

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**  
**VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA  
MOXIFLOXACINA, LA SIFLOXACINA Y LA  
GATIFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS  
INFECCIONES CAUSADAS POR *N. GONORRHOEAE* CON  
MUTACIONES EN LAS SUBUNIDADES GYRA DE LA  
ADNGIRASA Y PARC DE LA TOPOISOMERASA IV, A NIVEL  
INTERNACIONAL**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Sustentante**

**CARLOS JOSUÉ OVIEDO SALAS**

**Tutor**

**HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ**

**SEDE ARANJUEZ**

**MARZO, 2019**

## Contenido

CAPÍTULO I: PROBLEMA .....	12
Planteamiento del problema.....	12
Objetivos .....	13
Objetivo general .....	13
Justificación .....	14
Antecedentes .....	17
Proyecciones .....	23
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	24
Gonorrea .....	24
Historia de la gonorrea .....	25
Microorganismo causal de la gonorrea .....	35
Metabolismo de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	37
Estructura antigénica y mecanismos de supervivencia de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	42
Mutaciones asociadas a la resistencia bacteriana del gonococo .....	47
Métodos de tipificación molecular de las cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> .....	58
Epidemiología molecular de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	65
Manifestaciones clínicas y complicaciones de la gonorrea.....	67
Fisiopatogenia de la gonorrea .....	72
Método de transmisión y epidemiología de la gonorrea .....	76
Factores de riesgo para el contagio de la gonorrea .....	80
Prevención de las infecciones causadas por la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	82
Diagnóstico de las infecciones por <i>N. gonorrhoeae</i> .....	85
Métodos de detección de sensibilidad antimicrobiana.....	97
Recomendaciones de tratamiento para la gonorrea en la actualidad.....	99
Las quinolonas .....	104

Historia de las quinolonas .....	106
Historia del uso de las quinolonas en las infecciones gonocócicas .....	110
Estructura química y desarrollo de las quinolonas.....	112
Clasificación de las quinolonas.....	116
Espectro de actividad <i>in vitro</i> de las quinolonas.....	118
Mecanismo de acción de las quinolonas .....	120
Relación entre la estructura y la actividad de las quinolonas.....	123
Aspectos generales de la moxifloxacinina .....	125
Aspectos generales de la gatifloxacinina .....	130
Aspectos generales de la sitafloxacinina.....	135
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>140</b>
Método.....	140
Fuentes de información.....	140
Nota: Elaboración propia.....	146
Categorías de análisis.....	146
Categoría 1. Eficacia de la moxifloxacinina, la sitafloxacinina y gatifloxacinina .....	146
Categoría 2. Tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	146
Categoría 3. Mutaciones en las subunidades gyrA de la ADN girasa y parC de la topoisomerasa IV .....	147
Cronograma .....	147
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>148</b>
Categoría 1. Eficacia de la moxifloxacinina, la sitafloxacinina y gatifloxacinina .....	148
Categoría 2. Tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	163

Categoría 3. Mutaciones en las subunidades gyrA de la ADN girasa y parC de la topoisomerasa IV .....	173
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	180
Conclusiones.....	180
Recomendaciones .....	182
Referencias .....	184

## Tablas

Tabla 1. Casos de gonorrea reportados en países de la unión europea en el 2004.....	77
Tabla 2. Ejemplo de clasificación de las quinolonas según su estructura química .....	117
Tabla 3. Duración y dosis diaria recomendada de moxifloxacino para cada patología .....	128
Tabla 4. Duración y dosis diaria recomendada de gatifloxacina para cada patología.....	133
Tabla 5. Notas de información .....	141
Tabla 6. Valores de MIC de moxifloxacina en 5 cepas de gonococo recolectadas en Japón en el 2013.....	149
Tabla 7. Distribución de los valores de MIC de la moxifloxacina en 54 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> resistente a las quinolonas recolectadas en la república de Corea entre 2012 y el 2013.....	150
Tabla 8. Valores de MIC de moxifloxacina en 10 cepas de gonococo recolectadas en los Estados Unidos en el 2009.....	151
Tabla 9. Distribución de los valores de MIC de la gatifloxacina en 64 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> recolectadas en la India en un periodo comprendido entre el 2007 y el 2009 .....	154
Tabla 10. Valores de MIC de gatifloxacina en 5 cepas de gonococo recolectadas en Japón en el 2015.....	155
Tabla 11. Distribucion de los valores de MIC de la sitafloxacina en 83 cepas mutadas de <i>N. gonorrhoeae</i> recolectadas en Japón en un periodo comprendido entre el 2009 y el 2010.....	157
Tabla 12. Distribución de la MIC de la sitafloxacina en 103 cepas de gonococo mutadas recolectadas en Japón en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2013 .....	157
Tabla 13. Variaciones en la MIC de la moxifloxacina provocadas por las modificaciones de la secuencia de aminoácidos de las subunidades gyrA y parC en las cepas de gonococos analizadas .....	174
Tabla 14. Variaciones en la MIC de la gatifloxacina provocada por las modificaciones de la secuencia de aminoácidos de las subunidades gyrA y parC en las cepas de gonococos analizadas .....	175
Tabla 15. Efecto de los patrones de mutación de las subunidades gyrA y parC en la susceptibilidad de las cepas de gonococo analizadas.....	178
Tabla 16. Valores de MIC promedio y rangos de MIC de la sitafloxacina obtenidos en cepas de gonococo que presentaron diferentes patrones de mutaciones en la subunidad gyrA .....	179

## Figuras

Figura 1. Papiro de Kahun.....	26
Figura 2. Albert Ludwig Sigesmund Neisser .....	28
Figura 3. Pierre Janet.....	29
Figura 4. Árbol de copaiba.....	30
Figura 5. Gerhard Domagk.....	31
Figura 6. Hongo del género penicillium.....	32
Figura 7. Cepas de Cephalosporium acremonium.....	34
Figura 8. Perpectiva histórica del uso de tratamientos contra la gonorrea.....	35
Figura 9. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	37
Figura 10. Ferrin-Binding protein de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	38
Figura 11. Ilustración de la función de las enzimas AniA y NorB de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	41
Figura 12. Pilis o fimbrias de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	43
Figura 13. Estructura de la Opa 60 de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	44
Figura 14. Reaccion de hidrólisis del factor C3 del complemento .....	46
Figura 15. Fragmento fabricado de la IgA1 humana.....	47
Figura 16. Estructura cristalina de la PBP2 del gonococo .....	48
Figura 17. Estructura de la proteína porB del gonococo.....	50
Figura 18. Representación esquemática de la resistencia antimicrobiana de la <i>N. gonorrhoeae</i> a los betalactámicos .....	51
Figura 19. Posición de los genes de las subunidades GyrA, GyrB y ParC en un mapa cromosómico.....	55
Figura 20. Representación esquemática de los QRDR presentes en las subunidades GyrA y ParC de la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	56
Figura 21. Combinación del método epidemiológico de dendogramas con el de tipificación de PFGE .....	66
Figura 22. Secreción purulenta del cervix causada por las infecciones por <i>N. gonorrhoeae</i> .....	68
Figura 23. Conjuntivitis gonocócica .....	70
Figura 24. <i>N. gonorrhoeae</i> dentro de células polimorfonucleares .....	73
Figura 25. Pátogenia de la gonorrea.....	75

Figura 26. Dinámica de transmisión de la gonorrea entre los grupos core y el resto de la población.....	80
Figura 27. Resumen esquemático de los factores de riesgo para contraer la gonorrea.....	82
Figura 28. Crecimiento de las cepas de gonococos en agar sangre (arriba a la derecha), agar chocolate (arriba a la izquierda) y agar de Martin-Lewis (abajo).....	88
Figura 29. Lectura del halo en el método de disco-placa.....	98
Figura 30. Estructura química del núcleo 4-quinolona.....	105
Figura 31. Estructura química del ácido nalidixico.....	106
Figura 32. Resumen del desarrollo de las quinolonas a lo largo de la historia.....	109
Figura 33. Núcleo de las fluoroquinolonas.....	112
Figura 34. Estructura molecular de la ciprofloxacina.....	115
Figura 35. Representación esquemática del mecanismo de acción de las quinolonas.....	123
Figura 36. Ilustración de las funciones de los sustituyentes de la estructura base de las quinolonas.....	125
Figura 37. Estructura química de la moxifloxacina.....	126
Figura 38. Estructura molecular de la gatifloxacina.....	130
Figura 39. Estructura química de la sitafloxacina.....	136
Figura 40. Valores de MIC de moxifloxacina en 47 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> con mutaciones en las subunidades gyrA y parC recolectadas en Japón en el 2017.....	152
Figura 41. Media de la MIC de la moxifloxacina frente a cepas de gonococos mutadas del año 2008 al 2017 en países orientales.....	153
Figura 42. Distribución de los valores de MIC de la sitafloxacina en cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> con mutaciones en las subunidades gyrA y parC recolectadas en Japón en el 2017.....	158
Figura 43. Comparación de la distribución de MICs entre la sitafloxacina y la ciprofloxacina en 250 cepas de gonococo recolectadas alrededor del mundo.....	160
Figura 44. Correlación entre las MICs de la sitafloxacina y la ciprofloxacina.....	161
Figura 45. Valores de MIC promedio y máximo de la moxifloxacina encontrados en los estudios analizados.....	165
Figura 46. Valores de MIC promedio y máximo de gatifloxacina encontrados en los estudios analizados.....	166

Figura 47. Valores de MIC promedio y máximo de sitafloxacin a encontrados en los estudios analizados .....	168
Figura 48. Comparación de los valores de MIC promedio obtenidos en los estudios revisados con el punto de quiebre de susceptibilidad de la moxifloxacin a en la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	169
Figura 49. Comparación de los valores de MIC promedio obtenidos en los estudios revisados con el punto de quiebre de susceptibilidad de la gatifloxacin a en la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	170
Figura 50. Comparación del valor de MIC máximo encontrado para la moxifloxacin a y la gatifloxacin a con el punto de quiebre de la susceptibilidad de estos fármacos en la <i>N. gonorrhoeae</i> .....	171
Figura 51. Comparacion de los valores más altos de MIC promedio y máximade las fluoroquinolonas analizadas frente a cepas de gonococo resistentes a quinolonas.....	172
Figura 52. Distribución de los patrones de mutación en la subunidad gyrA de las cepas de gonococo estudiadas.....	176
Figura 53. Distribución de los patrones de mutación en la subunidad parC de las cepas de gonococo estudiadas.....	177

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente debo agradecer a mis padres por siempre estar presentes en mi vida, dándome sabios consejos y ayudándome siempre que lo he necesitado, a pesar de la gran cantidad de tareas que deben realizar día a día y el poco tiempo de descanso que tienen. De igual manera les estoy agradecido por enseñarme que se deben establecer prioridades y metas en la vida para triunfar en ella, ya que si no me hubiesen brindado este conocimiento al relatarme sus anécdotas de vida probablemente no hubiese llegado a donde estoy ahora. Que Dios los bendiga por darme el regalo más grande que un padre le puede dar un hijo: la educación.

También debo expresar mi agradecimiento a mis tíos Bernardo y María y a mis primos Jefferson, Daniel y Marilyn por acogerme en su familia como si fuera un miembro más, por cuidarme y apoyarme en mis estudios. Así mismo les agradezco sus consejos y enseñanzas que me han ayudado a desarrollarme como una persona de bien.

Igualmente, le agradezco a mi primo Mario por aconsejarme cuando debía realizar una de las elecciones más importantes de mi vida como fue la elección de mi carrera universitaria y servirme de ejemplo con la perseverancia que ha mostrado para alcanzar sus metas.

Asimismo, debo agradecer al doctor Honorio Pérez por aceptar ser mi tutor de tesis y por las útiles sugerencias para su desarrollo. De igual manera, le agradezco el esfuerzo y dedicación durante los cursos en los que fue mi profesor y por servirme de ejemplo de cómo ser un buen profesional.

## DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios, por darme fuerza y sabiduría durante el transcurso de mi carrera universitaria y permitirme llevar a cabo una de las mayores metas en mi vida.

A mis padres, por el gran esfuerzo y sacrificio que realizaron para permitirme llevar a cabo mis estudios y brindarme un mejor futuro.

Y a toda mi familia por el apoyo y afecto que me han mostrado a lo largo de mi vida, en especial en esta etapa que culmina.

## RESUMEN

La *N. gonorrhoeae* es un diplococo gram negativo conocido por ser el microorganismo causal de la gonorrea. A través del tiempo este microorganismo ha desarrollado mecanismos de resistencia antimicrobiana frente a la mayoría de fármacos que se han utilizado para tratar dicha patología, entre ellos las quinolonas frente a las cuales ha generado resistencia mediante mutaciones genéticas en las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV, que son los principales receptores de estos antimicrobianos.

Por lo expuesto, se realizó una revisión bibliográfica donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos diez años, que contuvieran información relacionada con la eficacia de fluoroquinolonas como la moxifloxacina, la gatifloxacina y la sitafloxacina frente a cepas de gonococos con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, con el objetivo de realizar una comparación de los resultados obtenidos en cada una de las fluoroquinolonas mencionadas e identificar cuál de estas muestra mayor eficacia. Con la información obtenida de los artículos revisados se pudo concluir que las variaciones en la cadena de aminoácidos de las subunidades *gyrA* y *parC* que afectan a las tres fluoroquinolonas estudiadas se dan en su mayoría en las mismas posiciones y estas han provocado efectos variables en su eficacia. De manera que, la eficacia de la moxifloxacina y la gatifloxacina se vio mucho más afectada que la de la sitafloxacina, lo que significa que esta última es relativamente más eficaz en el tratamiento de la gonorrea causada por cepas con resistencia a las quinolonas por efecto de las mutaciones que la moxifloxacina y la gatifloxacina.

Palabras clave: Gonorrea, *gyrA*, *parC*, moxifloxacina, gatifloxacina, sitafloxacina

## ABSTRACT

*N. gonorrhoeae* is a Gram-negative diplococcus known to be the causative organism of gonorrhea. Over time, this microorganism has developed mechanisms of antimicrobial resistance against most of the drugs that have been used to treat this pathology, among them the quinolones against which it has generated resistance through genetic mutations in the *gyrA* subunits of DNA gyrase and *parC* of topoisomerase IV, which are the main receptors of these antimicrobials. Based on the above, a bibliographic review was carried out that took into account the articles published in the last ten years that contained information related to the efficacy of fluoroquinolones such as moxifloxacin, gatifloxacin and sitafloxacin against gonococcal strains with mutations in the *gyrA* and *parC* subunits, with the aim of making a comparison of the results obtained in each of the fluoroquinolones mentioned and to identify which of them shows greater efficacy. With the information obtained from the reviewed articles, it was concluded that the variations in the amino acid chain of the *gyrA* and *parC* subunits that affect the three fluoroquinolones studied are mainly found in the same positions and this has caused variable effects in its effectiveness. Thus, the efficacy of moxifloxacin and gatifloxacin was much more affected than that of sitafloxacin, which means that the latter is relatively more effective in the treatment of gonorrhea caused by strains with resistance to quinolones due to mutations, than moxifloxacin and gatifloxacin.

Key words: Gonorrhea, *gyrA*, *parC*, moxifloxacin, gatifloxacin, sitafloxacin

## CAPÍTULO I: PROBLEMA

### Planteamiento del problema

La *Neisseria gonorrhoeae* es la bacteria causante de la gonorrea, una enfermedad de transmisión sexual con la que se infectan alrededor de 108 millones de personas al año, y que puede provocar complicaciones graves en la salud de estas. A lo largo de los años, esta enfermedad ha sido tratada con numerosos antibióticos, sin embargo, esta bacteria ha generado resistencia antimicrobiana a la mayoría de ellos mediante todos los mecanismos conocidos. Un claro ejemplo de lo explicado lo constituyen las fluoroquinolonas, las cuales se utilizaron como tratamiento de primera línea para esta enfermedad por mucho tiempo; no obstante, con el pasar de los años su uso se ha visto limitado por la resistencia que ha generado la *N. gonorrhoeae* a este grupo de antibióticos mediante mutaciones genéticas (Harrison *et al.*, 2016, p.579).

En consecuencia de lo expresado en el párrafo anterior, las fluoroquinolonas se han dejado solo para atender casos específicos en los cuales se demuestre que las cepas de *N. gonorrhoeae* no presentan resistencia a estos antibióticos. Sin embargo, por la creciente resistencia de este microorganismo al tratamiento de primera elección que se utiliza actualmente (ceftriaxona en combinación con azitromicina), se ha estado estudiando la susceptibilidad del gonococo a varias fluoroquinolonas, con el fin de conocer si estas se pueden usar efectivamente para tratar este tipo de infecciones (Grad *et al.*, 2016, p.4).

En concordancia con lo explicado, en el presente trabajo se investigará la eficacia de la moxifloxacin, la sitafloxacin y la gatifloxacin frente a cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en la subunidades gyrA y parC de su genoma, mediante la realización de un estudio comparativo de la actividad de las fluoroquinolonas mencionadas contra las cepas que han demostrado resistencia a las quinolonas con base en la revisión de estudios que se hayan realizado en los últimos diez años sobre este tema, con el fin de responder la siguiente interrogante:

¿Cuál de las fluoroquinolonas estudiadas es la más eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, en relación con las mutaciones que ha sufrido esta bacteria en las subunidades gyrA de la ADN girasa y parC de la topoisomerasa IV en los últimos diez años, a nivel global?

## Objetivos

### Objetivo general

Comparar la eficacia de la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina en el tratamiento de infecciones causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, en relación con las mutaciones que ha sufrido esta bacteria en las subunidades gyrA de la ADN girasa y parC de la topoisomerasa IV en los últimos diez años, a nivel global.

### Objetivos específicos

Indagar el efecto de las mutaciones en las subunidades gyrA y parC de la *Neisseria gonorrhoeae* en la eficacia de la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina frente a las infecciones causadas por esta bacteria.

Identificar la fluoroquinolona más eficaz para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades gyrA y parC, entre las contempladas en este estudio

Describir las principales variaciones en la secuencia de aminoácidos que han provocado el incremento de la resistencia antimicrobiana frente a la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina.

## Justificación

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) producida por una bacteria llamada *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) que en los últimos años se ha empezado a considerar como un problema de salud a nivel mundial, debido al gran número de casos que se han presentado alrededor del mundo, donde la región de Asia Occidental ha sido la más afectada con 35,2 millones de casos, seguida de la región de Asia Sudoriental y África, donde se han reportado 11,4 millones de casos en cada una de ellas (Unemo, del Río, y Shafer, 2016, p.2).

La principal razón por la que no se ha podido controlar esta enfermedad es la gran capacidad que ha presentado el gonococo para generar, mediante diferentes mecanismos, resistencia frente a todos los tratamientos antimicrobianos que se han utilizado históricamente para combatirla, incluidas las fluoroquinolonas, en las cuales “la resistencia antimicrobiana se debe a las mutaciones en sitios clave de las regiones resistencia-determinantes de *gyrA* y *parC* que disminuyen la afinidad de las fluoroquinolonas” (Hamasuna *et al.*, 2017, p.1).

Por lo expuesto, la presente investigación es de gran conveniencia en el campo farmacéutico debido a que permite conocer el impacto que ha tenido el aumento en la resistencia antimicrobiana de la *Neisseria gonorrhoeae* a las quinolonas por las mutaciones en las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV de esta bacteria en la efectividad de tres fluoroquinolonas utilizadas para su tratamiento, como lo son la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina.

Además, mediante una comparación entre las fluoroquinolonas mencionadas en el párrafo anterior, permite conocer cuál es la que menos se ha visto afectada por las mutaciones en las subunidades mencionadas y, por ende, la más efectiva en el tratamiento de la gonorrea, lo cual es de suma importancia al momento de realizar la elección del medicamento por utilizar como terapia empírica si no se conoce la cepa *N. gonorrhoeae* resistente a las quinolonas.

Así mismo, los resultados obtenidos de esta investigación serán de trascendencia social ya que van a ayudar a ampliar, mediante el análisis de publicaciones recientes, la perspectiva de los profesionales de la salud, acerca del uso de la moxifloxacin, la sitafloxacin y la gatifloxacin en el tratamiento de las infecciones causadas por la *Neisseria gonorrhoeae*, con respecto al gran aumento que ha tenido la resistencia antimicrobiana de esta bacteria frente, no solo a las fluoroquinolonas, sino a otros grupos de antibióticos diferentes, debido a las constantes mutaciones en las subunidades gyrA y parC que codifican los receptores de algunos antibióticos.

En lo referente al aumento que ha tenido la resistencia antimicrobiana frente a las fluoroquinolonas y otros tipos de antibióticos, Palencia y Cáceres (2017) indican que:

Actualmente, se considera que la gonorrea pronto estará en la lista de infecciones que no tendrán tratamiento debido a la falta de nuevas vacunas y fármacos para combatir la aparición de cepas multirresistentes en todo el mundo. Por tal motivo, desde hace más de dos décadas la OMS estableció el Programa de vigilancia de gonococos resistentes a antimicrobianos (GASP) para monitorear el surgimiento y propagación de gonococos resistentes a los tratamientos. (p.284)

Adicionalmente, esta investigación permitirá a los profesionales de la salud emplear de una manera adecuada la moxifloxacin, la sitafloxacin y la gatifloxacin en el tratamiento empírico de la *N. gonorrhoeae* y con ello prevenir el incremento de esta problemática ya que Palencia y Cáceres (2017) indican en su trabajo que este se debe “al posible uso inadecuado, pues se observó que *Neisseria gonorrhoeae* presentó a lo largo del tiempo un incremento en la resistencia a los antibióticos usados para su tratamiento” (p.284).

Los principales beneficiados por los resultados obtenidos en la investigación son los pacientes que se infectan con gonorrea anualmente, que son un gran número debido a que esta es una de las enfermedades de transmisión sexual más difundida a nivel mundial y que más complicaciones para la salud puede provocar si no se trata adecuadamente. Esto se ve reafirmado por Unemo, del Río y Shafer (2016) quienes mencionan que “hay un estimado 108 millones de casos por año en todo el mundo. La gonorrea no tratada puede provocar graves secuelas, incluida

la enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, conjuntivitis neonatal, así como infecciones gonocócicas diseminadas” (p.2).

De igual forma, esta investigación busca resolver un problema que ha ido creciendo con el pasar de los años, que es la incertidumbre en los medicamentos a utilizar en los casos de *Neisseria gonorrhoeae*, debido a la resistencia antimicrobiana que ha presentado esta bacteria frente a varios de los fármacos que se usan para combatirla, incluyendo las fluoroquinolonas tomadas en cuenta en este trabajo, que a pesar de que no se consideren primera línea de tratamiento contra este microorganismo, siguen teniéndose en cuenta para combatir ciertas cepas que no responden a la terapia a otros antibióticos, más aún con la facilidad que existe actualmente para determinar la susceptibilidad de la gonorrea a los antimicrobianos.

Lo explicado anteriormente también es mencionado por Grad *et al.* (2016), quienes indican que:

La recomendación actual para el tratamiento de la gonorrea es la terapia dual con ceftriaxona y azitromicina y por los avances en el desarrollo del diagnóstico molecular puede ser reconsiderado el tratamiento con fluoroquinolonas, que no ha sido recomendado desde que la prevalencia poblacional de resistencia a quinolonas excedió el 5%. (p.4)

En consideración de lo expuesto, en este trabajo se resolverán las incógnitas de si las fluoroquinolonas estudiadas deben o no tomarse en cuenta en casos de gonorrea y si alguna de ellas es más eficaz en comparación con las otras.

Por su parte esta investigación trata de facilitar la resolución de problemas del día a día de la práctica clínica como la elección del mejor tratamiento, ya que en esta se busca aclarar si las fluoquinolonas analizadas siguen siendo una opción viable como terapia de la gonorrea y comparar la efectividad de estos antibióticos con el fin de conocer si existe algún beneficio en la utilización de alguno de ellos frente a los otros, en relación con el impacto que han generado las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* de esta bacteria.

Igualmente Unemo, del Río y Shafer (2016) indican que:

Son de importancia mejoras en la prevención, el diagnóstico, el rastreo de contactos, el tratamiento y la vigilancia de la gonorrea, a fin de reducir la carga mundial de la infección, como esencial para controlar la aparición de la RAM y propagarse a nivel internacional. (p.8)

Por último, este trabajo permitirá conocer en mayor medida la relación existente entre la efectividad de la moxifloxacin, la sitafloxacin y la gatifloxacin, y la aparición de mutaciones en las subunidades gyrA y parC que causan modificaciones en la secuencia de aminoácidos de los receptores de estos medicamentos. Estas mutaciones han generado un gran problema en la efectividad de las fluoroquinolonas ya que:

Las fluoroquinolonas, que inhiben las topoisomerasas bacterianas ADN girasa (codificada por gyrA y gyrB) y topoisomerasa IV (codificado por parC y parE), han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. Sin embargo, la resistencia a fluoroquinolonas evolucionó rápidamente en diversas bacterias, incluyendo *N. gonorrhoeae*. (Hamasuna *et al.*, 2017, p.1)

### **Antecedentes**

Las quinolonas son un grupo de antibióticos que tuvo origen en el año 1962 cuando G. Lesher sintetizó el ácido nalidíxico, un derivado de la naftridina, que resultó tener una alta potencia antimicrobiana frente a bacterias gram negativas que causaban infecciones en el tracto urinario (ITU), por lo que a partir del año 1967 se empezó a usar ampliamente sobre este tipo de infecciones. Hubo varios intentos de sintetizar análogos del ácido nalidíxico, sin embargo, los que se generaron no fueron lo suficientemente efectivos frente a las ITU. No fue hasta tiempo después cuando salieron al mercado las llamadas quinolonas de segunda, tercera y cuarta

generación, a las cuales se les añadió flúor, razón por la que pasaron a llamarse fluoroquinolonas, que poseían un mayor espectro y efectividad que sus predecesoras (Stefanikis, K, Stefaniki, M, Theodoridou, Tsiamis y Vrioni, 2018, p.31).

Las fluoroquinolonas de segunda generación se convirtieron en los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la gonorrea a finales de los 80, por la resistencia que había generado el gonococo a otros antibióticos utilizados en esa época, siendo consideradas medicamentos de primera línea en 1990. Sin embargo, estudios posteriores realizados en diferentes partes del mundo han demostrado que la eficacia de estas frente al gonococo ha ido disminuyendo con el pasar de los años, debido a la resistencia que esta bacteria ha generado mediante mutaciones cromosómicas, principalmente, en las subunidades *gyrA* y *parC* que codifican las proteínas que son los receptores de las fluoroquinolonas. La resistencia de la *N. gonorrhoeae* ha aumentado tanto en los últimos años que en algunas partes del mundo no se consideran una opción para su tratamiento (Shigemura y Fujisawa, 2015, pp.276-277).

Por lo explicado, en los últimos años se han realizado estudios a nivel internacional con el fin de determinar la eficacia de las fluoroquinolonas de uso actual, tales como la moxifloxacina, la gatifloxacina y la sitafloxacina, frente a las cepas de *N. gonorrhoeae* que han generado mutaciones en las subunidades *gyrA* que codifica para la ADN girasa y la *parC* que lo hace para la topoisomerasa IV.

En concordancia con lo señalado, Hoshino *et al.* (2008) realizaron una investigación de corte mixto, llamada “In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of DC-159a, a New Fluoroquinolone”, que tuvo lugar en Japón. En este trabajo se planteó el objetivo de comparar la susceptibilidad de varias cepas aisladas de bacterias, entre las cuales incluyeron 25 cepas de *N. gonorrhoeae* frente a varias quinolonas como la moxifloxacina, obteniéndose como resultado que esta fluoroquinolona fue la tercera con la menor CMI (2 mg/L) en comparación a las demás quinolonas analizadas.

De igual forma, Honodera y Hori (2008) llevaron a cabo un ensayo de enfoque mixto, titulado “Clinical study of sitafloxacin in the treatment of male gonococcal urethritis”, realizado

en Japón, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la sitafloxacin frente a 12 cepas de *N. gonorrhoeae* que mostraron mutaciones en las subunidades gyrA y parC. En esta investigación se determinó que el rango de CMI de la sitafloxacin frente a las 12 cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* fue de  $\leq 0.001$  a  $0.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ , sin embargo, en tres de las muestras fue de  $0.25 \mu\text{g} / \text{ml}$ , mientras que la erradicación total de las cepas analizadas fue del 75.0% (9/12), por lo que se concluyó que este fármaco no es lo suficientemente efectivo en dosis únicas de 200 mg, frente a cepas de gonococo resistentes a quinolonas.

Así mismo, Allen y Hankins (2009) realizaron un estudio de enfoque cualitativo denominado “Evaluation of the mutant selection window for fluoroquinolones against *Neisseria gonorrhoeae*”, llevado a cabo en los Estados Unidos, el cual tuvo como objetivo recolectar información acerca de la farmacodinámica de la resistencia de las cepas gonococo seleccionadas a las fluoroquinolonas. En este trabajo se obtuvo como resultado que la moxifloxacin necesita menos dosis para tratar la *N. gonorrhoeae* mutada en comparación a la levofloxacin y la ciprofloxacina y, por ende, su eficacia está garantizada contra esta patología.

De igual manera, Laurderdale, Shiau, Lai, Chen y King (2010) desarrollaron una investigación de corte mixto en Taiwan, llamada “Comparative *In Vitro* Activities of Nemonoxacin (TG-873870), a Novel Nonfluorinated Quinolone, and Other Quinolones against Clinical Isolates” con el fin de medir la susceptibilidad de varias cepas aisladas de diferentes bacterias, entre las cuales incluyeron 10 cepas de *N. gonorrhoeae* frente a varias quinolonas como la moxifloxacin. En este estudio se encontró que 8 de las 10 cepas de *N. gonorrhoeae* presentaron resistencia a las quinolonas y en estas la CMI de la moxifloxacin aumentó, demostrando una pérdida de eficacia de esta fluoroquinolona.

Por su parte, Kulkarni *et al.* (2012) realizaron un estudio llamado, “Mutations in the gyrA and parC genes of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in India”, el cual tuvo un enfoque mixto. Esta investigación se realizó con el objetivo de identificar y caracterizar mutaciones en los genes gyrA y parC de cepas *N. gonorrhoeae* resistentes a seis antibióticos de tipo quinolona diferentes, entre los cuales se encontraba la gatifloxacin, para lo cual estos se probaron en cepas de esta bacteria aisladas durante enero del 2007 y junio del 2009, de pacientes

masculinos y femeninos del centro nacional de investigación del SIDA. En este trabajo se obtuvo como resultado que la resistencia bacteriana hacia la gatifloxacina fue de un 17,2%.

De igual forma, Suzuki *et al.* (2013) llevaron a cabo un ensayo de corte cualitativo, llamado “Conjunctivitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cephalosporin susceptibility and multidrug resistance”, que fue realizado en Japón, con el objetivo de estudiar la susceptibilidad a diferentes antimicrobianos de varias cepas de gonococo que demostraron resistencia a las cefalosporinas y a las quinolonas. En este trabajo se determinó que la gatifloxacina fue ligeramente mejor a la moxifloxacina según las MIC que presentaron y que ambas fluoroquinolonas funcionaron bien para tres de las muestras. Sin embargo, hubo dos en las que su efectividad se vio disminuida.

También, Hamasuna, Sho, Matsumoto, T. y Matsumoto, M. (2013) realizaron una investigación de enfoque cualitativo, titulada “Antimicrobial activity of sitafloxacin against fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*”, llevada a cabo en Japón, cuyo objetivo fue estudiar la susceptibilidad de 12 cepas de gonococo resistentes a las quinolonas, frente a un grupo de esta clase de medicamento, dentro de los que se encontraron la moxifloxacina y la sitafloxacina y obtuvieron como resultado que la sitafloxacina, al presentar una MIC marcadamente menor al resto de quinolonas estudiadas, tiene una fuerte actividad frente al gonococo resistente a quinolonas. Además la moxifloxacina fue de las quinolonas estudiadas que presentó una MIC más bajo, sin contar la sitafloxacina.

Esos mismos autores, Hamasuna *et al.* (2013), llevaron a cabo otro trabajo también de corte cualitativo, nombrado “Unique Activity of Sitafloxacin, One of Newer Fluoroquinolones, Against Ciprofloxacin-Resistant *N. Gonorrhoeae*”, realizado en Japón con el objetivo de investigar la relación entre las mutaciones del gonococo y la susceptibilidad de esta bacteria frente a la sitafloxacina. Con este estudio se logró comprobar que la sitafloxacina tuvo una actividad fuerte para *N. gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina que tenía al menos más de tres mutaciones de aminoácidos en QRDR en genes *gyrA* y *parC*.

Adicionalmente, Hamasuna *et al.* (2013) realizaron otro ensayo de corte cualitativo, llamado “Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan”, referente a las tendencias de susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* multirresistente a un grupo de antibióticos entre los cuales se encontró la sitafloxacina. En este trabajo encontraron que la sitafloxacina demostró tener una MIC menor a las otras quinolonas analizadas (ciprofloxacina, levofloxacina y tosufloxacina) y, por ende, una mayor actividad que estas frente al gonococo.

Por su parte, Unemo y Shafer (2015) hicieron un estudio de tipo documental, llamado “Future treatment of gonorrhoea -- novel emerging drugs are essential and in progress?”, llevado a cabo en Suecia, donde se planteó como objetivo exponer los tratamientos a tomar en cuenta para usar dentro de unos años para el tratamiento de la *N. gonorrhoeae*. En este trabajo se concluye que la sitafloxacina tienen una gran actividad *in vitro* contra el gonococo incluso con las cepas que han demostrado resistencia a quinolonas.

Hamasuna *et al.* (2015) realizaron un manuscrito con un enfoque cualitativo, titulado “The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2012-2013”, cuyo objetivo fue estudiar la susceptibilidad de cepas de gonococo multirresistente a un grupo de antibióticos en los cuales se incluyó la sitafloxacina. En esta investigación concluyeron que la sitafloxacina mostró una fuerte actividad frente a todas las cepas analizadas, inclusive las que mostraron resistencia a otras quinolonas.

Asimismo, Lee *et al.* (2016), llevaron a cabo una investigación de corte cualitativo, nombrada “In vitro activity of tigecycline alone and antimicrobial combinations against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates” realizada en la República de Corea, con el objetivo de comprobar la actividad de varios antibióticos solos o en combinación frente a la *N. gonorrhoeae*. En este ensayo se determinó que la moxifloxacina tiene una potente actividad frente a cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*.

De igual forma, Hamasuna *et al.* (2017) realizaron otra investigación de corte cualitativo, nombrada “In Vitro Activity of Sitafloxacin and Additional Newer Generation Fluoroquinolones

Against Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates”, llevada a cabo en Japón y que tuvo como objetivo comparar la actividad “in vitro” de varias fluoroquinolonas (entre las cuales se incluyeron la sitafloxacin y la moxifloxacin) respecto a la actividad de la ciprofloxacin, en cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a quinolonas, obteniéndose como resultado que la moxifloxacin tiene una actividad similar a la ciprofloxacin en cepas con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, mientras que la sitafloxacin mostró una actividad superior tanto a la ciprofloxacin como a la moxifloxacin.

Jeosson *et al.* (2018) llevaron a cabo un estudio de enfoque mixto, titulado “In vitro activity and time-kill curve analysis of sitafloxacin against a global panel of antimicrobial-resistant and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates”, realizado en Suecia, que tuvo como objetivo determinar la actividad y el tiempo que dura la sitafloxacin en cepas de gonococo multirresistentes a antibióticos. En este trabajo se determinó que la sitafloxacin tiene una MIC muy similar a la ciprofloxacin, sin embargo, la primera con concentraciones mayores a la MIC mata rápidamente al gonococo, inclusive en las cepas resistentes cuando se usa en concentraciones mayores a 0,5 mg/L.

Finalmente, Thamlikitkul, Seenama y Tiegrim (2018) realizaron una investigación llamada “Comparative In Vitro Activity of Sitafloxacin Against *Neisseria gonorrhoeae* Isolated from Thai Patients”, llevada a cabo en Tailandia, cuyo objetivo fue comparar la actividad de la sitafloxacin frente a distintos antimicrobianos. En este trabajo se concluyó que la sitafloxacin es efectiva en las cepas que mostraron mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*.

No se encontró ningún artículo científico, estudios o tesis, realizadas en Costa Rica, que sirviesen como antecedente para esta investigación.

Los estudios citados sirven como antecedentes para esta tesis debido a que en estos se realizaron diferentes determinaciones con el fin de medir la efectividad de las fluoroquinolonas estudiadas en el presente trabajo frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae* que demostraron presentar mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* y que, además, permiten comparar este parámetro entre ellas, por lo que relacionan las variables por estudiar en esta investigación.

## Proyecciones

Con este trabajo se pretende colaborar a esclarecer el problema en que se ha convertido la escogencia de la terapia farmacológica contra infecciones causadas por cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a antimicrobianos, ya que se espera que los resultados que se obtengan de esta investigación permitan a los profesionales de la salud tener una perspectiva más amplia sobre la eficacia de fluoroquinolonas, como la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina sobre esta enfermedad. Así mismo, se busca que este estudio permita a los encargados de la elección del tratamiento de gonorrea, elegir el medicamento más eficaz entre los que se analizarán en este trabajo, en caso de ser necesario. Para cumplir lo anterior se procura que los resultados de esta tesis sean publicados y difundidos en revistas científicas, para que así pueda llegar a un gran número de profesionales de la salud a nivel regional y mundial.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En este apartado se definirán conceptos asociados al tema de la investigación, tales como la gonorrea, las quinolonas y la resistencia bacteriana, así como aspectos específicos de cada uno de ellos.

### Gonorrea

La gonorrea es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) causada por la *Neisseria gonorrhoeae*, que ha sido conocida desde tiempos muy antiguos, siendo mencionada inclusive en el Antiguo Testamento de la Biblia. Esta enfermedad es altamente contagiosa y puede afectar varias partes del cuerpo humano como la uretra, el recto, el cérvix, inclusive la faringe y la cavidad bucal si la contaminación se da por contacto buco-genital, causando en ellas infecciones no complicadas, que si no son tratadas adecuadamente puede provocar inflamación crónica y fibrosis en las zonas corporales afectadas (Famiglietti y García, 2012, p.3; Palencia y Cáceres, 2017, p. 284; Gonzales y Uribe, 1997, p.1).

Adicional a lo expuesto en el párrafo anterior, Gonzales y Uribe (1997) mencionan que:

La gonorrea es el prototipo clásico de las enfermedades venéreas clásicas; así mismo ha sido estudiada con mayor atención en los últimos 30 años en relación con sus aspectos clínicos, epidemiológicos, de diagnóstico, de terapéutica y desde diversos ángulos de la relación hospedero-parásito. Es importante resaltar que los humanos son el hospedero natural del agente etiológico, el cual provoca usualmente infecciones no complicadas de los epitelios mucosos. El microorganismo es un parásito exclusivo del hombre y en condiciones experimentales también afecta a simios. (p.1)

Esta patología suele ser asintomática, principalmente en las mujeres, sin embargo las variantes rectales y faríngeas que en la mayoría de los casos no presentan síntomas se observan mayoritariamente en hombres homosexuales, no obstante esto depende mucho de la práctica sexual, por lo que se han dado casos en ambos sexos. Por lo explicado anteriormente la mayoría

de las complicaciones graves de la gonorrea como endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad y pérdida involuntaria de vidas por embarazos ectópicos, se observan en mujeres con la presentación asintomática de la patología, mientras que en hombres asintomáticos las principales complicaciones causadas por la gonorrea son el edema de pene y la epididimitis (Unemo y Shafer, 2014, p.587).

Otra de las presentaciones que puede tener la gonorrea es la conjuntivitis, que se puede dar en cualquier edad, no obstante es mucho más frecuente en los neonatos cuya madre estaba infectada durante la labor de parto. En estos casos la infección se transmite mientras el niño pasa por el canal de parto, en un 25-50% de los niños puestos en contacto con el microorganismo sin ninguna medida profiláctica, causando como principal complicación, ceguera. De igual manera, los neonatos infectados durante el parto pueden desarrollar en menor medida (un 17%) neumonía la cual puede llevar a la muerte de estos. Por último, la presentación menos frecuente de la gonorrea es la infección diseminada que hoy en día los casos son muy raros, tanto en pacientes adultos como en recién nacidos (Unemo y Shafer, 2014, p.588; Ovalle *et al.* 2012, p. 517).

### **Historia de la gonorrea**

En cuanto a la historia de la gonorrea, la humanidad ha tenido conocimiento de la gonorrea desde tiempos muy antiguos, tanto así que la primera referencia histórica que se tiene de esta patología se encontró en el antiguo Egipto, escrita en el papiro de Kahun que data 1900 a.C, hace referencia en su contenido a enfermedades copulativas asociadas a las relaciones sexuales, por esta razón se cree que la gonorrea es más antigua que la sífilis ya que se dice que ya estaba presente en los tiempos de los reyes Ptolomeicos que existieron en el 200 a.C. (Fredotovich, 2003, p.1).

### Figura 1. Papiro de Kahun



Nota: Ali, 2018, p.9.

De igual forma se sabe que la gonorrea era conocida por los médicos grecorromanos ya que Hipócrates (460-355 a.C) describe la enfermedad y la llamó estranguria, después de realizar disecciones de la uretra de pacientes con gonorrea, en las cuales observó modificaciones en el epitelio y presencia de secreción. Posteriormente se le daría el nombre de gonorrea, que viene del latín *gonorrhoea*, que su vez se deriva de la lengua griega en donde significa “esperma que fluye”, no obstante otro vocablo derivado del griego, llamado blenorragia, significa “mucosidad que brota” (Fredotovich, 2003, p.1).

Seguidamente, en el año 1527 se empezó a usar el término derivado del latín “*morbus venereus*” que en español significa “enfermedad venérea” para describir a las enfermedades cuya transmisión se diera por contacto sexual. Este término se puede traducir como perteneciente o relativo a Venus o al acto carnal, en referencia a la diosa del amor, la belleza y la fertilidad Venus que desempeñó un papel muy importante en la cultura greco-romana (Fredotovich, 2003, p.1).

A lo largo de la historia, la gonorrea siempre fue relacionada y confundida con la sífilis, tanto así que por un gran tramo de la historia se consideró que era la misma enfermedad. En referencia a lo mencionado, Fredotovich (2003) indica que:

Quando la sífilis irrumpió en Europa a fines del siglo XV, permaneció unida a la gonorrea, como una única entidad nosológica por casi 400 años, a pesar de que

Jean Ferrel en 1542 describió en forma minuciosa la gonorrea y sus complicaciones, el debate continuaba.

En 1786 el cirujano de Londres, John Hunter, publicaba su "Treatise on the venereal disease" donde apoyaba la tesis de una sola enfermedad. Afirmando "que una sola entidad es la culpable, si se introduce en la mucosa produce gonorrea, si lo hace en la piel provoca el chancro". (p.1)

Esta creencia se siguió manteniendo hasta que en el año 1838, Philip Ricord un venereólogo francés escribió una obra llamada "Tratado práctico de las enfermedades venéreas", en la cual estableció la sífilis como una enfermedad diferente de la gonorrea, ya que encontró que esta era la enfermedad que tenía como característica la generación de un chancro indoloro, debido a que demostró las secreciones uretrales provocadas por la gonorrea no causaban ningún tipo de erosión en la piel, mediante un estudio realizado en 2500 pacientes de los cuales inoculó pus gonorreico (Potenziani, B. y Potenziani, S., 2008, p.2).

Después, en el año 1879, un estudiante llamado Albert Neisser descubrió el organismo causal de la gonorrea, utilizando un microscopio Zeiss de inmersión con aceite con el cual analizó muestras obtenidas de 35 hombres y 9 mujeres con uretritis purulenta y dos pacientes con conjuntivitis aguda mediante la técnica de tinción de frotis con violeta de metilo. En las muestras que observó al microscopio pudo identificar pequeños organismos que casi siempre aparecían como micrococos agrupados, lo que hacía parecer que era un solo microorganismo con forma de ocho. Los microorganismos que observó posteriormente se pasaron a llamar diplococos gonocócicos, y en honor a su descubrimiento se le dio su nombre a la clase a la cual pertenecían estas bacterias *Neisseria*). (Lingon, 2005, p.337)

**Figura 2. Albert Ludwig Sigismund Neisser**



Nota: Lingon, 2005, p.336

Seguidamente, en el año 1882 se logró realizar el primer aislamiento *in vitro* del gonococo por parte de los científicos Leistiskow y Loeffler y en 1885 se lograron hacer los primeros cultivos puros de este microorganismo utilizando un medio enriquecido de suero de oveja y suero humano por parte del ginecólogo alemán Bumm. Este mismo científico demostró que la gonorrea era causada por la *N. gonorrhoeae* implantando los cultivos obtenidos de una oftalmítis de un recién nacido en una mujer sana, lo que le produjo una gonorrea. De igual forma en este mismo año Trevisan le dio el nombre de *Neisseria gonorrhoeae* a este microorganismo en honor a Neisser (Torreblanca, 2015, p. 3).

Posteriormente se realizaron estudios relacionados con la gonorrea, como el de Pierre Janet en el año 1906, en el que encontró que la gonorrea afectaba de manera más frecuente a las mujeres que a los hombres. Esto él lo atribuía a que esta infección podía estar en lugares recónditos de los genitales femeninos, por lo que por esta particularidad anatómica las mujeres no se percataban de que estaban infectadas por gonorrea, a no ser que esta enfermedad produjera síntomas inflamatorios o dolorosos graves (Potenziani, B. y Potenziani, S., 2008, p.10).

**Figura 3. Pierre Janet**



Nota: Potenziani, B. y Potenziani, S., 2008.

### **Tratamiento de la gonorrea en la era preantimicrobiana**

Con respecto al tratamiento que se le ha usado contra la gonorrea a lo largo de la historia, en la época preantimicrobiana consistió principalmente en llevar un estilo de vida saludable, con aire fresco, evitando el alcohol y la actividad sexual, adicionalmente se utilizaban ciertos bálsamos de forma sistémica, la irrigación uretral con sustancias químicas y la hipertermia. Uno de los bálsamos más utilizados durante la segunda mitad del siglo XIX como tratamiento de la gonorrea fue la pimienta de indonesia, que se extraía de un árbol proveniente de Suramérica llamado copaiba, el cual se mezclaba con regaliz, hidróxido de magnesio o amonio o se incorporaba a cápsulas de gelatina con el fin de enmascarar su sabor amargo y disminuir su toxicidad. Con este tratamiento se lograron disminuir los síntomas inflamatorios, por lo que su uso se propagó rápidamente (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

**Figura 4. Árbol de copaiba**



Nota: Pieri, Mussi y Moreira, 2009, p.466.

