de infección por *N. gonorrhoeae* en Colombia, es del 4% al 8% en trabajadoras sexuales y el 1,5% al 3% en la población general (4).

TRANSMISIÓN

El riesgo de transmisión de una mujer infectada a su pareja es de alrededor 20% por cada episodio de coito vaginal sin protección, mientras que el riesgo de transmisión de hombre a mujer es de aproximadamente 70% (1). También se ha descrito transmisión a través de coito anal, en menor medida, el sexo oral (1). El tiempo de incubación es corto y usualmente los síntomas hacen que los pacientes acudan a consulta tempranamente y suspendan su actividad sexual, esto puede prevenir las secuelas pero en pocos casos previene la transmisión (1, 3). La enfermedad dura pocos días en el sexo masculino y aproximadamente 2 semanas en el sexo femenino. (1).

Se ha descrito la transmisión esencial, que consiste en el mantenimiento de la prevalencia de la infección en la comunidad por individuos que tienen relaciones sexuales sin protección con nuevas parejas; por lo cual es importante el tratamiento de las parejas sexuales de los pacientes infectados (1). Dentro de los factores de riesgo para esto, se encuentran: la edad joven, consumo de drogas, bajo nivel socioeconómico y la prostitución (1).

DIAGNÓSTICO

Los principales métodos diagnósticos, con el cultivo y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos PAAN (1). Es de suma importancia realizar un diagnóstico microbiológico específico, ya que esto previene y puede reducir complicaciones, reinfecciones y transmisión (3). Se debe descartar infección por VIH, sífilis y *Chlamydia* en todos los pacientes con diagnóstico de infección por gonococo (3).

CULTIVO

La sensibilidad es mayor del 95% en las muestras uretrales en hombres y entre el 80 y 90% en las muestras de mujeres (1). Por otro lado, las muestras que se originan en áreas estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial) deben cultivarse

en agar chocolate enriquecido o en medios no selectivos (1).

Es importante la identificación de la especie de *Neisseria* en cultivos de muestras provenientes de secreciones uretrales, cervicales, rectales y faríngeas, ya que aproximadamente el 5% de los diplococos gram negativos aislados, pueden corresponder a *N.meningitidis* (1). Las pruebas de sensibilidad no se realizan de forma rutinaria, sin embargo, son necesarias en casos de falla en la terapia o infección diseminada y deben ser realizadas en cultivos, ya que las otras pruebas no dan información acerca de la susceptibilidad del germen (1, 3).

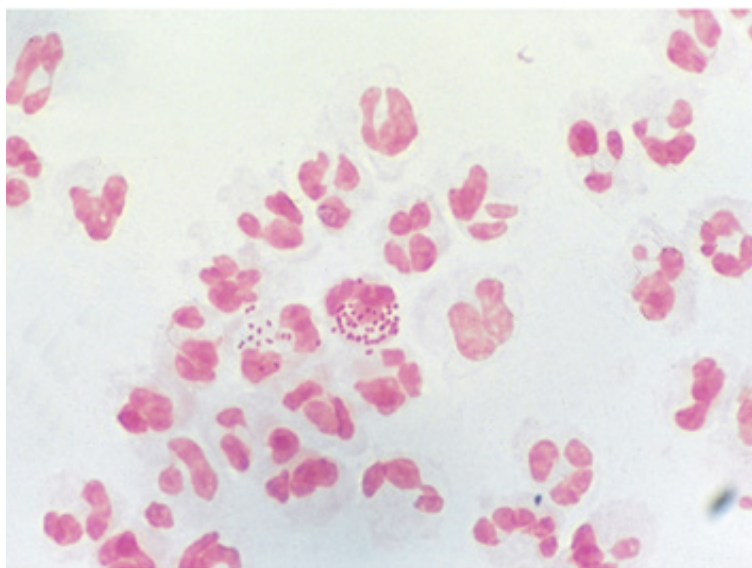
PRUEBAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS (PAAN)

Utilizan métodos como la amplificación mediada por la transcripción, la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis del desplazamiento de la hebra de ADN (2). En general no son más sensibles que el cultivo, pero tienen una especificidad de más del 99% (1). Las muestras pueden ser obtenidas de frotis endocervicales, vaginales, uretrales y orina, sin embargo se deben tener en cuenta las variaciones del fabricante, con respecto a los métodos de colección y el origen de la muestra (3). Tiene un rendimiento similar cuando las muestras de orina o frotis vaginal son tomadas por la propia paciente (1). La PAAN es negativa después de una o dos semanas después del tratamiento eficaz (1). Son capaces de excluir las infecciones por meningococo (1) y existen unos análisis capaces de identificar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (2).