Más adelante, a finales del siglo XIX se empezaron a utilizar compuestos inorgánicos como arsénico, antimonio, bismuto, oro, plata y mercurio como tratamiento contra la gonorrea. Este tratamiento se mantuvo hasta el periodo de la Primera Guerra Mundial, donde a los soldados se les daba como kit profiláctico condones, calomel (cloruro de mercurio) en unguento y Argyrol/protargol. Después de esto se popularizó más el uso de compuestos de mercurio como el mercurocromo 220 como antisépticos urinarios ya que estos eran considerados como los más seguros y eficaces. Posteriormente, además del mercurocromo intravenoso, se empezaron a utilizar complejos de proteína-plata como inyecciones que se instilaban en la uretra y el permanganato de potasio que se irrigaba en la vesícula seminal (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

Algunos ejemplos de los tratamientos usados a finales de siglo XIX y principios del siglo XX fueron el nitrato de plata coloidal utilizado por primera vez por el médico Arthur Eichegrun y que posteriormente fue patentado y comercializado por Bayer con el nombre de Protargol, De igual manera, en 1902 sale al mercado el Argyrol que era una sal coloidal a base de nitrato de plata que con el pasar del tiempo sustituyó al Protargol, ya que el primero se podía utilizar como tratamiento de la oftalmatitis neonatorum. El Argyrol se continuó utilizando hasta 1940, cuando se empezaron a utilizar los primeros antibióticos (Torreblanca, 2015, p. 3).

Además del tratamiento con metales, durante la primera parte del siglo XX se utilizó la diatermia o la hipertermia solo como tratamiento de la inflamación de articulaciones en pacientes infectados con *N. gonorrhoeae*, sin embargo al ver que de 80 a 90% de los casos de artritis gonocócica se curaban efectivamente con esta técnica se empezó a utilizar en los genitales. Esta técnica consistía en introducir al paciente en cabinas de fiebre donde se elevaba su temperatura hasta los 41 °C durante 4 a 6 horas durante tres días. En algunos casos era necesario aplicar calentamiento pélvico, que consistía en introducir aparatos de calentamiento en la uretra, la vagina o el recto de los pacientes durante 2 horas para erradicar la gonorrea (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

### **Tratamiento de la gonorrea en la era antimicrobiana**

La historia del uso de fármacos antimicrobianos en contra de la gonorrea comienza cuando las sulfonamidas son descubiertas por Gerhard Domagk, en el año 1935, ya que esta familia de fármacos fue la primera en utilizarse como un tratamiento en contra de esta enfermedad. La primera sulfonamida en ser utilizada contra la gonorrea fue la sulfanilamida, que en un principio curaba entre 80 a 90% de este tipo de infecciones, luego en 1941 salió al mercado la sulfapirida, que podía curar inclusive los casos en los que la sulfanilamina no fue efectiva, no obstante, en el año 1944 se documentaron un número creciente de cepas de *N. gonorrhoeae* resistente a las sulfonamidas y ya a finales de la década de los 40 un 90% de las cepas era resistente a este grupo de medicamentos (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

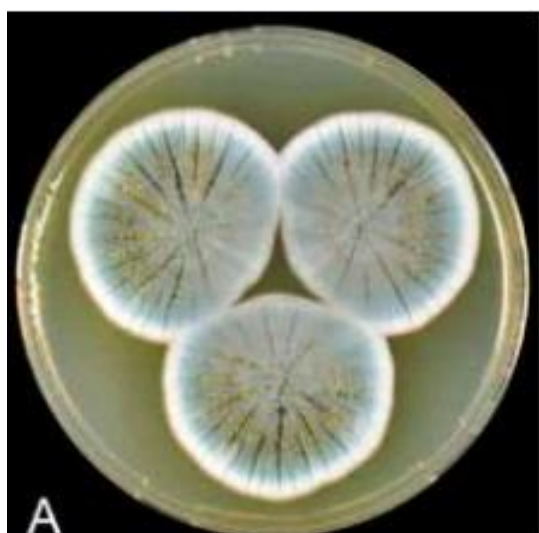
### **Figura 5. Gerhard Domagk**



Nota: Colebrook, 1964, p.38.

Antes del descubrimiento de las sulfonamidas, Alexander Fleming encontró un compuesto derivado de un hongo del género *penicillium* capaz de matar estafilococos y otras bacterias causantes de enfermedades infecto-contagiosas, que en el año 1929 se comenzó a llamar penicilina. Sin embargo, a pesar de que la penicilina se probó en casos de uretritis por gonorrea, no fue hasta el año 1943 cuando fuera aprobada como tratamiento contra esta enfermedad (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

### Figura 6. Hongo del género *penicillium*



Nota: Houbraken, Frisvad y Samson, 2011, p.91.

Después de su aprobación este medicamento suplantó a las sulfonamidas como tratamiento de primera elección contra la gonorrea, no obstante, al igual que le sucedió a este grupo de antibióticos, con el tiempo la MIC de la penicilina fue aumentando, hasta el punto en que en 1946 se empezaron a reportar casos de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a altas dosis de penicilina, que fueron aumentando en cantidad en las dos décadas posteriores, principalmente durante la revolución sexual de la década de los 60 (Unemo y Shafer, 2014, p.590).

Debido a la gran pérdida de efectividad de la penicilina frente a la gonorrea, se empezó a tomar más en cuenta otro grupo de antibióticos llamados tetraciclinas descubierto en 1945 por Benjamin Minge Duggar, que ya utilizaban en casos de pacientes con gonorrea que presentaban

alergia a la penicilina. Sin embargo, en los años 80 se observó que la *N. gonorrhoeae* empezó a generar mecanismos de resistencia frente a las tetraciclinas, de manera que se excluyeron de los tratamientos con la gonorrea en el año 86 (Unemo y Shafer, 2014, p.591).

Posteriormente se empezaron a utilizar las quinolonas, un grupo de antibióticos descubiertos en 1960, como tratamiento de la gonorrea desde mediados, hasta finales de la década de los 80; no obstante, en 1990 se empezaron a observar casos de fallas terapéuticas cuando se utilizaban estos fármacos contra la gonorrea, inicialmente en el territorio asiático y luego en diferentes partes del mundo, por lo que se dejaron de lado como primera línea de tratamiento (Unemo y Shafer, 2014, p.591).

Luego de que la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a quinolonas, emergió a finales de la década de los 90 el uso de la azitromicina como tratamiento de la gonorrea. La azitromicina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos, que a diferencia de su predecesora, la eritromicina, era eficaz contra la gonorrea, pero al igual que con todos los antibióticos que habían sido utilizados anteriormente, empezaron a aparecer cepas resistentes de gonococo en varios países alrededor del mundo, por lo que ya no se recomienda su uso como terapia empírica contra infecciones causadas por este microorganismo. A pesar de lo expuesto, la azitromicina es uno de los antimicrobianos utilizados en la terapia dual que está indicada en la actualidad contra la gonorrea junto a las cefalosporinas (Unemo y Shafer, 2014, p.591).

Como se expuso, el otro grupo de antibióticos que se utiliza en la terapia dual en la actualidad son las cefalosporinas, que fueron descubiertas en 1948 por Giuseppe Brotzu en cultivos de un hongo llamado *Cephalosporium acremonium*. Las cefalosporinas que más se han utilizado contra la gonorrea son la ceftriaxona que es inyectable y la cefixima que se administra vía oral, ya que ningún otro medicamento perteneciente a esta familia ha demostrado ser más eficaz para tratar esta patología (Unemo y Shafer, 2014, p.591).

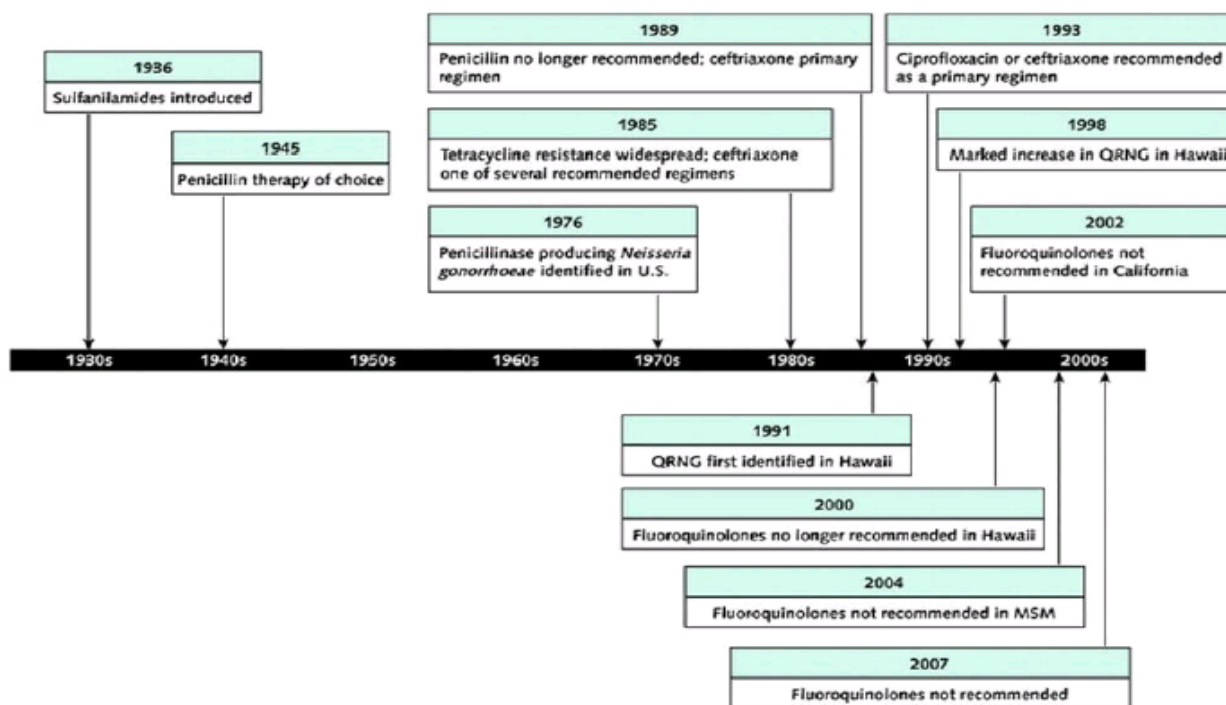
**Figura 7. Cepas de *Cephalosporium acremonium***



Nota: Perez, Hamlyn y Peberdy, 1982, p.313.

Al igual que con la azitromicina, la resistencia de la *N. gonorrhoeae* hacia la ceftriaxona y la cefixima ha ido en aumento en las últimas dos décadas, inicialmente en Japón y posteriormente en todo el mundo. En consecuencia de lo expresado, en Japón ya no se recomienda la cefixima como monoterapia contra la gonorrea, por lo que la primera línea de medicamentos frente a la gonorrea en este país son la ceftriaxona (1 g por vía intravenosa), la cefodizima (1 g por vía intravenosa) y la espectinomicina (2 g por vía intramuscular) para pacientes sin complicaciones (Unemo y Shafer, 2014, p.591).

**Figura 8. Perspectiva histórica del uso de tratamientos contra la gonorrea**



Nota: Liao, 2011, p.18.

### Microorganismo causal de la gonorrea

En lo que respecta al microorganismo causal de la gonorrea, es un diplococo gram negativo, llamado *Neisseria gonorrhoeae*, que tiene las características de no tener movilidad, ni ser capaz de producir esporas, además, tiene un tamaño aproximado de 0,6 a 0,8 micrómetros y una forma que se asemeja a un riñón o un grano de café. Generalmente suelen juntarse en pares, por lo que cuando se ven al microscopio son planos o cóncavos. Además, el gonococo es una bacteria muy sensible tanto a temperaturas altas como a las bajas. Así mismo, es una bacteria muy lábil frente diversos tipos de antisépticos y a la desecación, aunque en condiciones normales puede resistir por aproximadamente 2 horas la exposición al aire (Gonzales y Uribe, 1997, p. 1).

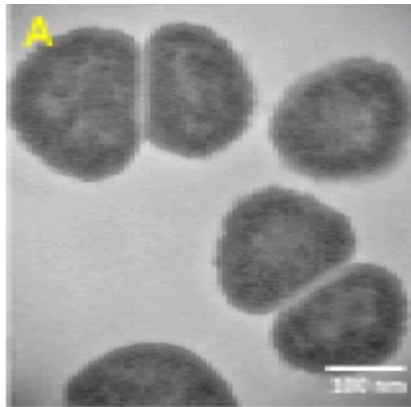
Adicionalmente a lo mencionado, Tomé, Rodríguez y Muñoz (2006) mencionan que

*La N. gonorrhoeae* es un diplococo intracelular gramnegativo, esférico e inmóvil, aerobio y heterótrofo, ya que utiliza carbono orgánico y carbohidratos como requerimientos nutritivos (...). Son bacterias de crecimiento lento y con requerimientos nutricionales muy estrictos. Dado que con frecuencia se aíslan de áreas que contienen gran número de microorganismos de la flora normal, como el tracto genital, e incluso de otras localizaciones que pueden albergar otras especies de *Neisseria* como la orofaringe, se han desarrollado medios especiales de aislamiento enriquecidos con antibióticos, como el de Thayer y Martin o el de Thayer-Martin modificado. (pp. 3585-3586)

Por su parte, también se sabe que este microorganismo es aerobio y crece de manera óptima a temperaturas de 35 a 37 °C y a un pH de 6,5 a 7,5. Además, otra de sus características es que son catalasa y oxidasa positiva y su crecimiento se estimula en ambientes con un 5% de CO<sub>2</sub> y húmedos. Su mecanismo de multiplicación es la septación, aunque se puede dar el caso de que el septo no se forme completamente, por lo que no se llega a dar una separación total, lo que causa que al microscopio tenga una forma semejante a granos de café. Así mismo es bien conocido que el ser humano es su único huésped natural, y su supervivencia en la intemperie es demasiado limitada (Torreblanca, 2015, p. 4).

De igual manera, otra característica muy marcada de la *N. gonorrhoeae* es su capacidad para conseguir la recombinación genética y su gran variedad fenotípica, que le ha permitido generar mecanismos de resistencia frente a la mayoría de agentes antimicrobianos utilizados como tratamiento de esta bacteria a lo largo de la historia. Por esta razón los medicamentos y las pautas de estos utilizados como farmacoterapia contra las infecciones causadas por *N. gonorrhoeae* (Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006, p.3585).

**Figura 9. *Neisseria gonorrhoeae***



Nota: Wang *et al.*, 2018, p.6.

### **Clasificación taxonómica de la *N. gonorrhoeae***

En lo referente a la clasificación taxonómica de la *N. gonorrhoeae*, ha sufrido cambios a lo largo de la historia desde que se publicó por primera vez en el Bergey's Manual of Systematic Bacteriology en el año 1984. En la actualidad la *Neisseria gonorrhoeae* se encuentra en el Filo proteobacteria, la clase Beta proteobacteria, el orden *Neisseriales*, la familia *Neisseriaceae* y el género *Neisseria*. (Torreblanca, 2015, p.4)

### **Metabolismo de la *N. gonorrhoeae***

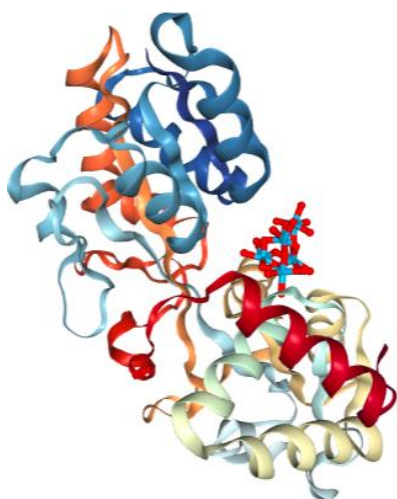
Una vez el gonococo entra al organismo huésped requiere de nutrientes para sobrevivir y multiplicarse, entre los cuales se encuentran el hierro, el azufre, algunos aminoácidos y otros necesarios para el funcionamiento anaerobio de la bacteria. Debido a que la *N. gonorrhoeae* es capaz de colonizar diferentes partes del organismo humano como el tracto urogenital, el aparato reproductor femenino superior, el recto, los ojos y la faringe, debe adecuar su metabolismo y su composición celular a esos diferentes ambientes para sobrevivir, por lo que principalmente realiza cambios en su superficie celular que a su vez pueden llegar a modificar la interacción de esta bacteria con su huésped humano (Chen, Genco, Rock y Morse, 1989, p. S35).

## Metabolismo del hierro

Una vez el gonococo entra a un huésped humano, este microorganismo debe crecer y multiplicarse hasta colonizar las membranas mucosas, para esto requiere nutrientes, entre los cuales uno de los más importantes es el hierro. Este mineral es obtenido por esta bacteria a partir del organismo huésped, cosa que a pesar de la abundancia de hierro existente en el cuerpo humano no es una tarea sencilla debido a que este generalmente está unido fuertemente a proteínas de unión a transferrina en el suero y el líquido intersticial y a lactoferrina en la leche materna, el semen, las superficies mucosas, por lo que estos microorganismos poseen mecanismos para utilizar el hierro asociado a estas proteínas (Chen, Genco, Rock y Morse, 1989, p. S35).

Las proteínas encargadas de secuestrar e introducir el hierro dentro de la *N. gonorrhoeae* son conocidas en conjunto como *iron-repressible proteins* (IRPS) y entre ellas se encuentran la *ferrin-binding protein* (FBP) y la *fetA*. Estas proteínas funcionan como receptores de las proteínas transportadoras de hierro como la transferrina, la lactoferrina y la hemoglobina, de manera que cuando se une a ellos una de las moléculas citadas actúan separando las moléculas de hierro contenidas en ellas y posteriormente las transportan al interior de la célula bacteriana (Torreblanca, 2015, p.5).

**Figura 10. Ferrin-Binding protein de la *N. gonorrhoeae***



Nota: Alexeev *et al.*, 2002.

Adicionalmente, se sabe que estas proteínas encargadas de captar el hierro necesario para el crecimiento y proliferación de la *N. gonorrhoeae* son reguladas por el mismo hierro y que son expresadas en la membrana celular de estos microorganismos. Además, se ha descubierto que para separar las moléculas de hierro de las moléculas que lo transportan, esta bacteria utiliza un mecanismo que implica la utilización de polifosfato. Por otra parte, se ha observado que el enlace que mantiene unido el  $\text{Fe}^{3+}$  a sus transportadores, también puede ser destruido mediante su reducción a  $\text{Fe}^{2+}$ , por medio de reductasas férricas que han sido encontradas tanto en el citoplasma, como en la membrana plasmática de la *N. gonorrhoeae* (Chen, Genco, Rock y Morse, 1989, p. S36).

En lo referente a la función que lleva a cabo el hierro en las funciones vitales del gonococo, juega un papel de suma importancia en la virulencia de esta bacteria ya que es necesario en los procesos de adhesión e invasión a las células eucariotas, de igual manera participa en procesos biológicos muy relevantes como la cadena de transporte de electrones y procesos catalíticos como la reducción de dinitrógeno y ribonucleótidos, así como aquellos involucrados en la activación y descomposición de peróxidos (Beucher y Sparling, 1995, p.2041).

### **Metabolismo del azufre**

Respecto al metabolismo del azufre en la *N. gonorrhoeae*, para satisfacer los requerimientos de este nutriente, este microorganismo requiere de un ambiente que tenga abundante en tiosulfato, debido a que es incapaz de utilizar el sulfato y el sulfito, a diferencia de otras bacterias pertenecientes a esta familia. Por la razón explicada se cree que el gonococo carece de la enzima sulfito reductasa necesaria para metabolizar tanto el sulfato como el sulfito, lo que podría ser utilizado para diferenciar a este microorganismo de otros de similares (Le Faou, 1984, p.4).

Adicionalmente, se ha demostrado la existencia de enzimas como la tiosulfato azufre transferasa, la tritionato reductasa y la tetrionato reductasa, que son las encargadas de abastecer las necesidades de azufre del gonococo a partir del tiosulfato. El azufre obtenido por parte de estos microorganismos es utilizado para la síntesis de la cisteína y cistina, que son aminoácidos

de suma importancia para la formación de proteínas y enzimas dentro de esta bacteria (Chen, Genco, Rock y Morse, 1989, p. S36).

### **Metabolismo de los aminoácidos**

En cuanto al metabolismo de los aminoácidos en el gonococo, las cepas de estas bacterias se pueden clasificar en subdivisiones llamadas auxotipos, que se basan en los diferentes patrones de respuesta de crecimiento al ser expuesto a diferentes nutrientes, entre los cuales se pueden resaltar el pirofosfato de tiamina, tiamina, L-prolina, L-arginina, L-metionina, L-isoleucina e hipoxantina. Según estudios realizados, el aminoácido de más importancia para el correcto crecimiento del gonococo es la Arginina, de manera que el auxotipo encontrado con mayor frecuencia en las cepas aisladas de *N. gonorrhoeae* es el Arg- Hyx- Ura (Carifo y Catlin, 1973, p. 223).

### **Crecimiento anaerobio**

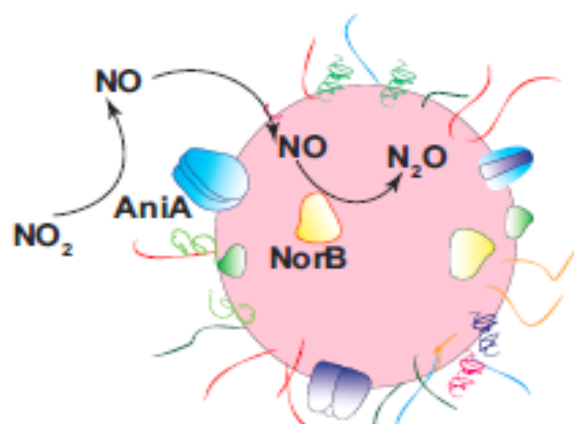
La *N. gonorrhoeae* es catalogada como una bacteria anaerobia facultativa ya que regula la expresión génica en función del oxígeno que obtiene, por lo que si este es abundante su metabolismo será aerobio, pero si el abastecimiento de oxígeno es pobre se adaptará a uno anaerobio. Debido a que en las partes del organismo del huésped que infecta el gonococo tienen poco abastecimiento de oxígeno, esta bacteria debe sobrevivir bajo un metabolismo anaerobio. No obstante, esta bacteria carece de la capacidad para crecer anaerobiamente por fermentación, por lo que el intermediario final de la cadena de transporte de electrones no es el oxígeno como en la mayoría de las bacterias anaerobias existentes (Knapp y Clark, 1984, p.176).

Sin embargo, se ha demostrado que el electrón final de la cadena en el gonococo es el nitrito específicamente, ya que este no puede ser reemplazado por otros electrones como el sulfito, el nitrato, fumarato o el dimetilsulfóxido. El nitrito puede ser obtenido fácilmente por los gonococos ya que a pesar de que este microorganismo es incapaz de convertir el nitrato a nitrito, otras bacterias que son flora normal en sus sitios de infección, como los *Lactobacillus Spp.* en la

vagina y la boca y la *E. coli* en el recto, sí pueden, por lo que esta es una molécula abundante en los fluidos del cuerpo humano como la orina, la saliva y la sangre (Knapp y Clark, 1984, p.180).

Adicionalmente, se sabe que la *N. gonorrhoeae* es capaz de producir enzimas con función nitrito reductasa y oxidasas, que son constitutivas, por lo que solo aparecen en condiciones anaerobias. El nombre específico de las enzimas mencionadas en el gonococo son AniA y NorB, la primera es descrita como una lipoproteína glicosilada expuesta a la superficie que contiene cobre y es la que se encarga de convertir el nitrito en óxido nítrico, además esta enzima proporciona protección frente las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, la segunda es la encargada de reducir el óxido nítrico a óxido nitroso, después de estas dos enzimas la vía de desnitrificación se detiene debido a que la *N. gonorrhoeae* carece de complejos óxido nitroso reductasa (Sikora *et al.*, 2017, pp. 1-2).

**Figura 11. Ilustración de la función de las enzimas AniA y NorB de la *N. gonorrhoeae***



Nota: Sikora *et al.*, 2017, p.3.

De igual manera, se ha descubierto que la *N. gonorrhoeae* favorece su supervivencia en ambientes anaerobios, mediante la formación de biofilms, que son grupos de microorganismos que se adhieren entre sí por medio de una matriz extracelular viscosa compuesta principalmente por polisacáridos extracelulares, proteínas, lípidos y ADN, lo que a su vez favorece la resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos y los mecanismos de defensa del huésped, por lo

que este proceso ha sido relacionado con infecciones persistentes en mujeres (Sikora *et al.*, 2017, pp. 1-2).

### **Estructura antigénica y mecanismos de supervivencia de la *N. gonorrhoeae***

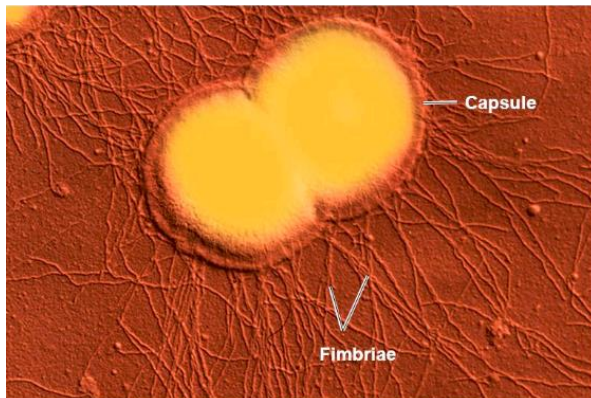
Respecto a la estructura antigénica de la *N. gonorrhoeae*, se conoce que posee numerosas moléculas en su membrana externa, de las cuales todas están involucradas en la evolución de las infecciones causadas por estas bacterias. Entre las proteínas transmembrana del gonococo se encuentra el pili o fimbria, que es la que contiene la proteína de adherencia llamada pilina. Generalmente los pilis presentan una gran variabilidad antigénica entre cepas de gonococos, lo que colabora a que aumente la resistencia de estas bacterias a las células fagocíticas del organismo (Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006, p.3586).

En referencia a lo expuesto, Velasco y Gómez (2003) indican que las cepas de gonococo:

Producen *pili* tipo IV, conformados por al menos dos proteínas diferentes: la subunidad principal y altamente variable PilE (pilina) y la adhesina PilC: la primera constituye la mayor parte de la fibrilla y participa en el reconocimiento del receptor; por su parte, la PilC sólo se localiza en la punta del *pilus* y es crítica en la unión de la bacteria a las células epiteliales. (p.7)

De igual forma, los autores mencionados en el párrafo anterior agregan que el pili no cumple únicamente una función en la adhesión del gonococo a las células en las células epiteliales del tracto genitourinario, sino que participa de una manera activa en otras funciones como la inducción de respuestas por parte de la célula hospedera, tales como el flujo del calcio citosólico, exocitosis, citotoxicidad y rearrreglos del citoesqueleto y de la membrana plasmática, además de poseer un papel fundamental en la transferencia de información genética entre bacterias (Velasco y Gómez, 2003, p.8).

**Figura 12. Pilis o fimbrias de la *N. gonorrhoeae***



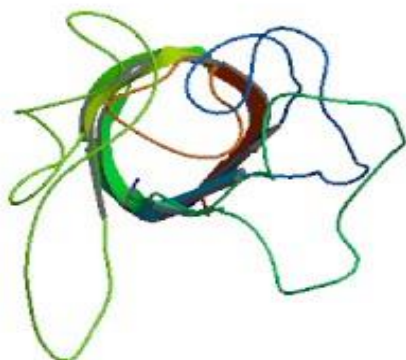
Nota: Pearson education, 2013, p.1.

Por otra parte, la proteína II u OPA es otra proteína transmembranal que se ha encontrado principalmente en las cepas de gonococo opacas, pudiendo estar ausente en las transparentes, que participa en el proceso de adherencia de la *N. gonorrhoeae* a las células epiteliales. De igual manera, este péptido participa en la unión entre las bacterias, lo que permite que estas formen colonias; no obstante, se ha relacionado con el aumento de la sensibilidad a la acción bactericida del suero contra este microorganismo (Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006, p.3586).

Por su parte, Velasco y Gómez (2003) agregan que:

Las Opa promueven la invasión de las células hospederas interactuando con distintos receptores de superficie: la unión de las variantes de esta proteína a su respectivo receptor desencadena diversas cascadas de señalización, lo que permite el ingreso de los gonococos y, posiblemente, la selección de diferentes destinos intracelulares. (p.8)

**Figura 13. Estructura de la Opa 60 de la *N. gonorrhoeae***



Nota: Fox *et al.*, 2014, p.9338.

Otra proteína que forma parte del proceso de invasión de la *Neisseria gonorrhoeae* a las células del hospedero son las porinas o PI, ya que cuando este microorganismo se adhiere a la superficie epitelial genera un colapso del potencial de acción de la membrana celular, que se atribuye a la formación de numerosos poros en esta, que permiten el flujo de calcio hacia el exterior de la célula, lo que facilita la invasión de los gonococos. De igual forma, estas proteínas participan en el proceso de nutrición, permitiendo el paso de nutrientes de bajo peso molecular a través de la membrana externa de esta bacteria (Velasco y Gómez, 2003, p.9).

También se ha comprobado que las PI interfieren con la acción de los neutrófilos ya que según Velasco y Gómez (2003) estas proteínas:

Previa inserción en la membrana de estos últimos, inhiben la fagocitosis, la polimerización de la actina, la secreción de enzimas microbicidas, la expresión de los receptores para las opsoninas, la maduración del fagosoma y la fusión fagolisosomal; además, provocan la modificación de las reacciones del metabolismo oxidativo dependientes de la mieloperoxidasa, las cuales resultan fundamentales para convertir al peróxido en diversas especies reactivas de oxígeno:  $O_2^-$ ,  $O_2^{\cdot -}$  y  $OH\cdot$ , destinadas a ocasionar la destrucción de los microorganismos. (p.10)

Así mismo, se sabe de la existencia de dos tipos de dos serotipos de porinas I que se relacionan con la resistencia a los mecanismos de resistencia del gonococo a las defensas que posee el cuerpo humano frente a esta bacteria, uno de ellos es el serotipo 1<sup>a</sup>, que está presente mayoritariamente en las cepas que no provocan inflamación genital y que posee la capacidad de mejorar la unión de las moléculas inhibitoras del complemento, como el factor H y la proteína de unión C4, por lo que a su vez potencia la capacidad de estas de inhibir las respuestas inflamatorias. Por otra parte, el serotipo 1B carece de esta capacidad inhibitoria del suero humano, por lo que las cepas que poseen este serotipo tienen que usar otros mecanismos para contrarrestar el sistema inmunológico de los humanos (Aguadero *et al.*, 2012, p. 39).

De igual manera, otra proteína -llamada proteína modificable por reducción o PIII- participa en la inhibición de los neutrófilos de una forma indirecta, ya que se encuentra en la membrana externa del gonococo formando un complejo con las porinas a las que se une mediante un enlace no covalente. Su función principal es la protección de las porinas y el lipooligosacárido de los anticuerpos dirigidos contra ellos, por lo que es un punto clave para la invasión de la *N. gonorrhoeae* a las células epiteliales humanas (Velasco y Gómez, 2003, p.9).

Por otra parte, la *N. gonorrhoeae* es capaz de manifestar varias cadenas de lipooligosacáridos (LOS) con características antigénicas diferentes en su pared celular. Igualmente, estas cadenas difieren en gran medida a las generadas por otras bacterias gram negativas ya que estas tienen una cadena lateral conformada en gran parte por el antígeno O. La capacidad de toxicidad de las infecciones causadas por este tipo de bacterias se debe en gran medida a la capacidad endotóxica de los lipopolisacáridos (Gonzales y Uribe, 1997, p.2).

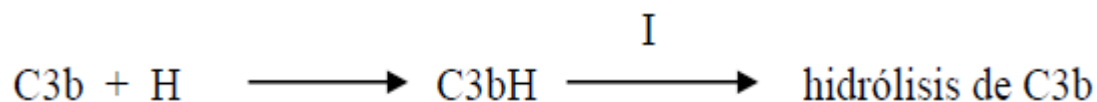
Así mismo, se sabe que la parte del LOS que produce la endotoxicidad es el lípido A, que es el mayor responsable del daño a la mucosa epitelial, lo que a su vez lleva a la aparición de la secreción de factor de necrosis tumoral- alfa en las trompas uterinas, que inicia el proceso de apoptosis de estas células con el fin de evitar la diseminación del gonococo. No obstante, las células infectadas pueden desarrollar mecanismos para controlar esta toxicidad, mediante la modulación de la respuesta innata, por lo que en ellas no se da el proceso de apoptosis (Torreblanca, 2015, p.6).

En referencia al efecto endotóxico del gonococo aportado por los LOS, Jerse (1997), citado por Velasco y Gómez (2003), indica que:

El LOS también es responsable de los eventos endotóxicos que ocurren durante las infecciones gonocócicas: estimula la producción de mediadores inflamatorios por parte de macrófagos y neutrófilos, destacando el TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), IL-8 (interleucina 8), IL-6, IL-1 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de macrófago-granulocito). (p.13)

Adicionalmente se han descrito otras propiedades que los LOS le brindan a la *N. gonorrhoeae*, entre las cuales se encuentra el mimetismo, ya que la lacto-N-neotetraosa -uno de los LOS expresados por esta bacteria- tiene una gran similitud con los glucoesfingolípidos humanos, lo que explica en gran medida la capacidad de este microorganismo para eludir el sistema inmunológico de los seres humanos. Otra de las propiedades de los lipooligosacáridos es la sialización, que consiste en habilitar a una molécula del hospedero llamada ácido citidínmonofosfato-Nacetilneuramínico como donadora de ácido siálico, lo que impide la interacción del factor C3 del complemento con la superficie del microorganismo, mediante la hidrólisis del este (Velasco y Gómez, 2003, p. 12).

#### Figura 14. Reacción de hidrólisis del factor C3 del complemento

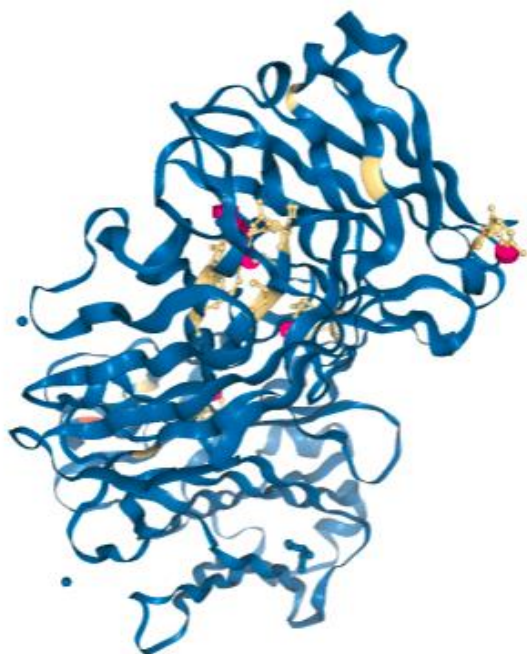


Nota: Velasco y Gómez, 2003, p.12.

Por último, el gonococo es capaz de generar una proteasa que se encarga de lisar la inmunoglobulina A secretora, que es una defensa importante en las mucosas del ser humano. Esta enzima es fundamental para diferentes aspectos como cortar la región de bisagra de la IgA1 humana, que es la subclase de IgA que tiene mayor presencia protectora en las mucosas, además

permite de que el gonococo evada la fagocitosis, mediante la eliminación del extremo Fc de la IgA unidas a este microorganismo, que es la región que reconocen los fagocitos (Velasco y Gómez, 2003, p. 11).

### **Figura 15. Fragmento fabricado de la IgA1 humana**



Nota: Correa *et al.*, 2012, p.393.

### **Mutaciones asociadas a la resistencia bacteriana del gonococo**

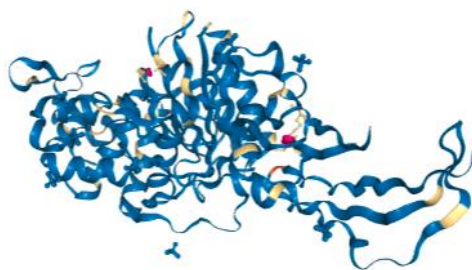
En lo referente a las mutaciones asociadas a la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae*, se conoce que esta bacteria tiene una gran capacidad para mutar rápidamente, lo que ha generado un rápido crecimiento a los antibióticos que se han utilizado para tratar la gonorrea a lo largo de la historia. Por lo explicado anteriormente ya existen cepas de gonorrea con mutaciones que reducen la eficacia de los tratamientos utilizados en la actualidad para combatir esta bacteria, como los betalactámicos, las quinolonas, cefalosporinas, espectomicina y macrólidos (Shalskoskly *et al.*, 2016, p. 1).

## Mutaciones que causan la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a los betalactámicos

Se han descrito diversos mecanismos por los cuales la *N. gonorrhoeae* ha generado resistencia hacia los antibióticos beta-lactámicos, entre ellos se encuentra la generación plásmidos, ya que la mayoría de cepas resistentes a las penicilinas presentan plásmidos con un gen conocido  $bla_{TEM1}$ , que codifica una betalactamasa de tipo TEM-1, que es una enzima que hidroliza la amida cíclica de las penicilinas susceptibles a betalactamasas, lo que provoca la abertura del anillo y por ende inactiva a los beta-lactámicos. No obstante, se sabe que este plásmido es incapaz de inactivar a las cefalosporinas, por lo que estas se podrían utilizar en cepas de gonococo que presenten esta mutación (Unemo y Shafer, 2014, p.593).

Otro mecanismo de defensa de la *N. gonorrhoeae* hacia los betalactámicos se da por mutaciones que causan la disminución en la afinidad de las penicilinas a sus proteínas receptoras PBP1 y PBP2 que son codificadas por los genes *ponA* y *penA*. La principal mutación en el gen *ponA* causa la expresión del fenotipo resistente a penicilinas L421P, mientras que la principal mutación en el gen *penA* provoca que aparezca el fenotipo D345. La inserción de un codón extra en el tipo D345 del gen *penA* reduce cuatro veces la eficacia de las penicilinas frente al gonococo (Shalskoskly, *et al.*, 2016, pp. 4-5).

### Figura 16. Estructura cristalina de la PBP2 del gonococo



Nota: Powell, Tomberg, Deacon, Nicholas y Davies, p.1206.

Por otra parte, Unemo y Shafer (2014) mencionan que los cambios que produce la mutación en el gen *penA* sobre la PBP2 son la adición de un aspartato en cadena de aminoácidos

y modificaciones la región carboxilo terminal de esta proteína. Estas últimas, a pesar de que interfieren en la acción de las penicilinas, no causan cambios significativos en la estructura cristalina final de la proteína, lo cual es de vital importancia para que esta pueda mantener su actividad con su sustrato natural. Al igual que las mutaciones C-terminales, el Asp345a no afecta significativamente la estructura de las proteínas, aunque se cree que su efecto en esta es mayor. El aspartato adicional, llamado Asp345a y las mutaciones C-terminales se encuentran muy cerca del sitio de acción de las penicilinas (p.595).

De igual manera, se sabe que a pesar de que las mutaciones en el gen *ponA* no tienen un efecto tan potente sobre la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* a las penicilinas, las alteraciones en la PBP1 juegan un papel importante ya que estas provocan una alteración en los aminoácidos Leu421Pro de esta proteína, lo que reduce la afinidad a la penicilina entre tres a cuatro veces. Por otra parte, las consecuencias de esta mutación en la proteína son desconocidas debido a que no se ha obtenido la estructura cristalina de la PBP1 (Unemo y Shafer, 2014, p. 595).

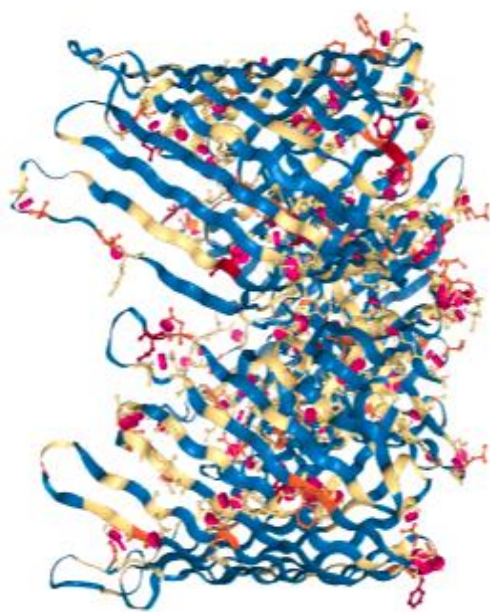
En adición a lo mencionado en el párrafo anterior, Kubanov *et al.* (2016) encontraron en su estudio que:

La inserción de ácido aspártico en el gen *penA* codón 345 fue la mutación más frecuente en las muestras de *N. gonorrhoeae* analizadas (en 98 de las 128 cepas estudiadas, 76.6%). Otra mutación, que también determina la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (sustitución Leu421Pro en el gen *ponA*), se encontró con la mitad de la frecuencia (en 47 de las 128 cepas estudiadas, 36.7%). (p.381)

Así mismo, otro gen cuyas mutaciones provocan un aumento en la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la penicilina es el *PorB* que codifica una porina con el mismo nombre que en condiciones normales permite pasar a las penicilinas a través de la membrana externa de la bacteria. Esta porina posee dos tipos del fenotipo, PIA y el PIB que son codificados por las variantes 1a y 1b del gen *PorB*. Esta proteína posee ocho regiones de bucle expuestas y las regiones transmembrana separadas por los bucles, que tienen una gran tendencia a variaciones en

su secuencia de aminoácidos. Las sustituciones de aminoácidos en la Gly-120 y la Ala-121 del bucle 3 de la proteína PorB, disminuyen la susceptibilidad del gonococo a los betalactámicos. (Kuvanov *et al.*, 2016, p.381)

**Figura 17. Estructura de la proteína porB del gonococo**



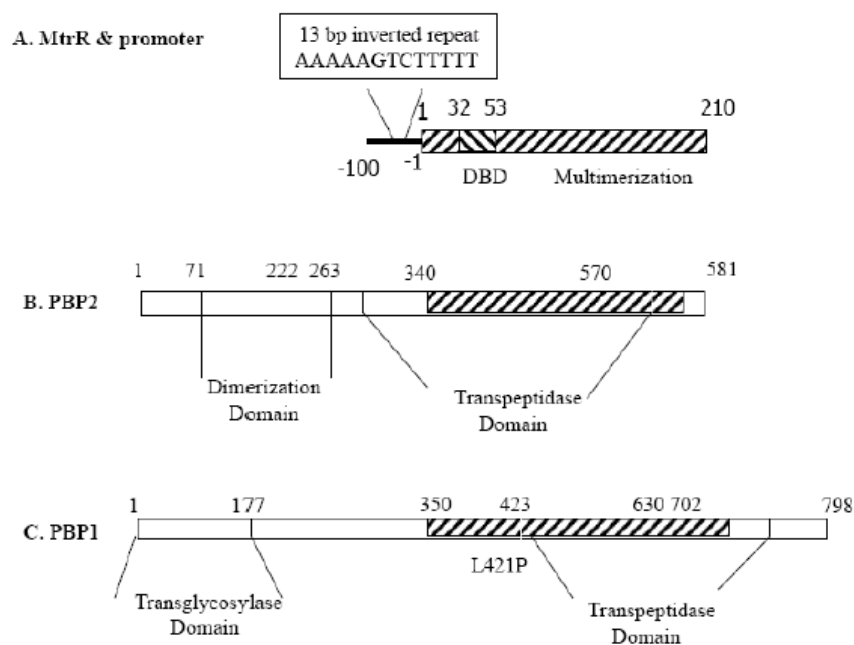
Nota: Zeth *et al.*, 2013, p.635.

En adición a lo expuesto, otro gen del gonococo que al sufrir mutaciones genera resistencia a los betalactámicos es el MtrR, que codifica una proteína con el mismo nombre, cuya función es suprimir la expresión del sistema de eflujo MtrC/D/E que expulsa los antimicrobianos hidrófobos de la bacteria. Las mutaciones del gen MtrR como las que se dan en el dominio unión (AA32-53), así como las que se dan en el dominio de dimerización (AA54-210), disminuyen la expresión del sistema de eflujo MtrC/D/E, lo que lleva su vez a una mayor eliminación de las penicilinas del interior del gonococo (Kuvanov *et al.*, 2016, p.381).

Por último, se encontró que una mutación en el gen pilQ2 también contribuye a la resistencia del gonococo hacia las penicilinas, lo cual ha sido demostrado en pruebas *in vitro*. Así mismo, se demostró que la mutación en este gen trabaja en conjunto con las mutaciones en otros genes como el penA, el mtrR y penB, Aunque es muy poco probable encontrar este tipo de

mutación en cepas de *N. gonorrhoeae* *in vivo* ya que esta altera la formación del pili por parte de esta bacteria, proteínas que son muy necesarias para que se den las infecciones por parte estos microorganismos (Shalskoskly *et al.*, 2016, p.5).

**Figura 18. Representación esquemática de la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* a los betalactámicos**



Nota: Liao, 2011, p.34.

### Mutaciones que causan la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a las sulfonamidas

Respecto a las mutaciones genéticas que provocan la disminución de la eficacia de las sulfonamidas para combatir esta bacteria, se puede deber a alteraciones en el folP, que pueden ser mutaciones puntuales o a la presencia de un mosaico de genes que contiene secuencias de ADN de *Neisseria Sp.* comensales. El gen folP es el que codifica el receptor farmacológico de las sulfonamidas, que es la dihidropteroato sintasa (DHPS) bacteriana encargada de producir el ácido fólico que requiere este microorganismo para sobrevivir, por lo que las mutaciones en este gen pueden provocar una disminución en la afinidad del antimicrobiano con la DHPS y por ende de su capacidad antimicrobiana (Unemo y Shafer, 2014, p. 593).

### **Mutaciones que generan la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a las tetraciclinas**

En cuanto a las causas de la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* a las tetraciclinas, se sabe que es provocada por plásmidos que contienen tetM. Se cree que este tipo de plásmidos se formaron en la naturaleza como consecuencia de la inserción de una secuencia similar al tetM en el plásmido conjugativo gonocócico endógeno. Otras mutaciones que también se relacionan con la resistencia del gonococo a las tetraciclinas son las mutaciones del gen rpsJ del cromosoma gonocócico y las que se dan en los tipos del gen porB (Liao, 2011, p.42).

De igual manera se ha descubierto que otra causa de la resistencia bacteriana generada por el gonococo son las mutaciones en los genes que codifican la proteína ribosomal donde se unen este tipo de medicamentos. Algunas de las mutaciones que provocan el efecto mencionado anteriormente se dan en los genes tet-2, mtrR y penB. Se ha demostrado que la mutación del gen tet-2 que genera la resistencia a las tetraciclinas se da en el alelo rpsJ, ya que provoca que se genere una proteína ribosomal S10 alterada, lo que disminuye la afinidad de las tetraciclinas a esta (Torre blanca, 2015, p.32).

### **Mutaciones que generan la resistencia bacteriana a la espectomicina y otros aminoglucósidos**

En referencia a la resistencia bacteriana que se ha generado por parte de la *N. gonorrhoeae* a la espectomicina, se ha demostrado que se debe a un polimorfismo en los nucleótidos en la región de unión de la espectomicina de la hélice 34 en el ARN ribosomal (ARNr) 16s que incluye las posiciones reticuladas de la 1063 a 1066 y de la 1190 a 1193. Así mismo, recientemente se descubrió que esta resistencia también se debe a mutaciones en el gen rpsE que provocan la eliminación del val25 una alteración K26E, la proteína ribosomal 30s S5 (Liao, 2011, p. 142).

De igual forma, se demostró que una mutación T24P en la proteína ribosomal S5, dio lugar a la aparición de una resistencia bacteriana de bajo nivel del gonococo frente a la

espectomicina. Esta mutación afecta principalmente el segmento de los aminoácidos del 21 al 35 en la parte aminoterminal proteína ribosomal S5, lo que altera el sitio de unión de la espectomicina, esto generalmente conlleva a la interrupción de la unión de la espectomicina al ARNr 16s, lo significa que no va a cumplir su objetivo farmacológico (Unemo y Shafer, 2014, p.596).

### **Mutaciones que generan la resistencia bacteriana a los macrólidos**

En referencia a la forma en la que la *N. gonorrhoeae* genera resistencia a los macrólidos que se han utilizado históricamente para tratarla, es de conocimiento que esta se puede dar por mutaciones en el sitio de acción de estos antimicrobianos, que es la subunidad 50S de los ribosomas, donde interactúa con el ARN 23S, provocando que estos liberen polipéptidos incompletos. Estas mutaciones pueden ser resultado de modificaciones asociadas a metilasas en el ARN 23S, ya que estas podrían provocar la metilación de un residuo de adenosina en la posición de 2058, según el sistema de numeración de *E. coli*, que está ubicada en el dominio peptidiltransferasa V, lo que causa que se bloquee la unión de los macrólidos en el ARN 23S (Unemo y Shafer, 2014, p.596).

Los genes que codifican las metilasas de ARNr y que por ende sus mutaciones son las causantes de la resistencia a los antimicrobianos por parte del gonococo son el *ermF* y el *ermB*. Estos genes son transportados por transposones conjugativos y sus mutaciones se han asociado con una gran resistencia bacteriana por parte de la *N. gonorrhoeae* a la eritromicina; no obstante, la resistencia que genera frente a la azitromicina es de muy bajo nivel, aunque esto depende en gran medida de la cantidad de alelos afectados por las mutaciones en las cepas de *N. gonorrhoeae*, pudiendo llegar a provocar una resistencia bacteriana fuerte hacia la azitromicina (Torreblanca, 2015, p.34).

De igual manera, las mutaciones en el gen *mtrR* que codifica para el inhibidor de la bomba de expulsión MtrCDE favorecen la resistencia antimicrobiana a varios fármacos entre los que se encuentra la eritromicina. De igual manera, se sabe que las alteraciones en el gen *mef* que está ubicado en transposones conjugativos y codifica para una bomba de expulsión de fármacos,

junto con el sistema de bomba de expulsión de antimicrobianos MacAB, aumentan la resistencia del gonococo hacia los macrólidos (Torreblanca, 2015, p.34).

### **Mutaciones que generan la resistencia bacteriana a las quinolonas**

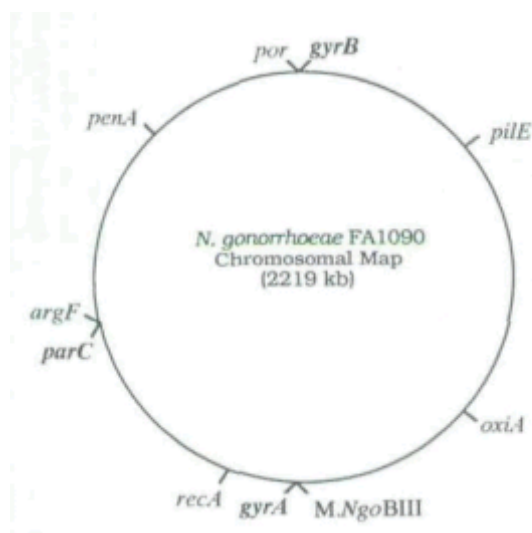
En lo referente a las mutaciones que generan la resistencia del gonococo frente a las quinolonas, estas se dan principalmente en los genes que codifican las dianas farmacológicas de estos antibióticos, las cuales son enzimas encargadas de mantener la integridad del ADN. Una de estas enzimas es la ADN girasa clasificada como una topoisomerasa de tipo II que está conformada por dos subunidades *gyrA* y dos *gyrB* se encarga de controlar la tensión torsional de las hebras de ADN en el procesos bioquímicos cruciales que puede causar el superenrollamiento del ADN cromosómico, esto lo logra mediante la aplicación de torsión sustractiva de ADN, lo que a su vez causa un superenrollamiento negativo que contrarresta el positivo causado por otras enzimas, además la ADN girasa es responsable de eliminar nudos cromosómicos indeseados (Stefanikis *et al.*, 2018, p.35).

La otra enzima presente en la *N. gonorrhoeae* que sirve como diana farmacológica es la topoisomerasa IV, que al igual que la ADN girasa se cataloga como una topoisomerasa de tipo II y es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades *parC* y dos *parE*. Esta enzima tiene como función proteger la integridad de las cadenas de ADN, lo cual lleva a cabo mediante la separación de las uniones entre moléculas de ADN, manteniendo el equilibrio en la densidad de las superhélices y relajando el superenrollamiento positivo. Esta enzima es más potente en la desvinculación de cadenas de ADN que la ADN girasa, sin embargo no es capaz de generar un superenrollamiento negativo como la segunda enzima mencionada (Stefanikis *et al.*, 2018, p.35).

En lo referente a los genes que codifica a las subunidades *gyrA* y *gyrB* de la ADN girasa y la *parC* y *parE* de la topoisomerasa IV, las primeras son codificadas por genes homónimos en el cromosoma de la *N. gonorrhoeae*, al igual que las segundas. Por ello las subunidades homólogas *gyrA* y *parC* funcionan como sitios activos de sus respectivas enzimas, mientras *gyrB* y *parE* forman parte de un dominio ATPasa y topoisomerasa-primasa que se une con moléculas de iones

metálicos que se utilizan como catalizadores en las reacciones que se lleva tanto en la ADN girasa como en la topoisomerasa IV (Stefanikis *et al.*, 2018, p.35).

**Figura 19. Posición de los genes de las subunidades GyrA, GyrB y ParC en un mapa cromosómico**



Nota: Belland, Morrison, Ison y Huang, 1994, p.373.

Respecto a cómo afectan las mutaciones en las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV, las quinolonas, para llevar a cabo su función, se deben unir de una manera adecuada a los complejos formados por el ADN y las enzimas mencionadas anteriormente. Los sitios donde se da la unión de las moléculas de estos antimicrobianos se llaman regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR por sus siglas en inglés) y lo hacen mediante enlaces metal- agua hidrógeno, también conocidos como enlaces iónicos. Este enlace se forma principalmente entre la serina o asparagina presente en la enzima y el grupo ácido que existe en las moléculas de las quinolonas (Stefanikis *et al.*, 2018, p.35).

Por lo explicado anteriormente, las mutaciones que afectan el ADN cromosómico que contiene los genes que codifican los QRDR de la ADN girasa y la topoisomerasa IV son el principal mecanismo por el cual las cepas de *N. gonorrhoeae* generan resistencia a las quinolonas, ya que dificulta la unión de estos antibióticos a los QRDR. En adición a lo mencionado anteriormente, existen estudios que demuestran que en la mayoría de cepas de gonococo que presentan mutaciones en los genes que contienen la información de los QRDR de

las subunidades *gyrA* y *parC*, por lo que son determinantes en la resistencia hacia las quinolonas (Stefanikis *et al.*, 2018, p.36).

**Figura 20. Representación esquemática de los QRDR presentes en las subunidades GyrA y ParC de la *N. gonorrhoeae***



Nota: Liao, 2011, p.39.

Las mutaciones que más afectan los QRDR de las subunidades mencionadas anteriormente son las que se dan en los codones Ser-91 y Asp-95 en la subunidad GyrA y en los Asp-86 y Ser-87 en la ParC, aunque también se han observado otras mutaciones muy variadas en algunas cepas de gonococos. Dentro del gen que codifica GyrA se ha encontrado que la serina del codón 91 es comúnmente sustituida por tirosina o fenilalanina, mientras que en el codón 95 la asparagina es mayoritariamente reemplazada por glicina o tirosina. De igual manera, estudios han demostrado que en el gen que posee la información de ParC, el ácido aspártico generalmente es sustituido por asparagina en el codón 86 y la serina por asparagina en el codón 87 (Stefanikis *et al.*, 2018, p.36).

En consecuencia de lo explicado anteriormente es que se da la pérdida en la capacidad de unión de las quinolonas a los QRDR de sus dianas farmacológicas, ya que los codones mencionados en el párrafo anterior producen aminoácidos específicos que son capaces de generar los enlaces iónicos entre las quinolonas y los QRDR de las subunidades GyrA y ParC; no obstante, cuando estos sufren cambios genéticos pierden su capacidad para formar estos enlaces

con estos antimicrobianos y por ende las cepas con estas mutaciones genéticas van a presentar una tasa fluctuante de resistencia bacteriana (Stefanikis *et al.*, 2018, p.36).

Las variaciones genéticas en la subunidad GyrA se consideran de mayor importancia que las que se dan en la subunidad ParC, debido a que las cepas de *N. gonorrhoeae* que sufren las primeras pueden llegar a ser 10 veces más resistentes a las quinolonas que las cepas no mutadas de esta bacteria. De igual manera, investigaciones han demostrado que las cepas de gonococo que presentan mutaciones tanto en la subunidad GyrA como en la ParC pueden aumentar de 10 a 100 su capacidad de recuperación frente a las quinolonas (Stefanikis *et al.*, 2018, p.36).

Adicionalmente, se han observado cepas de *N. gonorrhoeae* con mecanismos de resistencia antimicrobiana mediada por plásmidos que les permite sobrevivir en ambientes ricos en quinolonas. Esto se da porque una gran cantidad de plásmidos transportan factores de resistencia y genes pertenecientes a la Qn0 de los cuales 33 de más de 100 se han logrado identificar hasta el año 2018. Estos genes Qnr actúan generando polipéptidos que protegen la integridad del ADN, disminuyendo de esta manera el número de complejos ADN topoisomerasa activos, lo que lleva a su vez a que exista menos sitios en los que puedan actuar las quinolonas, conduciendo a una menor capacidad de estos antimicrobianos para inducir la destrucción del ADN bacteriano (Stefanikis *et al.*, 2018, p.36).

Además de las mutaciones en las subunidades GyrA y ParC, existen otras como las que se dan en el gen porB1 que causan alteraciones en porB1b y pueden contribuir a la resistencia de los gonococos a las quinolonas mediante la disminución de la captación de estos fármacos, esto cuando actúa junto a otros mecanismos de resistencia antimicrobiana; sin embargo, la resistencia generada únicamente por este medio no parece ser lo suficientemente significativa como para ser tomada en cuenta (Torreblanca, 2015, p.33).

Por último, en lo que respecta a mecanismos de expulsión de fármacos, Torreblanca (2015) menciona que:

En cuanto a los distintos sistemas de expulsión, el sistema mtrCDE no está implicado en la expulsión de quinolonas; las quinolonas son un sustrato pobre para la bomba del sistema NorM; y el sistema FarAB se dedica a la expulsión de ácidos grasos, por lo tanto el mecanismo de expulsión tiene poca importancia en la resistencia a quinolonas, produciendo resistencias de bajo nivel. (p. 33)

### **Métodos de tipificación molecular de las cepas de *N. gonorrhoeae***

Respecto a los métodos que se utilizan para la tipificación, estos se pueden clasificar en fenotípicos o genotípicos y la capacidad de estos métodos para diferenciar entre dos cepas de *N. gonorrhoeae* se mide mediante el índice de discriminación (ID), que es un parámetro que indica la probabilidad de que un método de tipificación diferencie correctamente entre dos cepas aisladas de gonococos diferentes. Un ID de más de 90% se considera adecuado para la tipificación de cepas de *N. gonorrhoeae* (Liao, 2011, p. 44).

En cuanto a los diferentes métodos fenotípicos existentes para caracterizar las cepas de *N. gonorrhoeae*, los más importantes son el auxotipo, la determinación de serovar (S) y la combinación del auxotipo con la determinación de serovar (A/S), así como la determinación de antibiogramas que de igual manera se puede combinar con otros de los métodos mencionados anteriormente. En relación con el uso de antibiogramas, este método permite monitorear la susceptibilidad de las cepas de gonococo a los diferentes antibióticos y determinar cuál es el más indicado como tratamiento; sin embargo, su poder discriminatorio es muy bajo, por lo que no es un método adecuado para realizar estudios epidemiológicos de gonorrea (Liao, 2011, p. 45).

Por su parte, el método de auxotipos es un método que se basa en la presencia de defectos genéticos en las diferentes cepas de *N. gonorrhoeae*, que les impide realizar la biosíntesis de nutrientes como la prolina, la arginina, metionina, hipoxantina, entre otros, por lo que al no poder producirlos por sus propios medios, estos pasan a convertirse en requerimientos nutricionales que se identifican mediante el método del auxotipo. Por lo explicado anteriormente con este método se clasifican las cepas de gonococos según la capacidad de crecimiento en ausencia de ciertos

nutrientes como aminoácidos, purinas, pirimidinas. Utilizando este sistema las cepas se nombran según el medio químicamente definido en el cual no pudieron crecer (Torreblanca, 2015, p. 26).

De igual forma, el serotipado serovar (S) se basa en la diversidad antigénica de las proteínas de tipo porina más importantes presentes en la membrana externa de la *N. gonorrhoeae* que son la proteína I (PI) o porB. Existen dos clases estructurales de esta proteína, la IA y la IB, que a su vez las moléculas de la primera clase estructural contienen los antígenos del serotipo WI y el segundo, los del serotipo WII. Así mismo, dentro de cada una de estas subclases existen variaciones antigénicas que permiten realizar la división en serovariedades. Para este análisis se utilizan anticuerpos polivalentes específicos de las proteínas PI que causa diferentes patrones de aglutinación según la serovariedad (Torreblanca, 2015, p. 27 y Liao, 2011, p. 47).

Cuando se utiliza el método de serotipado, cada serotipo se nombra según el tipo de proteína I y el patrón de aglutinación que presente cuando se exponen las cepas de gonococos a los anticuerpos monoclonales. Se considera que este método presenta una excelente capacidad discriminatoria, en especial cuando se combina con otros como el auxotipado, no obstante, está limitado por la inconsistencia en la determinación de reacciones débiles, la presencia de cepas en las cuales no se pueda identificar su serotipo y la gran dificultad de producir los anticuerpos monoclonales (Liao, 2011, p. 47).

Así mismo, como se mencionó en el párrafo anterior, una forma de mejorar la capacidad discriminatoria es combinando tanto el método de serovar como el de auxotipado, ya que a pesar que en cada comunidad de cepas de *N. gonorrhoeae* se encuentra una amplia variedad de clases de auxotipos y serotipos, solo una pequeña cantidad tiene la capacidad de ser predominante y mantenerse viva durante meses, mientras las otras solo aparecen en raras ocasiones. Este tipo de pruebas son de suma relevancia en los grupos de la sociedad con mayor factor de riesgo de contraer infecciones gonocócicas (Torreblanca, 2015, p.27).

Otro de estudio fenotípico para la tipificación de cepas de *N. gonorrhoeae* es el de lectinas, no obstante, no posee un índice discriminatorio alto y está destinado solo para el estudio de pequeños brotes de este tipo de bacterias. Menciona Torreblanca (2015) que las lectinas son

“proteínas que reaccionan con los azúcares, permitiendo detectar variaciones en la composición de carbohidratos de la pared celular y demostraron utilidad en el estudio de pequeños brotes” (p.27).

En cuanto a los métodos de tipificación genotípicos, se basa en la caracterización del ADN, tanto cromosómico como plasmídico. El análisis del contenido de ADN plasmídico se realiza mediante la determinación de pesos moleculares o estudiando los patrones de las bandas que se obtienen mediante la amplificación los plásmidos en un PCR. Por otra parte, los análisis de ADN cromosómico se realizan por medio del estudio de las endonucleasas de restricción, utilizando técnicas como el robotipado, la electroforesis en gel, además de los estudios mediante el análisis de los patrones de bandas de los loci del genoma gonocócico que incluye la tipificación de Opa y la de Lip, la tipificación de secuencia de locus múltiples, la tipificación de secuencias de ADN basadas en porB y la secuenciación del genoma completo de la *N. gonorrhoeae* (Liao, 2011, p.48).

Los métodos mencionados en el párrafo anterior proporcionan una mayor discriminación de las cepas que los fenotípicos y por ende han sido utilizados ampliamente para la investigación de brotes de *N. gonorrhoeae* y para identificar parejas de contactos sexuales, sin embargo, por su complejidad y costo solo están recomendados en áreas geográficas donde haya una baja prevalencia de casos o en grupos catalogados como de alto riesgo de contraer infecciones por gonococos (Torreblanca, 2015, pp.27-28).

Por lo explicado anteriormente, la aplicabilidad de los métodos de tipificación genotípicos va a depender de factores como la simplicidad, rendimiento, bajo costo y de si son realmente apropiados para la obtención de los resultados esperados en comparación con los métodos fenotípicos. De igual forma, los factores que influyen en la selección entre los diferentes métodos genotípicos son la capacidad de tipificar reproducibilidad, la facilidad de interpretación, la facilidad de uso y el poder discriminatorio de las técnicas por utilizar (Liao, 2011, p.48).

Continuando con lo explicado anteriormente, se puede decir con base en la evidencia existente a la fecha que los métodos de análisis de la secuencia de ADN (tanto los que se realizan

al ADN cromosómico como al de los plásmidos) son reproducibles y todas las cepas de gonococos son tipificables, lo que permite realizar comparaciones fiables entre los resultados de ensayos realizados en las diferentes partes del mundo, por lo que estos métodos analíticos se han popularizado en gran medida en la realización de estudios a corto plazo de la epidemiología molecular de la *N. gonorrhoeae* (Liao, 2011, p.48).

Respecto al análisis de contenido en plásmidos, se ha utilizado en mayor medida para encontrar cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia a los antimicrobia mediada por plásmidos, como las que son productoras de penicilinas y las que poseen resistencia a las tetraciclinas mediada por plásmidos. En cuanto a la producción de penicilinas, se sabe que su producción es mediada beta-lactamasa de tipo TEM-1 codificada por el transposon de Tn2 de TnA, además, según los estudios realizados todos los plásmidos que producen beta-lactamasas en las cepas de *N. gonorrhoeae* están relacionados genéticamente (Liao, 2011, p.49).

Por su parte, hasta el momento se han descrito seis tipos de plásmidos productores de beta-lactamasas bien establecidos que han sido denominados como Asia, África, Toronto, Río, Nimes y Nueva Zelanda. De estos grupos, ensayos realizados utilizando técnicas como el análisis de endonucleasas de restricción, el análisis de hibridación y el análisis de heterodúplex por microscopía electrónica han demostrado que los tipos de plásmidos África, Toronto, Río, Nimes y Nueva Zelanda provienen de deleciones e inserciones del tipo de plásmido Asia. (Liao, 2011, p.48).

Así mismo, se han desarrollado técnicas de tipificación que utilizan el PCR para detectar y diferenciar los plásmidos productores de beta-lactamasa de las cepas de gonococo resistentes a penicilinas y los plásmidos causantes de resistencia hacia las tetraciclinas (que contienen TetM), que son fáciles de utilizar y permiten encontrar rápidamente cepas de *N. gonorrhoeae* que presentan los tipos de resistencia antimicrobiana descritos anteriormente; no obstante, el poder discriminatorio de este tipo de análisis es bajo, por lo que se requiere su combinación con otras técnicas de tipificación como la Serovar/Auxotipo para aumentar su efectividad a la hora de tipificar cepas de *N. gonorrhoeae* (Liao, 2011, p.49 y Torreblanca, 2015, p.28).

En cuanto a las técnicas de tipificación de cepas de *N. gonorrhoeae* basadas en el estudio del ADN cromosómico, una de ellas es el ribotipado, que consiste en el análisis de las endonucleasas de restricción, en el cual el ADN cromosómico es dividido por medio de endonucleasas de restricción de tipo II, para obtener un grupo único de fragmentos con el ADN de cada cromosoma (fragmentos de restricción). Seguidamente los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP por sus siglas en inglés) se analizan mediante electroforesis en gel, por último se analizan los patrones de bandas resultantes obtenidos mediante una sonda ARN ribosomal. Este método tiene grandes desventajas, ya que es muy complicado y laborioso llevarlo a cabo y es muy poco discriminatorio, no obstante se ha utilizado en los estudios de la distribución de cepas de *N. gonorrhoeae* (Liao, 2011, p.50).

Por su parte, el método de electroforesis en gel (PFGE por sus siglas en inglés) ofrece una mejora en la resolución de los fragmentos de ADN obtenidos mediante la utilización de endonucleasas de restricción de corte de baja frecuencia, cambiando repetidamente la orientación del campo eléctrico. Al igual que en otros análisis de este tipo los resultados se obtienen mediante la comparación de RFLP. Este método de tipificación posee una alta capacidad discriminatoria, no obstante, posee algunas limitaciones como la alta dificultad que representa realizar análisis mediante este método, además de que es imposible realizar comparación de los resultados obtenidos en laboratorios diferentes (Liao, 2011, p.50).

Otro método utilizado en la tipificación basada en análisis de ADN cromosómico es el OPA-tipado, que según lo mencionado por Torreblanca (2015) consiste:

En la amplificación mediante PCR e identificación de los fragmentos de restricción obtenidos mediante digestión con endonucleasas de restricción de corte frecuente TaqI y HhaI, de una familia de 11 opa distintos y altamente variables para dar un opa-tipo. Los fragmentos se separan mediante electroforesis con gel y se visualizan los patrones de bandas. (p.28)

Sin embargo, el método Opa-tipado solo se puede utilizar para dar seguimiento a contactos o cadenas de transmisión en muy corto plazo debido a la constante variación genética

que se da en las 11 familias Opa por medio de la recombinación entre los genes de diferentes cepas de *N. gonorrhoeae* cuando se da la existencia de infecciones con cepas mixtas de esta bacteria. A pesar de lo expuesto anteriormente, el Opa-tipado ha demostrado poseer un alto poder discriminatorio, que según la evidencia existente supera al método de serovar /auxotipado (Torreblanca, 2015, pp.28-29).

De igual manera, la tipificación de la secuencia de ADN basa en Lip es otro método basado en el análisis del ADN cromosómico y este se basa en caracterizar el número y las secuencias de repeticiones en el gen encargado de codificar una lipoproteína de membrana externa. El gen Lip es amplificado mediante el uso del PCR y posteriormente se diferencian los tamaños de los productos de la amplificación del PCR. El análisis de la secuencia de ADN de los fragmentos ampliados permite diferenciar las cepas en las que se encontraron un mismo número de repeticiones, lo que permite identificar los patrones de los subtipos existentes del gen Lip, por lo explicado anteriormente este método podría simplificar en gran medida la tipificación de las cepas de *N. gonorrhoeae*, sin embargo se le deben realizar más evaluaciones para verificar su funcionamiento (Liao, 2011, p. 51).

Respecto al método de tipificación de secuencia de múltiples locus (MLST por sus siglas en inglés), este fue creado inicialmente como para la tipificación del genoma de la *N. meningitidis*, sin embargo, se le realizó una ligera modificación agregándole un gen para que pudiera ser utilizado en los estudios de epidemiología molecular de la *N. gonorrhoeae*. Este estudio por lo general se ha efectuado tomando en cuenta un esquema de siete loci diferentes, entre los cuales se encuentran *fumC*, *gdh*, *glnA*, *gnd*, *pilA*, *pyrD* y *serC*, con el fin de estudiar la dinámica de poblaciones de la *N. gonorrhoeae*, además se ha descrito la utilidad en los estudios de la evolución del genoma bacteriano de estas bacterias (Liao, 2011, p. 51).

En los últimos años se le han realizado mejoras al MLST para optimizar en gran medida su resolución, esto se ha logrado mediante la alteración de loci específicos de la *N. gonorrhoeae*, y ha llevado a que este método sea considerado como uno de los de más alta resolución y es de los más adecuados para realizar estudios de grupos geográficos y brotes, lo que a su vez lo hace

uno de los mejores métodos para realizar estudios de epidemiología molecular, tanto a corto como a largo plazo de cepas de gonococos (Liao, 2011, p. 51).

Por su parte, los análisis de la secuencia de longitud total o ampliada del gen *porB* según Torreblanca (2015) basan:

En el análisis de la secuencia de ADN de un fragmento extenso o la totalidad del gen *porB*. Este gen codifica la proteína PorB que es la diana de la determinación por serovar. Es muy discriminatorio y reproducible. Tiene el problema de que no existe una base de datos internacional para el gen completo o un fragmento extenso, y no está estandarizada. Se han descrito otros métodos basados en la tipificación de *porB* pero que no han tenido demasiada difusión. (p. 29)

De igual forma, este método, al tener un costo menor a otros existentes, además de la ventaja de ser altamente discriminatorio, se ha utilizado ampliamente para rastrear la transmisión individual de la *N. gonorrhoeae* en la comunidad y para identificar grupos donde es común la transmisión de infecciones por esta bacteria, asimismo se utiliza para confirmar la conexión epidemiológica de diferentes casos de infecciones por gonococos (Liao, 2011, p. 51).

Por último, el método de secuenciación del genoma completo de la *N. gonorrhoeae* aún se encuentra en pleno desarrollo, aunque ya se ha logrado secuenciar completamente los genomas de dos cepas de esta bacteria denominadas *N. gonorrhoeae* FA1090, NCCP11945 y TCDC-NG08107. En los estudios que se han realizado se encontró que el genoma de las cepas de *N. gonorrhoeae* FA190 tiene una longitud de 2.153922 millones de nucleótidos (Mbp) con contenido de guanina y citocina (contenido GC) del 52%, de igual forma se ha encontrado que posee 2002 secuencias codificantes de aminoácidos y 67 secuencias codificantes de ARN estructural (Liao, 2011, p. 53).

Así mismo, se ha investigado a profundidad el genoma de las cepas de gonococo NCCP11945 y se encontró que contiene 2.232023 Mbps con un contenido de GC de un 52% al igual que el genoma FA190. En este genoma se identificaron 2662 secuencias codificantes de

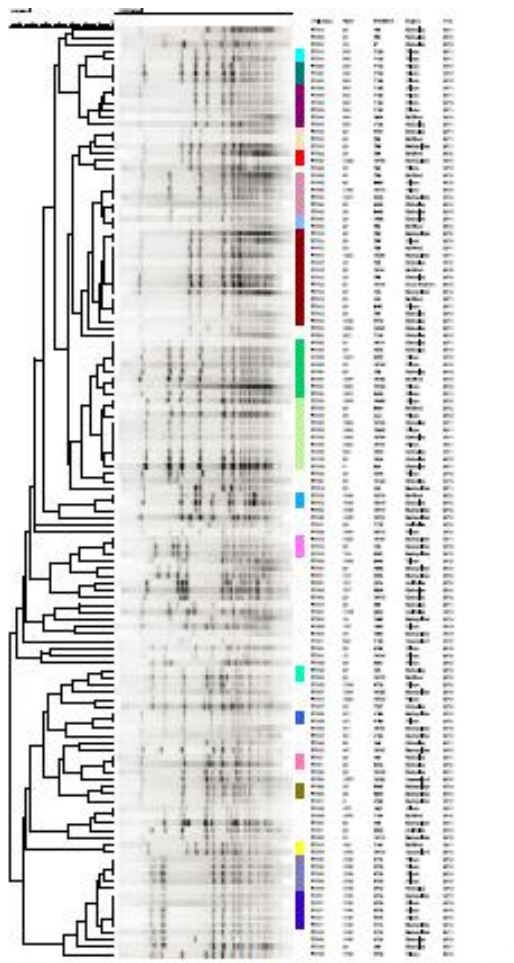
proteínas y 67 secuencias codificantes de ARN estructurales. Para los estudios de la cepas con los genomas FA1090 y NCCP11945 se utilizó como genoma de referencia el de la *N. gonorrhoeae* F62 que contiene 2.11661 Mbps con un contenido de GC del 52.0%, además este estándar contiene 2078 secuencias codificantes de proteínas y 48 secuencias codificantes de ARN estructurales (Liao, 2011, p. 53).

En cuanto a los plásmidos estudiados, se ha logrado secuenciar completamente cuatro de ellos, que se han denominado pJD4, pSJ5.2, pCmGFP y pNGK. Estos plásmidos tenían longitudes de 7.4 (pJD4), 5.16 (pSJ5.2), 6.1 (pCmGFP) y 4.2 kpb (pNGK), respectivamente. Por su parte, se demostró que los contenidos de guanina y citocina de los plásmidos que se han estudiado rondaban entre el 38 y el 51%, (Liao, 2011, p. 53).

### **Epidemiología molecular de la *N. gonorrhoeae***

Respecto a la epidemiología molecular, son estudios que se realizan con el fin de investigar acerca de la distribución de las cepas de microorganismos que causan enfermedades infecciosas mediante la utilización de análisis empleados en la biología molecular. Entre los métodos empleados en los estudios de epidemiología molecular se encuentran combinaciones entre los métodos de tipificación y la epidemiología convencional ya que estos permiten utilizar los resultados encontrados en el mundo biológico para formular nuevos conceptos y generar predicciones (Liao, 2011, p.56).

**Figura 21. Combinación del método epidemiológico de dendogramas con el de tipificación de PFGE**



Nota: O'Reilly, Goire, Fisk y Speers, 2015, p.6.

En referencia a lo que permiten los estudios de epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas, se tiene que con estos se puede determinar la dinámica de transmisión, los factores de riesgo, incluyendo los determinantes genéticos. En el caso de la *N. gonorrhoeae*, al tener esta una gran variabilidad tanto en su genotipo como en su fenotipo, las características de esta variabilidad se han utilizado con el fin de diferenciar las cepas de esta bacteria que circulan en una comunidad, esto mediante la determinación de los patrones de transmisión de cepas específicas, lo que a su vez permitiría establecer métodos de control más eficaces (Liao, 2011, p.56).

Adicionalmente, estos métodos han sido utilizados con el fin de identificar grupos circulantes de cepas de gonococo y redes de transmisión de estos microorganismos. El método de análisis más utilizado en la epidemiología molecular es el estudio de la secuencia del ADN de diferentes genes, ya que tiene un alto poder discriminatorio, lo que permite obtener información inequívoca y reproducible, por lo que se puede comparar resultados obtenidos en diferentes laboratorios, además se pueden almacenar y compartir de manera electrónica de forma segura (Liao, 2011, p.56).

Uno de los genes que más se analizan en los estudios de epidemiología molecular del gonococo es el *porB*, ya que los estudios de este gen son muy discriminatorios, lo que ha llevado a que sea ampliamente utilizado para identificar las cepas circulantes, rastrear la transmisión de cepas en los contactos sexuales y la resistencia a los agentes antimicrobianos. Otro método empleado en la epidemiología molecular es el de tipificación de secuencias multigenigénicas de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST por sus siglas en inglés) que consiste en realizar la secuencia de dos loci con características polimórficas como el *porB* y el *tbpB* (Liao, 2011, p.56).

### **Manifestaciones clínicas y complicaciones de la gonorrea**

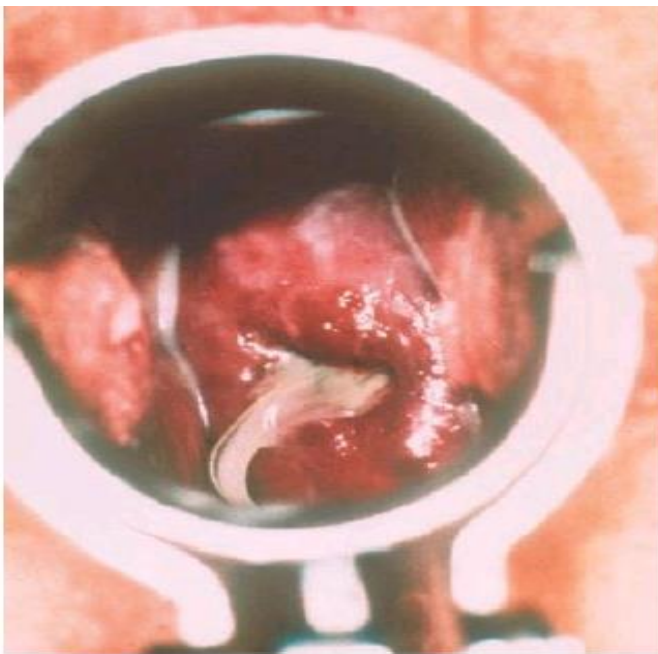
En cuanto a las manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por la *Neisseria gonorrhoeae*, es importante mencionar que dependen del sitio donde se albergue la infección. Los sitios de infección primarios de los gonococos son el epitelio columnar y el epitelio de transición del tracto urogenital de la uretra en los hombre y del cuello uterino en las mujeres, aunque también es conocido que los gonococos son capaces de colonizar los epitelios que se encuentran en otros sitios como el recto, la conjuntiva y la faringe, que se pueden dar en los pacientes de ambos sexos (Liao, 2011, p. 10).

De igual manera, se sabe que el periodo que dura incubándose la *N. gonorrhoeae* es de aproximadamente de dos a cinco días a partir de la exposición a este microorganismo mediante el contacto sexual. Después de este periodo, los síntomas iniciales de esta patología casi siempre son de carácter leve, sin embargo, según estudios realizados alrededor de un 50% de los casos de

gonorrea en mujeres y un 10% de los que se dan en hombres tienen un curso asintomático durante todo el proceso de la infección, lo que suele llevar a diagnósticos erróneos o tardíos, llevando a su vez a que se dé una mayor proliferación del gonococo (Liao, 2011, p. 10).

En referencia a la manifestación clínica principal que se dan en los hombres que no cursan una infección asintomática, son una uretritis aguda, la cual se desarrolla como una secreción purulenta en el pene, picazón, dolor y sensación de ardor al orinar. Por otra parte, las infecciones no asintomáticas en las mujeres se manifiestan con una cervicitis y una uretritis, si los gonococos logran colonizar el tracto urogenital; sin embargo, a diferencia del curso de la infección en los pacientes de sexo masculino los síntomas causados por el proceso infeccioso son muy poco específicos, siendo los más característicos la secreción vaginal de olor fuerte que puede ser acuoso o espeso y de color amarillo verdoso, además de dolor y malestar al orinar. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes que las mencionadas anteriormente son el sangrado vaginal y el dolor o sensibilidad en la zona abdominal baja (Liao, 2011, p. 10).

**Figura 22. Secreción purulenta del cérvix causada por las infecciones por *N. gonorrhoeae***



Nota: Jensen, 2011, p. 799.

Respecto a las infecciones por gonococos causadas en el recto, generalmente cursan asintomáticas (alrededor del 90%), no obstante en algunas ocasiones pueden provocar proctitis aguda con síntomas como dolor y prurito ano-rectal, exudación mucopurulenta, sangrado, tenesmo y estreñimiento. Además, una de las mayores complicaciones que puede conllevar una infección por gonococos en el recto es el aumento de hasta ocho veces del riesgo de contraer el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los pacientes, tanto hombres como mujeres (Torreblanca, 2015, p. 16).

En referencia con lo expresado en el párrafo anterior, el aumento en el riesgo de contraer VIH en los pacientes con gonorrea se debe a varios factores, como el aumento en la carga de VIH en la uretra, semen y líquido cervical en los huéspedes infectados debido al grado de inflamación causado por la infección, además se da un aumento en la replicación de virus debido a la afluencia de células polimorfonucleares por la *N. gonorrhoeae*. Por otra parte, la infección por gonococos causa daño en las células epiteliales columnares, lo que facilita el ingreso del VIH a las células que contienen su co-receptor, aumentando así la susceptibilidad de los individuos a este virus (Liao, 2011, p. 11).

De igual forma, las infecciones por *N. gonorrhoeae* que afectan la conjuntiva generalmente se dan en neonatos después de pasar por el canal de parto de madres con gonorrea o en adultos en los que sus ojos tuvieron contacto con secreciones genitales u orina de personas infectadas y se manifiesta comúnmente como una oftalmia bilateral, con abundante secreción purulenta y edema palpebral. Si la conjuntivitis gonocócica no se trata rápidamente puede llegar a extenderse tejido conectivo subconjuntival y a la córnea, provocando adelgazamiento de esta, lo que puede llevar a que se ulcere y producir un endoftalmitis severa que puede ser causa de ceguera (Torreblanca, 2015, p. 16).

### Figura 23. Conjuntivitis gonocócica



Nota: Suzuki *et al.*, 2015, p.4247.

En relación con las complicaciones causadas por las infecciones gonocócicas, es conocido que se dan por la propagación de los microorganismos a sitios adyacentes al tracto urogenital o al torrente sanguíneo. En los hombres es común que los gonococos hagan y causen epididimitis y orquitis, que es una patología que causa dolor testicular y si no se tratan adecuadamente puede llegar a provocar infertilidad. De igual forma, la *N. gonorrhoeae* puede llegar a afectar la glándula prostática, causando prostatitis aguda o crónica, también puede provocar abscesos periuretrales, vesiculitis seminal, inflamación de las glándulas de Cowper y Tyson, estenosis uretral y linfangitis de pene (Liao, 2011, p. 11 y Torreblanca, 2015, p. 15).

De igual manera, en las mujeres la infección gonocócica se puede propagar ascendentemente, causando complicaciones en el aparato reproductor femenino superior como la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), que se caracteriza por provocar endometritis, salpingitis, pelviperitonitis y abscesos tuboováricos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EIP son dolor hipogástrico, náuseas, fiebre, sangrado cervical anormal y dispareunia. Además, si esta infección no se trata adecuadamente puede llegar a provocar embarazos ectópicos, esterilidad y dolor pélvico crónico por cicatrización de los órganos afectados (Torreblanca, 2015, p. 15).

Por otra parte, las infecciones causadas por gonococos que se dan durante el embarazo pueden ser causa de complicaciones que afectan tanto a la madre como al feto, entre las cuales se

encuentran el aborto espontáneo, ruptura espontánea de membranas, partos prematuros y cirioamnionitis aguda, que se da cuando la *N. gonorrhoeae* se propaga a las membranas que conforman la placenta y el líquido amniótico, lo que a su vez aumenta las probabilidades de que se dé una infección en el recién nacido (Torreblanca, 2015, p.15).

Además de las complicaciones explicadas anteriormente, cuando las infecciones por gonococos logran llegar al torrente sanguíneo puede causar otros problemas severos en la salud de los individuos afectados, entre los cuales sobresalen los que se encuentran en la denominada triada, que son artritis aguda, tenosinovitis y dermatitis, también puede ocasionar cuadros de sepsis graves y shock séptico, aunque estas manifestaciones se producen con una frecuencia mucho menor que las que se encuentran dentro de la triada (Torreblanca, 2015, p.17).

La artritis es la complicación más común de la infección gonocócica diseminada y puede encontrarse en cualquier articulación, sin embargo a diferencia de las artritis sépticas causadas por otros microorganismos, las artritis gonocócicas afectan las articulaciones distales como los dedos, las muñecas, los tobillos, los codos, las rodillas. Por otra parte, en la tenosinovititis causada por *N. gonorrhoeae* es poco común se tenga una localización única y se caracteriza por causar dolor, inflamación y eritema en la zona periarticular (Torreblanca, 2015, p.17).

En cuanto a las lesiones cutáneas causadas por la gonococos, se pueden dividir en dos tipos: las primarias, que son las que se dan en el lugar de la inoculación y que suelen ser inespecíficas como úlceras, abscesos o nódulos y las secundarias, que son las asociadas a las infecciones en las mucosas o consecuencia de las infecciones gonocócicas diseminadas y que se asocian con microabscesos por embolización de microorganismos. Las lesiones mencionadas anteriormente se caracterizan por ser dolorosas y por empezar como una pápula que posteriormente se convierte en una pústula necrótica con una base eritematosa. La mayoría de las lesiones se dan en la parte distal de las extremidades y generalmente son muy pocas (Torreblanca, 2015, p.18).

Otras complicaciones de la gonorrea diseminada que se dan con muy poca frecuencia son la endocarditis y la meningitis. En cuanto a la endocarditis gonocócica, la válvula aórtica es la

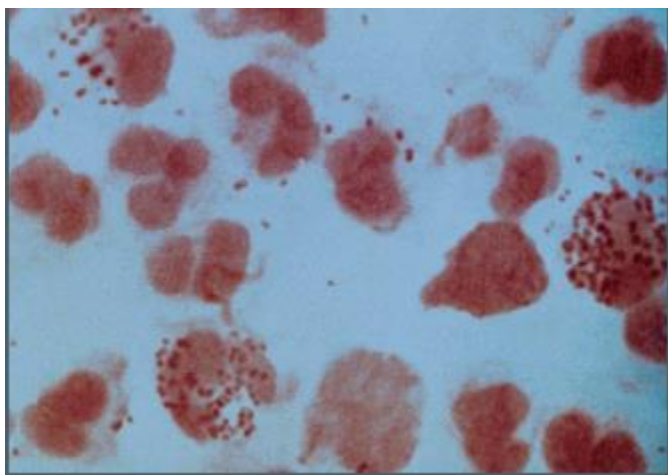
que se ve afectada mayoritariamente y la patología es de avance rápido y la destrucción valvular causada es muy significativa, también existe registro de un número pequeño de casos en los que se ve afectada la válvula tricúspides, no obstante, estos casos no son de tanta gravedad como los que se dan en la válvula aórtica y en muy pocas ocasiones requiere de intraversiones quirúrgicas. En referencia a la meningitis gonocócica, se sabe que es muy infrecuente (Torreblanca, 2015, p.18).

Por último, los cuadros de gonorrea en los neonatos y niños generalmente afectan la conjuntiva, el ano, la faringe, la uretra o la vagina, la nariz, el oído o la piel (principalmente el cuero cabelludo, donde produce abscesos), también se han dado casos de neumonía gonocócica congénita. De los lugares mencionados anteriormente donde se producen infecciones más frecuentemente es en la conjuntiva y al que igual que la clínica en los adultos produce queratoconjuntivitis de rápido avance con ulceración, formación de tejido cicatricial y pérdida de visión (Torreblanca, 2015, p.18).

### **Fisiopatogenia de la gonorrea**

En referencia a la fisiopatogenia de la gonorrea, la infección empieza cuando una persona infectada con *N. gonorrhoeae* tiene contacto directo con una persona sana, ya que en ese momento este microorganismo penetra en el interior de las células epiteliales de la vagina, cérvix, o en la uretra de esta, donde empieza a crecer intracelularmente dentro del fagosoma, del cual posteriormente es exocitada hacia el estroma subepitelial, donde sigue creciendo, lo cual tiene como efecto la aparición de una reacción inflamatoria en el aparato reproductor que a su vez lleva a la destrucción del epitelio uretral, que se manifiesta en lo hombres como una balanitis erosiva, mientras que en las mujeres como una cervicitis (Velasco y Gómez, 2003, p.127).

**Figura 24. *N. gonorrhoeae* dentro de células polimorfonucleares**



Nota: Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006.

En adición a lo expuesto en el párrafo anterior, Gonzales y Uribe (1997) indican que para que la *N. gonorrhoeae* se pueda realizar, la primera etapa de sus fisiopatogenia consiste en adherirse al epitelio vaginal, uretral o endocervical.

Es importante la existencia de la proteína de superficie asociada con la adherencia de *N. gonorrhoeae* llamada pilina y que se encuentra organizada como un multímero en forma de estructura capilar sobre la superficie de la bacteria (peso molecular -PM- de 17 a 21 kilodaltones -kd-). La bacteria piliada se adhiere con mayor eficiencia que la no piliada al epitelio del tracto urogenital; de hecho sólo las primeras son infecciosas. (p.2)

De igual forma, estos mismos autores mencionan que otro factor de suma relevancia para la adherencia del gonococo a las células epiteliales que va a infectar, es la proteína I, de la cual una parte está ubicada en la parte exterior de la membrana celular del gonococo, mientras que la otra parte se encuentra sobre la superficie. Existen dos de tipos de fenotipos que se pueden expresar de esta proteína, el PII<sup>-</sup> y el PII<sup>+</sup>, entre los cuales esta bacteria tiene la capacidad de variar, además puede expresar hasta un total de seis proteínas de adherencia de este tipo (Gonzales y Uribe, 1997, p.2).

En continuación con la idea anterior, los mecanismos de adherencia de la *N. gonorrhoeae* a la pared epitelial del trato reproductor son necesarios para que esta bacteria se pueda transmitir de una persona infectada a una persona sana. La razón de esto es explicada por Velasco y Gómez, (2003), en su trabajo, donde mencionan que previo contacto directo entre los individuos infectado y receptor, el gonococo se une a las células epiteliales columnares del cérvix, o bien, de la uretra, merced a diversas adhesinas bacterianas; el proceso de adhesión resulta decisivo en la patogenia, ya que impide el arrastre mecánico de los microorganismos por efecto de la micción (p.3).