En el año 2019 la FDA aprobó dos pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las infecciones en la orofaringe y el recto, llamadas Aptima Combo 2 Assay y Xpert CT/NG (5). Para la aprobación de estas pruebas, la FDA realizó una revisión de los datos recolectados en un estudio multicéntrico de más de 2500 pacientes que mostró que estas pruebas son seguras y efectivas para el diagnóstico extragenital de *Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae* (5).

COLORACIÓN DE GRAM

Es positiva cuando se observan diplococos gram negativos de morfología típica asociados con neutrófilos (1). Las especies no patógenas de *Neisseria* no se suelen asociar a leucocitos (1). Tiene una sensibilidad superior del 95% y especificidad del 95% en infecciones uretrales sintomáticas en hombres y aproximadamente de 50% en infecciones asintomáticas, rectales o cervicales (2). La especialidad es alta (>99%) (3) pero depende de la experiencia del observador (1). No se recomienda en infecciones faríngeas (1). Un resultado negativo no debe ser suficiente para descartar la infección en un hombre asintomático (3).



DIPLOCOCOS GRAM NEGATIVOS EN EXUDADO URETRAL (1)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS (1)

EXTRA GENITALES	GENITALES
<ul style="list-style-type: none"> • Faringitis • Artritis reactiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Uretritis • Epididimitis • Cervicitis • Linfogramuloma venéreo • Enfermedad pélvica inflamatoria

COMPLICACIONES POR LA INFECCIÓN (1)

HOMBRES	MUJERES
<ul style="list-style-type: none"> • Epididimitis • Edema peneano • Absceso periuretral • Prostatitis aguda • Linfangitis peneana • Vesiculitis seminal 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidad • Dolor pélvico crónico • Embarazo ectópico • Parto prematuro • Ruptura prematura de membranas • Enfermedad pélvica inflamatoria • Complicaciones neonatales

TRATAMIENTOS (3, 4)

Sospecha de infección cervical por *Neisseria gonorrhoeae* en la población general (no embarazada)

- Ceftriaxona 500 mg IM dosis única (o de 1 g en pacientes con peso \geq 150 kg)

Si no es posible el uso de ceftriaxona o hay alergia a las cefalosporinas, se recomienda:

- Gentamicina 240 mg intramuscular dosis única más azitromicina 2 g vía oral dosis única

En casos de posible sensibilidad cruzada a las penicilinas

- Como tercera opción de tratamiento se recomienda Espectinomicina 2 gramos intramuscular dosis única

Si no se ha descartado la infección por *Chlamydia trachomatis*

- Se debe añadir doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 7 días

BIBLIOGRAFÍA

1. Marrazzo JM, Apicella MA. *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea). In: Bennett JE,MD, Dolin R,MD, Blaser MJ,MD, editors. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.; 2021. p. 2608-27.
2. Golden MR, Handsfield HH. *Neisseria Gonorrhoeae* Infections. In: Goldman L,MD, Schafer AI,MD, editors. Goldman-Cecil Medicine. ; 2020. p. 1906,1912.e3.
3. Frieden TR, Jaffe HW, Rasmussen SA, Leahy MA, Martinroe JC, Spriggs SR, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. 2015.
4. Gaitan Hernando, Rodríguez Andrea, Arévalo Ingrid, Grillo Carlos, Zussandy Carol, Reyes Juan, et al. Guía de Práctica Clínica para el abordaje sindrómico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. Bogotá, Colombia: 2013.
5. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). FDA clears first diagnostic tests for extragenital testing for chlamydia and gonorrhea. 2019 Mayo,.