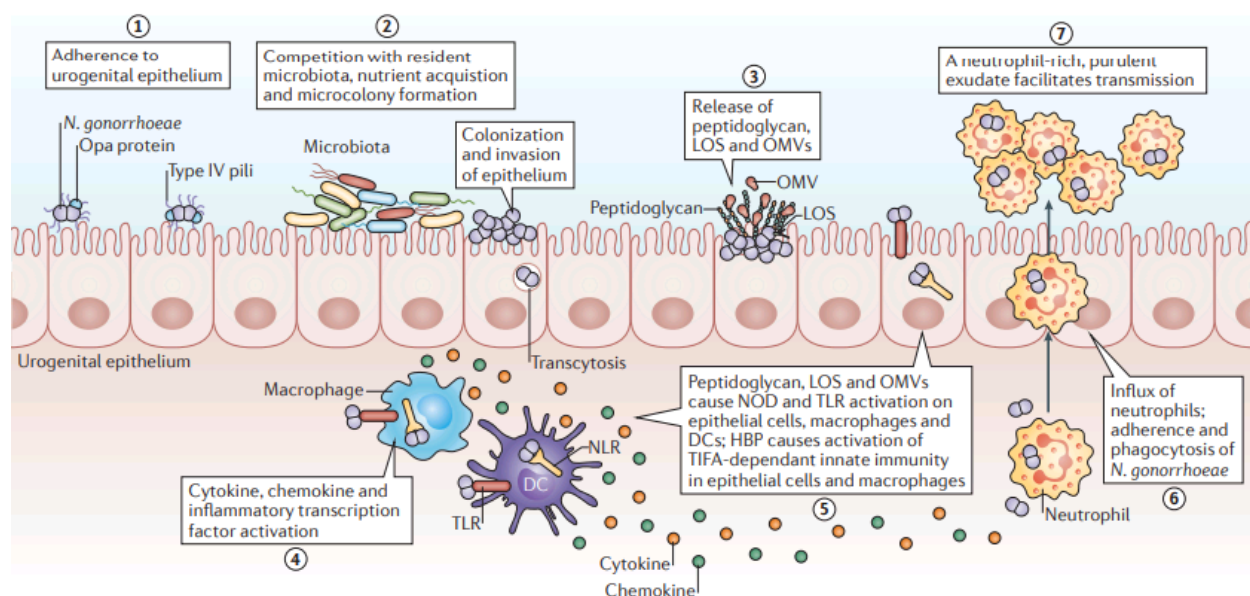
Así mismo, otro factor importante en la fisiopatogenia de la gonorrea es la formación de un complejo formado por dos proteínas transmembrana de la *N. gonorrhoeae*, llamadas proteína I y proteína III, cuya función es la formación de poros en la membrana celular de las células epiteliales del tracto genitourinario, con el fin de facilitar la invasión del gonococo a estas. De igual manera el complejo formado por estas proteínas sirve como mecanismo de defensa frente a los anticuerpos bactericidas dirigidos contra los antígenos de superficie de esta bacteria (Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006, p.3586),

De igual manera, después de la invasión el gonococo dentro de las células epiteliales el gonococo está protegido frente a los neutrófilos, factores del complemento y los anticuerpos séricos, por lo que es en este ambiente donde esta bacteria se empieza a reproducir. Posteriormente pasa por proceso llamado transcitosis, en el cual influyen en gran medida la expresión de pilis y de otras proteínas como las OPA y las proteasas de IgA1, atraviesa la célula y sale desde la membrana basal por medio de la exocitosis (Torreblanca, 2015, p.6).

Después del proceso explicado anteriormente ocurre el proceso de diseminación de la *N. gonorrhoeae*, que solo ocurre cuando esta bacteria es capaz de evadir los mecanismos de defensa del organismo humano, para lo cual utiliza distintos procesos, como la variación antigénica y de fase, la utilización de las proteasas de IgA1 para generar resistencia a la inmunidad humoral local de las células epiteliales, la resistencia al proceso de fagocitosis de los neutrófilos, la disminución de la IL-12, la inhibición de la acción del complemento, la disminución de la respuesta quimiotáctica y la disminución de generación de anticuerpos séricos (Torreblanca, 2015, p.7).

No obstante, el proceso de diseminación puede no darse, en los casos de gonorrea no complicada, ya que en estos se da la producción de anticuerpos IgA e IgG séricos y mucosos frente al gonococo; sin embargo, esta respuesta en la mayoría de los casos es muy pobre debido a una disminución del accionar de algunas interleucinas que participan en los procesos inflamatorios, como la IL-1, la IL-6 e la IL-8. Por lo explicado anteriormente las infecciones causadas por este microorganismo producen memoria inmunológica (Torreblanca, 2015, p.7).

**Figura 25. Patogenia de la gonorrea**



Nota: Quilin y Seifert, 2018, p.228.

Respecto a los síntomas sistémicos y daño provocado por la gonorrea al epitelio de tracto genitourinario, Cohen (1999), citado por Velasco y Gómez (2003), menciona que:

El TNF- $\alpha$  está involucrado en el proceso inflamatorio, en la fibrosis y en el daño a las trompas de Falopio; la IL-8 interviene en la inflamación y en la migración celular, ya que constituye un potente inductor de la quimiotaxis de neutrófilos y de células T; la IL-6 induce la diferenciación de las células formadoras de anticuerpos; la IL-1 genera fiebre, estimula a las células B y T e induce respuestas

pro-inflamatorias tales como la producción de prostaglandinas y de enzimas degradativas tales como la colagenasa; finalmente, el GMCSF actúa como factor de activación sobre células maduras. (p.13)

### **Método de transmisión y epidemiología de la gonorrea**

La gonorrea es una infección que está diseminada a nivel mundial, con un total de 62,2 millones de casos registrados hasta la actualidad, aunque se espera que esa cifra siga aumentando debido al gran incremento de los casos de relaciones entre hombres homosexuales. De igual manera se observado que esta enfermedad presenta una mayor incidencia en la población joven, principalmente la que se encuentra entre los 20 y los 24 años de edad, en los varones homosexuales, en las personas que mantienen relaciones sexuales con mucha frecuencia con diferentes parejas, raza diferente a la blanca y en las poblaciones con un nivel socioeconómico bajo (Vera, Tomé y Muñoz, 2006, p.3587).

Respecto a la distribución geográfica que han tenido los casos de gonorrea en el mundo, según datos aportados por la OMS en el 2001, la mayor parte de estos se han dado en el continente asiático con 27 millones y en el continente africano 17 millones, seguidos por la región de América latina y el Caribe donde se han presentado 7,5 millones. Por otra parte, en las regiones de Asia central y Europa del este se han presentado un menor número de casos, con solo tres millones de casos, al igual que las regiones del este asiático, Europa central, la parte norte de África y el oriente medio, Norteamérica, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda, que en los que en conjunto solo presentaron 7 millones de casos aproximadamente (Torreblanca, 2015, p.10).

**Tabla 1. Casos de gonorrea reportados en países de la Unión Europea en el 2004**

País	1991	1995	2000
Austria	1.750	986	414
Bélgica	267	130	145
Dinamarca	1.326	287	335
España	428	4.599	1.045
Finlandia	1.426	378	284
Grecia	118	117	98
Holanda	2.900	1.425	NC
Inglaterra	666	598	21.131
Irlanda	73	91	290
Portugal	239	73	6
Suecia	617	246	590

Nota: Tomé, Rodríguez y Muñoz, 2006, p.3587

Por su parte, Unemo, del Río y Shafer agregan a lo mencionado en el párrafo anterior que:

En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó 78,3 millones de casos entre adultos (15 a 49 años de edad) en todo el mundo. La mayor carga correspondió a la Región del Pacífico Occidental de la OMS (35,2 millones de casos), la Región de Asia Sudoriental de la OMS (11,4 millones de casos) y la Región de África de la OMS (11,4 millones de casos). Sin embargo, el número de casos notificados es mucho menor, especialmente en entornos de escasos recursos, que el número real de casos debido a diagnósticos deficientes, falta de pruebas de laboratorio e informes de casos incompletos.

En lo referente a la transmisión de la gonorrea, esta infección se adquiere por contacto directo entre las mucosas del tracto genitourinario, recto, orofaringe de una persona infectada con otra no infectada. La transmisión sexual y transmisión vertical de la madre al hijo en el parto se consideran los únicos métodos por los cuales se puede contagiar la gonorrea, sin embargo, se han registrado una pequeña cantidad de casos en los que esta bacteria se ha producido por el contacto con las manos contaminadas con secreciones gonorreicas o uso compartido de juguetes sexuales, muñecas inflables, toallas, ropa íntima o termómetros rectales (Torreblanca, 2015, p. 8).

Por lo expuesto anteriormente el riesgo de contraer la gonorrea está relacionado con el número de exposiciones y el lugar, el riesgo para un hombre que tiene relaciones heterosexuales con una mujer infectada es del 20%, mientras que en la mujer, debido a sus características anatomofisiológicas, el riesgo es mucho más grande, pudiendo llegar a ser de un 50 a un 90%. Por otra parte, para hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres con gonorrea rectal el riesgo de contraer esta enfermedad llega hasta un 26%. Así mismo, el riesgo de contraer faringitis causada por la *N. gonorrhoeae* no está bien estudiado, pero se cree que es mayor por la felación que por el cunnilingus. El riesgo se incrementa con el número de exposiciones al gonococo (Torreblanca, 2015, p. 8).

Adicionalmente a lo mencionado en el párrafo anterior, Thin, Williams y Nicol (1971), citados por Gonzales y Uribe (1997), agregan que:

El riesgo de infección por gonorrea difiere de acuerdo con el sexo de los individuos. Se ha estimado que el riesgo de transmisión de *N. gonorrhoeae* de una mujer infectada a la uretra de su pareja masculina es de aproximadamente 20% por cada exposición y se incrementa entre 60 y 80% después de cuatro exposiciones. Aunque el riesgo de transmisión de hombre a mujer ha sido menos estudiado, se estima que es de aproximadamente 50% por contacto sexual y se incrementa a más de 90% después de tres exposiciones. (p.4)

De igual manera, otro factor a tomar en cuenta en la transmisión de la gonorrea son los casos que cursan asintomáticos o que los síntomas son demasiado leves como para que los pacientes busquen ayuda médica, ya que estos pasan desapercibidos por los sistemas de salud de los países; sin embargo, siguen manteniendo una vida sexual activa. Tan grande es el problema de los pacientes asintomáticos, que alrededor de una cuarta parte de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica presentaban un cuadro de gonorrea asintomático, de igual manera estudios han demostrado que cerca del 70% de los hombres infectados por gonorrea no han acudido a los centros de salud debido a que presentaban ninguna sintomatología que los alarmara (Gonzales y Uribe, 1997, p.4).

En continuación con lo expuesto en el párrafo anterior, Unemo, del Río y Shafer (2016) agregan que los casos asintomáticos en hombres son relativamente pocos (10%), mientras que en las mujeres son más frecuentes (50%). De igual manera mencionan que las infecciones rectales y faríngeas generalmente tienen un curso asintomático en ambos sexos y se encuentran mayoritariamente en hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, aunque también se pueden encontrar en hombres heterosexuales y mujeres, dependiendo del tipo de práctica sexual que estos mantengan (p.1).

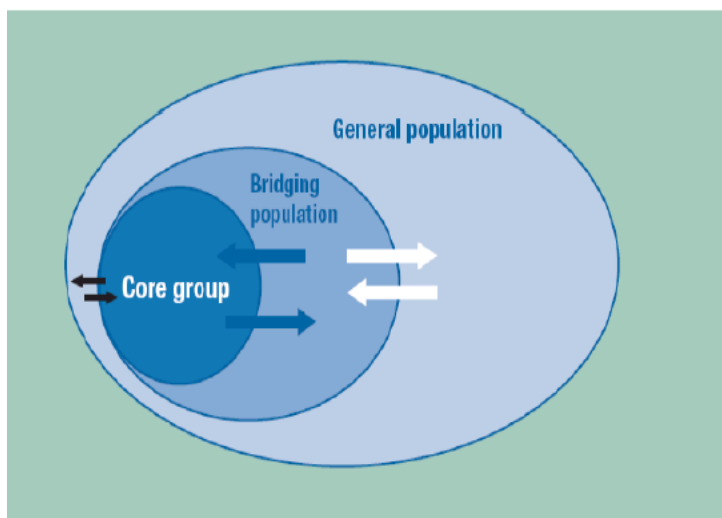
Así mismo, se han descritos subpoblaciones con una alta tendencia a contraer la gonorrea, llamados “grupos core”, entre los cuales se encuentran individuos que tienen una gran cantidad de parejas sexuales, por lo que a su vez contribuyen a la rápida propagación de esta infección. En este grupo también son incluidos los individuos que ofrecen servicios sexuales, los que contratan frecuentemente los servicios sexuales y los que son de áreas geográficas en las que las infecciones por el gonococo son muy frecuentes. Se dice que la mayoría de los casos de gonorrea son transmitidos por personas con un curso asintomático de la gonorrea que pertenecen a los círculos sociales mencionados anteriormente (Torreblanca, 2015, p.9).

De igual forma, respecto a los “grupos core” Liao (2011) menciona que:

Pequeños grupos dentro de la población, llamados "grupos principales", tienen un gran número de parejas, por lo tanto son los más importantes en la transmisión de la infección. La infección también se propaga a poblaciones de menor riesgo (poblaciones puente) que pueden representar un vínculo sexual importante entre los “grupos core” y la población general (...).

El papel de los "grupos core" en la transmisión de enfermedades infecciosas varía según la progresión de las fases de propagación; son importantes en la propagación de infecciones durante las fases tempranas de la epidemia, mientras que para infecciones endémicas establecidas, la transmisión entre la población general podría tener un mayor impacto en la propagación de la enfermedad. (p. 8)

**Figura 26. Dinámica de transmisión de la gonorrea entre los grupos core y el resto de la población**



Nota: Liao, 2011, p.8.

### **Factores de riesgo para el contagio de la gonorrea**

En referencia a los factores de riesgo conocidos para contraer infecciones por gonococo, se pueden dividir en dos categorías: los sociales y los de conducta o comportamiento. Entre los factores de riesgo sociales se encuentran: el bajo nivel socioeconómico y de educación, la residencia en zonas urbanas, el acceso limitado a servicios de salud, estar soltero, minoría étnica o racial, homosexualidad masculina, la prestación de servicios sexuales, antecedentes de gonorrea y de otras enfermedades de transmisión sexual, comienzo precoz de la actividad sexual y la edad joven. Por otra parte en los factores relacionados con la conducta de los individuos se tienen: el no uso de protección durante las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, uso de drogas y el uso de anticonceptivos.

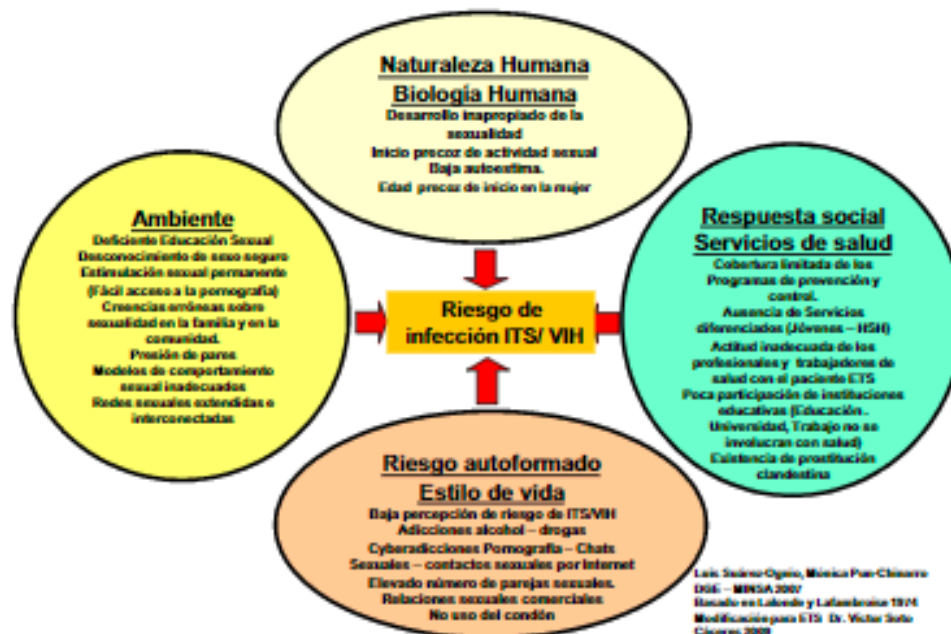
Adicionalmente a lo expuesto en el párrafo anterior, Tomé, Rodríguez y Muñoz (2006) agregan que:

Las personas sexualmente activas tienen riesgo de contraer la infección. El riesgo aumenta con el número de parejas sexuales y con la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual. Existe coinfección con *C. trachomatis* en el 30%-50% de las mujeres y en el 20%-40% de los varones. La mayor incidencia de la gonococia y sus complicaciones ocurren en los países en vías de desarrollo. La prevalencia media en las poblaciones de mujeres embarazadas se ha estimado en un 10% en África, 5% en Latinoamérica y 4% en Asia. (p.3587)

En relación con los factores de riesgo asociados al contagio de la gonorrea en repetidas ocasiones, se ha encontrado algo muy similar a lo expuesto anteriormente, ya que el principal factor de riesgo asociado fue la edad joven, principalmente de 15 a 24 años. Así mismo, se encontró que los contagios repetidos de gonorrea se relacionan con el sexo, la etnia y el estado socioeconómico, ya que se observó una mayor incidencia en pacientes de sexo masculino, negros y que estuvieran solteros, divorciados o viudos y vivieran solos, además de que se da mayoritariamente en personas con estudios inconclusos e inestabilidad laboral (Brooks, Darrow y Day, 1978, pp. 164-165).

De igual forma, muchos factores de comportamiento sociosexual se han relacionado con una mayor reincidencia de las infecciones por gonorrea, entre los cuales el más destacado es tener relaciones sexuales frecuentemente (más de dos exposiciones a la semana) con gente desconocida o con poco tiempo de conocerla. Adicionalmente, otros factores de importancia en el aumento de la tasa de reinfección con gonorrea son el uso de anticonceptivos orales, practicar la prostitución o ser cliente de prostitutas con cierta frecuencia, tener múltiples compañeros sexuales (más de tres) y las relaciones sexuales homosexuales entre hombres (Brooks, Darrow y Day, 1978, p.166).

**Figura 27. Resumen esquemático de los factores de riesgo para contraer la gonorrea**



Nota: Soto, 2015, p. 64.

Respecto a los factores que aumentan el riesgo de que se den casos de infección gonocócica diseminada, se han descrito algunos como la infecciones orofaríngeas causadas por esta microorganismos, periodo menstrual reciente, estar en el segundo, tercer trimestre embarazo o puerperio inmediato, déficit de complementos congénitos o adquiridos o el lupus eritematosos sistémico. De igual forma, se ha relacionado el aumento en la invasividad de los gonococos con la presencia de ciertos serotipos - como el IA, así como cepas con requisitos nutricionales poco frecuentes como la arginina, hipoxantina y el uracilo y una mayor susceptibilidad a las penicilinas (Torreblanca, 2015, p.18).

### **Prevención de las infecciones causadas por la *N. gonorrhoeae***

En el marco actual en que el aumento a la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la mayoría de los agentes antimicrobianos ha llegado a un grado sumamente alarmante, tanto que se

considera una amenaza a nivel global, la mejor estrategia para controlar el agravamiento de este problema es la implementación de medidas que prevengan las infecciones y la propagación de este microorganismo, entre las cuales la más importante es la promoción de la salud sexual para toda la población, pero dando un mayor énfasis en los jóvenes con el fin de estos mantengan una vida sexual sana desde el principio (Torreblanca, 2015, p.37).

En lo referente a los programas de promoción de la salud sexual, deben ir enfocados a reducir las conductas de riesgo en la población, para lo cual Torreblanca (2015) indica que:

Es necesario conocer las conductas de riesgo e intentar reducirlas. Para ello es preciso realizar una buena historia sexual, sin juicios de valor, aconsejando medidas preventivas dirigidas a las conductas de riesgo individuales. Haciendo énfasis en el uso de preservativos y controles rutinarios. Para poder llevar a cabo una buena historia sexual, es necesario un abordaje especial, respetuoso y empático en la entrevista con el paciente. Sería muy conveniente incluir estas técnicas de entrevista en los programas de formación continuada, ya que actualmente estas habilidades no se proporcionan en la formación académica de los profesionales. (p.37)

En cuanto a los métodos de prevención que se pueden utilizar contra la gonorrea, los métodos de barrera como el uso de los preservativos son los más efectivos que existen hoy en día. Los condones masculinos presentan una buena protección contra las infecciones gonocócicas, sin embargo los condones femeninos, a pesar de que parecen ser eficaces, en la actualidad se tiene muy poca información sobre este tema, al igual que con el uso de condones en el sexo anal receptivo. De igual manera el uso de diafragmas puede proteger del contagio de la gonorrea, no obstante, su uso conjunto con condones masculinos no aumenta su eficacia (Torreblanca, 2015, p.37).

Además de los métodos de barrera, el correcto abordaje de los casos de gonorrea sintomática se considera una forma eficaz de prevenir la transmisión de la gonorrea en la población. Para que este método se lleve a cabo de manera correcta todo el personal de salud

debe estar al corriente con las características de las infecciones por *N. gonorrhoeae*. De igual manera, deben estar consientes de la importancia de realizar un seguimiento de los casos detectados, para lo cual es necesario que exista una coordinación entre los equipos de atención primaria y especializada y si es necesario se deben incluir los trabajadores sociales y las ONG, donde todos deben tener acceso a la información clínica de los pacientes y generar un plan conjunto para tratarlos (Torreblanca, 2015, p.38).

Así mismo, los profesionales de la salud deben procurar siempre cortar la cadena de transmisión de la gonorrea, para lo cual deben interrogar al paciente sobre sus parejas sexuales con el fin de realizarles estudios para saber si fueron contagiados, ofrecerles tratamiento, en caso de no ser posible contar con la presencia de las parejas de los pacientes infectados, se les debería hacer llegar la prescripción o el tratamiento y las recomendaciones necesarias para proteger su salud y evitar que estos le transmitan la gonorrea a más personas (Torreblanca, 2015, p.38).

Otra opción para prevenir el aumento en los contagios de gonorrea es realizar un cribado de la población sexualmente activa, aunque por el elevado costo que tiene este método no representa una opción viable para aplicarla en la población en general; sin embargo, sí presentan una gran rentabilidad cuando son aplicados únicamente a grupos de alto riesgo de contagio de gonorrea como los que acuden a consultas por ITS, colectivos de hombres homosexuales, personas que ejercen la prostitución y personas que hayan tenido contacto con personas infectadas con gonococo (Torreblanca, 2015, p.38).

De igual manera, en los últimos años se buscado desarrollar vacunas como una forma más eficaz para la prevención de las infecciones causadas por la *N. gonorrhoeae*, sin embargo, la creación de estas vacunas es sumamente complicada debido a la gran capacidad de variación antigénica presente en este tipo de microorganismos. Sobre este tema Torreblanca (2015) menciona que:

Se ha probado el uso de distintas estructuras de *N. gonorrhoeae* como posibles antígenos para el desarrollo de vacunas. Se han investigado vacunas contra PorB y TbpA/B, con pili purificados, con un epitopo polisacárido, con la nitrito reductasa

AniA, o con las bombas de expulsión MtrE. Por el momento, solo se han producido respuestas parciales frente a cepas homólogas, pero no frente a heterólogas. El desarrollo de vacunas en *N. gonorrhoeae* es difícil debido a su gran variabilidad antigénica y no parece haber expectativas de que se consiga en un futuro próximo. (pp.38-39)

### **Diagnóstico de las infecciones por *N. gonorrhoeae***

En cuanto a las formas que se pueden utilizar para realizar el diagnóstico de las infecciones, se pueden realizar por diferentes métodos, que se pueden dividir según las técnicas empleadas en los exámenes directos en muestras clínicas, exámenes basados en cultivos bacterianos y métodos no basados en cultivos bacterianos. Todos presentan la capacidad de diagnosticar las infecciones por gonococos, sin embargo cada uno posee ventajas y desventajas con respecto a los otros.

#### **Método de examen directo de muestras clínicas**

En cuanto al método de exámenes directos de muestras clínicas, una técnica muy efectiva para muestras aisladas en hombres con uretritis es la tinción de gram de leucocitos y diplococos gram negativos intracelulares, ya que estos exámenes presentan una sensibilidad 90-95% y una especificidad de 95-100%. En otros lugares del organismo donde se presenten infecciones por gonococos se prefiere el uso de otros métodos diagnósticos más especializados. De igual forma se pueden usar otras tinciones para el diagnóstico de este tipo de infecciones como la de azul de metileno y la inmunofluorescencia directa, no obstante esta en desuso debido a que no funcionan de una manera adecuada en el diagnóstico en mujeres (Torreblanca. 2015, p.19).

## **Método de diagnóstico de infecciones por gonococos basadas en cultivos bacterianos**

En lo referente a los métodos de diagnósticos de la gonorrea que se basan en la realización de cultivos bacterianos, estos poseen una gran especificidad para muestras extraídas de cualquier zona infectada; no obstante, la sensibilidad sí puede llegar a variar en gran medida dependiendo de la zona de muestreo, además se puede dar la aparición de falsos relacionados con las técnicas de recolección de muestras, errores en el laboratorio y sensibilidad de las cepas de *N. gonorrhoeae* a la vancomicina presente algunos medios de cultivo (Torreblanca, 2015, p.20).

A pesar de lo expuesto en el párrafo anterior, según la autora Torreblanca (2015) este método:

Es la técnica de elección para las infecciones orofaríngeas, conjuntivales, rectales, en casos de sospecha de abusos sexuales, peritriciones forenses y el cribado en poblaciones de baja de baja prevalencia de infección. Permite realizar sensibilidad antibiótica y detectar resistencias emergentes. Es más barato que los métodos que los métodos de amplificación de ácidos nucleídos (AANs). (p.20)

Un punto muy importante en este método es la recolección de muestras, ya que las cepas de *N. gonorrhoeae* se pueden ver afectadas por algunas sustancias como el alginato cálcico, los ácidos grasos y los compuestos azufrados, debido a que pueden afectar el crecimiento de estas si son susceptibles a alguna de estas. Los ácidos grasos se pueden encontrar en torundas de algodón, mientras que los compuestos azufrados pueden estar presentes en las torundas de celulosa comprimida, motivo por el cual las muestras de gonococo solo pueden ser recogidas utilizando torundas de materiales como el dacrón. De igual forma, se han desarrollado hisopos de poliuretano y esponjas de celulosa que si son embebidas del material de transporte pueden prolongar la vida de las muestras tomadas (Torreblanca, 2015, p.20).

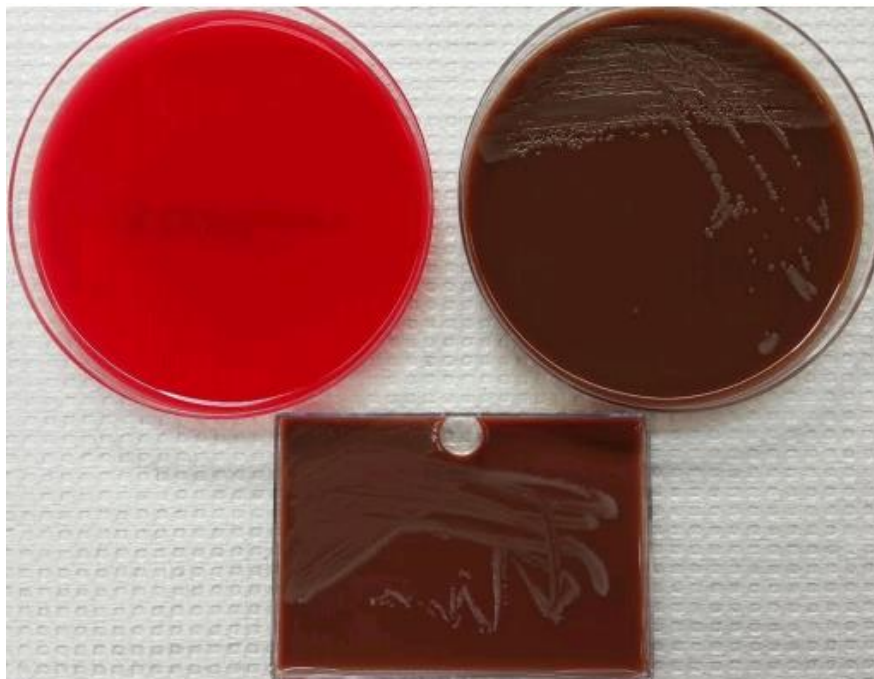
Respecto a cómo se deben obtener las muestras de cada zona del organismo, las muestras de la zona uretral se pueden obtener mediante el cultivo de la secreción purulenta o por un frotis uretral. En el caso de las cervicitis, las muestras se deben obtener directamente del canal

endocervical, ya que el epitelio vaginal en la mayoría de casos es resistente a las infecciones gonocócicas debido a que se encuentra bajo el estímulo estrogénico, solo en el caso de niñas que no han llegado a la pubertad se pueden obtener muestras del canal vaginal. También se pueden recoger muestras del tejido rectal, faríngeo y conjuntival (Torreblanca, 2015, p.20).

Así mismo, se debe mantener la viabilidad de las cepas de *N. gonorrhoeae* durante su transporte, ya que esta se puede ver afectada después de su recolección, por lo que inmediatamente después de este procesos se deben cultivar las muestras. Para esto se han desarrollado varios medios de transporte que permiten el traslado de las muestras a temperatura ambiente, lo que alarga el periodo de viabilidad de los microorganismos de 24 a 48 horas. Entre los medios de transporte más utilizados se encuentra el Stuart, Amies o SIFF, que es una variación del medio Stuart. Estudios han demostrado que para evitar la pérdida de viabilidad de los microorganismos los cultivos se deben inocular en un periodo menor a las seis horas y en caso de que la temperatura ambiental sea alta se recomienda refrigerar las muestras, lo que también previene el sobrecrecimiento de otras bacterias (Torreblanca, 2015, p.20).

Por su parte, para el cultivo de las cepas de gonococo se requieren medios complejos como es el caso del agar chocolate, que contengan numerosos nutrientes necesarios para el crecimiento de este tipo de bacterias, como es el caso del hierro inorgánico, glucosa, vitaminas y cofactores. De igual forma, si se sospecha la presencia de otros microorganismos en las muestras obtenidas, se pueden utilizar medios más selectivos como es el caso del Thayer-Martin modificado, el Martin-Lewis, el GC-Lec, el New York city, así como modificaciones que se le hagan a estos. La selectividad de los medios de cultivo mencionados se logra mediante el uso de agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la microbiota endógena, facilitando el crecimiento de los microorganismos de la especie *Neisseria* (Torreblanca, 2015, p.20).

**Figura 28. Crecimiento de las cepas de gonococos en agar sangre (arriba a la derecha), agar chocolate (arriba a la izquierda) y agar de Martin-Lewis (abajo)**



Nota: Burns y Graf, 2018, p.2.

En cuanto a las condiciones de almacenamiento de los cultivos bacterianos, estos se deben incubar en un rango de temperatura de 35-37°C y un ambiente con una atmósfera húmeda que mantenga una concentración de 5 a 7% de dióxido de carbono. El crecimiento bacteriano se obtiene después de 24 a 48 horas, no obstante, para catalogar una muestra analizada como negativa se debe esperar hasta que transcurran 72 horas. Es importante mantener las condiciones de almacenamiento debido a que puede ocurrir una autólisis de las células, si la temperatura alcanza los 40°C o si el pH alcanza un valor de 9 (Torreblanca, 2015, p.20).

De igual forma, se puede realizar pruebas de identificación presuntivas con los cultivos realizados, que consiste en llevar a cabo pruebas de tinción de gram, en las que se debería poder observar la presencia de diplococos gram negativo que se pueden encontrar en tétradas, en caso de que la muestra sea positiva. Así mismo, se puede realizar la medición del diámetro de las colonias, que en el caso de la *N. gonorrhoeae* el diámetro puede ir de 0,5 a 1 mm según el tipo de colonias, hasta el momento se han descrito cinco que han sido denominados de la T1 a la T5, de estos tipos de colonias las únicas virulentas son la T1 y el T2 que tienen forma convexa, mientras

que de T3 al T5 no causan problemas de salud a los seres humanos y tienen forma aplanada (Torreblanca, 2015, p.21).

Así mismo, a los cultivos se les puede realizar la prueba de presencia de oxidasas, que consiste en adicionar N, N, N, N-tetrametil-1,4-fenilendiamina al 1%, en caso de existir la presencia de gonococos el resultado es intensamente positivo. También se puede realizar la prueba de superoxol, en la cual se agrega peróxido de hidrógeno al 30% a una muestra colocada en un portacristales y en caso de ser positiva se produce un burbujeo fuerte. Casi la totalidad de las cepas de *N. gonorrhoeae* son superoxol positivas, por lo que esta es una prueba bastante específica para este tipo de microorganismos. Adicionalmente se le puede realizar las pruebas de catalasa, que en casi el 100% de los casos es positiva y la de amilasa, que también tiene un alto grado de especificidad y sensibilidad (Torreblanca, 2015, p.21).

A pesar de que las pruebas mencionadas anteriormente puedan mostrar la posible existencia de una infección gonocócica, no son concluyentes como diagnóstico de la gonorrea, por lo que se deben realizar pruebas que permitan una identificación más segura a nivel de especie, recurriendo a pruebas de laboratorio más complejas con el fin de evitar errores, diferenciando las cepas patógenas de las no patógenas, esto es de suma importancia en pacientes de bajo riesgo, principalmente en los niños (Torreblanca, 2015, p.21).

Con respecto a la forma de realizar el diagnóstico definitivo de la gonorrea Vera, Tomé y Muñoz (2006) mencionan que:

El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento en cultivo de *N. gonorrhoeae* de los lugares de exposición (por ejemplo: uretra, endocérvix, faringe, conjuntiva, sangre, líquido articular) y confirmación por técnicas bioquímicas enzimáticas, serológicas o moleculares. Dado que el cultivo no suele estar disponible antes de las 48 horas, frente a un caso sugestivo de gonococia está indicada la terapia empírica. (p.3589)

Por su parte, existen métodos para realizar un diagnóstico definitivo de las infecciones gonocócicas, entre los cuales se pueden mencionar las pruebas de acidificación de carbohidratos, las pruebas enzimáticas con sustrato cromogénico, métodos inmunológicos, sistemas de identificación multitest y sondas de ADN. En lo que se refiere a las pruebas de acidificación de carbohidratos, estas se llevan a cabo realizando un cultivo bacteriano en un medio semisólido llamado cystine-tryptic digest semisolid agar médium (CTA) que contiene como suplemento carbohidratos, además de un indicador de pH llamado rojo fenol. Teniendo en cuenta que la *N. gonorrhoeae* solo produce ácidos a partir de la glucosa, se dice que la sensibilidad de este método es de alrededor de un 93% (Torreblanca, 2015, p.21).

Así mismo, se han desarrollado técnicas de detección de carbohidratos que tienen un funcionamiento más rápido, ya que no requieren que se haya dado el crecimiento microbiano. Entre estas se encuentra las pruebas enzimáticas de sustrato cromogénico donde se utilizan enzimas que tienen la función de hidrolizar sustratos específicos de la bacteria, lo que conlleva a que se dé un cambio en la coloración en la muestra cuando el resultado es positivo. Con esta prueba se busca detectar la actividad enzimática de la beta-galactosidasa, gamma-glutamyl-aminopeptidasa y prolina iminopeptidasa, lo cual permite diferenciar entre las especies de *Neisseria* existentes (Torreblanca, 2015, p.21).

Lo explicado anteriormente se logra debido a que la beta-galactosidasa, gamma-glutamyl-aminopeptidasa son enzimas que se encuentran específicamente en la especies de *Neisseria lactamica* y *Neisseria meningitidis*, estando ausente en las cepas de gonococo. Por el contrario, la enzima prolina iminopeptidasa está específicamente en las cepas de *N. gonorrhoeae*, por lo que permite identificar de manera segura las infecciones causadas por este tipo de microorganismos, sin embargo se pueden dar casos de falsos negativos, ya que alrededor de un 4 a un 7% de las cepas de gonococo no poseen esta enzima (Torreblanca, 2015, p.21).

En el caso de los métodos inmunológicos utilizados para la detección de infecciones causadas por gonococos, los más utilizados son la inmunofluorescencia y la conglutinación. Con respecto a la inmunofluorescencia (IFD), en esta técnica se utilizan anticuerpos monoclonales frente a los epitopos de la proteína I. Por su parte, el método de coaglutinación se basa en el uso

de células estafilocócicas que se recubren con anticuerpos monoclonales encargados de detectar los epitopos termoestables presentes en las proteínas I de la membrana plasmática de los gonococos (Torreblanca, 2015, p.21).

Respecto a la especificidad y la sensibilidad de los métodos inmunológicos Torreblanca (2015) indica lo siguiente:

Comparado con los métodos convencionales (morfología en tinción de gram, oxidasa y pruebas de utilización de carbohidratos) tiene una sensibilidad del 97,1 - 97,8% y una especificidad del 93,9%. La coaglutinación da reacciones positivas también con *N. meningitidis*, *Moraxella*, *Haemophilus* y *pseudomas*. Con los métodos de coaglutinación se obtienen mejores resultados que con la IFD. (p.21)

De igual manera, los sistemas de identificación multitest son otro método utilizado para realizar la confirmación de la presencia de infecciones gonocócicas y consiste en la utilización de pruebas convencionales modificadas y la de sustratos cromogénicos, que permiten realizar el diagnóstico certero de la gonorrea en un tiempo de 2 a 4 horas. Entre los métodos comercializados más populares se encuentran el RapID HN, Vitek NHI, el panel NHID y el API HN (Torreblanca, 2015, p. 22).

Así mismo, el método de confirmación de la gonorrea son las sondas de ADN, las cuales permiten detectar a los gonococos mediante el análisis de secuencias de ARN específicas de cada especie bacteriana. Por lo explicado anteriormente este método se considera superior en lo que se refiere a sensibilidad y especificidad respecto a otros métodos ya sean bioquímicos o inmunológicos, lo que representa una enorme ventaja a la hora de realizar los diagnósticos de gonorrea, ya que evita que se dé un mal abordaje clínico de esta enfermedad (Torreblanca, 2015, p. 22)

## Métodos de diagnóstico que no están basados en cultivos bacterianos

En cuanto a los métodos que no utilizan los cultivos bacterianos, estos se basan principalmente en la hibridación por sondas y los métodos que utilizan la amplificación de una secuencia de ADN o AANs. Respecto a las primeras, solo presentan un 78% de sensibilidad sin la combinación con otras técnicas de amplificación, por lo que con el tiempo han sido desplazadas por las técnicas de AANs hasta quedar prácticamente en desuso (Torreblanca, 2015, p. 23).

En cuanto a la sensibilidad de los AANs, a pesar de que no supera a los de los métodos de cultivos bacterianos, no requieren cuidados tan estrictos en los procesos de recolección, transporte y mantenimiento de la viabilidad de las cepas bacterianas. Lo expuesto anteriormente se debe a que estos métodos, al basarse en la amplificación de las secuencias de ácidos nucleídos de la *N. gonorrhoeae*, no requieren de la presencia de un gran número de bacterias (Torreblanca, 2015, p. 23).

No obstante, según Torreblanca (2015), los AANs pueden superar en sensibilidad a los métodos de cultivo en algunos casos como:

Cuando el cultivo no puede hacerse en condiciones óptimas, los AANs lo superan en sensibilidad, al igual que cuando se usan muestras no invasivas como orina en varones o torundas vaginales recogidas por la propia paciente. La sensibilidad de las muestras de orina en mujeres es más baja y no se recomienda como cribado. (p.23)

A pesar de las ventajas que presentan los AANs frente a otros métodos de detección de infecciones causadas por gonococos, estos presentan un grupo de desventajas muy marcadas, entre las cuales se encuentran el alto costo que representa su aplicación, además de que a diferencia de otro tipo de métodos este no presenta información relacionada con la resistencia a

los antimicrobianos de las cepas analizadas, también se ha demostrado que se pueden obtener falsos positivos y negativos con estos cuando se utilizan en el análisis de muestras faríngeas y rectales y que tampoco tienen valor investigaciones de casos de violaciones (Torreblanca, 2015, p. 23).

De igual forma, las técnicas ANNs presentan otras ventajas entre las que se encuentran que permite la autocorregida de muestras vaginales o menos invasivas, como es el caso del uso de la orina en sustitución de las muestras de exudados uretrales por orina, además de que se han logrado automatizar varios métodos, lo que ha facilitado su comercialización y ha facilitado que personal con menos entrenamiento en salud lo pueda realizar de una manera segura y eficaz, así mismo existen varios de estos métodos comercializados que pueden detectar la presencia de varios patógenos al mismo tiempo (Torreblanca, 2015, p. 23).

Respecto a los falsos negativos que se pueden dar al utilizar los métodos ANNs, estos son uno de los principales problemas que se pueden presentar en el diagnóstico de infecciones por gonococos que utilizan estas técnicas y se dan cuando existe la presencia de inhibidores y por mutaciones en genéticas en el pseudogen *porA* y en el plásmido críptico *cppB*, ya que estos son dianas de este tipo de métodos, por esto la especificidad de este tipo de pruebas va a depender en gran medida de las dianas que se toman en cuenta para su realización (Torreblanca, 2015, p. 23).

En la actualidad existen varias técnicas de ANNs que se han comercializado, entre las cuales se encuentran la *ligase chain reaction (LCx) probe system* desarrollada por el laboratorio Abbott, Cobas amplicor de Roche, APTIMA de gen-probe, BD probe TecEt de Becton Dickinson y el *hibrid capture 2 CT/GC DNA test* de Digene, que han sido denominadas como primera generación, además de otras más recientes que se han desarrollado más actualmente y se han llamado segunda generación, entre las que se encuentran el *Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)* por sus siglas en inglés) que es un método a tiempo real (Torreblanca, 2015, p. 23).

Cada una de las pruebas de primera generación se basa en la amplificación de un gen específico o un grupo de genes a los cuales se les denomina diana. Por su parte, el método LCx

detecta una secuencia de 48-bp de los genes opa, por lo que su porcentaje de sensibilidad va de 94,3 a 98,8%, mientras que su porcentaje de especificidad va de 99,4 a 100% cuando se utiliza en el análisis de muestras cervicales, uretrales de orina obtenidas de pacientes en los que se sospecha la presencia de infecciones gonocócicas o en sus parejas sexuales (Torreblanca, 2015, p. 23).

De igual forma, la técnica de Cobas Amplicor CT/NG utiliza como diana el plásmido críptico en un gen M.Ngo PT1. Este método tiene la gran desventaja de que diversas especies de *Neisseria* como la *N. sicca*, *N. subflava*, *N. lactamica*, *N. flavescens* y *N. sinerea*, así como la *C. trachomatis* poseen también este gen, por lo que los falsos positivos son muy comunes con esta técnica. Por este motivo este método tiene una pobre sensibilidad en muestras de orina y las pruebas que den un resultado positivo para la existencia de *N. gonorrhoeae* requieren una confirmación mediante otras técnicas diagnósticas (Torreblanca, 2015, p. 23).

Con respecto a la técnica APTIMA, Torreblanca (2015) menciona la siguiente información:

El APTIMA (Gen-Probe) réplica de una región de ARNr 16S de *N.gonorrhoeae*. Tiene buena sensibilidad y especificidad incluso en muestras no invasivas como orina y exudados vaginales recogidos por la paciente. No es válido en muestras rectales, conjuntivales y orofaríngeas ni uretrales femeninas. Existen presentaciones para la detección aislada de *N. gonorrhoeae* o de *C. trachomatis*, o para la detección simultánea de ambos. (p.24)

Así mismo, el método de BD probe TecET analiza la secuencia del gen de la pilina. Al igual que la técnica de Cobas Amplicor CT/NG puede presentar casos de falsos positivos si se da la presencia de otras especies de *Neisseria*, como las mencionadas anteriormente, por lo que de igual manera requiere de la aplicación de otros métodos para realizar pruebas de confirmación, adicionalmente existen presentaciones comerciales de este método que permiten realizar una detección simultánea de *N. gonorrhoeae* y de *C. trachomatis* (Torreblanca, 2015, p. 23).

Por su parte, la técnica Hybrid capture 2 CT/GC DNA test se basa en la realización de una hibridación de ácidos nucleídos con amplificación de seña, que se realiza mediante la técnica de detección de quimioluminiscencia en microcroplaca. Este método hasta la fecha solo tiene aprobación para el análisis de muestras endocervicales, ya que en estudios realizados con este presentaron una sensibilidad de más de 92% y una especificidad de más de 98%, por lo que se ha considerado una técnica excelente para este tipo de muestras (Torreblanca, 2015, p. 23).

En cuanto a los métodos ANNs de segunda generación como el NASBA, estos consisten en la amplificación de segmentos de ADN con un PCR a tiempo real. De este tipo de métodos diagnósticos se han llegado a comercializar varios sistemas automatizados que han alcanzado una gran popularidad en la identificación de varias enfermedades infecto-contagiosas, sin embargo el uso principal de estas técnicas es el la identificación de genes presentes en bacterias como la *C. Trachomatis* y la *N. gonorrhoeae*, por lo que permite el diagnóstico de enfermedades causadas por estas bacterias simultáneamente (Torreblanca, 2015, p.24).

Entre los genes más utilizados como diana esta el *cppB* del plásmido críptico que está presente en la gran mayoría de cepas de *N. gonorrhoeae*, no obstante se ha descrito la existencia de una pequeña cantidad de cepas que carecen de este gen. En cuanto a la distribución de las cepas carentes del gen *cppB*, no se ha relacionado con un área geográfica o estación climática específica, por lo que su aparición es muy impredecible y pueden llegar a provocar la aparición de falsos negativos en el diagnóstico de la gonorrea. Por otra parte, se ha detectado la presencia de este gen en otras especies bacterianas pudiendo llegar a causar una reactividad cruzada (Torreblanca, 2015, p.24).

Por lo explicado anteriormente, en los últimos años se han desarrollado métodos de PCR que utilizan más de un gen como diana, lo que lleva a una disminución en los casos de falsos negativos debidos a recombinaciones internas que provocan deleciones de los genes que se toman en cuenta para el diagnóstico de la gonorrea utilizado ANNs de segunda generación. Por esto se considera que dichos métodos poseen una mayor sensibilidad a las cepas de *N. gonorrhoeae*, por lo que estos métodos se consideran válidos para el análisis de muestras recolectadas de la orofaringe (Torreblanca, 2015, p.24).

Respecto al método NASBA, Torreblanca (2015) indica lo siguiente:

El NASBA es un método de amplificación basado en la transcripción que amplifica ARN a partir de una diana ADN o ARN. Es más sensible que la PCR convencional. Para *N. gonorrhoeae* tiene una sensibilidad de 97,9% y una especificidad de 98,7%. (p. 24)

Por su parte, otro método es el microarray, que se creó en la necesidad de obtener métodos alternativos para estudiar la creciente resistencia antimicrobiana que ha ido en aumento a través del tiempo. Debido a lo expuesto anteriormente se han estudiado diversos métodos moleculares para detectar los principales mecanismos de resistencia. En consecuencia de estos estudios surgió el método microarray, que se basa en la detección del pseudogen *porA* que funge como marcador específico de la *N. gonorrhoeae*, además de otras mutaciones en genes del cromosoma bacteriano de los gonococos y dos plásmidos encargados de generar resistencia frente a diferentes antimicrobianos, entre los cuales se encuentra la ciprofloxacina (Torreblanca, 2015, p.25).

Respecto a la elección del método de diagnóstico por utilizar en caso de sospecha de infecciones por *N. gonorrhoeae*, Torreblanca (2015) menciona lo siguiente:

Debe tenerse en cuenta a qué tipo de población van dirigidos. Mientras que en poblaciones sensibles, de bajo riesgo y con implicaciones médico-legales, debe usarse pruebas con buena sensibilidad y muy específicas, en otras poblaciones de alto riesgo y tienen alta probabilidad de no volver, pruebas menos sensibles pero que permiten obtener resultados en el punto de atención, pueden resultar más adecuadas. (p.25)

De igual forma, se debe tomar en cuenta que a pesar de que existan métodos fáciles y rápidos para la detección de uretritis gonocócicas, como la tinción de Gram, con este tipo de métodos no se puede identificar las co-infecciones que se dan con bastante frecuencia en pacientes con gonorrea. Por su parte, los métodos de diagnóstico como los ANNs no se deberían

usar para realizar cribados en poblaciones en las cuales se haya detectado una prevalencia menor del 1% de infecciones gonocócicas; sin embargo, sí se pueden usar si se realizan pruebas confirmatorias con métodos ANNs distintos o métodos con cultivos, pero esto traería un aumento considerable en el costo de este tipo de estudios (Torreblanca, 2015, p.25).

### **Métodos de detección de sensibilidad antimicrobiana**

En cuanto a los métodos existentes para determinar la sensibilidad antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* frente a un antibiótico o grupo de antibióticos, que se realizan con el fin de determinar la probabilidad de que estos eliminen por completo la presencia de este tipo de microorganismos, el método denominado como referencia es la dilución en agar GC libre de cisteína y con la presencia de sustancias suplementarias como los llamados factores de crecimiento X y V, además se le agregan varias sustancias con actividad antimicrobiana en forma diluida al medio de cultivo (Torreblanca, 2015, p.30).

El método mencionado anteriormente ha sido utilizado como referencia debido a su capacidad de realizar el estudio de varias cepas de gonococos de manera simultánea, no obstante, se han llegado a diseñar otros métodos estandarizados por instituciones como el Clinical and Laboratory Standards Institute o por sus siglas en inglés CLSI y el European Committee on susceptibility testing o EUCAST, entre la cuales se encuentran el E-test y el disco-placa debido a que el método de dilución en agar GC es bastante complejo y laborioso de llevar a cabo (Torreblanca, 2015, p.30).

**Figura 29. Lectura del halo en el método de disco-placa**



Nota: European Committee on susceptibility testing, 2012, p.25.

De igual forma, existen otros métodos para determinar la sensibilidad de la *N. gonorrhoeae* a los diferentes agentes antimicrobianos, como el llamado método de microdilución de caldo, que tiene la ventaja de poder ser fácilmente automatizado, manteniendo unos buenos resultados en los estudios realizados. Así mismo, se están desarrollando métodos de detección a nivel molecular a los cuales se les han realizado pruebas en las que se han obtenido resultados prometedores, sin embargo, no están siendo comercializados ni utilizados en laboratorios de diagnóstico (Torreblanca, 2015, p.30).

## Recomendaciones de tratamiento para la gonorrea en la actualidad

A lo largo de la historia se han utilizado diversos tipos de agentes antimicrobianos para tratar las infecciones causadas por los gonococos, no obstante, estos se han tenido que ir variando debido a la gran capacidad de este tipo de bacterias para generar resistencia microbiana mediante diversos mecanismos. Entre los antimicrobianos utilizados se encuentran las sulfonamidas, la penicilina, las tetraciclinas, la azitromicina, las quinolonas y sus derivados fluorados, las cefalosporinas de tercera generación y la espectomicina, debido a la gran variedad de cepas distribuidas por el mundo, su efectividad va a variar según la zona geográfica.

Después de la aparición de resistencia antimicrobiana a las sulfonamidas, penicilinas y espectomicina en las cepas de *N. gonorrhoeae*, se establecieron las quinolonas como el principal tratamiento contra las infecciones provocadas por estas bacterias; no obstante, la resistencia frente a este grupo de antibióticos fue creciendo hasta el punto que en muchas partes del mundo perdieron casi por completo su efectividad, por lo que a partir del año 2007 se dejó de recomendar su uso en el tratamiento de la gonorrea (Torreblanca, 2015, p.36).

Posteriormente, quedó un grupo muy limitado de antimicrobianos para utilizar en las infecciones gonocócicas por lo cual se empezaron a utilizar terapias duales con las cefalosporinas de tercera generación, tanto las que se administran de manera oral como parenteral, y la azitromicina o la doxiciclina; sin embargo, a partir del 2010 empezaron a aparecer cepas resistentes a las presentaciones orales de estos medicamentos como la cefixima, por lo que ya no se recomiendan estas como una buena opción en el tratamiento de la gonorrea (Torreblanca, 2015, p.36).

En cuanto a la terapia dual, esta consiste en el tratamiento con dos agentes antimicrobianos que afecten la viabilidad de la *N. gonorrhoeae* mediante diferentes mecanismos de acción, con el fin de potenciar la eficacia del tratamiento y prevenir la aparición de resistencia antimicrobiana frente alguno de los medicamentos utilizados. En la actualidad la terapia dual más utilizada es la de ceftriaxona con la azitromicina, sin embargo, la doxiciclina se tiene como una segunda opción a la azitromicina, esto es así debido a que esta última se utiliza como dosis única

y se ha reportado una mayor presencia de cepas que presentan resistencia antimicrobiana a las tetraciclinas (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015, p. 62).

Respecto al tratamiento de infecciones gonocócicas cervicales, uretrales y rectales que no presenten complicaciones, el tratamiento más eficaz es la terapia dual de ceftriaxona y azitromicina, en dosis únicas de 250 mg y 1g respectivamente, estos medicamentos deben ser aplicados el mismo día, preferiblemente de forma simultánea y bajo la supervisión de un profesional de la salud. En el caso de la ceftriaxona, se ha demostrado que con una dosis de 250 mg se obtienen concentraciones plasmáticas suficientemente altas para obtener un efecto bactericida sostenido, lo que hace que sea efectiva para tratar infecciones gonocócicas urogenitales, anorectales y faríngeas (CDC, 2015, p. 62).

Otras cefalosporinas inyectables que por medio de estudios han demostrado ser seguras y eficaces en infecciones gonocócicas urogenitales y anorectales no complicadas son ceftizoxime en dosis de 500 mg, cefoxitina en dosis de 2 g con probenecid 1 g por vía oral y cefotaxima en dosis de 500 mg; no obstante, ninguno de los medicamentos mencionados anteriormente presenta ventajas frente a la ceftriaxona en el tratamiento de las infecciones gonocócicas y su eficacia sobre faringitis gonocócicas no se ha probado adecuadamente, por lo que no se recomienda (CDC, 2015, p. 62).

De igual forma, se han propuesto tratamientos alternativos al mencionado anteriormente, como es el caso de la cefixima en dosis de 400 mg, sin embargo este fármaco no proporciona una eficacia bactericida tan alta como la que se obtiene con la ceftriaxona, así mismo con esta alternativa se obtiene una menor eficacia en el tratamiento de las infecciones faríngeas y anorectales. Esto se debe a que como se explicó anteriormente, en los últimos años se han empezado a encontrar cepas de *N. gonorrhoeae* que han comenzado a manifestar resistencia antimicrobiana a este medicamento y se cree que si se sigue utilizando en el tratamiento de la gonorrea, podría favorecer la aparición de resistencia bacteriana a las cefalosporinas parenterales, por lo que su uso debe ser muy restringido (CDC, 2015, p. 62).

Así mismo, como se explicó anteriormente se prefiere usar la azitromicina como antibiótico en la terapia dual de la gonorrea por encima de la doxiciclina, debido a que existe una mayor prevalencia de las cepas de gonococos que poseen mecanismos de resistencia antimicrobiana a las tetraciclinas, sin embargo, en caso de que los pacientes presenten reacciones alérgicas a la azitromicina se puede sustituir este medicamento por la doxiciclina, cuya dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día por vía oral, durante siete días (CDC, 2015, p. 63).

Otro esquema de tratamiento que ofrece una alternativa a las cefalosporinas de tercera generación y que en estudios realizados ha mostrado una efectividad de un 99,5% en el tratamiento de la gonorrea urogenital no complicada es el que utiliza gemifloxacina y azitromicina en dosis únicas de 320 mg y 2 g respectivamente. De igual forma, se puede usar una terapia dual con dosis únicas de gentamicina 240 mg intramuscular y 2 g de azitromicina, la cual ha logrado curar el 100% de los casos de gonorrea urogenital no complicada en estudios realizados. No obstante, en los estudios mencionados anteriormente no se comprobó la capacidad de las terapias mencionadas en el tratamiento de infecciones gonocócicas faríngeas o rectales. (CDC, 2015, p. 63)

Por su parte, la espectomicina también ha sido estudiada como un posible sustituto de las cefalosporinas, ya que se ha encontrado que este fármaco ha sido capaz de curar el 98,2% de las infecciones urogenitales y anorectales no complicadas en los ensayos clínicos realizados. Sin embargo, este medicamento presenta una serie de inconvenientes que hacen que no sea tan utilizado, entre los que se encuentran su alto precio en el mercado, su poca eficacia en el tratamiento de infecciones faríngeas gonocócicas y que no se encuentra presente en algunos países como Estados Unidos (CDC, 2015, p. 63).

Por otra parte, a pesar de que se ha comprobado que la monoterapia con las cefalosporinas y con la azitromicina es lo suficientemente eficaz como tratamiento de las infecciones gonocócicas no complicadas, este tipo de abordaje no se recomienda ya que puede llevar a que se dé la aparición de resistencia bacteriana frente a estos medicamentos en las cepas de *N. gonorrhoeae*, lo que puede llevar a que estos fármacos pierdan su eficacia y se tengan que buscar

otras alternativas farmacológicas para tratar estas infecciones, lo cual sería complicado debido a la amplia gama de antibióticos a los cuales la *N. gonorrhoeae* es resistente (CDC, 2015, p. 63).

Respecto al manejo que se debe dar a las parejas sexuales de los pacientes infectados, a las parejas con las cuales haya tenido contacto sexual en los últimos sesenta días antes de que aparecieran los síntomas de la gonorrea se les deben realizar pruebas de laboratorio y darles un tratamiento dual de ceftriaxona y azitromicina para curar una posible infección gonocócica. Además, para evitar la propagación de la gonorrea se debe indicar a las personas infectadas que se deben abstener de tener relaciones sexuales sin protección en los siete días siguientes a la resolución de los síntomas (CDC, 2015, p. 64).

En cuanto al tratamiento de las conjuntivitis gonocócicas, hasta el momento solo se ha realizado un estudio con el fin de determinar cuál es el mejor tratamiento para esta patología, realizado en el año 1989. En este ensayo clínico se demostró que la ceftriaxona en dosis únicas de un gramo lo suficientemente eficaz para tratar la conjuntivitis gonocócica. No obstante, debido a la experiencia que se ha tenido con la capacidad de la *N. gonorrhoeae* para generar resistencia a los antimicrobianos, se prefiere emplear una terapia dual de la ceftriaxona con azitromicina en dosis únicas de un gramo para evitar la pérdida de eficacia de la ceftriaxona y aumentar las probabilidades de éxito de la farmacoterapia (CDC, 2015, p. 65).

Por su parte, las infecciones gonocócicas diseminadas generalmente requieren de farmacoterapia más agresiva para su resolución, como es el caso de las artritis y dermatitis gonocócicas, donde se recomienda el uso de ceftriaxona en dosis de un gramo ya sea por vía intramuscular o intravenosa cada veinticuatro horas, en combinación con una dosis única de un gramo de azitromicina. La ceftriaxona se puede sustituir por otras cefalosporinas de tercera generación, cuya vía de administración sea parenteral, entre las que se encuentran la cefotaxima y la ceftixozima en dosis de un gramo cada ocho horas; ambos tratamientos se deben administrar por un plazo mínimo de siete días para asegurar su efectividad en el tratamiento de esta patología (CDC, 2015, p. 66).

Respecto a otras formas de infecciones gonocócicas diseminadas, como la endocarditis y la meningitis, no existen estudios recientes con información sobre qué medicamentos son los más efectivos, ni por cuánto tiempo es recomendable mantener el tratamiento con antimicrobianos para asegurar una buena resolución de estas patologías. Por lo explicado anteriormente, para tomar estas decisiones se deben realizar pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y tomar en cuenta el curso de las patologías, aunque existe una recomendación de farmacoterapia que incluye el uso de ceftriaxona en dosis de 1 a 2 g cada 12 a 24 horas en combinación con una dosis única de un gramo de azitromicina durante 10 a 14 días en casos de meningitis y por un mes en endocarditis gonocócicas (CDC, 2015, p. 66).

Los casos de infecciones gonocócicas en neonatos son también se deben tener en consideración, ya que la oftalmia neonatal puede causar graves consecuencias, como ceguera. Para prevenir esta patología a los recién nacidos se les aplica un antimicrobiano en los ojos como agente profiláctico, este procedimiento está avalado y es obligatorio en muchos países, ya que ha demostrado ser efectivo y tiene un amplio historial de seguridad, además de no tener costos elevados y ser fácil de llevar a cabo. Sin embargo esta práctica solo es efectiva frente a las infecciones gonocócicas, ya que no previene la oftalmia y la colonización por clamidia (CDC, 2015, p. 67).

El agente preventivo más recomendado es la eritromicina al 0,5%, que se debe instilar en cada ojo del neonato lo más pronto posible después del parto, ya sea que este se lleve a cabo de manera natural o por cesárea. Generalmente se utilizan presentaciones de eritromicina oftálmica de uso único, ya sea en tubos o en ampollas; otros antimicrobianos como la tetraciclina, el nitrato de plata, la bacitracina y la povidona yodada ya no son efectivos o no tienen estudios lo suficientemente grandes como para ser utilizados en los neonatos, mientras que otros antibióticos como la gentamicina oftálmica se han asociado a reacciones severas en los ojos de los neonatos, por lo que su uso como profiláctico no está recomendado (CDC, 2015, p. 67).

Como tratamiento profiláctico alternativo en caso de que no se disponga de eritromicina al 0,5%, se puede utilizar ceftriaxona de manera intravenosa o intramuscular en una dosis única de 25 a 50 mg por kilogramo, sin exceder los 125 mg. Esta alternativa solo se debe utilizar en

casos especiales, en los que el neonato tenga un alto riesgo de padecer de oftalmia gonocócica neonatal, como los que nacieron de una madre que tuviera una infección gonocócica o de aquellas que durante todo el proceso de gestación no se sometieron a ningún control médico que pudiera descartar la presencia de gonorrea (CDC, 2015, p. 67).

Por otra parte, las infecciones gonocócicas diseminadas en neonatos son raras y potencialmente mortales, por lo que requieren de tratamientos más agresivos para su resolución, que consisten en el uso de ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa en dosis diarias de 25 a 50 mg por kilogramo durante 7 días; sin embargo, si se encuentra la presencia de meningitis gonocócica el tratamiento se debe administrar por 10 a 14 días. Un tratamiento alternativo al mencionado anteriormente que ha demostrado ser efectivo consiste en el uso de la cefotaxima en dosis de 25 mg por kilogramo por vía intravenosa o intramuscular cada 12 horas, que al igual que la ceftriaxona se debe administrar por 7 días y en caso de meningitis por 10 a 14 días (CDC, 2015, p. 67).

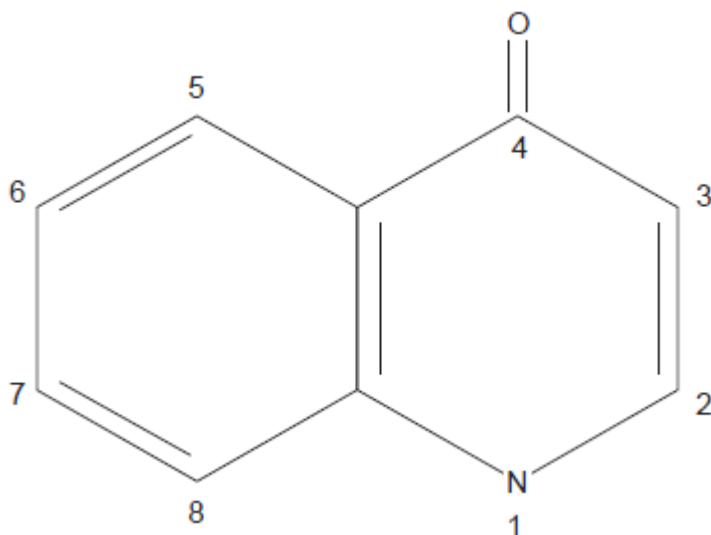
Por último, el tratamiento de las infecciones gonocócicas en infantes va a sufrir variantes en dependencia del peso de los niños contagiados. En cuanto a los niños con un peso menor a 45 Kg y que tienen alguna variante no complicada de la gonorrea, el tratamiento recomendado es la ceftriaxona en dosis únicas de 25 a 50 mg por cada kilogramo, sin exceder los 125 mg por dosis; sin embargo, en casos de bacteriemia y artritis se debe usar la ceftriaxona en dosis de 50 mg por kilogramo por día, durante 7 días. Por su parte, en niños con un peso mayor a 45 Kg se puede utilizar el mismo tratamiento recomendado para los pacientes adultos y en casos de bacteriemia y artritis se debe utilizar ceftriaxona en dosis de un gramo diario por 7 días (CDC, 2015, p. 68).

### **Las quinolonas**

Las quinolonas son un grupo de fármacos antimicrobianos descubiertos por error durante el proceso de síntesis de la cloroquina, donde se obtuvo la primer quinolona, conocida como ácido nalidíxico. A partir del descubrimiento del ácido nalidíxico, se realizaron diversas modificaciones en la estructura química básica llamada 4-quinolona, lo que ha dado como

resultado la aparición de un gran número de antimicrobianos con una mayor capacidad bactericida. El principal cambio que se le realizó al núcleo de las quinolonas fue la adición de moléculas de fluoruro, a los fármacos a los que se les realizó este cambio se les conoce como fluoroquinolonas (Alós, 2009, p.290).

**Figura 30. Estructura química del núcleo 4-quinolona**



Nota: Alós, 2009, p.291.

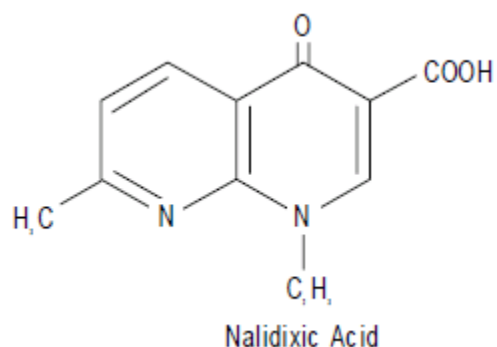
Las fluoroquinolonas, debido a la presencia del flúor en su estructura, presentan una buena actividad frente a bacterias grampositivas como los estafilococos, mientras que su anillo piperacínico les confiere una buena actividad frente a especies de microorganismos gram negativos aeróbicos como la pseudomona aeruginosa. Por lo explicado anteriormente, desde su creación las fluoroquinolonas han sido de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades infectocontagiosas, tanto intrahospitalarias como las que se dan en la comunidad, de manera que se han utilizado en infecciones urinarias, enfermedades de transmisión sexual, infecciones respiratorias, osteomielitis y varias infecciones sistémicas graves (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 58 y Alós, 2009, p.290).

## Historia de las quinolonas

Respecto a la historia de las quinolonas, la primera molécula de esta familia de fármacos antimicrobianos se sintetizó en el año 1962 por George Lesher cuando trataba de realizar la síntesis de la cloroquina y obtuvo como subproducto un compuesto llamado naftiridina, a partir del cual se obtuvo el ácido nalidíxico, que es considerado la primera quinolona en ser sintetizada. Posteriormente, investigadores como McChesney y Lishman realizaron pruebas *in vitro* y ensayos clínicos con el ácido nalidíxico en los cuales se comprobó actividad antimicrobiana y su eficacia en el tratamiento de infecciones del tracto urinario causadas por una gran variedad de microorganismos gram negativos (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 31).

Seguidamente, después de los estudios realizados en 1967 se aprobó el uso del ácido nalidíxico como medicamento, teniendo como indicación principal el tratamiento de infecciones del tracto urinario, sin embargo, con el pasar del tiempo su uso se fue disminuyendo debido al aumento de su MIC. Por este motivo se empezaron a generar variaciones en la molécula del ácido nalidíxico con el fin de generar derivados con mayor potencia antimicrobiana, en este punto se sintetizó la primera generación de moléculas de la familia de las quinolonas que se empezaron a lanzar en 1970. Entre los fármacos de la primera generación de quinolonas se encontraban ácido pipemídico, cinoxacina y ácido oxolínico (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 31).

**Figura 31. Estructura química del ácido nalidíxico**



Nota: Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 59.

Los fármacos de la primera generación de quinolonas no tuvieron tanto éxito, ya que apenas mostraron una potencia antimicrobiana promedio frente a bacterias gram negativas y la mayoría no fueron considerados lo suficientemente efectivos para el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas. Por lo explicado, se siguieron realizando modificaciones estructurales a las moléculas con el fin de aumentar su efecto antimicrobiano; sin embargo, no fue hasta que se añadió una molécula de flúor a la estructura que se obtuvieron mejoras realmente significativas en la actividad y espectro antimicrobiano de las quinolonas. A estas quinolonas fluoradas se les denominó fluoroquinolonas y a partir de estas se dio la aparición de la segunda generación de quinolonas (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 31).

La primera quinolona fluorada se desarrolló en el año 1976 y fue denominada flumequina, fue desarrollada mediante la adición de un grupo fluoruro en la posición 6 de la molécula base, modificación que mejoró en gran medida la actividad de las quinolonas frente a las bacterias gram positivas, lo que llevó a que pudiesen ser empleadas como tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias, inclusive cepas que habían empezado a mostrar resistencia frente al ácido nalidíxico y se empezó a utilizar en el tratamiento de la gonorrea no complicada con un régimen farmacológico de dos o tres dosis, por lo que el desarrollo de este medicamento representó un gran avance en la terapéutica antimicrobiana de la época (Emmerson y Jones, 2003, p.14).

Seguidamente, en el año 1978 se desarrolló un nuevo derivado de las quinolonas, que además de estar fluorada en la posición 6 se le añadió una cadena lateral de piperazinilo en la posición 7, a este nuevo fármaco se le llamo norfloxacin. Con estas modificaciones, se logró que la norfloxacin tuviera una vida media más extensa, un menor grado de unión a proteínas y una mayor actividad antimicrobiana frente a microorganismos gram negativos, por lo que después de realizar los ensayos clínicos pertinentes para corroborar su eficacia y seguridad en seres humanos se aprobó su uso en infecciones genitourinarias (Emmerson y Jones, 2003, p.14).

Luego, se siguieron realizando modificaciones estructurales en la búsqueda de mejoras en las moléculas de las quinolonas, dando como resultado el desarrollo de la fleroxacin en el año 1986, que se caracterizó por la adición de 3 grupos fluoruro a su estructura. Este medicamento se

diferenció de las otras quinolonas existentes en el mercado por su excelente biodisponibilidad, altas concentraciones plasmáticas y en otros fluidos corporales y tisulares. Además, superaba notablemente la vida media de los otros fármacos incluidos en esta familia (10 a 12 horas), lo que permitía que solo se tuviese que administrar una dosis por día. A la fleroxacina se le atribuyeron indicaciones para el tratamiento de las infecciones urinarias, gonorrea (Emmerson y Jones, 2003, p.15).

No obstante, a pesar de que la fleroxacina en su momento presentó un gran número de ventajas terapéuticas frente a otros antimicrobianos de la época, en 1990 se determinó que este medicamento también provocaba una gran variedad de efectos adversos graves para la salud de los pacientes. Entre estos se destacaron su marcada fototoxicidad y su toxicidad en el sistema nervioso central. Por lo explicado anteriormente la fleroxacina fue retirada del mercado en el año 1992 (Rubinstein, 2001, p.4).

Los casos de quinolonas retiradas del mercado por efectos nocivos para la salud, no se limitaron a la fleroxacina, ya que a lo largo de la historia se dieron varios de estos casos, tal y como menciona Petri (2012):

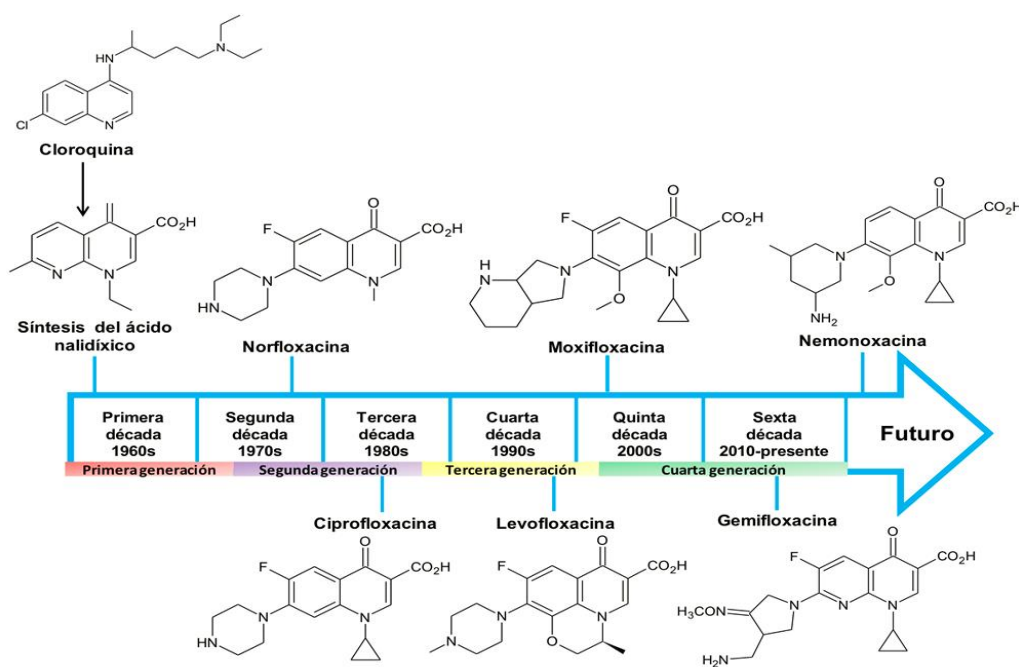
(...) una serie de reacciones adversas raras y potencialmente mortales provocaron que se retiraran del mercado estadounidense la lomefloxacin, esparfloxacin (efectos fototóxicos, prolongación de QTc), gatifloxacin (hipoglucemia), temafloxacin (anemia hemolítica inmunitaria), trovafloxacin (efectos hepatotóxicos), grepafloxacin (efectos cardiotóxicos) y clinafloxacin (efectos fototóxicos). En todos estos casos, las reacciones adversas se identificaron por medio de encuestas después de la comercialización. (p.1470)

A continuación, entre los años 1979 y 1982 se siguieron desarrollando otras fluoroquinolonas que tuvieron un mejor perfil de eficacia y seguridad, entre las que se encontraba la ciprofloxacina, que es uno de los fármacos más utilizados de esta familia farmacológica en la actualidad. Los medicamentos generados a partir de los años 80 se administran en su gran mayoría por vía oral, con algunas excepciones que se administran por vía parenteral. Las

concentraciones en plasma obtenidas por esta generación de medicamentos eran menores que las que se alcanzaban con sus antecesores; no obstante, se acumulan en concentraciones mayores en los tejidos y las células de los mamíferos (Emmerson y Jones, 2003, p.15).

Posteriormente, durante la década de los noventa e inicios del siglo XXI se siguieron desarrollando nuevas fluoroquinolonas como la levofloxacina, la gatifloxacina, la moxifloxacina, la gemifloxacina y la grepafloxacina, en las cuales se trató de mejorar su efectividad frente los cocos gram positivos, como el neumococo y las bacterias anaerobias, sin disminuir su eficacia frente a las bacterias gram negativas. A los medicamentos mencionados anteriormente, se les llamó quinolonas de tercera y cuarta generación y se caracterizan por poseer una mayor efectividad en el tratamiento de infecciones respiratorias causadas por cocos gram positivos, además de las patologías infecciosas provocadas por microorganismos intracelares, además de mantener una buena actividad frente a microorganismos gram negativos y anaerobios (Emmerson y Jones, 2003, p.15).

**Figura 32. Resumen del desarrollo de las quinolonas a lo largo de la historia**



Nota: Chávez, Ramírez, Silva y Cervantes, 2015, p.5.

## Historia del uso de las quinolonas en las infecciones gonocócicas

Respecto al uso de las quinolonas en el tratamiento de la gonorrea, este empezó a finales de la década de los 80, ya que en ese momento ya existía una gran cantidad de cepas de *N. gonorrhoeae* que generaron resistencia a la mayoría de antimicrobianos que se utilizaban para combatirlas, entre los que se encontraban la penicilina, las tetraciclinas, la estreptomicina y la espectinomicina. Por ello en ese momento se empezaron a usar como primera elección en casos de gonorrea no complicada las quinolonas pertenecientes a la segunda generación, como la ciprofloxacina, la norfloxacina y la ofloxacina, ya que demostraron tener una buena absorción oral y distribución tisular, además de alcanzar altas concentraciones en el líquido intersticial, una buena penetración en macrófagos y un buen perfil de seguridad para los pacientes (Shigemura y Fujisawa, 2015, p.276).

De los medicamentos mencionados anteriormente, la ciprofloxacina fue considerada como el agente antimicrobiano ideal para el tratamiento de la gonorrea no complicada, debido a que en ensayos clínicos realizados a finales de la década de los 80, se demostró que con una dosis única de 250 mg de ciprofloxacina se podía llegar a tratar de una manera rápida y eficaz tanto las infecciones causadas por *la C. trachomatis* como por los gonococos. No obstante, en el año 1993 se hicieron directrices para aumentar la dosis utilizada de ciprofloxacina a 500 mg, ya que en ese entonces se empezaron a observar los primeros casos de cepas resistentes a la ciprofloxacina y por ende los primeros fracasos terapéuticos con dosis únicas de 250 mg (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 32).

A partir de ese momento, el uso de la ciprofloxacina fue en constante crecimiento hasta llegar al punto de usar este medicamento erróneamente o para tratamiento empírico de infecciones, lo que llevó a un gran aumento de las cepas resistentes a las quinolonas en el este de Asia, extendiéndose al continente americano en el periodo comprendido entre los años 90 y el principio del siglo XXI. Seguidamente, las cepas de gonococos altamente resistentes a las quinolonas de segunda generación se extendieron a todo el mundo (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 32).

El problema llegó hasta el punto en que se realizaron estudios de susceptibilidad a la ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas a muestras de cepas de *N. gonorrhoeae* alrededor de mundo, encontrándose que estas no eran susceptibles a la ciprofloxacina en dosis únicas de 500 mg ya que se presentaron MIC de 0,125 mg/L, no obstante esta resistencia puede variar entre las cepas de gonococos por distintos factores, por lo que entes internacionales establecieron MIC que sirven de punto de referencia para determinar las cepas resistentes a la ciprofloxacina, siendo de más 0,06 mg/L para el EUCAST y más de 0,25 mg/L para el CLSI (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 32).

Posteriormente, en estudios de susceptibilidad de las cepas de *N. gonorrhoeae* realizados a otras fluoquinolonas hasta la década del 2010, se encontraron MIC elevadas en muchas de ellas entre las que se encontraban la grepafloxacina y la lomefloxacina que en dosis únicas de 400 mg presentaron MIC de más de 0,125 mg/L, mientras que la ofloxacina, la enoxacina y la fleroxacina en dosis únicas de 400 y la norfloxacina de 80 mg presentaron MIC de más de 0,5 mg/L, mostrando así una gran pérdida de la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de infecciones gonocócicas (Stefanakis *et al.*, 2018, p. 32).

Esto llevó a que por el número creciente de casos de falla terapéutica por parte del tratamiento con quinolonas en las infecciones gonocócicas, estas en el 2007 se dejaron de considerar como la primera elección en el tratamiento de esta patología, dando paso a que se empezaran a utilizar las cefalosporinas de tercera generación como tratamiento de primera elección para la gonorrea y dejando a las quinolonas relegadas a ser utilizadas solo cuando exista alergia por parte del paciente a las cefalosporinas y se demuestre que las cepas de *N. gonorrhoeae* son susceptibles a estos medicamentos (Torreblanca, 2015, p.36).

A pesar de lo expuesto anteriormente, en los últimos años se ha estado trabajando en el desarrollo de nuevas fluoroquinolonas que no se ven tan afectadas por los mecanismos de resistencia generados por la *N. gonorrhoeae*. Algunas de estas son la avarofloxacina (JNJ-Q2), la sitafloxacina, WQ-3810 y la delafloxacina. Estas han demostrado, en ensayos clínicos realizados, tener una buena actividad frente a los gonococos, inclusive frente a cepas de este microorganismo en las cuales se demostró la existencia de resistencia a la ciprofloxacina. Por lo explicado

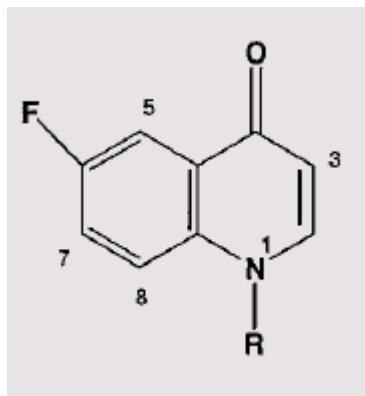
anteriormente se tiene una alta expectativa en estos medicamentos para ser el tratamiento de la gonorrea en el futuro (Unemo y Shafer, 2014, p.359).

### Estructura química y desarrollo de las quinolonas

Respecto a la estructura química básica de las quinolonas, consta de dos anillos que contienen como sustituyente un nitrógeno en la posición 1, un grupo carboxilo en la posición número 3 y un grupo carbonilo en la 4. A esta estructura química base se le han realizado numerosas variaciones con el fin de realizar mejoras en la potencia y espectro antimicrobiano de las quinolonas mediante modificaciones en factores farmacocinéticos cruciales para el correcto funcionamiento de estos medicamentos, como la distribución del fármaco en los tejidos y la unión a sus receptores farmacológicos (Alós, 2009, p.290).

La primera modificación realizada a la estructura base de las quinolonas fue la adición de un átomo de flúor en la posición 6 de los anillos, dando paso así a las primeras fluoroquinolonas que salieron al mercado, esta modificación llevó a un incremento de por lo menos 10 veces en la potencia de los medicamentos. Este aumento en la potencia se atribuye al incremento en la estabilidad de la unión de las quinolonas a su receptor farmacológico, ya que favorece a la distribución de cargas dentro de la molécula del fármaco (Alós, 2009, p.290).

### Figura 33. Núcleo de las fluoroquinolonas



Nota: Rubinstein, 2001, p. 5.

A esta estructura básica de las fluoroquinolonas se le siguieron realizando cambios para mejorar aspectos de su farmacodinámica y farmacocinética, tal fue el caso de la adición de un grupo piperazina en el C-7 que dio origen a fármacos como la norfloxacin y que tuvo como efecto que aumentara en gran medida la actividad antimicrobia de estos medicamentos frente a microorganismos gram negativos. Se cree que este efecto se debe a que el anillo de piperazina presenta un efecto inhibitor de las bombas de flujo que se encargan de expulsar los antimicrobianos fuera de las bacterias, provocando así un aumento en la concentración del fármaco que ingresa a la bacteria y por ende en la potencia de este (Anderson y MacGowan, 2003, p.2).

Por el éxito que tuvo la modificación expuesta anteriormente, la gran mayoría de fluoroquinolonas desarrolladas posteriormente tienen un anillo de seis miembros en el C-7 de sus moléculas. Otra innovación que se realizó en las moléculas de las quinolonas fue la sustitución del anillo de piperazina por un grupo pirrolidina en el C-7, lo que llevó a la mejora de la actividad antimicrobiana frente a las bacterias gram positivas. Un ejemplo de las fluoroquinolonas a las que se le realizó este cambio fue la clinafloxacin (Anderson y MacGowan, 2003, p.2).

La incorporación de sustituyentes en el C-7 también se ha relacionado con aspectos de suma importancia en los fármacos, como la biodisponibilidad, el espectro antimicrobiano y los efectos secundarios, por lo que se hicieron pruebas usando una gran variedad de grupos químicos en este carbono, no obstante solo con los grupos mencionados anteriormente se dieron resultados beneficiosos en los fármacos, por lo que el resto de moléculas en la cuales se utilizaron sustituyentes diferentes fueron descartadas (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

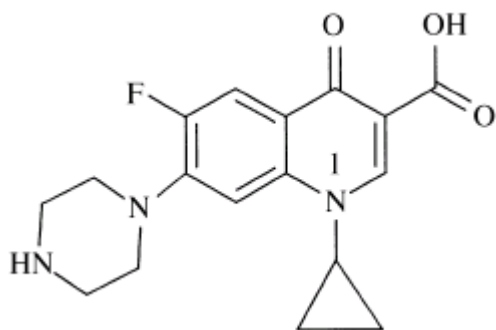
Un ejemplo de lo mencionado anteriormente es la incorporación de anillos con cinco miembros como es el caso de la pirrolidina en el C-7, que se asoció con notable aumento en la actividad antimicrobiana de las moléculas a las que se incorporó frente a las bacterias gram positivas, sin embargo, la adición de este grupo también trajo desventajas importantes en la farmacodinamia de los fármacos, ya que se observó una fuerte disminución en la disolución y biodisponibilidad de los estos, dando como resultado una pérdida en la actividad *in vivo* de las moléculas. No obstante, se descubrió que si se le añadían grupos metilo al anillo de pirrolidina

mejoran las algunas de estas propiedades, como se dio en el caso de la gemifloxacina (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

Otra modificación que se realizó a la molécula base de las fluoroquinolonas en el C-7 fue la adición de un grupo azabicyclo, lo cual dio paso a moléculas muy utilizadas hoy en día como la moxifloxacina, que se caracterizan por poseer una gran actividad antimicrobiana frente a bacterias gram positivas, además de otras ventajas farmacocinéticas entre las que se encuentran una mayor liposolubilidad, lo que favorece su absorción y biodisponibilidad, además de conferirle una vida media más larga (de más de 10 horas) en comparación con otras fluoroquinolonas (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

Luego, a la variante de las moléculas de las fluoroquinolonas con el anillo de piperazina en el C-7, se le añadió un grupo ciclopropil en el N-1, dando como resultado otra variante de este tipo de fármacos representada por la ciprofloxacina, que es uno de los más utilizados en la actualidad. Esta modificación llevó a un gran incremento en la potencia de estos medicamentos y fue tan efectiva que muchos de los fármacos desarrollados posteriormente como la grepafloxacina, la moxifloxacina, la gatifloxacina y la garenoxacina, también la tienen presente en su estructura molecular (Anderson y MacGowan, 2003, p.2).

Una variante a esta modificación fue la adición de un grupo 2,4-difluorofenil en la posición N-1 observada en la molécula de la trovafloxacina, que llevó a un aumento en potencia antimicrobiana frente a microorganismos anaerobios. No obstante, esta modificación no tuvo tanto éxito como la adición del grupo ciclopropil en N-1, ya que los medicamentos con esta variación tienen un mejor perfil de seguridad que la trovafloxacina cuyo uso se asoció con efectos hepatóxicos, por lo que se tuvo que retirar del mercado (Anderson y MacGowan, 2003, p.2).

**Figura 34. Estructura molecular de la ciprofloxacina**

Nota: Anderson y MacGowan, 2003, p.2.

Las siguientes modificaciones que se le realizaron a las moléculas de las fluoroquinolonas tuvieron como objetivo aumentar la potencia de estos fármacos frente a microorganismos gram positivos. Uno de las modificaciones realizadas con este fin fue la incorporación de un grupo  $\text{NH}_2$  en el C-5 a la molécula de la ciprofloxacina, dando como resultado un fármaco conocido como sparfloxacina, cuya actividad frente a los microorganismos gram positivos fue superior a las demás fluoroquinolonas desarrolladas hasta fecha. De igual manera en la molécula de otra fluoroquinolona llamada grepafloxacina se realizó una sustitución en el C-5 con un grupo metilo lo que mejoró tanto la actividad frente a bacterias Gram positivas como su absorción *in vivo* (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

De igual manera, se han realizado modificaciones en el C-8 de la molécula base de las fluoroquinolonas, que han traído ventajas en los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de los fármacos que poseen esta modificación, entre las cuales se encuentran una mejor absorción oral, una mayor potencia frente a microorganismos gram positivo. Además, se demostró que la alquilación de los sustituyentes colocados en el C-8 adicional al aumento en la actividad de los fármacos frente a bacterias gram positivos, provocaba una gran mejora el tiempo de vida media de los fármacos, la penetración en tejido y la liposolubilidad de estos. Algunas de las fluoroquinolonas a los que se les realizó esta modificación son la grepafloxacina, la levofloxacina y la esparfloxacina (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

Por otro lado, se encontró que el empleo de sustituyentes en la posición 8 de los anillos de las fluoroquinolonas estaba relacionado con la aparición de efectos adversos como la

fototoxicidad. Este efecto secundario se daba con mayor frecuencia y gravedad cuando los sustituyentes del C-8 eran halógenos como el flúor y el cloro, viéndose afectadas moléculas como la lomefloxacin, la clinafloxacin, y la esparfloxacin y en menor medida cuando era un grupo metoxi como en la moxifloxacin o la gatifloxacin (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

Así mismo, se han realizado modificaciones en la posición 5 de los anillos de las fluoroquinolonas, dando como resultado a la esperfloxacin y la grepafloxacin que poseen un grupo  $\text{NH}_2$  y  $\text{CH}_3$  en esta posición respectivamente. No obstante, esta modificación se ha relacionado con efectos adversos graves como la prolongación del intervalo QT que puede llevar a la aparición de arritmias cardiacas, siendo la más frecuente la taquicardia ventricular, lo que llevó a que estos medicamentos se retiraran del mercado y que este tipo de modificaciones no se volvieran a utilizar en moléculas posteriores (Anderson y MacGowan, 2003, p.3).

### **Clasificación de las quinolonas**

Respecto a la forma en la que se realiza la clasificación de las quinolonas existentes, aunque no sea el método más utilizado, se puede realizar por su estructura química, de forma que primeramente se dividen en dos grandes grupos conocidos como las 4-quinolonas de las cuales una de los fármacos más representativos es el ácido nalidíxico, además de otros como ácido oxonílico, ácido pipemídico, ácido piromídico, cinoxacina y acroxacina y las 6-fluoroquinolonas que difieren de los fármacos mencionados anteriormente en que estas tienen un átomo de flúor como sustituyente en el C-6 del anillo base de las quinolonas (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 58).

De igual manera el grupo de las 6-fluoroquinolonas se subdivide en otros tres grupos de fármacos, de los cuales el primero corresponde a compuestos monofluorados como la flumequina, en el segundo grupo, que también se conoce como 6-fluoropiperacínico, se encuentran las fluoroquinolonas a las cuales se les ha añadido un anillo piperacínico a su estructura, como la norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacina, ofloxacina y la hemefloxacina. Por último, el tercer grupo está conformado por compuestos prefluorinados como la fluoroxacina, que

se caracterizan por tener una larga vida media en comparación a los fármacos de otros grupos (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 58).

**Tabla 2. Ejemplo de clasificación de las quinolonas según su estructura química**

1 - 4 Quinolonas Ác nalidíxico Ác oxonílico Ác pipemídico Cinoxacín Acrosoxacín
2 - Fluoroquinolonas 1er. grupo Flumequine 2do. grupo Norfloxacín Ciprofloxacín Enoxacín Ofloxacín Lomefloxacín 3er. grupo Floroxacín

Nota: Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 58.

Otra forma de clasificar a las quinolonas es según su espectro antimicrobiano, de manera que al igual que las cefalosporinas se dividen en generaciones. De manera que las fluoroquinolonas de primera generación entre las que se incluyen el ácido nalidíxico, el ácido pipemídico y otras cuyo uso está sumamente limitado en la actualidad. Las quinolonas de primera generación de quinolonas se caracterizan por su actividad frente a enterobacterias y otras bacterias gram negativas y su poca actividad con gram positivos y anaerobios. De igual manera, el uso de las quinolonas de primera generación está limitado a infecciones urinarias por su pobre distribución sistémica (Alós, 2009, p.291).

Por su parte, la segunda generación (cuyo principal exponente es la norfloxacin) se vio marcada por la adición de un grupo fluoruro en su C-6, dando paso a las primeras fluoroquinolonas. En cuanto a la actividad y distribución de las fluoroquinolonas de segunda generación, Alós (2009) indica que estas:

Presentan una mucho mayor actividad frente a gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, son activas frente a algunos patógenos atípicos, pero tienen moderada actividad frente a gram positivos y prácticamente nula frente a anaerobios. Las concentraciones en suero y muchos tejidos son bajas, por lo que no se suelen usar en infecciones sistémicas. (p.291)

De igual manera, las quinolonas de tercera generación como la ciprofloxacina, la levofloxacina y la ofloxacina se caracterizan por mantener la buena actividad frente a bacterias gram negativas, incluyen la *Pseudomonas aeruginosa* de las quinolonas de segunda generación; sin embargo, estas presentan una actividad mejorada frente a bacterias gram positivas y microorganismos atípicos. Así mismo, en esta generación de fluoroquinolonas también se realizó una mejora importante en su farmacocinética en comparación a las de segunda generación, lo que permite su uso en infecciones sistémicas (Alós, 2009, p.291).

Finalmente, la cuarta generación es la última que se ha desarrollado hasta el momento en la que se encuentran la moxifloxacina y la gatifloxacina, presenta ventajas frente a las de la tercera generación, como un aumento en la actividad frente a microorganismos gram positivos, además de poseer una excelente potencia frente a la gran mayoría de bacterias anaerobias. Sin embargo, esta generación de medicamentos también presenta desventajas en comparación con sus antecesores, ya que cuentan con una menor actividad frente a la *Pseudomonas aeruginosa* (Alós, 2009, p.291).

### **Espectro de actividad *in vitro* de las quinolonas**

En cuanto al espectro antimicrobiano de las quinolonas, este ha variado a lo largo de los años a partir de su creación, ya que se han realizado numerosas modificaciones a la estructura básica de este tipo de medicamentos con el fin de mejorar su espectro, para que tuvieran un mayor efecto sobre bacterias gram negativas, gram positivas y bacterias anaerobias. Esto se debe a que la primera quinolona, que fue el ácido nalidíxico, apenas presentaba una limitada actividad

frente algunas bacterias gram negativas caracterizadas por causar infecciones del tracto urinario (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 61).

En continuación con lo mencionado anteriormente, gracias a las modificaciones realizadas hasta la fecha, las quinolonas son eficaces frente a enterobacterias y bacilos gram negativos, así como para infecciones causadas por la *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *moraxella* y varias especies de pseudomonas, entre las que se encuentra la *Pseudomona aeruginosa*, que es una bacteria oportunista que se ha convertido en uno de los principales agentes causales de infecciones en el sistema respiratorio en el ambiente intrahospitalario (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 61).

De igual manera, se ha demostrado que varias de las fluoroquinolonas pertenecientes a la segunda generación como la norfloxacin son efectivas en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram positivas, entre las que se encuentran las causadas por varias especies de *Staphylococcus* incluyendo el *Staphylococcus aerus* y algunas especies de *Streptococcus* y *enterococcus*. Así mismo, en estudios realizados se encontró que la actividad de la levofloxacin frente a algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (aunque la mayoría de las cepas presentan resistencia frente a todas las quinolonas), *N. gonorrhoeae* y *Haemophilus influenzae*, en comparación a la ofloxacin (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 61).

En adición a lo mencionado anteriormente, Alós (2009) menciona que:

Las de tercera generación, como ciprofloxacino y ofloxacino, tienen una actividad regular frente a grampositivos. No se recomiendan en monoterapia para las infecciones causadas por estos gérmenes, por la posibilidad de un rápido surgimiento de resistencia. Levofloxacino y, sobre todo, moxifloxacino tienen claramente aumentada su actividad frente a grampositivos (estafilococos, estreptococos y otros). (...). Frente a neumococo la más activa es moxifloxacino. Moxifloxacino es además activo frente a anaerobios, mientras que otras quinolonas tienen una limitada actividad. (p.61)

Por su parte, algunas fluoroquinolonas como la levofloxacin y la moxifloxacin presentan actividad frente a *Stenotrophomonas maltophilia*, que es un microorganismo atípico causante de infecciones en humanos. No obstante, frente a bacterias del género *Acinetobacter* tienen una actividad sumamente pobre, ya que estas han generado resistencia a este tipo de medicamentos de una manera rápida, por lo que la quinolonas solo son activas apenas frente al 50% de las cepas de estas bacterias. Así mismo, la mayoría de las quinolonas son inútiles en el tratamiento de infecciones causadas por muchas cepas de *Burkholderia cepacia* (Alós, 2009, p.292).

Respecto a la actividad frente a enterococos, esta se puede catalogar como regular, aunque su mayor eficacia se presenta frente a cepas de *Enterococcus faecalis* y en menor medida frente al *Enterococcus faecium*. Por otra parte, frente a bacterias como la *Lysteria monocytogenes* la ciprofloxacina es muy poco efectiva, sin embargo, otras fluoroquinolonas como la levofloxacin y la moxifloxacin sí presentan una buena eficacia frente a este microorganismo, además estos dos fármacos presentan una buena actividad contra las micobacterias, incluyendo la *Mycobacterium tuberculosis*, aunque se sabe que la más efectiva en el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo es la moxifloxacin (Alós, 2009, p.292).

Continuando con lo expuesto anteriormente, Alós (2009) menciona que “las fluoroquinolonas no son activas frente a *Treponema pallidum*, pero sí frente a *Legionella pneumophila* (similar actividad de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino), *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasmapneumoniae* (moxifloxacino algo más activo que ciprofloxacino y levofloxacino)” (pp.292-293).

### **Mecanismo de acción de las quinolonas**

Respecto al mecanismo de acción con el cual las quinolonas actúan frente a los diferentes microorganismos, este consta de varios procesos, de los cuales el primero que se debe llevar a cabo en la introducción del fármaco en el citoplasma de las bacterias, luego se tiene que dar una inhibición de las enzimas ADN girasa y la topoisomerasa IV, lo que a su vez va a llevar a que se dé una interrupción en procesos clave de de la replicación y reparación del ADN bacteriano que

va llevar a que se den efectos dañinos sobre la estructura celular y la bioquímica de las bacterias produciendo un efecto bactericida en estas (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998, pp. 59-60).

En cuanto al proceso de introducción de las quinolonas al citoplasma bacteriano, se tiene que este tiene una gran importancia en el funcionamiento de los antimicrobianos ya que si no se lleva a cabo de una manera correcta y en concentraciones adecuadas, estos fármacos no van a ejercer su efecto bacteriostático en los microorganismos infecciosos. Existen dos formas principales mediante las cuales las quinolonas se pueden trasladar hasta el citoplasma microbiano, las cuales son la difusión pasiva y el transporte activo, no obstante, algunas bacterias pueden generar como forma de resistencia antimicrobiana bombas que se encargan de transportar estos fármacos hacia exterior de las bacterias, haciendo que estos no puedan realizar su mecanismo de acción llevando a una falla terapéutica (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 62).

Por su parte, el proceso de la inhibición de las enzimas ADN girasa y la topoisomerasa IV tiene como fin la muerte de las bacterias, debido a que como se explicó anteriormente participan en procesos de suma importancia para la supervivencia de estas, de manera que la ADN girasa durante los procesos de replicación del ADN avanza hacia delante en la horquilla de replicación y actúa impidiendo la formación de superenrollamientos positivos en las hebras de este, mientras que la topoisomerasa IV lleva a cabo una función distinta, que consiste en la formación de superenrollamientos positivos en las hebras de ADN, de manera que avanza hacia atrás en la horquilla de replicación, adicionalmente esta enzima se encarga de la segregación de los cromosomas posterior a la división celular (Chávez *et al.*, 2015, p.6).

Los procesos expuestos en el párrafo anterior son esenciales en el desenrollamiento de ADN que se da durante el proceso de replicación y reparación del ADN en las bacterias, ya que como Cordiés, Machado y Hamilton (1998) mencionan en su trabajo:

Las bacterias siempre confrontan un gran problema topológico por contener un cromosoma que se compone de un DNA de doble filamento de 1 300 Fm de longitud (la bacteria promedio sólo mide 2 Fm de longitud). Estos filamentos se

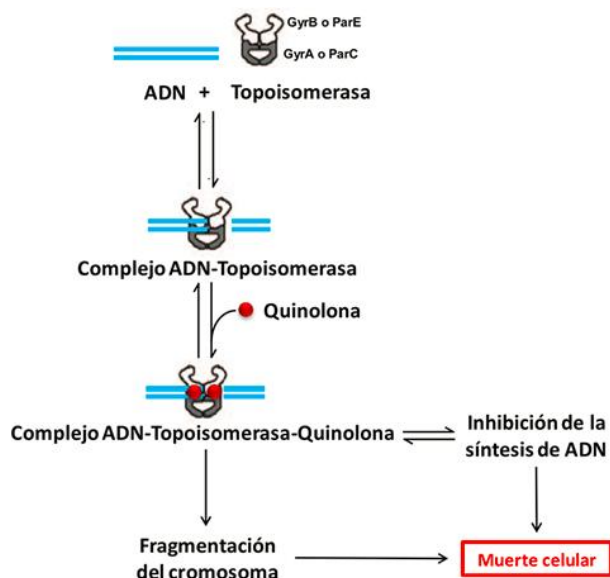
enrollan formando Agiros o dominios@. Cada uno de estos dominios está ligado a un centro de DNA y el tamaño de cada uno se ve reducido por estar amarrado fuertemente desde el comienzo del supergiro que se produce en contra de la dirección normal del estado helicoidal del DNA. (p.60)

Estas funciones las llevan a cabo mediante la realización de un par de cortes en la cadena sencilla de ADN, a la cual se unen mediante un enlace covalente en extremo 5', formando así un complejo topoisomera-ADN, llevando a así a la relajación en la tensión del ADN y previniendo la formación de superenrollamientos que pueden provocar que, como se mencionó anteriormente, los procesos de replicación y reparación del ADN no se den del todo o que durante el desarrollo de estos se den errores que puedan llevar a la muerte de la bacteria (Chávez *et al.*, 2015, p.6).

De igual forma, el rol de las quinolonas en la inhibición de las enzimas topoisomerasas mencionadas anteriormente, es la unión en el complejo formado entre estas y el ADN dando como resultado un nuevo complejo ternario de ADN-topoisomerasa-quinolona, que provoca una interrupción en el movimiento de la horquilla de replicación y los complejos transcripcionales, lo que conduce a la inhibición de replicación del ADN bacteriano. Esto a su vez provoca la inhibición del crecimiento bacteriano y seguidamente, la muerte celular (Chávez *et al.*, 2015, p.6).

Esto último lo logran las quinolonas al producir un estado de alerta en las bacterias que lleva a la síntesis no replicante de ADN y a una inhibición completa de la división celular en toda la filamentación de las bacterias. Este proceso puede tener como resultado la recuperación de la bacteria o su destrucción, en que suceda una cosa o la otra está implicada la cantidad del agente antimicrobiano que tiene contacto con el ADN de los microorganismos y el tiempo en que este ejerce su efecto. Todas las quinolonas existentes tienen la capacidad de provocar este estado en las bacterias, seguido de la destrucción bacteriana, por lo que su efecto se considera bactericida (Cordiés, Machado y Hamilton, 1998 p. 62).

**Figura 35. Representación esquemática del mecanismo de acción de las quinolonas**



Nota: Chávez *et al.*, 2015, p.6.

### **Relación entre la estructura y la actividad de las quinolonas**

Como se explicó anteriormente, la estructura base de las quinolonas consiste en un anillo doble modificado que posee un nitrógeno en la posición 1, siendo así un núcleo quinolona, o cuando se presenta un nitrógeno adicional en la posición 8 y grupo carboxílico en la posición 3 se conoce como un núcleo de naftiridona. Adicionalmente, la mayoría de quinolonas de importancia clínica poseen un grupo carbonilo en la posición 4 y un flúor en la posición 6 de su núcleo; no obstante, en todas las posiciones del anillo dual se pueden presentar sustituyentes distintos a los mencionados anteriormente, a excepción del nitrógeno de la primera posición que se encuentra presente en todas las moléculas de las quinolonas (Rubinstein, 2001, p.5).

Las variaciones en los sustituyentes del núcleo de las quinolonas tienen una gran importancia en la actividad antimicrobiana de esta familia de fármacos, ya que esta no depende únicamente del anillo central, sino también del tipo de sustituyentes presentes en cada una de sus posiciones. Esto se debe a que los diferentes sustituyentes le pueden conferir a la molécula una mayor potencia, mejor espectro antimicrobiano, mejor capacidad del enlace a sus receptores

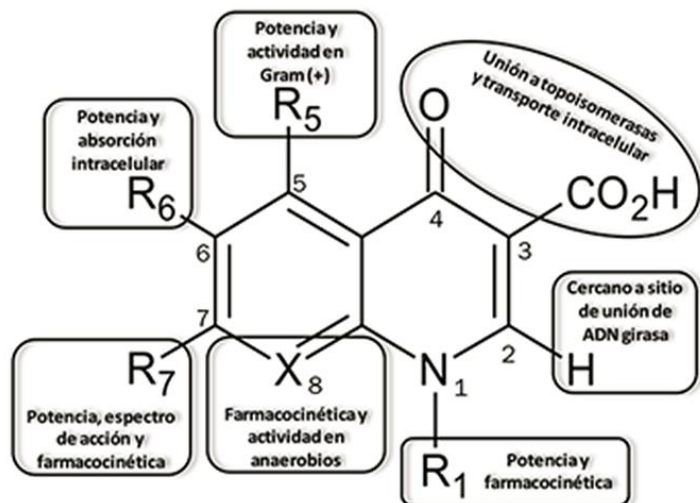
farmacológicos, mejores características farmacocinéticas y mejor biodisponibilidad (Rubinstein, 2001, p.5).

En cuanto a la posición 1, las sustituciones que se han realizado en esta se han relacionado con un aumento en la potencia antimicrobiana de las quinolonas y con mejoras en su farmacocinética. Mientras que la posición 2 de los anillos de las quinolonas, al igual que el grupo carboxílico de la posición 3 y el carbonilo de la 4, se ha relacionado con la unión a la enzima ADN girasa y a la topoisomera IV, por lo que posee una gran importancia en la efectividad de este grupo de medicamentos. Además, se sabe que los sustituyentes de las posiciones 3 y 4 también están involucrados en el transporte de las quinolonas al citoplasma bacteriano (Rubinstein, 2001, p.5).

Por su parte, en la posición 5 se han utilizado diferentes sustituyentes que han afectado principalmente la potencia y la actividad frente a microorganismos gram positivos, de manera que se ha obtenido la mayor mejora en estos parámetros cuando se utiliza un grupo metilo en esta posición, también se ha obtenido mejoras con otros grupos, aunque no han presentado la misma eficacia, de manera que se pueden ordenar de manera descendente en conformidad con la contribución que han generado a la potencia y actividad frente gram positivos que han aportado a las quinolonas en las que se incluyeron de la siguiente forma: NH, OCH<sub>3</sub>, cloro, flúor y hidroxilo (Rubinstein, 2001, p.6).

De igual forma, al grupo flúor presente en la posición 6 de las fluoroquinolonas se le ha atribuido una mejora en la capacidad de unión de estos fármacos a sus receptores farmacológicos, mientras que los sustituyentes de la posición 7 están involucrados en una mejora en la farmacocinética, potencia y espectro antimicrobiano de las moléculas en las que se han agregado; además, se ha evidenciado que pueden interactuar con enzimas bacterianas encargadas de permeabilidad en la pared bacteriana, favoreciendo así el transporte de las quinolonas al interior de las bacterias. Por último, las sustituciones en la posición 8 se han relacionado con mejoras en la farmacocinética y actividad frente a bacterias anaerobias (Rubinstein, 2001, p.6).

**Figura 36. Ilustración de las funciones de los sustituyentes de la estructura base de las quinolonas**



Nota: Chávez *et al.*, 2015, p.5.

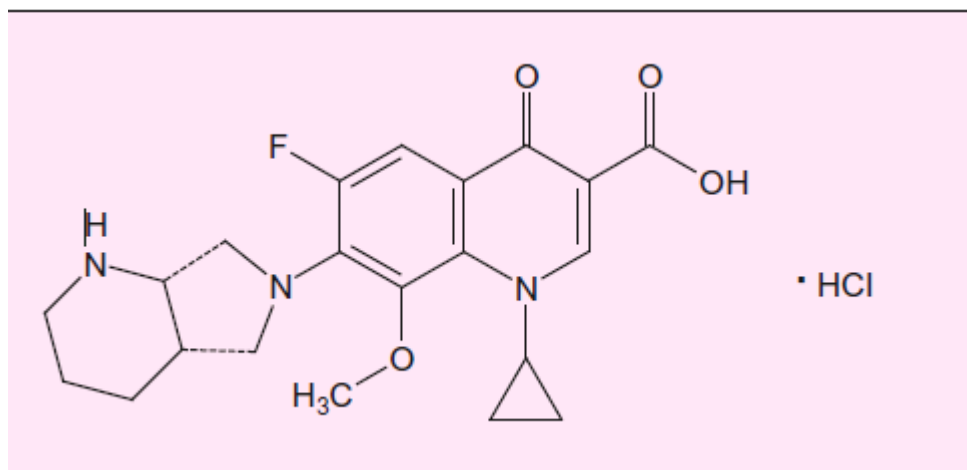
### Aspectos generales de la moxifloxacina

La moxifloxacina es una quinolona de cuarta generación lanzada por el laboratorio farmacéutico Bayer con el nombre comercial de AVELOX<sup>TM</sup> y que fue aprobada por la FDA en el año 1999. Las presentaciones en las que se comercializa este medicamento actualmente son en solución inyectable para administración intravenosa y tabletas recubiertas que contienen el equivalente a 400 mg de moxifloxacina y como excipientes la solución parenteral contiene cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua para inyección, mientras que los comprimidos tienen celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropil metilcelulosa, óxido de titanio, polietilenglicol y óxido férrico (Food and Drug administration, 1999a, p. 1).

Respecto a la apariencia y características químicas de este fármaco, es un polvo ligeramente amarillo o amarillo con un peso molecular de 437,9, con una fórmula empírica C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Esta quinolona se diferencia estructuralmente de las demás porque posee un grupo metoxi en la posición 8 de la estructura base de este tipo de moléculas, al igual que un anillo

diazabicyclononilo con configuración S,S en la posición 7 ((Food and Drug administration (FDA), 1999a, p. 1).

**Figura 37. Estructura química de la moxifloxacina**



Nota: Barman y Wiseman, 1999, p.364.

### Parámetros farmacocinéticos de la moxifloxacina

En cuanto a la absorción y distribución de la moxifloxacina, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva (ABC) se incrementan de manera lineal cuando se administran dosis únicas de entre 50 y 800 mg en pacientes sanos. De igual manera la  $C_{max}$ , el tiempo máximo ( $T_{max}$ ) y ABC de este medicamento cuando se administra en su dosis recomendada de 400 mg son de 2,5 mg/L, 1,5 h y de 26,9 mg/Lh respectivamente (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

Por su parte la biodisponibilidad del medicamento administrado por vía oral fue de 89% y es de conocimiento que su absorción se ve ligeramente retrasada cuando este fármaco se administra de manera concomitante con lácteos, sin embargo, no se ve afectada la cantidad de droga que se absorbe. Por otra parte, cuando la moxifloxacina se administra vía IV en dosis de 400 mg la  $C_{max}$  alcanza 3,62 mg/L y un ABC de 34,6 mg/L (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

Así mismo, se sabe que el volumen de distribución de la moxifloxacina es de 3,55 L/Kg y puede penetrar a los compartimentos intersticiales en buenas concentraciones en pacientes sanos, de manera que se demostró que las concentraciones de fármaco en el fluido del epitelio de revestimiento y biopsias bronquiales alcanzaron los 24.4 y 5.5 mg/L respectivamente después de una de administrado el medicamento, siendo más altas que las concentraciones alcanzadas en el suero. De igual manera, se ha demostrado que esta droga presenta una buena distribución en los tejidos de los senos paranasales y una distribución muy alta al interior de los macrófagos, donde se han observado concentraciones de 113,6 mg/L a las 12 horas de administrado el medicamento (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

Por su parte, en las ampollas generadas en la piel se comprobó que después de 24 h de administrada una dosis de 400 mg se obtenían concentraciones dos veces mayores que en el plasma. De igual forma, en estudios en animales se demostró que este fármaco es capaz de atravesar la barrera placentaria y la leche materna, además alcanzó concentraciones máximas de 4 mg/L en el líquido cefalorraquídeo de conejos que presentaban meningitis después de la administración de 4 dosis de 10 mg por kilogramo de este fármaco (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

Respecto al metabolismo y eliminación de esta droga, se observó que posee un tiempo de eliminación media de 9,3 horas después de la administración de dosis de 400 mg por vía oral en un solo día y después del uso de este fármaco por 10 días fue de 11,95 horas; no obstante, en otros estudios se pudo observar que la vida media de la moxifloxacina variaba entre las 10 y las 16 h. Así mismo, después de la administración de 400 mg de este fármaco por vía oral su aclaramiento renal fue de 3,03 L/h, mientras que el aclaramiento total fue de 14,9 L/h (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

Por último, según resultados arrojados por estudios que se han realizado, esta droga no presenta metabolismo en la vía del citocromo p450 y los metabolitos que se generan a partir de este fármaco son el N-sulfato y la acil glucuronida. Además se demostró mediante estudios cromatográficos que los metabolitos mencionados anteriormente no poseen ninguna actividad antimicrobiana apreciable contra bacterias causantes de enfermedades infectocontagiosas (Barman y Wiseman, 1999, p.369).

### **Indicaciones y forma de administración de la moxifloxacin**

En cuanto a las enfermedades en las cuales está indicado el uso de la moxifloxacin, se encuentran la sinusitis bacteriana aguda, exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónicas y neumonías adquiridas en la comunidad provocadas por bacterias como el pneumococo, *H. influenzae* o *parainfluenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* o *C. pneumoniae*. Así mismo, se deben realizar pruebas de susceptibilidad a las cepas causantes de la patología para determinar si son sensibles a la moxifloxacin, aunque se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados y luego hacer ajustes si es necesario (FDA, 1999a, p.11).

En lo referente a la administración de la moxifloxacin, esta solo puede ser administrada a pacientes mayores de 18 años en caso de que se que las cepas bacterianas que causan las enfermedades infectocontagiosa son susceptibles a este medicamento. La dosis recomendada de la moxifloxacin es de 400 mg cada 24 horas, además si se administra por vía oral se debe dar por lo menos 4 horas antes o 8 horas después de uso de medicamentos antiácidos que contengan magnesio, aluminio, sucralfato o hierro. Con respecto a la duración del tratamiento, esta puede variar según el tipo de patología por tratar (FDA, 1999a, pp.11-19).

**Tabla 3. Duración y dosis diaria recomendada de moxifloxacin para cada patología**

Patología	Dosis diaria	Duración
Sinusitis bacteriana aguda	400 mg	10 días
Exacerbación bacteriana de bronquitis crónica	400 mg	5 días
Pneumonía adquirida en la comunidad	400 mg	10 días

Nota: FDA, 1999a, p. 19.

### **Reacciones adversas asociadas con el uso de la moxifloxacin**

En lo que respecta a los efectos adversos relacionados con el uso de la moxifloxacin, se sabe que puede llegar a causar reacciones de hipersensibilidad inclusive si se da en dosis únicas, por lo que si se da la aparición de reacciones cutáneas como rash o otros síntomas que puedan relacionar con una reacción alérgica se debe cesar su uso de manera inmediata. De igual manera se ha observado que este fármaco puede provocar cuadros de mareo y aturdimiento, lo que es importante mencionarle al paciente en caso de que vaya a conducir vehículos o manipular maquinaria que requiera un estado mental alerta, para evitar accidentes. (FDA, 1999a, p.15).

Uno de los efectos adversos más comunes del uso de la familia farmacológico de las quinolonas es la fotosensibilidad, sin embargo en el caso de la moxifloxacin este efecto es mucho menos frecuente que con el resto de fluoroquinolonas, a pesar de esto se le debe indicar a los pacientes que deben evitar, en la medida de lo posible, exponerse a la luz del sol o fuentes artificiales de luz ultravioleta ya que podría llevar a la aparición de erupciones cutáneas. De igual forma se han reportado casos de convulsiones asociadas al uso de las quinolonas, aunque es una reacción adversa muy rara (FDA, 1999a, p.15).

### **Interacciones medicamentosas de la moxifloxacin**

Como se explicó anteriormente, la moxifloxacin interacciona con la mayoría de antiácidos existentes en el mercado, esto se da porque este fármaco forma quelatos con los metales de transición y los alcalino térreos, lo que hace que no exista una correcta absorción del medicamento y lleva a la obtención de concentraciones plasmáticas menores, lo cual a su vez disminuye el efecto antimicrobiano de este. Este mismo efecto se ha observado también con la mayoría de multivitamínicos. Por esta razón se ha recomendado que la moxifloxacin sea distanciada de la administración los medicamentos mencionados (4 horas antes u 8 horas después). No se han reportado interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre este fármaco y la teofilina, la warfarina o la digoxina (FDA, 1999a, p.15).

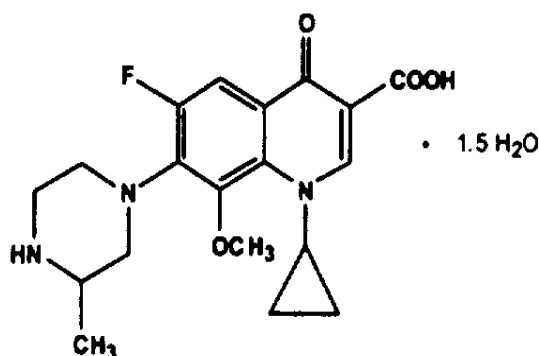
### Contraindicaciones de la moxifloxacin

Las únicas contraindicaciones absolutas reportadas hasta la fecha de la moxifloxacin son la hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier otra quinolona, el embarazo y el periodo de lactancia. No obstante, ya que algunas quinolonas han provocado prolongación del intervalo QT, se recomienda usar con precaución este fármaco en pacientes que ya tengan este problema o que estén haciendo uso de antiarrítmicos o medicamentos que posean este mismo efecto secundario, como la eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos (FDA, 1999a, p.15).

### Aspectos generales de la gatifloxacin

La gatifloxacin es una fluoroquinolona que fue aprobada por la FDA en el 2001 con el nombre comercial de TENQUIN. Este fármaco en apariencia es un polvo cristalino de color blanco o amarillo claro, cuya fórmula empírica es  $C_{19}H_{22}FN_3O_4$  y su peso molecular es de 402,42. Existe como una mezcla racémica y su solubilidad depende del pH del medio, disolviéndose fácilmente en medios ácidos (pH de 2 a 5). Al principio existieron en el mercado dos presentaciones de este medicamento, una eran tabletas recubiertas para administración y la otra era una solución inyectable para uso intravenoso (FDA, 1999b, p.1).

**Figura 38. Estructura molecular de la gatifloxacin**



Nota: FDA, 1999b, p.1.

Las tabletas recubiertas tenían un color blanco y contenían 200 o 400 mg de gatifloxacina y como excipientes hidroxipropil metilcelulosa, estearato de magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, glicolato de almidón sódico, ácido sórbico y óxido de titanio. Por su parte, la solución inyectable también venía en presentaciones de 200 (20 mL) o 400 mg (40 mL) contenidas en viales de uso único estériles y en bolsas para infusión listas para usar de 200 mL (200 mg) y 400 mL (400 mg). La solución era libre de conservantes y su coloración podía variar entre un amarillo claro y un amarillo verdoso y contenía como excipientes dextrosa anhidra o monohidratada, agua para inyectables y un *buffer* de HCL y NaOH (FDA, 1999b, p.1).

Sin embargo, las presentaciones mencionadas anteriormente fueron retiradas del mercado ya que se asociaron gracias a estudios postcomercialización a casos de hipoglicemia en los pacientes que las consumían, lo que podía llevar a la descompensación y hasta la muerte de estos. No obstante, en el año 2010 salió al mercado una nueva presentación con este fármaco llamada ZYMAXID™, que son una gotas oftálmicas contenidas en una botella con gotero de 5 mL que contienen 2,5 mL de una solución de gatifloxacina al 0,5% y que por ser un medicamento de uso local y no sistémico, este no tiene la capacidad de producir hipoglicemia en los pacientes (Chambers, 2010, p.4).

### **Parámetros farmacocinéticos de la gatifloxacina**

En estudios realizados se observó que los valores de Cmax y ABC de la gatifloxacina aumentan linealmente y de manera no proporcional cuando se administra por vía oral o intravenosa en dosis de 100, 200, 400 y 600 mg. También se determinó que los valores de Cmax y ABC después de múltiples dosis de 400 mg fueron de 4,21 mg/L y 51,3 mg/Lh respectivamente por vía oral, mientras que con dosis únicas de este medicamento se obtuvo una Cmax de 3,79 mg/L y un ABC de 33 mg/Lh. De igual manera se determinó que el Tmax de la gatifloxacina fue de 1 h y la biodisponibilidad absoluta fue de un 96% después de dosis únicas de 400 mg, además se comprobó que esta no se ve afectada por el consumo de leche, té o carne antes de su administración (Perry, Barman y Lamb, 1999, pp. 689-690).

En cuanto a la distribución de la gatifloxacina, en ensayos clínicos se observó que este fármaco fue capaz de penetrar en tejidos como los pulmones, la piel y los huesos, al igual que los tejidos de la zona genital femenina y los de la próstata y la vesícula seminal en pacientes masculinos, de manera que la concentración plasmática de gatifloxacina fue muy similar a la que se encontró en el líquido prostático y seminal cuando se administraron dosis orales de 400 mg de este medicamento. Así mismo, se comprobó que este fármaco tiene cierta distribución al SNC ya que en estudios realizados la relación de concentración de gatifloxacina en el líquido cerebrospinal y el plasma fue de 0,36 con dosis múltiples de 150 o 200 mg dos veces al día (Perry, Barman y Lamb, 1999, p.690).

En cuanto al metabolismo y eliminación de la gatifloxacina, este fármaco se elimina casi en su totalidad de manera inalterada, ya que un 78,8 se elimina sin ninguna modificación por la orina, por lo que se puede decir que la fase de metabolismo de este medicamento es insignificante. El aclaramiento renal de la gatifloxacina varió entre 9,48 y 10,4 L/h después de una dosis de 400 mg, mientras que la vida media de eliminación fue de 7 a 8 horas después de dosis de 100, 200, 400 y 600 mg. Por su parte, la solución oftálmica de gatifloxacina no penetra al suero en cantidades detectables, por lo que su efecto es únicamente local en la conjuntiva de los pacientes (Perry, Barman y Lamb, 1999, p.690 y Chambers, 2010, p.4).

### **Indicaciones y forma de administración de la gatifloxacina**

En lo referente a las indicaciones que tenían las presentaciones orales e intravenosas de gatifloxacina, estas eran las exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónicas, neumonías adquiridas en la comunidad, sinusitis bacterianas aguda, infecciones no complicadas del tracto urinario, pielonefritis e infecciones de transmisión sexual que fueran provocadas por microorganismos que estuvieran dentro de su espectro antimicrobiano como el *pneumococo*, *H. influenzae* y *para influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (FDA, 1999b, p.10).

Estas presentaciones solo estaban indicadas para pacientes mayores de 18 años, la dosis de este medicamento variaba según la patología que presentaba el paciente, sin embargo, el

medicamento siempre se administraba cada 24 horas sin importar la ingesta de alimentos o el consumo de suplementos alimenticios con calcio cuando se utilizaba por vía oral, pero en caso de que estos contuviesen cinc, magnesio o hierro o si daba el uso de antiácidos como aluminio/magnesio o sucralfato, la gatifloxacina oral se debía administrar por lo menos 4 horas antes que estas. Por su parte la presentación parenteral únicamente se debía administrar por vía intravenosa y se debía infundir durante 60 minutos, sin realizar bolos (FDA, 1999b, p.16).

**Tabla 4. Duración y dosis diaria recomendada de gatifloxacina para cada patología**

Patología	Dosis diarias	Duración
Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónicas	400 mg	7-10 días
Sinusitis bacteriana aguda	400 mg	10 días
Pneumonía comunitaria	400 mg	7-14 días
Infecciones no complicadas del tracto urinario	400 mg o 200 mg	3 días
Pielonefritis	400 mg	7-10 días
Infecciones de transmisión sexual	400 mg	7-10 días

Nota: FDA, 1999b, p.16.

En cuanto a la presentación oftálmica de la gatifloxacina, está indicada para el tratamiento de conjuntivitis bacterianas provocadas por microorganismos susceptibles como el *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Además, este medicamento se puede usar en pacientes mayores de un año y se debe instilar una gota cada dos horas en el o los ojos afectados, mientras el paciente esté despierto, por lo menos 8 veces al día durante el día 1 de tratamiento, mientras que a partir del día 2 hasta el 7 se debe instilar una sola gota en el o los ojos afectados de dos a cuatro veces al día (Chambers, 2010, p.4).

### **Reacciones adversas asociadas con el uso de la gatifloxacina**

En lo referente a las reacciones adversas asociadas al uso de la gatifloxacina de forma sistémica, entre lo que se ha encontrado que posible o definitivamente tenga que ver con el uso de

la gatifloxacina, se encuentran náuseas, mareos, vaginitis, dolor de cabeza, adicional a estos con la administración parenteral de la gatifloxacina se encontró que provocaba reacciones locales en el sitio de administración en los pacientes, como enrojecimiento. Estas reacciones adversas ocurrieron en más de un 3% de los pacientes a los que se les administrará esta droga (FDA, 1999b, p.15).

De igual forma, otras reacciones adversas a la gatifloxacina de las cuales se reportaron un menor número de casos en pacientes (mayor o igual al 0,1% y menor al 3%) fueron reacciones alérgicas, escalofríos, fiebre, dolor de espalda y pecho, palpitaciones, dolor abdominal, constipación, dispepsia, glositis, úlcera de boca, edema periférico, vómitos, insomnio, parestesias, temblor, disuria, hematuria, disnea, faringitis, rash cutáneo, sudoración, vértigo, entre otros. Asimismo, se presentaron reacciones adversas de suma importancia como la hipoglucemia, que causó que en el año 2006 la FDA publicara una alerta sobre este medicamento ya que se habían producido casos tanto en pacientes sanos como en diabéticos a lo largo del tratamiento tanto oral como intravenoso con gatifloxacina (FDA, 1999b, p.15).

Por su parte, la presentación oftálmica de la gatifloxacina también ha presentado varios efectos adversos, dentro de los que ocurren con una mayor frecuencia (mayor al 1% de los pacientes) se encuentran el empeoramiento de la conjuntivitis, irritación, alteración del sentido del gusto y dolor de en los ojos. En adición a lo mencionado anteriormente, otros efectos adversos se han relacionado con el uso de la gatifloxacina oftálmica, tales como hemorragia conjuntival, resequeidad, edema palpebral, lagrimeo excesivo, cefalea, entre otros, sin embargo estos ocurren en muy raras ocasiones (Chambers, 2010, p.4).

### **Interacciones medicamentosas de la gatifloxacina**

En cuanto a las interacciones medicamentosas que se han reportado con la gatifloxacina, la concentración plasmática de esta droga se ha visto aumentada cuando se administra de forma concomitante con probenecid, aumentando así la exposición sistémica de los pacientes a este fármaco. De igual manera, la absorción de la gatifloxacina se ha disminuido cuando se administra

a sulfato de hierro, multivitamínicos, suplementos alimenticios y antiácidos que contengan sales de magnesio, cinc y aluminio, por lo que la gatifloxacin se debe administrar por lo menos 4 horas antes de estos. No se han realizado estudios para determinar la existencia de interacciones medicamentosas con la gatifloxacin oftálmica (FDA, 1999b, p.5 y Chambers, 2010, p.5).

### **Contraindicaciones de la gatifloxacin**

Respecto a las contraindicaciones establecidas para la gatifloxacin en sus presentaciones orales y parenterales, esta droga no se debe utilizar en niños o adolescentes, mujeres embarazadas o en pacientes en estado de lactancia, ya que no existen estudios que comprueben la seguridad de este medicamento en ellos. Además, no se recomienda su uso en pacientes con condiciones que provoquen prolongación del interval QT, que consuman antiarrítmicos o que estén en tratamiento con otros fármacos que posean este mismo efecto secundario. Además, después de 2006, debido al creciente número de casos de hipoglicemia observados con el uso de esta droga, se agregó como una contraindicación su uso en pacientes diabéticos (FDA, 1999b, p.11).

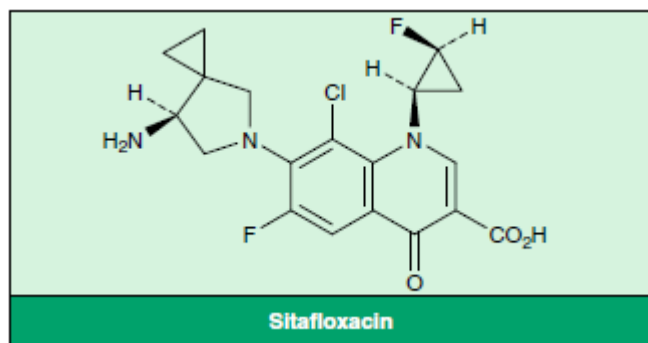
Por su parte, en cuanto a la presentación oftálmica de la gatifloxacin, está contraindicado su uso directo en la cámara anterior del ojo, también su uso prolongado ya que puede provocar el crecimiento de varias especies fúngicas y bacterianas, las cuales no son susceptibles a esta droga. Adicionalmente, no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana con gatifloxacin ya que pueden prolongar el curso de esta patología en los pacientes. Los lentes de contacto solo se deben volver a utilizar hasta que se haya concluido el tratamiento con la gatifloxacin y los síntomas de la conjuntivitis hayan desaparecido (Chambers, 2010, p.4).

### **Aspectos generales de la sitafloxacin**

La sitafloxacin ((7 - [(7S) -7-amino-5-azaspiro [2.4] heptan5-il] -8-cloro-6-fluoro-1 - [(1R, 2S) -2-fluoro-1-ciclopropil] -1, 4-ácido dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico)) es una

fluoroquinolona de la llamada nueva generación que fue aprobada en Japón en año 2008 por el ministerio de salud de ese país. Según estudios realizados, esta droga posee un espectro antimicrobiano más amplio que quinolonas de generaciones pasadas ya que tiene buena actividad frente a bacterias gramnegativas, grampositivas, anaerobias y microorganismos atípicos. Este medicamento fue lanzado al mercado japonés por un laboratorio farmacéutico llamado Daiichi Sankyo bajo el nombre de Gracevit y su forma farmacéutica consiste en comprimidos de granulado fino que contienen 50 mg de fármaco (Keating, 2011, p.731).

**Figura 39. Estructura química de la sitafloxacin**



Nota: Keating, 2011, p.732.

### **Parámetros farmacocinéticos de la sitafloxacin**

En cuanto a los parámetros de absorción de la sitafloxacin, en estudios realizados en japoneses sanos se obtuvo una  $C_{max}$  de 0,51 y 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  utilizando dosis únicas de 50 y 100 mg de esta droga respectivamente y la  $T_{max}$  fue de 1,2 horas. De igual forma, los valores obtenidos en estudios de ABC fueron de 2,62  $\mu\text{gh}/\text{L}$  cuando se utilizaron dosis de 50 mg de sitafloxacin, mientras que cuando se utilizaron dosis de 100 mg fueron de 5,55  $\mu\text{gh}/\text{L}$ . Por su parte, cuando se administraron dosis múltiples de sitafloxacin los valores de  $C_{max}$  fueron de 0,57  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con dosis de 50 mg y de 1,17  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con 100 mg y el ABC fue de 9.38 y 17.16  $\mu\text{gh}/\text{L}$  con 50 y 100 mg de la droga respectivamente. Así mismo, el consumo concomitante de alimentos no alteró de forma significativa los datos mostrados anteriormente (Keating, 2011, p.735).

En cuanto a los parámetros de distribución, la unión del fármaco a proteínas mostrada en ensayos clínicos fue de 46 a 55% después de la administración de dosis de 100 mg de sitafloxacin, mientras que el volumen de distribución aparente fue de 2,8 y 2,5 L/Kg con dosis de 50 mg y 100 mg respectivamente. Por su parte, se ha comprobado que la sitafloxacin es capaz de penetrar en el tejido de las encías, oído medio, senos paranasales y las amígdalas, ya que en un periodo de 2 a 4 horas se obtuvieron concentraciones altas de esta droga en estos sitios (Keating, 2011, p.735)

De igual manera, se sabe que el metabolismo no juega un papel de importancia en la eliminación sitafloxacin, aunque estudios han comprobado que este medicamento causa una ligera inhibición de algunas enzimas del citocromo p450, entre las que se encuentran CYP1A1 y CYP1A2, no obstante, no se observó ningún efecto sobre otras enzimas importantes en los procesos metabólicos como el CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Por su parte, este medicamento se excreta principalmente por medio de la orina sin cambios en su estructura química (73% del fármaco en plasma) con una depuración total aparente de 327 con dosis de 100 mg y de 313 ml / min con 50 mg, asimismo, su tiempo de vida media fue de 6,2 y 5,7 horas respectivamente (Keating, 2011, p.736).

### **Indicaciones y forma de administración de la sitafloxacin**

En cuanto a las indicaciones de la sitafloxacin, a diferencia de otras fluoroquinolonas su uso está aprobado para infecciones bacterianas en la cavidad bucal como periodontitis, pericoronitis, osteítis de la mandíbula. De igual forma, este fármaco tiene indicación para el tratamiento de otras infecciones en las que es más común el uso de fluoroquinolonas, entre las que se encuentran la laringofaringitis, amigdalitis, bronquitis aguda, neumonía secundaria infecciones de enfermedades respiratorias crónicas, cistitis, pielonefritis, uretritis, cervicitis, otitis media y la sinusitis aguda (Keating, 2011, p.731).

De igual forma se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad a las cepas de bacterias que se quieran tratar con la sitafloxacin con el fin de determinar si este medicamento es el más adecuado para la terapia antimicrobiana. Entre los microorganismos para los cuales la

sitafloxacina está aprobada como tratamiento se encuentra una larga lista debido a su mejor espectro antimicrobiano, algunas de estas bacterias según Keating (2011) son:

*Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, otras *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. (p.731)

En lo referente a su forma de administración, este medicamento está diseñado para ser administrado por vía oral, en dosis iniciales de 50 mg dos veces al día, sin embargo en caso de que no se vea mejoría utilizando esta dosis se recomienda aumentar has 100 mg dos veces al día. En cuanto a la duración del tratamiento, en los ensayos clínicos realizados se encontró que para infecciones del tracto respiratorio y urinario, infecciones otorrinolaringológicas y cervicitis causadas por *C. trachomatis*, la administración de la sitafloxacina por 7 días era suficiente para erradicar los organismos causales más comunes, mientras que para infecciones odontológicas puede variar de 3 a 7 días según la patología (Keating, 2011, pp.739-740).

### **Reacciones adversas asociadas al uso de la sitafloxacina**

En cuanto a las reacciones adversas asociadas al uso de la sitafloxacina, en los estudios realizados con esta droga se encontró que las más comunes eran diarrea, aumento de ALT, AST o g-glutamilo niveles de transferasa (GGT), aumento de eosinófilos, dolor de cabeza, náuseas y malestar estomacal, siendo la más frecuente la diarrea. Pero ninguno de los efectos adversos reportados requirió la suspensión del tratamiento y no se dieron casos de efectos adversos graves. No obstante, estos datos se recopilaron en ensayos clínicos, por lo que se debe esperar a que se realicen estudios postcomercialización para conocer mejor el perfil de seguridad de esta droga (Keating, 2011, pp.740-741).

### **Interacciones medicamentosas de la sitafloxacin**

Por su parte, en los estudios realizados para determinar la existencia de interacciones medicamentosas con la sitafloxacin se encontró que medicamentos antsecretorios de ácido gástrico, como la ranitidina, no afectaban la farmacocinética de este medicamento, no obstante antiácidos con principios activos como hidróxido de aluminio y magnesio, carbonato de calcio y el sulfato de hierro disminuían considerablemente la C<sub>max</sub> y el ABC de la sitafloxacin. Por otra parte, se encontró que este fármaco tenía un efecto inhibitorio leve del metabolismo de la teofilina (Keating, 2011, p.737).

### **Contraindicaciones de la sitafloxacin**

Respecto a las contraindicaciones establecidas hasta el momento, solo se encuentran el uso en menores de 18 años, el embarazo y la lactancia, ya que no se han hecho los respectivos estudios para garantizar la seguridad en estas poblaciones. Igualmente, se debe esperar a que se realicen estudios postcomercialización para identificar posibles contraindicaciones nuevas para la sitafloxacin o situaciones en las que se deba tener precaución cuando se utiliza esta droga (Keating, 2011, p.741).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente apartado se presentará la metodología realizada para elaborar esta investigación. Para ello se analizará el método que conlleva la investigación, las notas de información utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión de la información utilizada y las categorías de análisis.

#### **Método**

El presente estudio consiste en una revisión bibliográfica de artículos científicos, para lo cual se seleccionó un total de 15 artículos publicados a nivel mundial, tanto en inglés como en español, no se consideraron artículos en idiomas distintos a estos. El tema de los artículos incluidos es la eficacia de fluoroquinolonas, como la moxifloxacina, la sitafloxacina y la gatifloxacina en el tratamiento de la gonorrea causada por cepas *N. gonorrhoeae* que presentaron resistencia a este tipo de antibióticos, debido a mutaciones en las subunidades gyrA y parC. No se tomaron en cuenta artículos que no incluyeran información acerca de la eficacia de alguna de las fluoroquinolonas mencionadas anteriormente o que investigaran la efectividad de estas en microorganismos diferentes a la *N. gonorrhoeae*. En este trabajo solo se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años, los publicados en fechas anteriores fueron excluidos.

#### **Fuentes de información**

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para realizar la revisión bibliográfica.

**Tabla 5. Notas de información**

Artículo	Resumen
<ul style="list-style-type: none"> <li>2008. Hodera y Hori, Clinical study of sitafloxacin in the treatment of male gonococcal urethritis, Japón.</li> </ul>	<p>En este artículo se evaluó la eficacia y la seguridad de la sitafloxacin frente a 12 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> que mostraron mutaciones en las subunidades gyrA y parC. El rango de MIC de STFX frente a 12 aislados de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> de este estudio fue de <math>\leq 0.001</math> a 0.25 <math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>, sin embargo, en tres de las muestras aisladas fue de 0,25 <math>\mu\text{g} / \text{ml}</math>. La erradicación total fue del 75.0% (9/12) para <i>N. gonorrhoeae</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2008. Hoshino <i>et al.</i>, In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of DC-159a, a New Fluoroquinolone, Japón.</li> </ul>	<p>En este estudio se comparó la susceptibilidad de varias cepas aisladas de bacterias, entre las cuales incluyeron 25 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> frente a varias quinolonas como la moxifloxacin. En este trabajo se determinó que la moxifloxacin fue la tercera fluoroquinolona que presentó la menor CMI (2 mg/L) en comparación con las demás quinolonas analizadas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2009, Allen y Hankings, Evaluation of the mutant selection window for fluoroquinolones against <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, Estados Unidos.</li> </ul>	<p>En este estudio se consiguieron muestras de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> a las cuales se les determinó que poseían mutaciones en la subunidad gyrA, y en esta se probó la actividad de diferentes fluoroquinolonas, entre ellas la moxifloxacin. En este estudio se demostró que la moxifloxacin necesita menos dosis para tratar la <i>N. gonorrhoeae</i> mutada en comparación con la levofloxacin y la ciprofloxacina y por ende su eficacia está garantizada contra esta patología.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010. Laurderdale, Shiau, Lai, Chen y King, Comparative <i>In Vitro</i> Activities of Nemonoxacin (TG-873870), a Novel Nonfluorinated Quinolone, and Other Quinolones against Clinical Isolates, Taiwan.</li> </ul>	<p>En este estudio se midió la susceptibilidad de varias cepas aisladas de bacterias, entre las cuales incluyeron 10 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> frente a varias quinolonas como la moxifloxacina. Se encontró que 8 de las 10 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> presentaron resistencia a las quinolonas y en estas la CMI de la moxifloxacina aumentó, demostrando una pérdida de eficacia de esta fluoroquinolona.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2012. Kulkarni, Bala, Sane, Pandey, Risbud, Mutations in the <i>gyrA</i> and <i>parC</i> genes of quinolone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates in India, India.</li> </ul>	<p>Aislaron muestras de <i>N. gonorrhoeae</i> durante enero del 2007 y junio del 2009, de pacientes masculinos y femeninos del centro nacional de investigación del SIDA, con las muestras obtenidas se determinó si estas poseían mutaciones genéticas y seguidamente calcularon la MIC de varias quinolonas, entre ellas la gatifloxacina, para determinar si existía resistencia a estos medicamentos. Se obtuvo que todas las muestras recolectadas presentaron mutaciones únicas o dobles en <i>gyrA</i> y <i>parC</i> y que la resistencia bacteriana hacia la gatifloxacina fue de un 17,2%.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013. Suzuki, Kitagawa, Maruyama, Conjunctivitis caused by <i>Neisseria gonorrhoeae</i> with reduced cephalosporin susceptibility and multidrug resistance, Japón.</li> </ul>	<p>En este trabajo se aislaron cinco muestras de <i>N. gonorrhoeae</i>, en las cuales se determinó, mediante el uso de PCR, que poseían mutaciones en las subunidades <i>gyrA</i> y <i>parC</i>, entre el 2003 y el 2013 y se les realizó una prueba de susceptibilidad frente a varios antibióticos, entre los que se encontraban la moxifloxacina y la gatifloxacina. En este estudio se determinó que la gatifloxacina fue ligeramente mejor a la moxifloxacina según</p>

	<p>sus MIC y que ambas fluoroquinolonas funcionaron bien para tres de las muestras, sin embargo, hubo dos donde su efectividad se vio disminuida.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013a. Hamasuna, Sho, Matsumoto, T y Matsumoto, M, Antimicrobial activity of sitafloxacin against fluoroquinolone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, Japón.</li> </ul>	<p>En este estudio se recolectaron 12 cepas resistentes a quinolonas de <i>N. gonorrhoeae</i> y se les realizó una prueba de susceptibilidad frente a la sitafloxacin y otras fluoroquinolonas, entre las cuales se encontraba la moxifloxacin, con el fin de comparar sus actividades frente a esta bacteria. Obtuvieron como resultado que la sitafloxacin, al presentar una MIC marcadamente menor al resto de quinolonas estudiadas, tiene una fuerte actividad frente al gonococo resistente a quinolonas. Además, la moxifloxacin fue de las quinolonas estudiadas que presentó una MIC más bajo, sin contar a la sitafloxacin</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013, Hamasuna <i>et al.</i>, Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> from male urethritis in Japan, Japón.</li> </ul>	<p>En este estudio se analizó la susceptibilidad de 83 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> frente a 18 antimicrobianos de diferentes tipos. Entre los antimicrobianos incluidos en este trabajo estuvo la sitafloxacin, que demostró tener una MIC menor a las otras quinolonas analizadas (ciprofloxacina, levofloxacina y tosufloxacina) y por ende una mayor actividad que estas frente al gonococo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2013b. Hamasuna <i>et al.</i>, Unique Activity of Sitafloxacin, One of Newer Fluoroquinolones, Against Ciprofloxacin-Resistant <i>N. gonorrhoeae</i>, Japón.</li> </ul>	<p>En este trabajo se analizaron doce cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> obtenidas en Japón, en las cuales se determinó que existían mutaciones en las subunidades <i>gyrA</i> y <i>parC</i>, con el fin de observar el efecto de estas</p>

	<p>mutaciones en la susceptibilidad de esta bacteria a la sitafloxacin en comparación con la ciprofloxacina. Los investigadores concluyeron que la sitafloxacin tuvo una actividad fuerte para <i>N. gonorrhoeae</i> resistente a ciprofloxacina que tenía al menos más de tres mutaciones de aminoácidos en QRDR en genes <i>gyrA</i> y <i>parC</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2015. Unemo y Shafer, Future treatment of gonorrhea- novel emerging drugs are essential and in progress? Suecia.</li> </ul>	<p>En este estudio se analizaron diferentes tratamientos con el objetivo de identificar las posibles opciones para tratar la gonorrea en el futuro, Se concluyó que la sitafloxacin es un posible tratamiento para la gonorrea.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamasuna <i>et al.</i>, 2015. The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> from male urethritis in Japan, 2012-2013, Japón.</li> </ul>	<p>En este estudio se analizaron 103 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> recolectadas de 26 centros de salud en Japón, con el fin de determinar la susceptibilidad de estas a 20 agentes antimicrobianos, dentro de los cuales se encontraba la sitafloxacin. Como resultado de este trabajo se demostró que la sitafloxacin evidenció una fuerte actividad frente a todas las cepas analizadas, inclusive las que mostraron resistencia a otras quinolonas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2016. Lee, <i>et al.</i>, In vitro activity of tigecycline alone and antimicrobial combinations against clinical <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates, República de Corea.</li> </ul>	<p>En este trabajo se determinó la actividad de diferentes combinaciones de antibióticos frente a 54 muestras aisladas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> multirresistente a antibióticos. Se determinó que la moxifloxacin tiene una potente actividad frente a cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> con mutaciones en las subunidades <i>gyrA</i> y <i>parC</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017. Hamasuna <i>et al.</i>, In Vitro Activity</li> </ul>	<p>En este estudio se analizaron 47</p>

<p>of Sitafloxacin and Additional Newer Generation Fluoroquinolones Against Ciprofloxacin-Resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolates, Japón.</p>	<p>muestras de <i>N. gonorrhoeae</i> recolectadas durante el 2009 en Japón. Y en ellas se calculó la MIC de varias quinolonas, entre ellas la sitafloxacin y la moxifloxacin, con el fin de determinar la susceptibilidad que tiene el gonococo frente a ellos en comparación con la ciprofloxacin. En este estudio se determinó que la moxifloxacin tiene una actividad similar a la ciprofloxacin en cepas con mutaciones en las subunidades <i>gyrA</i> y <i>parC</i>, mientras que la sitafloxacin mostró una actividad superior tanto a la ciprofloxacin como a la moxifloxacin.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018. Jonsson <i>et al.</i>, In vitro activity and time-kill curve analysis of sitafloxacin against a global panel of antimicrobial-resistant and multidrug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> isolates, Suecia.</li> </ul>	<p>En este estudio se utilizaron 29 cepas representativas a nivel global, 121 cepas que presentaron resistencia a fluoroquinolonas y 100 cepas cultivadas en Suecia, el 66% de estas cepas presentaron resistencia a la ciprofloxacin. Lo anterior se hizo con el fin de comparar la resistencia que presentaba la <i>N. gonorrhoeae</i> entre la sitafloxacin y otro tipo de antibióticos. En este estudio se determinó que la sitafloxacin tiene una MIC muy similar a la ciprofloxacin, sin embargo, la primera con concentraciones mayores a la MIC mata rápidamente al gonococo, inclusive en las cepas resistentes cuando se usa en concentraciones mayores a 0,5 mg/L.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018. Thamlikitkul, Seenama y Tiegrim, Comparative In Vitro Activity of Sitafloracin Against <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolated from Thai Patients, Tailandia.</li> </ul>	<p>En esta investigación se comparó la actividad de la sitafloracin frente a otros antimicrobianos de diferentes clases farmacológicas en 52 cepas de <i>N. gonorrhoeae</i> aisladas de pacientes tailandeses. En este trabajo se concluyó que la sitafloracin es efectiva en las cepas que mostraron mutaciones en las subunidades gyrA y parC.</p>
---	--

Nota: Elaboración propia.

### **Categorías de análisis**

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis planteadas para este trabajo.

#### **Categoría 1. Eficacia de la moxifloxacina, la sitafloracin y gatifloxacina**

Es la capacidad de la moxifloxacina, la sitafloracin la gatifloxacina para tratar la gonorrea causada por cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades gyrA y parC, debido a que la palabra eficacia según la Real Academia Española (2017) se puede definir como la “Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera” (párr. 1).

#### **Categoría 2. Tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae***

Es el conjunto de medios que se emplean para tratar las infecciones causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, ya que la definición relacionada al campo de la salud de la palabra



## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En este capítulo se presentaran los resultados obtenidos en los artículos científicos estudiados con su respectivo análisis, ordenados según las categorías de análisis establecidas para la realización de esta tesis.

### **Categoría 1. Eficacia de la moxifloxacin, la sitafloxacin y gatifloxacin**

Respecto a la repercusión que ha tenido la aparición de las mutaciones en las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV de *la N. gonorrhoeae* en las fluoroquinolonas contempladas en este estudio, se ha presentado una gran variabilidad en este parámetro, ya que existen cepas de gonococos en las que las MIC de estos medicamentos son inferiores que en otras, lo que demuestra que existen distintos grados de resistencia entre las diferentes cepas de este microorganismo. Este fenómeno se presentó en diferentes proporciones en estudios realizados en diversos países de distintas zonas geográficas.

Un ejemplo de lo mencionado en el párrafo anterior es el estudio llevado a cabo por Lauderdale *et al.* (2010) en Taiwán, donde se realizaron mediciones de las MIC de diferentes fluoroquinolonas, entre las que se encontraba la moxifloxacin, frente a 10 cepas de *N. gonorrhoeae* de las cuales 8 presentaron resistencia antimicrobiana a las quinolonas mediada por las mutaciones genéticas estudiadas. En este ensayo clínico se pudo registrar que la MIC de la moxifloxacin frente a estas cepas gonocócicas tuvo valores que estuvieron entre 0,5 y 2  $\mu\text{g/mL}$ , dejando en evidencia la gran variación del efecto que tienen las mutaciones de las subunidades *gyrA* y *parC* en la eficacia de esta fluoroquinolona, inclusive entre muestras bacterianas recolectadas en un mismo país (p.1341).

Por su parte, existe otra investigación elaborada en Japón por Hoshino *et al.* (2008), donde se analizó la susceptibilidad de cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia mediada por mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* frente a varios antimicrobianos como la moxifloxacin por medio de la determinación de la MIC de este fármaco. En este estudio se pudo observar que el rango de los valores de MIC de la moxifloxacin fue de 0,004 a 8  $\mu\text{g/mL}$ , siendo

la media 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , mostrando así una mayor variabilidad en el efecto de las mutaciones mencionadas en la eficacia de la moxifloxacin (p.70).

De igual manera, en otro ensayo clínico realizado por Hamasuna *et al.* (2013a) en Japón, también se realizaron mediciones de la MIC de la moxifloxacin en 12 cepas de gonococos, las cuales mostraron en los análisis realizados, tener resistencia frente a las quinolonas que, en su mayoría, es conferida por las mutaciones genéticas mencionadas anteriormente. En este estudio se obtuvieron resultados similares a los del estudio realizado por Hoshino *et al.*, ya que la MIC de moxifloxacin presentada en la mayoría de cepas estudiadas rondó los 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; no obstante, algunas de ellas mostraron una variación notable de la MIC de este medicamento ya que el valor máximo de este parámetro fue de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , siendo notablemente menor al expuesto por Hoshino *et al.* en su trabajo (p.S71).

Así mismo, en otro estudio llevado a cabo en Japón por Suzuki *et al.* (2015) se encontró un patrón de resistencia similar al de los ensayos mencionados, ya que en cinco cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, obtenidas de pacientes que presentaban conjuntivitis gonocócica y que se utilizaron con el fin de realizar el cálculo de la MIC de varios agentes antimicrobianos, entre los cuales se encontraba la moxifloxacin, se obtuvieron variaciones en este parámetro que iban desde los 0,5 a los 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , como se puede observar en la Tabla 6 (p.4248).

**Tabla 6. Valores de MIC de moxifloxacin en 5 cepas de gonococo recolectadas en Japón en el 2013**

Cepa	MIC de la moxifloxacin ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
E358	0,5
E359	0,5
E985	2
E1025	2
E1050	2

Nota: Suzuki, 2013, p.4247.

Por otra parte, en un ensayo realizado en la República de Corea por Lee *et al.* (2016), en el que se analizó la susceptibilidad de 53 cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a las quinolonas frente a la moxifloxacina, se encontró que el rango de valores de la MIC de este medicamento fue de menos de 0,03 hasta 8 µg/mL. Los valores obtenidos en esta investigación son muy parecidos a los obtenidos por Hoshino *et al.* (2008) en Japón, mostrando, al igual que este, una variación mayor del efecto de las mutaciones genéticas en la eficacia de la moxifloxacina en el tratamiento de las infecciones gonocócicas (p.2).

No obstante, en este estudio también se pudo apreciar que un mayor número de cepas de *N. gonorrhoeae* sufrieron mutaciones con mayor efecto en la eficacia de este medicamento, ya que el valor de MIC promedio ascendió a 4 µg/mL, superando de esta manera los valores obtenidos en los estudios descritos anteriormente de este parámetro que fueron de apenas 2 µg/mL. La distribución de los valores de MIC en las cepas se puede observar en la Tabla 7 (p.2).

**Tabla 7. Distribución de los valores de MIC de la moxifloxacina en 54 cepas de *N. gonorrhoeae* resistente a las quinolonas recolectadas en la república de Corea entre 2012 y el 2013**

Cantidad de cepas (n=54)	MIC de la moxifloxacina (µg/mL)
4	≤ 0,03
0	0,06
0	0,12
1	0,25
2	0,5
4	1
9	2
23	4
11	8

Nota: Lee et la, 2016, p.2.

Sin embargo, en ensayos clínicos realizados en países del hemisferio occidental como los Estados Unidos de América, entre los que se encuentra el de Allen y Hankins (2009), se

observaron resultados distintos a los obtenidos en los ensayos que se realizaron en países orientales. Esto por cuanto en esta investigación, en la que se tomaron en cuenta 10 cepas de *N. gonorrhoeae* estándar llamadas ATCC 49226 (de las cuales solo 2 no presentaron mutaciones, mientras que las otras 8 presentaron mutaciones en la subunidad gyrA por lo que se nombraron como m-49226), se realizaron mediciones de las MIC de varias fluoroquinolonas como la moxifloxacina, con lo cual los valores de este parámetro fueron de en promedio de 0,0156 µg/mL en las cepas no mutadas, mientras que en las cepas mutadas fue de 0,125 µg/mL, tal como se puede observar en la Tabla 8. (p.361)

**Tabla 8. Valores de MIC de moxifloxacina en 10 cepas de gonococo recolectadas en los Estados Unidos en el 2009**

Cepas (n=10)	MIC promedio de moxifloxacina (µg/mL)
Cepas de gonococos sin mutaciones (ATCC 49266) n=2	0,0156
Cepas de gonococos con mutaciones en la subunidad gyrA (m-49266) n=8	0,125

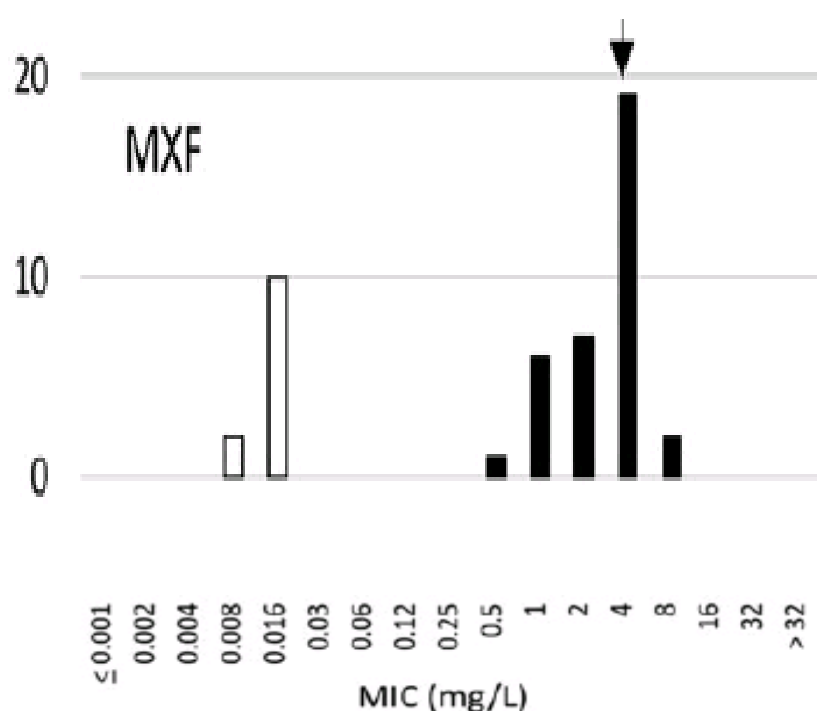
Nota: Allen y Hankins, 2009, p. 361.

De lo expuesto se desprende claramente la variación existente en el efecto que han ejercido las mutaciones en las subunidades gyrA y parC en la eficacia de la moxifloxacina, ya que en las cepas de *N. gonorrhoeae* presentes en el hemisferio occidental del mundo se requiere una cantidad mucho menor de este fármaco para su erradicación, al ser sus MIC mucho más bajas que las encontradas en países orientales como Taiwán y Japón, donde las MIC son de hasta 8 µg/mL. De manera que se puede decir que las mutaciones en las subunidades mencionadas han afectado en mayor medida la efectividad de la moxifloxacina en los países orientales que en los occidentales.

Prosiguiendo con este tema, en otro estudio más reciente que se llevó a término en Japón por los autores Hamasuna *et al.* (2017), en el cual se analizaron las MIC de diferentes fluoroquinolonas como la moxifloxacina frente a un total de 47 cepas de *N. gonorrhoeae* (en las cuales se comprobó la existencia de resistencia antimicrobiana mediada por mutaciones en los

genes codificantes de las subunidades tomadas en cuenta para en esta tesis), se encontró una gran variabilidad de la MIC de este fármaco en las diferentes cepas bacterianas, pero adicionalmente se pudo observar que se obtuvieron resultados idénticos a los de Lee *et al.* (2016) en los valores de este parámetro puesto que la media alcanzó los 4  $\mu\text{g/mL}$  y el valor máximo de MIC fue de 8  $\mu\text{g/mL}$ , tal como se puede apreciar en la Figura 40 (p.3).

**Figura 40. Valores de MIC de moxifloxacina en 47 cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* recolectadas en Japón en el 2017**

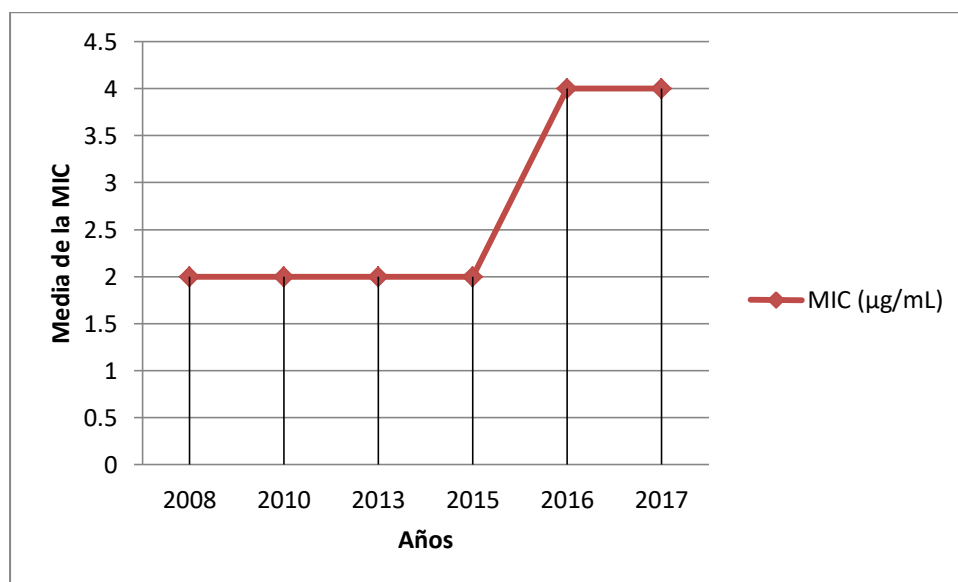


Nota: Hamasuna *et al.*, 2017, p.2.

Adicionalmente, se puede decir que este incremento en la MIC de la moxifloxacina se ha desarrollado de forma acelerada en los países orientales, ya que, tal como se desprende de los estudios mencionados anteriormente, en menos de una década la media de los valores de la MIC de este fármaco pasaron de mantenerse estáticos en 2  $\mu\text{g/mL}$  a aumentar hasta alcanzar un valor de 4  $\mu\text{g/mL}$ . No obstante, los valores máximos encontrados de este parámetro se mantuvieron estables en 8  $\mu\text{g/mL}$ , esto significa que las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* no han aumentado su efecto en la eficacia de la moxifloxacina, pero si la media de este parámetro sigue

aumentando muy pronto el efecto de este antimicrobiano frente a cepas resistentes de gonococo va a ser nulo. Se puede observar una representación gráfica en la Figura 41.

**Figura 41. Media de la MIC de la moxifloxacin frente a cepas de gonococos mutadas del año 2008 al 2017 en países orientales**



Nota: Lauderdale *et al.*, 2010, p.1341; Hamasuna *et al.*, 2013, p. S71; Suzuki *et al.*, 2015, p.4248 y Hamasuna *et al.*, 2017, p.3.

Se debe mencionar que el valor del punto de quiebre de la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* frente a la moxifloxacin no ha sido estandarizado aún por entes internacionales como el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o el EUCAST, sin embargo, en los estudios iniciales realizados con esta droga, como el realizado por Barman y Wiseman (1999), se recomendó un valor de 4 µg/mL para este parámetro (p.364).

De esta manera, si se toma en cuenta el valor mencionado anteriormente, se puede señalar que el efecto de las mutaciones estudiadas en esta tesis ha sido tan extenso y grande como para hacer que el valor promedio de la MIC de la moxifloxacin llegara hasta el punto de quiebre de susceptibilidad del gonococo a este fármaco y que el valor máximo del rango de MIC encontrado en los estudios descritos anteriormente fuera el doble de este valor, lo que significa que estas

mutaciones provocaron la pérdida de la eficacia en la mayoría de cepas de *N. gonorrhoeae* y la aparición de cepas de este microorganismo con una resistencia marcada a esta droga.

En cuanto a la gatifloxacina, se han presentado variaciones similares en el efecto que han tenido las mutaciones genéticas estudiadas sobre la eficacia de esta fluoroquinolona, inclusive entre cepas recolectadas en el mismo país, como fue el caso de un estudio realizado en la India por Kulkarni *et al.* (2012), referente a la susceptibilidad de un total de 64 cepas de *N. gonorrhoeae* en las que se corroboró la existencia de mutaciones en las subunidades gyrA y parC a varios antimicrobianos, entre los que se encontraba la gatifloxacina mediante la determinación de la MIC de cada uno de ellos (p.550).

En este ensayo se observó que la MIC de la gatifloxacina varió entre valores bajos de 0,19 µg/mL en cepas que se consideraron susceptibles a este fármaco, hasta valores de 32 µg/mL en cepas que se consideraron altamente resistentes misma este, tal como se puede observar en la Tabla 9. Con base en lo expuesto, se puede afirmar que las mutaciones en los genes que codifican las subunidades gyrA y parC han generado un efecto mucho más variable en la eficacia de la gatifloxacina que en la de la moxifloxacina (Kulkarni *et al.*, 2012, p.551).

**Tabla 9. Distribución de los valores de MIC de la gatifloxacina en 64 cepas de *N. gonorrhoeae* recolectadas en la India en un periodo comprendido entre el 2007 y el 2009**

Cantidad de cepas encontradas (n=64)	MIC (µg/mL)
1	0,002
1	0,005
2	0,006
1	0,008
1	0,012
2	0,023
1	0,047
4	0,13
4	0,19
21	0,25
4	0,38
5	0,5
6	0,75
7	8
3	16
1	32

Nota: Kulkarni *et al.*, 2012, p.551.

Adicionalmente, según los datos presentados en este mismo estudio, a pesar de la gran variabilidad en el efecto de las mutaciones en la eficacia de la gatifloxacina y de que se ha dado la aparición de algunas cepas altamente resistentes, en la mayoría de casos el impacto de este no ha sido tan grande, ya que solo un 17% de las cepas analizadas en el ensayo superaron el valor límite de la MIC propuesto para considerarlas como resistentes a la gatifloxacina, que fue de 0,5 µg/mL. (Kulkarni *et al.*, 2012, p.551).

No obstante, los datos mencionados anteriormente contrastan con los obtenidos en el estudio de Suzuki *et al.* (2015) que, como se mencionó anteriormente, se llevó a cabo en Japón, donde también se tomó en cuenta la gatifloxacina para su realización, ya que en este se encontró que en 3 de las 5 cepas de gonococos analizadas la MIC de este medicamento fue 2 µg/mL o más, como se puede observar en la Tabla 10, aspecto que reafirma el hecho de que las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* en las cepas de *N. gonorrhoeae* pueden afectar en diferente medida en lugares geográficos distintos (p. 4248).

**Tabla 10. Valores de MIC de gatifloxacina en 5 cepas de gonococo recolectadas en Japón en el 2015**

Cepa	MIC de la gatifloxacina (µg/mL)
E358	0,25
E359	0,25
E985	4
E1025	2
E1050	2

Nota: Suzuki, 2015, p.4247.

Por su parte, con la gatifloxacina sí se ha establecido el valor del punto de quiebre de la susceptibilidad de *N. gonorrhoeae*, el cual según el CLSI (2013) es de 0,5 µg/mL, de manera que si se toma en cuenta la media de la MIC de este fármaco en los estudios analizados que fue de 0,25 µg/mL, se puede decir que las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* no han tenido un efecto tan extenso como para hacer que la mayoría de las cepas de gonococo tuvieran resistencia

a la gatifloxacina. No obstante, el efecto mostrado en algunas cepas sí fue bastante grande en vista de que el valor máximo encontrado del rango de MIC fue de 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , superando con creces el punto de quiebre de susceptibilidad de estos microorganismos y mostrando la existencia de cepas súper resistentes a la gatifloxacina (p.102).

En cuanto al efecto que han tenido las distintas mutaciones en las cepas de *N. gonorrhoeae* frente a una fluoroquinolona de la llamada nueva generación como lo es la sitafloxacina, las variantes existentes en los genes estudiados no parecen presentar un efecto tan marcado sobre la eficacia de este medicamento en comparación con las otras fluoroquinolonas analizadas anteriormente, esto por cuanto en varios estudios recientes se ha demostrado que las MIC de este medicamento todavía no han aumentado mucho su valor frente a diferentes cepas de gonococo con resistencia mediada por mutaciones genéticas.

Un ejemplo de lo expuesto en el párrafo anterior es el ensayo realizado por Honodera y Hori (2008), donde se evaluó la susceptibilidad de 12 cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* a la sitafloxacina, encontrándose que el rango de la MIC de sitafloxacina fue de menos 0,001 a 0,125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . De igual manera, en otro ensayo llevado a cabo por Hamasuna *et al.* (2013b) en Japón, donde se realizaron análisis de la susceptibilidad de 12 cepas de gonococos con resistencia mediada por mutaciones genéticas frente a la sitafloxacina, se obtuvo como resultado que los valores de MIC de este fármaco antimicrobiano fueron menores a los 0,125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , mostrando así que el efecto en estas cepas estudiadas no fue tan grande como el presentado en la moxifloxacina y la gatifloxacina (p.146 y p. A78).

Otro ejemplo de esto lo dio el estudio realizado por Hamasuna *et al.* (2013), en el que se buscó comprobar la susceptibilidad de un total de 163 cepas de *N. gonorrhoeae*, de las cuales 83 presentaron resistencia a las quinolonas, causada por mutaciones en las subunidades *parC* y *gyrA* frente a diversos fármacos antimicrobianos y entre los fármacos analizados se encontraba la sitafloxacina, la cual presentó un rango de MIC bastante bajo, con valores menores o iguales a 0,06 a 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tal como se puede observar en la Tabla 11. No obstante, en este trabajo se pudieron observar cepas en las que la MIC de la sitafloxacina fue mayor que en el anterior estudio donde la MIC máxima apreciada de este medicamento fue de 0,125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (p.575).

**Tabla 11. Distribución de los valores de MIC de la sitafloxacina en 83 cepas mutadas de *N. gonorrhoeae* recolectadas en Japón en un periodo comprendido entre el 2009 y el 2010**

Cantidad de Cepas (n=83)	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
30	$\leq 0,06$
16	0,125
37	0,25

Nota: Hamasuna *et al.*, 2013, p.574.

Adicionalmente, en una continuación del estudio anterior realizada en el 2015 por los mismos autores, donde igualmente se midió la susceptibilidad de 103 cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* a la sitafloxacina, se encontraron resultados idénticos ya que el rango de MIC del fármaco en cuestión fue igual en la mayoría de las cepas de gonococos estudiadas con valores que iban desde menos de 0,06 hasta 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sin embargo, en ese estudio se encontró una cepa con una MIC de 0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , como se puede ver en la Tabla 12, lo que puede significar que se están empezando a dar nuevas mutaciones en las cepas de gonococos que ejercen un mayor efecto sobre la eficacia de la sitafloxacina (Hamasuna *et al.*, 2015, p. 17).

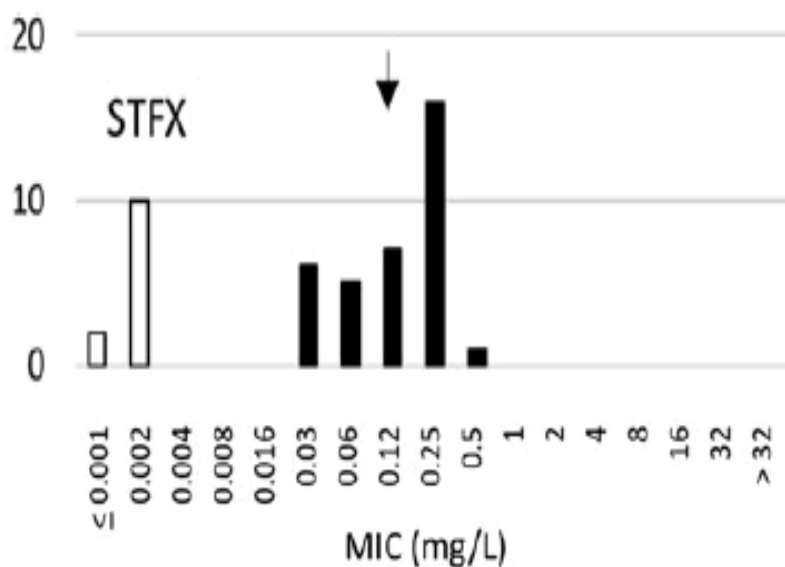
**Tabla 12. Distribución de la MIC de la sitafloxacina en 103 cepas de gonococo mutadas recolectadas en Japón en un periodo comprendido entre el 2012 y el 2013**

Cantidad de Cepas (n=103)	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
38	$\leq 0,06$
32	0,125
32	0,25
1	0,5

Nota: Hamasuna *et al.*, 2015, p.574.

En un estudio más reciente elaborado igualmente en Japón por Hamasuna *et al.* (2017), en el que se analizó la susceptibilidad de un total de 47 cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes frente a varias fluoquinolonas como la sitafloxacina, se encontraron resultados muy parecidos a los estudios anteriores, ya que el rango de MIC que mostró este antimicrobiano fue de menos de 0,06 a 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , presentando una media de 0,12  $\mu\text{g/mL}$ , como se puede apreciar en la Figura 42. En forma similar a lo ocurrido en el estudio mencionado, solo hubo una cepa de gonococo en la cual la sitafloxacina presentó la MIC máxima del rango, lo cual demuestra que el efecto de las mutaciones en la eficacia de este fármaco no se ha visto incrementado en los últimos años en Japón, a diferencia de las otras fluoquinolonas tomadas en cuenta en esta investigación (p. 3).

**Figura 42. Distribución de los valores de MIC de la sitafloxacina en cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* recolectadas en Japón en el 2017**



Nota: Hamasuna *et al.*, 2017, p. 2.

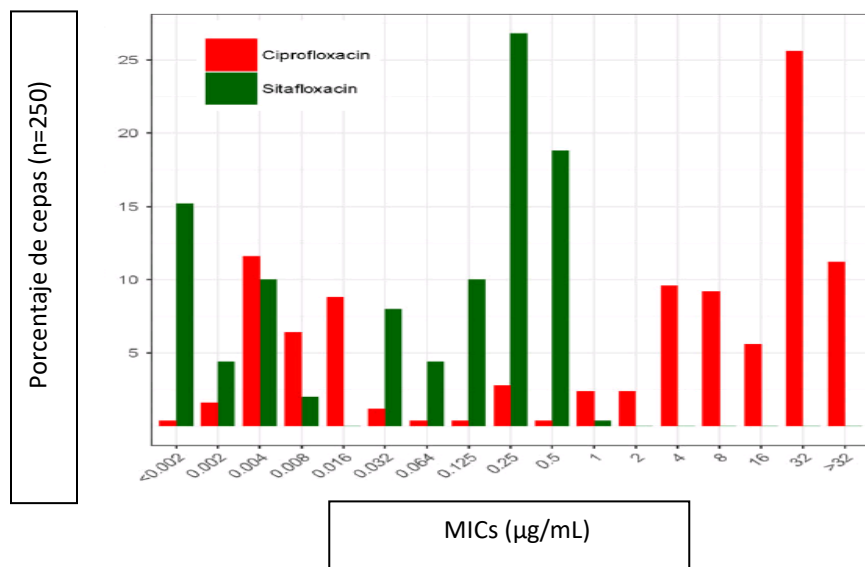
Continuando con lo concerniente a la sitafloxacina, en un ensayo realizado en Tailandia por Thamlikitkul, Seenama y Tiengrim (2018) en el que se midió la susceptibilidad de 52 cepas de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades tomadas en cuenta en esta tesis frente a diversos antimicrobianos, entre los que se encontraba la mencionada fluoquinolona, se obtuvo como resultado que el rango de MIC de este antibiótico frente a las cepas de gonococo analizadas

fue de 0,06 a 0,12 g/mL, mostrando así una variabilidad en el efecto de las mutaciones en estos microorganismos recolectados en Tailandia y las cepas aisladas en Japón ya que en estas el rango de MIC encontrado fue más amplio y el límite superior de los valores fue más alto, por lo que se puede decir que el efecto es más marcado en las cepas de este país (p.1187).

En otro estudio realizado en Suecia por Jonsson *et al.* (2018), donde se midió la susceptibilidad de 250 cepas de gonococo con resistencia a las quinolonas recolectadas en diferentes partes del mundo frente a la sitafloxacina, mediante la determinación de la MIC de este fármaco en cada una ellas, se encontró que el rango de los valores de este parámetro varió entre menos de 0,001 y 1 µg/mL, de manera que se observaron valores superiores a los encontrados en los ensayos mencionados (p.31).

Complementariamente, en este mismo ensayo se realizó una comparación de la distribución de los valores de MIC en las cepas de gonococo estudiadas, entre la sitafloxacina y el estándar de las fluoroquinolonas que es la ciprofloxacina, con el fin de determinar la magnitud del efecto de las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* en la eficacia de ambos, encontrándose que este efecto es sumamente inferior en la sitafloxacina cuya MIC máxima fue de 1 µg/mL y que se presentó en menos de 5% de las cepas, que en la ciprofloxacina que presentó una MIC máxima de 32 µg/mL observada en más de un 10% de las cepas analizadas, como se puede ver en la Figura 43 (Jonsson *et al.*, 2018, pp.31-32).

**Figura 43. Comparación de la distribución de MIC entre la sitafloxacin y la ciprofloxacina en 250 cepas de gonococo recolectadas alrededor del mundo**

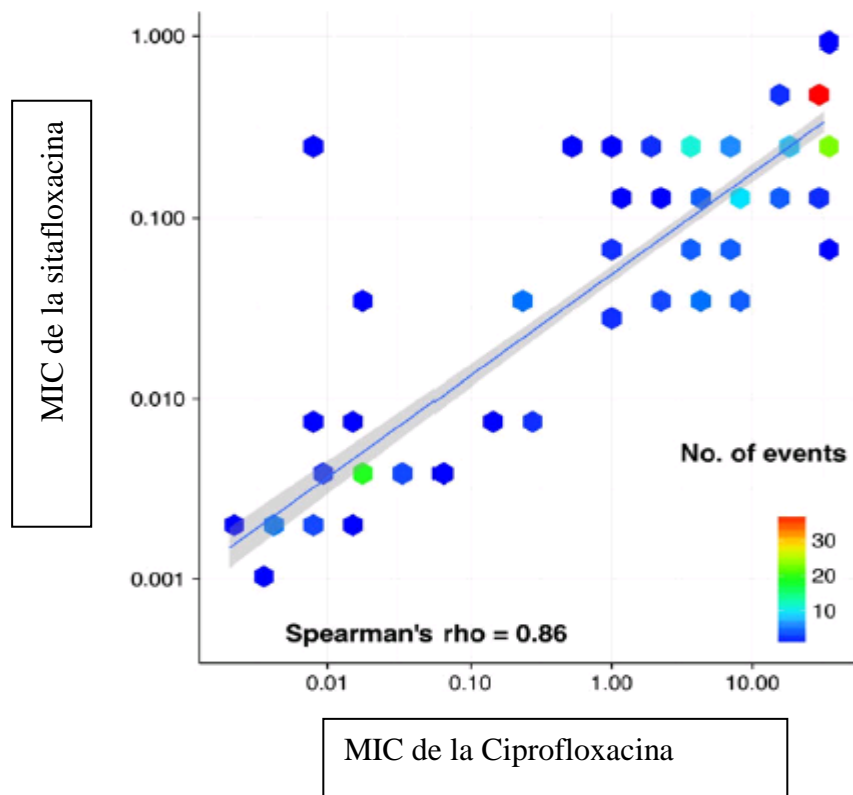


Nota: Jonsson *et al.*, 2018, p.32.

Adicionalmente, en el estudio de Jonsson *et al.* (2018) se observó que no existían diferencias significativas en la topografía de la distribución de las MIC de la sitafloxacin y ciprofloxacina hasta los valores de este parámetro de 0,1  $\mu\text{g/mL}$  ya que después de este valor sí se observaron variaciones más evidentes, esta similitud también se pudo notar en el valor del coeficiente de correlación por rangos de Spearman obtenido en este ensayo, que fue de 0,83 tal como se puede ver en la Figura 44.

Esto significa que las mutaciones en los genes que codifican las subunidades *gyrA* y *parC* que afectan la eficacia de la ciprofloxacina y, por ende, la mayoría de las fluoroquinolonas posteriores a esta en las que se tiene la estructura de este fármaco como base, afectan también a la sitafloxacin, pero en una proporción mucho menor (p.33).

**Figura 44. Correlación entre las MIC de la sitafloxacin y la ciprofloxacina**



Nota: Jonsson *et al.*, 2018, p.32.

En cuanto al punto de quiebre de la susceptibilidad del gonococo a esta droga, no se ha establecido un valor estándar de esta hasta la fecha, no obstante, la actividad de esta droga se ha medido en diferentes estudios mediante la comparación de este fármaco con otros de su misma clase farmacológica en los cuales sí se ha estandarizado un punto de quiebre de la susceptibilidad del gonococo, como el de Hamasuna *et al.* (2013), en el cual se encontró que las cepas de gonococos incluidas en este estudio que presentaron una resistencia marcada a otras fluoroquinolonas fueron susceptibles a la sitafloxacin (p.575).

Cabe destacar que en el estudio de Jonsson *et al.* (2018) también se encontró que las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* en la *N. gonorrhoeae* que provocaban un alto nivel de resistencia antimicrobiana en otras fluoroquinolonas como la ciprofloxacina no causaban el mismo efecto en la sitafloxacin, ya que esta droga siguió siendo efectiva frente a las cepas que la

poseían, demostrando así que este fármaco usaba objetivos en la ADN girasa y la topoisomerasa IV ligeramente diferentes a las otras fluoroquinolonas (p.34).

De igual forma, en el trabajo de Hamasuna *et al.* (2013b) se observó que la sitafloxacin fue efectiva frente a las 12 cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas analizadas, inclusive las que presentaron hasta tres variaciones en la secuencia de aminoácidos de las subunidades gyrA de la ADN girasa y parC de la topoisomerasa IV, las cuales provocaron que otras fluoroquinolonas como la ciprofloxacina perdieran su efectividad frente a las cepas estudiadas (p. A78).

Así mismo, en otros ensayos como el de Thamlikitkul, Seenama y Tiengrim (2018) se determinó que ninguna de las cepas de *N. gonorrhoeae* incluidas en el ensayo presentó resistencia a la sitafloxacin, de igual manera en el trabajo de Unemo y Shafer (2015) se encontró que la sitafloxacin tiene una buena actividad frente a las cepas de gonococos resistentes a las quinolonas, por lo que se puede decir que las mutaciones en las subunidades gyrA y parC han afectado poco la eficacia de la sitafloxacin como tratamiento de la gonorrea no complicada (p.1187 y 359).

No obstante, en un estudio pequeño mencionado por Keating (2011) se encontró que solo el 75% de las cepas de *N. gonorrhoeae* fueron susceptibles frente a la sitafloxacin. Así mismo, en este mismo ensayo se encontró que el 100% de las cepas con una MIC de 0,06 µg/mL fueron susceptibles a este fármaco, no obstante solo el 25% de las cepas con valores de MIC superiores a 0,12 µg/mL fue susceptibles. (p.740)

De esta manera en el estudio anterior se ve un mayor efecto de las mutaciones en las subunidades contempladas en esta tesis sobre eficacia de la sitafloxacin en el tratamiento de la gonorrea. Por ello se deberían realizar estudios para establecer un punto de quiebre de la susceptibilidad del gonococo a la sitafloxacin estandarizado con el fin de que se pueda analizar de una forma más certera el impacto de las mutaciones mencionadas sobre la sitafloxacin.

## **Categoría 2. Tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae***

Respecto a cuál de las fluoquinolonas incluidas en este estudio presenta una mayor eficacia en el tratamiento de las infecciones causadas por cepas con resistencia mediada por mutaciones genéticas en las subunidades *gyrA* y *parC*, una de las maneras de realizar dicha comparación es mediante las MIC de cada uno de estos agentes antimicrobianos, ya que esta permite determinar con cuál se necesita una menor dosis para eliminar a las cepas de gonococos causantes de las infecciones.

De esta manera, el antimicrobiano que presente un menor valor promedio de MIC en relación con el punto de quiebre de la susceptibilidad establecida para este, va a poseer una mayor eficacia frente a las cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a la quinolonas, así mismo otro valor a contemplar es el punto máximo del rango MIC de cada medicamento ya que este permite determinar la magnitud a la que ha llegado la resistencia antimicrobiana frente a las fluoquinolonas que se van a comparar en esta tesis.

Por lo explicado, primero se hará mención de los datos de MIC media y los valores máximos de esta parámetro que presentaron la moxifloxacina, gatifloxacina y sitafloxacina en los ensayos clínicos escogidos para la realización de esta revisión documental, para después llevar a cabo una comparación que permita determinar cuál de estos antimicrobianos presenta una mayor eficacia en el tratamiento de las infecciones gonocócicas causadas por cepas con resistencia a las quinolonas mediada por mutaciones genéticas de los receptores diana de esta familia de medicamentos.

Continuando con lo anterior, los valores promedio de la MIC de la moxifloxacina han rondado entre los 2 y 4  $\mu\text{g/mL}$  como se pudo determinar en los estudios expuestos previamente, como el de Hoshino *et al*, (2008), donde se encontró una MIC media de 2  $\mu\text{g/mL}$ , de igual forma el valor de MIC más alto que se presentó en esta investigación fue de 8  $\mu\text{g/mL}$ . (p.70)

En ese mismo orden de ideas, otro estudio en el que se mencionaron resultados similares fue el de Hamasuna *et al.* (2013a), ya que en este ensayo también se determinó que el valor promedio de la MIC del fármaco en cuestión fue de 2 µg/mL; no obstante, el valor de MIC máximo obtenido en esta investigación fue de apenas 5 µg/mL, siendo un valor considerablemente menor al que mostraron los resultados obtenidos en el ensayo mencionado en el párrafo anterior. (p.S71)

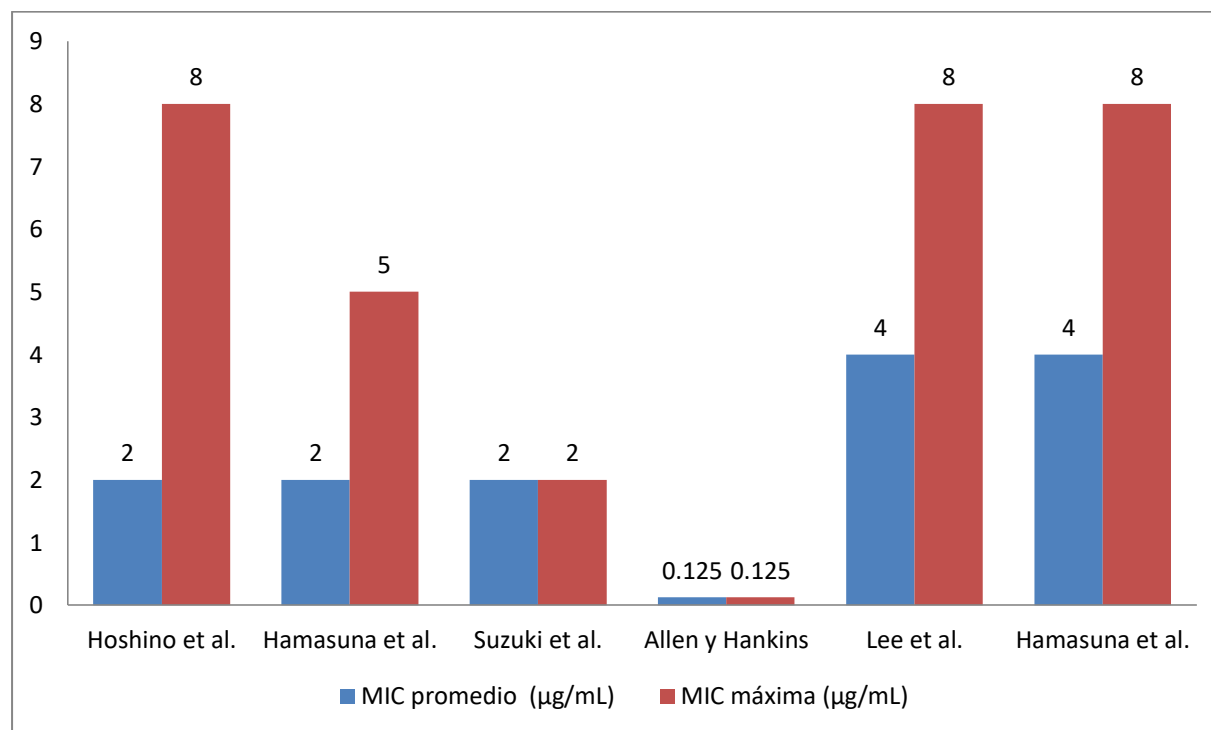
Similarmente, Suzuki *et al.* (2015) obtuvieron como resultado de su estudio valores de MIC promedio de 2 µg/mL, sin embargo, en este ensayo el valor de MIC máximo también fue inferior al de los otros estudios ya que en este caso este fue igual al valor de MIC promedio encontrado en las cinco cepas de *N. gonorrhoeae* analizadas en esta investigación (p.4248).

Por su parte, solo en tres de los estudios utilizados para realizar esta revisión bibliográfica se obtuvieron resultados de MIC promedio de la moxifloxacinina diferentes a 2 µg/mL, uno de ellos fue el realizado por Allen y Hankins (2009) ya que el valor de este parámetro encontrado en las cepas de gonococos con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* recolectadas fue de 0,125 µg/mL, siendo este también el valor más alto que se presentó en estas cepas (p.361).

Otro de los ensayos clínicos en el que se encontraron valores de MIC promedio de la moxifloxacinina diferente de 2 µg/mL fue el realizado por Lee *et al.* (2016), en el cual el valor de este parámetro aumentó hasta 4 µg/mL. De igual forma se encontró un valor máximo de MIC de este fármaco en las cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas aisladas de 8 µg/mL, siendo uno de los estudios en los que se encuentran valores tan elevados (p.2).

Por su parte, en la investigación llevada a cabo por Hamasuna *et al.* (2017) se encontraron valores idénticos a los obtenidos en el ensayo mencionado anteriormente, ya que el valor de MIC promedio encontrada en este fue de 4 µg/mL e igualmente el valor de MIC máximo encontrado alcanzó la cifra de 8 µg/mL. En la Figura 45 se puede observar una representación gráfica de los valores de MIC promedio y máxima de la moxifloxacinina obtenidos en los estudios descritos.

**Figura 45. Valores de MIC promedio y máximo de la moxifloxacina encontrados en los estudios analizados**

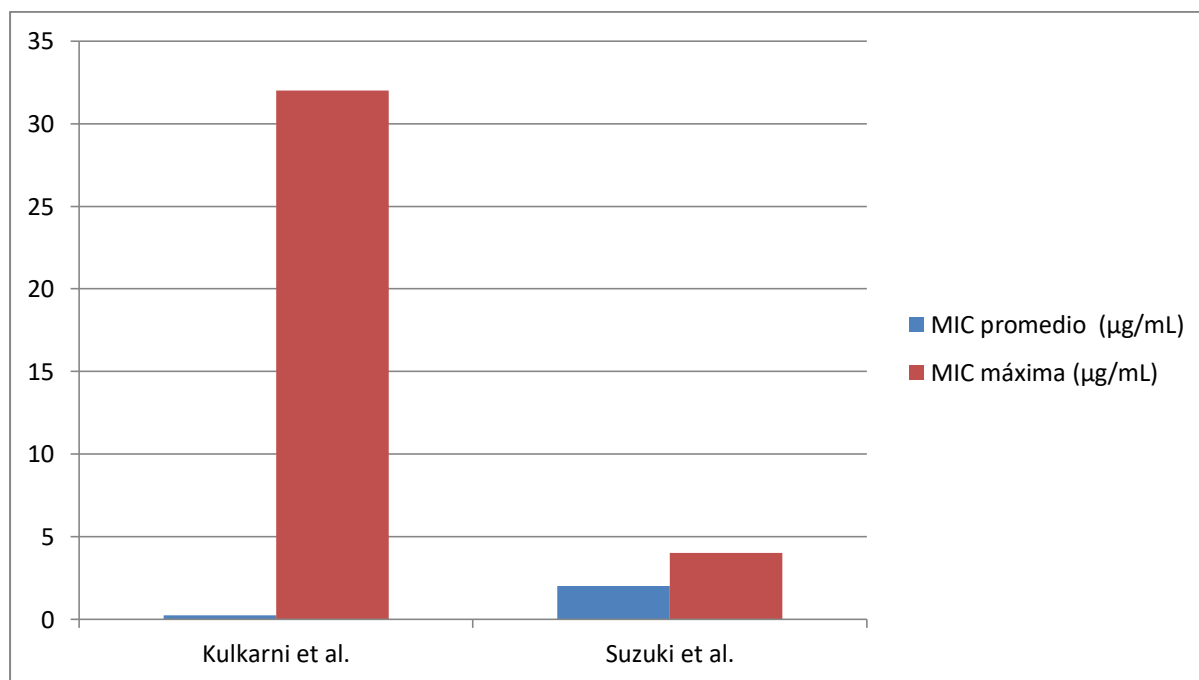


Nota: Elaboración propia.

Respecto a los valores de MIC promedio y máximo que ha mostrado la gatifloxacina frente a cepas resistentes de *N. gonorrhoeae* con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, en el estudio llevado a cabo por Kulkarni *et al.* (2012) se encontró que en la gran mayoría de cepas estudiadas la gatifloxacina presentó un MIC de 0,25 µg/mL, además el valor máximo de este parámetro fue de 32 µg/mL (p.551).

De la misma manera, en otro estudio realizado por Suzuki *et al.* (2015) se observó que el valor promedio de MIC que presentó este antimicrobiano frente a las cepas de gonococo resistente aisladas fue de 2 µg/mL, además se observaron cepas cuya resistencia causa un incremento del MIC de este fármaco antimicrobiano, obteniéndose que el valor máximo de la MIC fue de 4 µg/mL. Cabe destacar que en este estudio se analizaron mucho menos cepas que en el mencionado en el párrafo anterior. Así mismo los resultados de ambos estudios se pueden visualizar en forma gráfica en la Figura 46 (p. 4248).

**Figura 46. Valores de MIC promedio y máximo de gatifloxacina encontrados en los estudios analizados**



Nota: Elaboración propia.

En cuanto a la sitafloxacina, como se mencionó en los estudios que se han realizado con esta droga, los valores de MIC promedio y máxima han sido notablemente inferiores a los de la moxifloxacina y la gatifloxacina. Uno de estos estudios fue el realizado por Hamasuna *et al.* (2013b) donde se observó que la MIC promedio de esta droga fue de 0,06 µg/mL, mientras que la MIC máxima de este fármaco que se logró apreciar frente a las cepas de gonococos con mutaciones en las subunidades gyrA y parC fue de apenas 0,125 µg/mL. (p. A78)

De igual forma, en otra investigación llevada a cabo por Hamasuna *et al.* (2013) se comprobó que el MIC promedio de este fármaco frente a las cepas resistentes de *N. gonorrhoeae* fue más elevado en comparación al observado en el ensayo clínico precedente ya que su valor fue igual al obtenido de MIC máxima en este (0,125 µg/mL). Igualmente las cifras de MIC máxima obtenidas fueron superiores a las descritas anteriormente, siendo de 0,25 µg/mL (p.575).

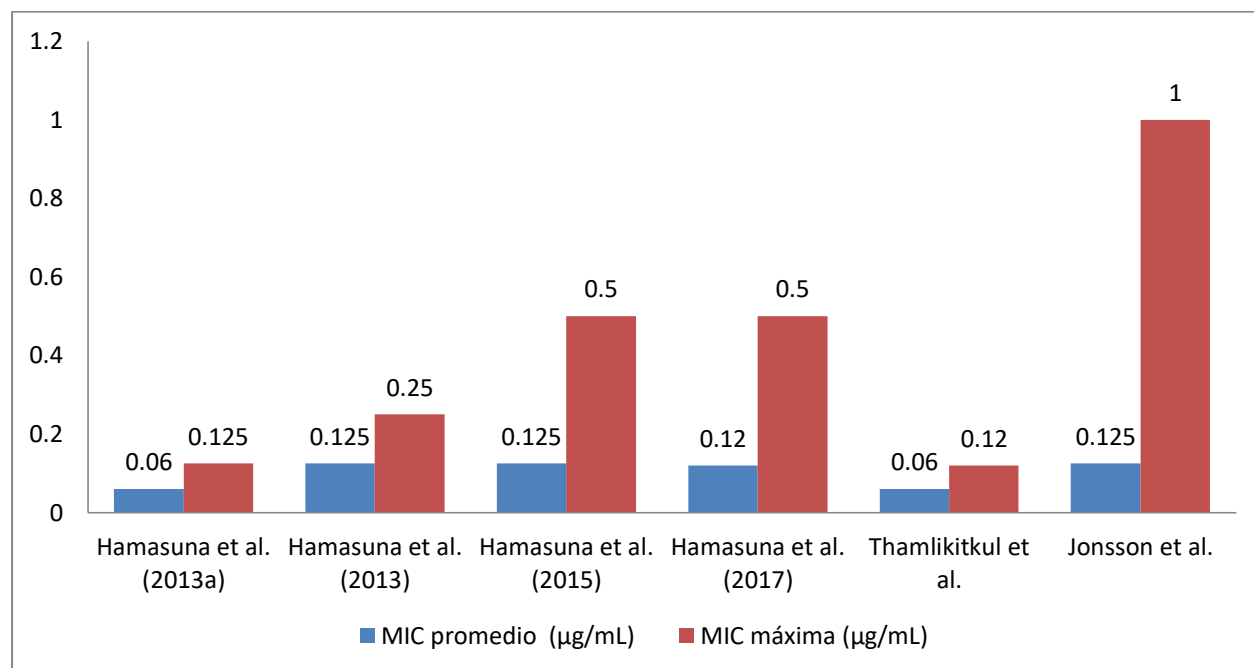
En una continuación del estudio anterior conducida igualmente por Hamasuna *et al.* (2015), no se encontraron diferencias en los valores de MIC promedio de la sitafloxacina en las cepas de gonococo con resistencia a las fluoroquinolonas, siendo igual a 0,125 µg/mL. Por su parte, los valores de MIC máxima sí sufrieron variaciones ya que aumentaron a 0,5 µg/mL, aunque cabe destacar que estos solo se presentaron en una de las cepas analizadas en este ensayo, de manera que si esta cepa no se tomara en cuenta el valor del MIC máximo sería igual al del estudio anterior a este (p. 17).

Por otro lado, en otra investigación llevada a cabo por Hamasuna *et al.* (2017) se encontraron que los valores de MIC media de la sitafloxacina en las cepas con resistencia a las quinolonas que se estudiaron, fue ligeramente menor a los encontrados en estudios anteriores con una cifra de 0,12 µg/mL. Mientras que el valor de la MIC máxima tuvo un valor igual que en el estudio realizado Hamasuna *et al.* en el 2015 siendo de 0,5 µg/mL, aunque al igual que en el estudio mencionado se presentó en una sola de las cepas estudiadas (p.3).

En el estudio conducido por Thamlikitkul, Seenama y Tiengrim (2018) se encontró que la MIC promedio de la sitafloxacina tuvo un valor bastante bajo en comparación de los otros ensayos ya que fue de 0,06 µg/mL, el único estudio en el que se presentó un resultado similar fue el realizado por Hamasuna *et al.* (2013). Así mismo, el valor de MIC máxima que se obtuvo en este ensayo fue de apenas 0,12 µg/mL, teniendo un valor comparable a la MIC media de los estudios mencionados precedentemente (p.1187).

Por último, en el trabajo realizado por Jonsson *et al.* (2018) se obtuvieron cifras de MIC media más acordes a lo observado en la mayoría de los ensayos descritos anteriormente ya que el valor promedio de MIC de la sitafloxacina fue de 0,125 µg/mL, mientras que la MIC máxima en las cepas que presentaban las mutaciones contempladas en esta tesis fueron más elevadas que las resultantes en los otros estudios con un valor de 1 µg/mL, llegando a ser el doble de la MIC máxima más alta presentada en estos. Los resultados obtenidos en los trabajos descritos anteriormente se presentan en la Figura 47 de manera gráfica (pp.31-32).

**Figura 47. Valores de MIC promedio y máximo de sitafloxacina encontrados en los estudios analizados**



Nota: Elaboración propia.

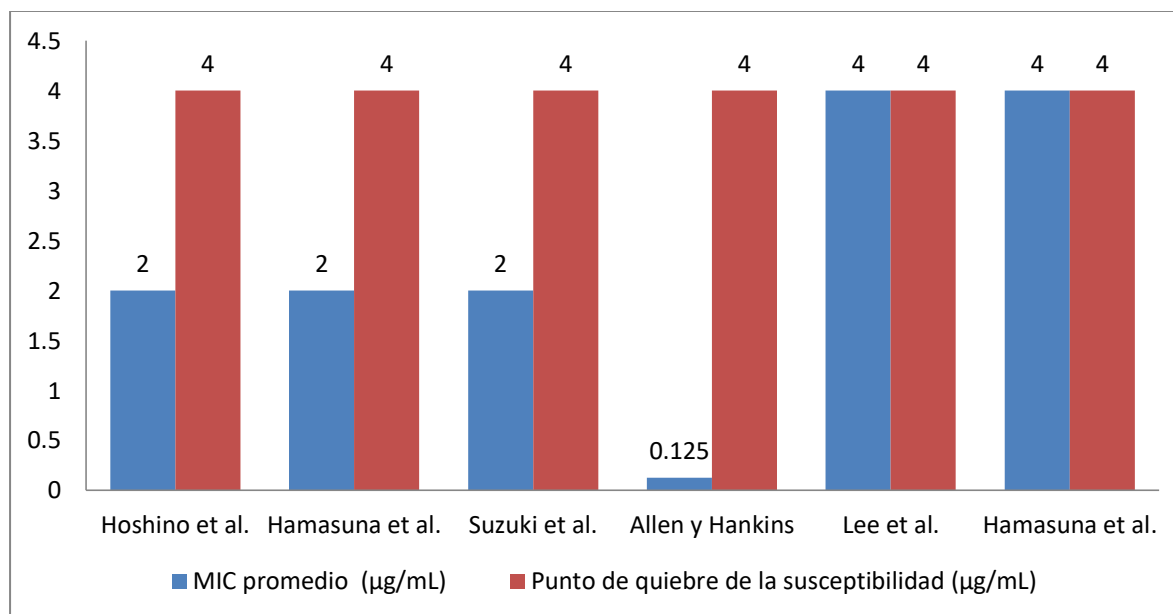
Partiendo de la información expuesta, de la comparación de los resultados obtenidos de MIC promedio y máxima en los estudios realizados con la moxifloxacina y la gatifloxacina, se desprende que la MIC promedio en ambas fluoroquinolonas presenta similitudes si se toma en cuenta los resultados obtenidos por Suzuki *et al.* (2015) con la gatifloxacina, ya que en este ensayo y en tres de los llevados a cabo con la moxifloxacina el valor de la MIC promedio fue de 2 µg/mL. Sin embargo, en otros dos estudios conducidos con la moxifloxacina se encontraron valores de MIC promedio de 4 µg/mL, siendo el doble del valor encontrado por Suzuki *et al.* (2015) con la gatifloxacina.

De igual manera, si se observa la MIC promedio resultante de la gatifloxacina en un estudio más grande como lo fue el conducido por Kulkarni *et al.* (2012), donde este parámetro tuvo un valor de 0,25 µg/mL, se puede mencionar que este fue menor a la mayoría de los encontrados para la moxifloxacina, entre los que solo en el realizado por los autores Allen y

Hankins (2009) se encontraron cifras de MIC promedio menores, por cuanto en este se encontró que el valor de este parámetro fue de 0,125  $\mu\text{g/mL}$ , siendo la mitad del encontrando por Kulkarni *et al.* (2012) con la gatifloxacina.

Adicionalmente, si se comparan los resultados de MIC promedio obtenidos en los estudios realizados con la moxifloxacina y el punto de quiebre de la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* establecido frente a este fármaco que según estudios realizados su valor recomendado es de 4  $\mu\text{g/mL}$ , se puede decir que los valores más recientes observados en los estudios de este parámetro ya alcanzaron el punto de quiebre de la susceptibilidad en estos microorganismos, tal como se puede observar en la Figura 48.

**Figura 48. Comparación de los valores de MIC promedio obtenidos en los estudios revisados con el punto de quiebre de susceptibilidad de la moxifloxacina en la *N. gonorrhoeae***



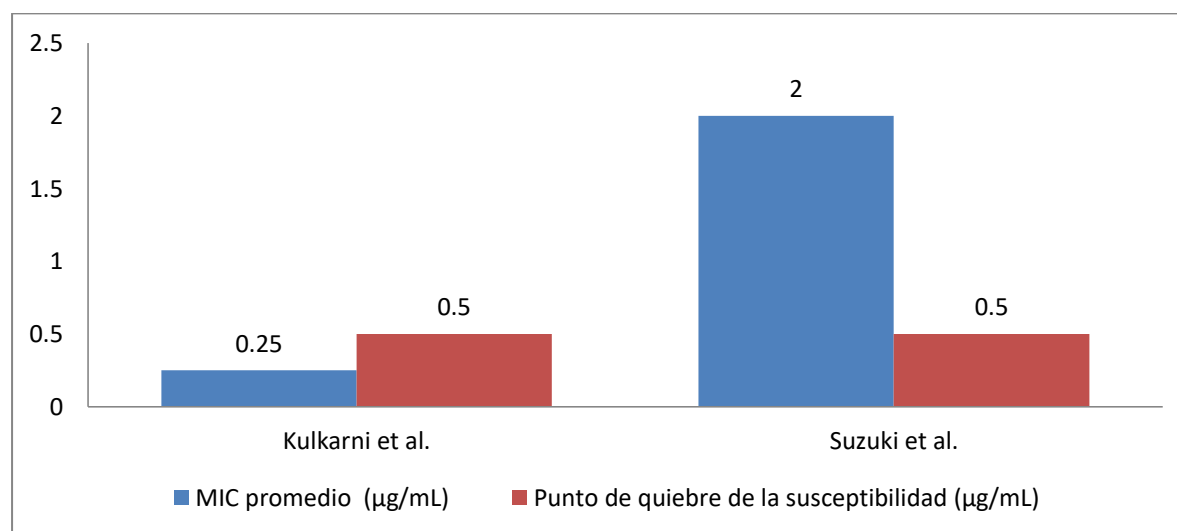
Nota: Elaboración propia.

Así mismo, tomando en cuenta el punto de quiebre de susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* frente a la gatifloxacina que según el CLSI es de 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , se puede decir que en concordancia con los resultados obtenidos de la MIC promedio en el estudio realizado por

Kulkarni *et al.* (2012) estos valores son apenas la mitad del valor estándar del punto de quiebre de la susceptibilidad de este fármaco en la *N. gonorrhoeae*, demostrando así una mayor eficacia que la moxifloxacin en el tratamiento de infecciones causadas por gonococos resistentes a las quinolonas, a la fecha en que se realizó ese estudio.

No obstante, en el ensayo de Suzuki *et al.* (2015) que es más reciente, el valor de la MIC promedio superó en gran medida el valor establecido del punto de quiebre de susceptibilidad para la *N. gonorrhoeae*, lo que se traduce en una ineficacia de la gatifloxacin para el tratamiento de cepas con mutaciones en las *gyrA* y *parC* de estos microorganismos como se puede apreciar en la Figura 49. Esto demostraría que contrariamente a lo indicado en el párrafo anterior, la moxifloxacin tiene una mayor eficacia en el tratamiento de la gonorrea causada por microorganismos con las características mencionadas que la gatifloxacin.

**Figura 49. Comparación de los valores de MIC promedio obtenidos en los estudios revisados con el punto de quiebre de susceptibilidad de la gatifloxacin en la *N. gonorrhoeae***



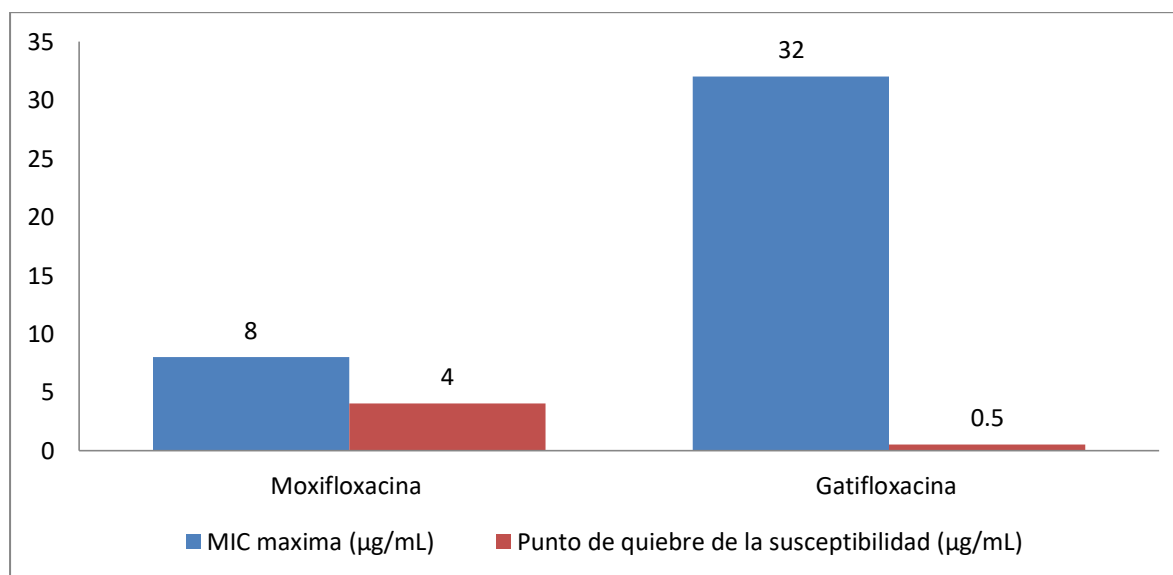
Nota: Elaboración propia.

De igual forma, los valores de MIC máximos encontrados en los estudios incluidos para la realización de esta tesis, de la moxifloxacin, que fueron de 8 µg/mL, son menores a los encontrados con la gatifloxacin que llegaron hasta los 32 µg/mL. Esto significa que el efecto de

las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* ha influido cuatro veces menos en la eficacia de la moxifloxacina en comparación con la gatifloxacina, lo cual representa una enorme ventaja del primer antimicrobiano mencionado como tratamiento de la gonorrea causada por cepas resistentes a las quinolonas.

Continuando la idea del párrafo anterior, el valor de MIC máximo fue del doble del punto de quiebre de susceptibilidad en el gonococo, lo que significa que ya han aparecido cepas en las cuales la moxifloxacina es totalmente inefectiva, sin embargo, el valor máximo de la gatifloxacina ha sobrepasado 64 veces el valor de su punto de quiebre, lo que demuestra la existencia de cepas súper resistentes a este agente antimicrobiano como se puede observar en la Figura 50.

**Figura 50. Comparación del valor de MIC máximo encontrado para la moxifloxacina y la gatifloxacina con el punto de quiebre de la susceptibilidad de estos fármacos en la *N. gonorrhoeae***



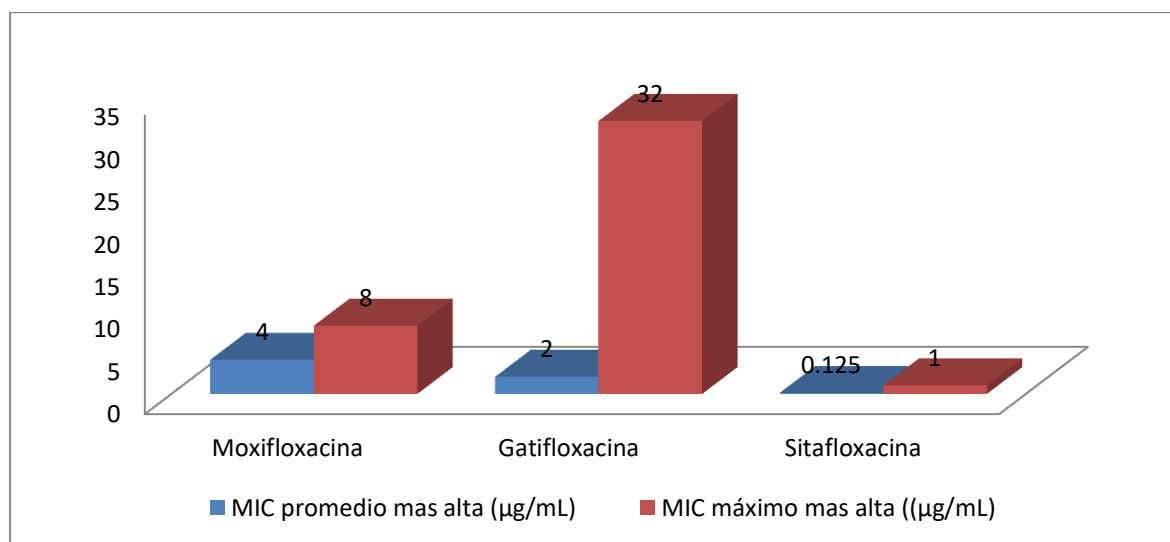
Nota: Elaboración propia.

De manera que, según lo expuesto anteriormente, se puede decir que la moxifloxacina todavía presenta una clara ventaja frente a la gatifloxacina en el tratamiento de la gonorrea causada por cepas de gonococos con resistencia a las fluoroquinolonas, ya que la resistencia a la

primera no ha alcanzado niveles tan altos como los de la gatifloxacina en los estudios más recientes. A pesar de lo dicho, ninguna de las dos fluoroquinolonas debería ser considerada como tratamiento de la gonorrea, a no ser que se demuestre mediante estudios de laboratorio la susceptibilidad de las cepas ante estos medicamentos.

Por otra parte, si se comparan los valores de MIC promedio y la MIC máxima frente a cepas de gonococos resistentes a quinolonas que se presentaron en los estudios mencionados anteriormente de la moxifloxacina y la gatifloxacina con los de la sitafloxacina, se puede observar que en todos ellos los valores obtenidos con esta última fluoroquinolona son mucho menores que los obtenidos con aquellas dado que no superaron los 0,125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , de MIC promedio y MIC máxima, respectivamente. La comparación de los valores de MIC promedio y máxima de las fluoroquinolonas analizadas se puede ver de manera gráfica en la Figura 51.

**Figura 51. Comparación de los valores más altos de MIC promedio y máxima de las fluoroquinolonas analizadas frente a cepas de gonococo resistentes a quinolonas**



Nota: Elaboración propia.

En cuanto a la relación entre los valores de MIC promedio y máxima de la moxifloxacina y el punto de quiebre de la susceptibilidad del gonococo a esta droga, no se puede realizar debido a que no se ha establecido un valor estándar de esta hasta la fecha, sin embargo, en la mayoría de

estudios analizados en esta revisión bibliográfica se encontró que la sitafloxacina posee una excelente actividad frente a las cepas de gonococos con resistencia a las fluoroquinolonas generada por mutaciones genéticas, siendo, por ende, mejor que la moxifloxacina y la gatifloxacina, cuya efectividad frente a estos microorganismos se ha visto claramente disminuida según los estudios que se han realizado con ellas.

Adicionalmente, los resultados de MIC promedio y máxima obtenidos en los estudios realizados con las quinolonas estudiadas, reafirman el hecho de que la sitafloxacina, al ser una fluoroquinolona más novedosa, presenta una mayor eficacia que la moxifloxacina y la gatifloxacina frente a las cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia provocada por mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* y, por ende, si se debe escoger entre estas tres fluoroquinolonas, la sitafloxacina se debe considerar como la mejor elección.

### **Categoría 3. Mutaciones en las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV**

En cuanto a los cambios en la secuencia de aminoácidos causados por las mutaciones en los genes que codifican las subunidades *gyrA* de la ADN girasa y *parC* de la topoisomerasa IV que han provocado el aumento en la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* frente a la moxifloxacina, en los estudios analizados en esta revisión documental se han encontrado numerosas variaciones en estas secuencias que afectan de manera variable la eficacia de esta fluoroquinolona.

Uno de estos estudios es el de Allen y Hankins (2009) en el cual se observaron mutaciones en la subunidad *gyrA* en varias de las cepas de *N. gonorrhoeae* que se incluyeron en el ensayo. La mutación que se observó en la secuencia de aminoácidos de estas cepas fue la sustitución de la serina de la posición 91 (Ser91) de la cadena por una fenilalanina. Esta variación en la secuencia de la cadena de aminoácidos de la subunidad *gyrA* provocó que la MIC de la moxifloxacina aumentara de 0,0156 µg/mL a un valor de 0,125 µg/mL. No se encontraron cepas con mutaciones en la subunidad *parC* en este estudio (p.361).

De igual forma, en el trabajo de Suzuki *et al.* (2015) se encontraron diferentes variaciones en los aminoácidos de las dianas farmacológicas de las fluoroquinolonas de las cinco cepas de gonococos estudiadas, las cuales se dieron en distintas posiciones de las cadenas. En la subunidad *gyrA* los dos aminoácidos en los que se dieron variaciones fueron en la serina de la posición 91 y el ácido aspártico de la posición 95, 96 y 97, lo cuales fueron sustituidos por una fenilalanina y una asparagina respectivamente. Así mismo, se presentaron 2 cepas que no presentaron mutaciones en la subunidad *parC*, mientras que en las otras 3 se observó la sustitución de la serina de la posición 87 y la 88 por arginina y prolina, respectivamente. Estas variaciones en los aminoácidos produjeron cambios en la MIC de la moxifloxacina en las cepas analizadas, tal como se observa en la Tabla 13. (p.4248)

**Tabla 13. Variaciones en la MIC de la moxifloxacina provocadas por las modificaciones de la secuencia de aminoácidos de las subunidades *gyrA* y *parC* en las cepas de gonococos analizadas**

Cepa	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Mutaciones en <i>gyrA</i>	Mutaciones en <i>parC</i>
E358	0,5	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Sin cambios
E359	0,5	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Sin cambios
E385	2	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Ser87-Arg
E1025	2	Ser91-Phe, Asp96-Asn	Ser87-Arg, Ser88-Pro
E1050	2	Ser91-Phe, Asp97-Asn	Ser87

Nota: Suzuki *et al.*, 2015, pp.4247-4248.

De la misma manera, en el estudio de Suzuki *et al.* (2015) mencionado anteriormente se realizó el cálculo de la MIC de la gatifloxacina en las mismas cinco cepas de gonococos donde se llevaron los estudios con la moxifloxacina, encontrándose que las variaciones dadas en las subunidades *gyrA* y *parC* en dichas cepas afectaron de una manera ligeramente distinta los

valores de MIC de la gatifloxacina en comparación con los de la moxifloxacina. El efecto de las variaciones en los aminoácidos en la MIC de la gatifloxacina en las cepas analizadas se observa en la Tabla 14.

**Tabla 14. Variaciones en la MIC de la gatifloxacina provocada por las modificaciones de la secuencia de aminoácidos de las subunidades *gyrA* y *parC* en las cepas de gonococos analizadas**

Cepa	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Mutaciones en <i>gyrA</i>	Mutaciones en <i>parC</i>
E358	0,25	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Sin cambios
E359	0,25	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Sin cambios
E385	4	Ser91-Phe, Asp95-Asn	Ser87-Arg
E1025	2	Ser91-Phe, Asp96-Asn	Ser87-Arg, Ser88-Pro
E1050	2	Ser91-Phe, Asp97-Asn	Ser87

Nota: Suzuki *et al.*, 2015, pp.4247-4248.

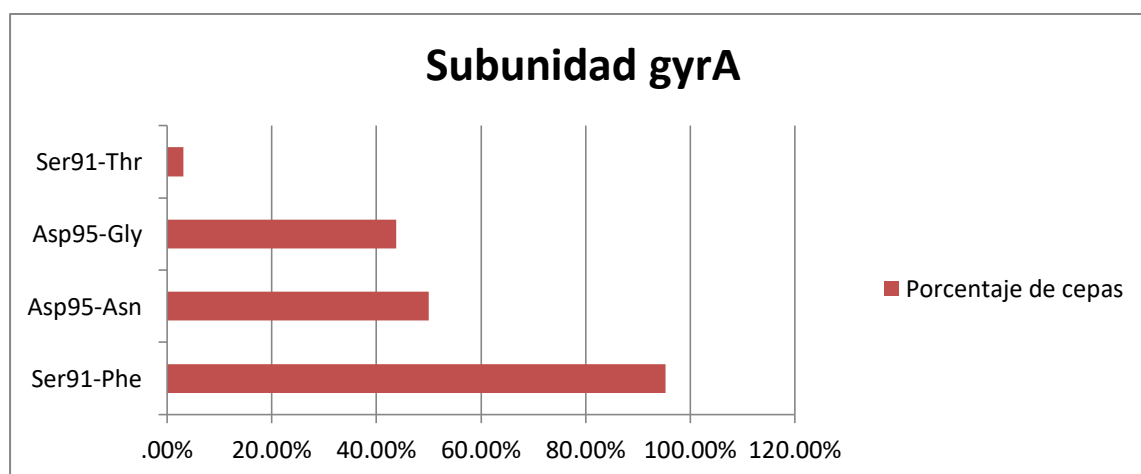
Por su parte, en el trabajo de Kulkarni *et al.* (2012) se observaron mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC* en las 64 cepas que se analizaron. En la subunidad *gyrA* se observaron mutaciones simples o dobles, mientras que en la subunidad *parC* solo se dio la presencia de mutaciones simples. En cuanto a las modificaciones en la cadena de aminoácidos, se encontró que al igual que en los estudios mencionados se dio una sustitución de la serina de la posición 91 por fenilalanina, no obstante, en este ensayo también se observó la sustitución de este aminoácido por treonina en un pequeño número de cepas de gonococos (p.550).

Así mismo, la gran mayoría de las cepas analizadas mostraron también la sustitución del aspartato de la posición 95 por asparagina o glicina en la secuencia de aminoácidos de la subunidad *gyrA*. Por su parte, en la subunidad *parC* solo se presentó la sustitución del glutamato

de la posición 91 por una molécula de glicina. Además, en este mismo estudio se determinó que la combinación de variaciones en la secuencia de aminoácidos más frecuente presentada en las cepas analizadas fue la sustitución de la Serina 91 por la fenilalanina y la sustitución del aspartato95 con asparagina en la subunidad gyrA junto con la sustitución del glutamato91 por glicina en la subunidad parC, la cual se dio en el 32,8% de las cepas de gonococo estudiadas (Kulkarni *et al.*, 2012, p.550).

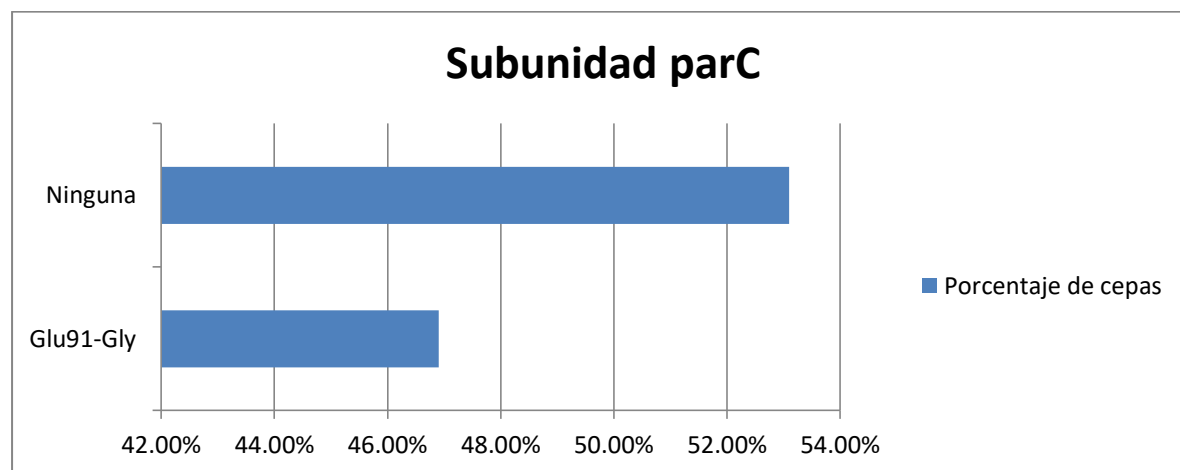
Igualmente, Kulkarni *et al.* ( 2012) encontraron que el patrón de mutación más común en la subunidad gyrA fue la sustitución de la serina91 por la fenilalanina, que se dio en un 95,3% de las cepas analizadas, seguido por la sustitución del aspartato95 con asparagina que se obtuvo en un 50% de las cepas y por glicina que se observó en un 43,8% y en último lugar la sustitución del aspartato95 por treonina que se dio en apenas un 3,1% de las cepas, mientras que en la subunidad parC el patrón de mutaciones más frecuente fue la sustitución del glutamato91 por una molécula de glicina que se dio en un 46,9%, en tanto que el resto de las cepas no presentaron mutaciones, como se puede ver en las Figuras 52 y 53.

**Figura 52. Distribución de los patrones de mutación en la subunidad gyrA de las cepas de gonococo estudiadas**



Nota: Kulkarni *et al.*, 2012, p.550.

**Figura 53. Distribución de los patrones de mutación en la subunidad parC de las cepas de gonococo estudiadas**



Nota: Kulkarni *et al.*, 2012, p.550.

Como se explicó, la aparición de estos patrones de mutación provocaron diferentes modificaciones en la susceptibilidad de las cepas de *N. gonorrhoeae* analizadas en este estudio frente a la gatifloxacina, causando que la MIC de este antimicrobiano variara de 0,002 hasta los 32 µg/mL. De manera que en este ensayo se observó la presencia de cepas susceptibles, con resistencia intermedia y resistentes a la gatifloxacina que presentaron mutaciones similares en las subunidades gyrA y parC. (Kulkarni *et al.*, 2012, p.551)

Respecto a las mutaciones que afectaron la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* a la sitafloxacina, en el estudio llevado a cabo por Hamasuna *et al.* (2013b) se encontró que en las 12 cepas de gonococo analizadas se observaron solo dos modificaciones en las cadenas de aminoácidos de los QRNR de la subunidad gyrA específicamente en la serina91, la cual fue sustituida por fenilalanina y el aspartato95 que fue cambiado por alanina o asparagina, mientras que en la subunidad parC se encontraron 4 variaciones en los aminoácidos entre las que se encontraron la sustitución del aspartato 86 por asparagina, la serina87 por asparagina o arginina, el glutamato91 por lisina, glutamina o glicina y la alanina 123 por serina (p.A78).

Así mismo, en el estudio realizado por Hamasuna *et al.* (2017) se encontraron 11 patrones de mutación diferentes en las 35 cepas de gonococo incluidas. Todas las cepas aisladas

presentaron variaciones en las secuencias de aminoácidos de los QRDR de la subunidad *gyrA*, las cuales se dieron en la posición 91 y 95 de la cadena. Las combinaciones de variaciones que se dieron en estos aminoácidos fueron Ser91-Phe más Asp95-Ala, Ser91-Phe mas Asp95-Asn y Ser91-Phe mas Asp95-Gli (p.3).

Por otra parte las alteraciones más comunes que se dieron en los QRDR de la subunidad *parC* fueron la sustitución de la Ser87-Arg y por Asn. De igual forma, las combinaciones de alteraciones en la cadenas de aminoácidos de las subunidades *gyrA* y *ParC* que causaron una mayor resistencia a las quinolonas fueron la de Ser91 -Phe mas Asp95-Gli en *gyrA* y la gli85-Cis mas Ser87-Arg en *parC*, además de la de Ser91-Phe mas Asp95-Asn en *gyrA* y Ser87-Arg mas Ser88-Phe en *parC*. El efecto que tuvieron los diferentes patrones de mutación sobre la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* a la sitafloxacina se puede ver en la Tabla 15 (Hamasuna *et al.*, 2017, p.3).

**Tabla 15. Efecto de los patrones de mutación de las subunidades *gyrA* y *parC* en la susceptibilidad de las cepas de gonococo analizadas**

Modificaciones en los QRDR		Distribución de la MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) de la sitafloxacina en las cepas de gonococos analizadas				
<i>gyrA</i>	<i>parC</i>	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5
S91F+D95A	S87N	2		1		
	S87N+E91K	1				
	S87N+E91Q	1				
	S87R				1	
S91F+D95N	D86N				1	
	S87N+E91G	1				
	S87R+S88P			3	4	
S91F+D95G	D86N		1			
	S87R	1	4	2	7	1
	S87R+G85D			1		
	S87R+G85C				3	

Nota: Hamasuna *et al.*, 2017, p.3.

Por último, en el ensayo llevado a cabo por Jonsson *et al.* (2018) se encontró que las mutaciones que causaban variaciones en los aminoácidos Ser91 y/o Asp95 de los QRDR de la

subunidad *gyrA* se asociaban con un mayor incremento en los valores de la MIC de la sitafloxacina. Además, se observó que este efecto era variable en dependencia de la cantidad de mutaciones y los aminoácidos sustituyentes. Así mismo, el efecto resultante de dichas modificaciones en la cadena aminoácidos podía variar inclusive en cepas que presentaban las mismas sustituciones, generando diferentes rangos de MIC entre las cepas, tal como se puede ver en la Tabla 16. (p.33)

**Tabla 16. Valores de MIC promedio y rangos de MIC de la sitafloxacina obtenidos en cepas de gonococo que presentaron diferentes patrones de mutaciones en la subunidad *gyrA***

Mutación	Rango de MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC promedio ( $\mu\text{g/mL}$ )
Sin mutaciones	0,001-0,008	0,001
S91F,D95G	0,032-0,5	0,25
S91F,D95A	0,032-0,25	0,125
S91F,D95N	0,064-1	0,25
S91F	0,008-0,032	0,032
S91F,D95Y	0,5	–
S91Y	0,008	–
D95G	0,004	–

Nota: Jonsson *et al.*, 2018, p.34.

Con respecto a los datos presentados anteriormente, se puede decir, que a pesar de que las variaciones en la secuencia de aminoácidos de las cepas de *N. gonorrhoeae* analizadas en los estudios llevados a cabo con las tres fluoquinolonas contempladas en esta tesis se dieron en posiciones similares, estas afectaron de diferente manera la eficacia de las mismas siendo la menos afectada la sitafloxacina, lo cual refuerza la idea de que este fármaco es más eficaz que la moxifloxacina y la gatifloxacina en el tratamiento de las infecciones gonocócicas en la actualidad.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo se expondrán las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis documental realizado con los artículos científicos contemplados en este estudio con base en la pregunta y objetivos propuestos.

### Conclusiones

En cuanto al efecto que han ejercido las mutaciones de la subunidades *gyrA* y *parC* de la *N. gonorrhoeae* en la eficacia de las quinolonas denominadas moxifloxacina, gatifloxacina y la sitafloxacina, se observaron variaciones en este, que dependieron en gran parte de la ubicación geográfica y la fecha de realización de los estudios analizados.

Así mismo, de la comparación de los valores de MIC promedio y máxima que presentaron las citadas quinolonas frente a las cepas de gonorrea con los valores de punto de quiebre de la susceptibilidad en este microorganismo en los ensayos analizados, se pudo determinar que el efecto de las mutaciones mencionadas anteriormente tuvo un gran impacto en la moxifloxacina y la gatifloxacina, incidiendo en que estos fármacos sean muy poco eficaces para tratar la gonorrea causada por cepas resistentes.

Por otra parte, la sitafloxacina, en la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica, presentó una buena actividad frente a cepas de gonococo con resistencia mediada por mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, demostrando así que estas tuvieron un menor efecto en la eficacia de este fármaco.

Respecto a cuál de las fluoroquinolonas estudiadas presenta una mayor eficacia en el tratamiento de la gonorrea causada por cepas con mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*, se encontró que según los resultados de los trabajos revisados la más eficaz fue la sitafloxacina, seguida de la moxifloxacina y en último lugar, la gatifloxacina.

De igual forma, por los resultados de MIC promedio y máxima obtenidos en los estudios realizados con la moxifloxacin y la gatifloxacin frente a las cepas de *N. gonorrhoeae* resistente a las quinolonas y la relación de estos con el punto de quiebre de la susceptibilidad en estos microorganismos, no resulta recomendable el uso de estos fármacos como tratamiento de la gonorrea.

Según los resultados obtenidos en los ensayos con la sitafloxacin, esta fluoroquinolona se puede considerar como una opción para el tratamiento de la gonorrea en pacientes alérgicos a las cefalosporinas o que estén infectados con cepas resistentes a este tipo de fármacos antimicrobianos.

En lo referente a las variaciones en la secuencia de aminoácidos de los QRDR de las subunidades *gyrA* y *parC* que causan un aumento en la resistencia microbiana de la *N. gonorrhoeae* con las fluoroquinolonas estudiadas, en los ensayos analizados se encontró que las tres fluoroquinolonas se vieron afectadas por las variaciones en la serina de la posición 91 y el aspartato de la posición 95 en la cadena de aminoácidos de la subunidad *gyrA* y la serina de las posiciones 87 y 88 y el glutamato de las posiciones 85 y 91 en la cadena de aminoácidos de la subunidad *parC*.

De igual manera, en los trabajos analizados se observó que los aminoácidos que sustituyeron a los de las posiciones mencionadas anteriormente en las subunidades *gyrA* y *parC* fueron muy diversos y causaron un efecto muy variable en la susceptibilidad de las cepas de gonococos, inclusive entre las que presentaban los patrones de mutación.

Asimismo, en casi todos los estudios se presentaron patrones de mutación con variaciones dobles tanto en la subunidad *gyrA* como la *parC*, que demostraron tener un mayor efecto en el aumento de la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* frente a la moxifloxacin, la gatifloxacin y la sitafloxacin.

Por último, en concordancia con lo expuesto anteriormente, se puede decir que, a pesar de que las variaciones en la cadena de aminoácidos de las subunidades *gyrA* y *parC* que afectan a las

tres fluoroquinolonas estudiadas se dan en su mayoría en las mismas posiciones, estas han provocado efectos variables en su eficacia, de manera que, según lo observado en los estudios realizados en los últimos diez años analizados, la eficacia de la moxifloxacina y la gatifloxacina se vio mucho más afectada que la de la sitafloxacina, lo que significa que esta última es relativamente más eficaz en el tratamiento de la gonorrea causada por cepas con resistencia mediada por mutaciones frente a las quinolonas que la moxifloxacina y la gatifloxacina.

### **Recomendaciones**

A los profesionales de la salud se les recomienda evitar el uso de la moxifloxacina y la gatifloxacina en el tratamiento empírico de las infecciones gonocócicas debido al alto grado de resistencia que se ha generado como consecuencia de las mutaciones en las subunidades *gyrA* y *parC*. De igual manera, estar atentos a nuevos estudios que se realicen sobre la sitafloxacina, debido a su alto potencial como tratamiento para infecciones causadas por microorganismos con una alta resistencia a los antimicrobianos como la *N. gonorrhoeae*.

A futuros investigadores se les sugiere realizar estudios similares a este, a nivel regional, con el fin de advertir si se dan variaciones significativas en los resultados y generar la suficiente información para establecer si las fluoroquinolonas en cuestión (moxifloxacina, gatifloxacina y sitafloxacina) se deberían usar en el tratamiento de infecciones gonocócicas y cuál de ellas es la mejor opción para tratar estas patologías en cada región. Así mismo, se les recomienda realizar estudios similares con otras fluoroquinolonas de la “nueva generación”, con el fin de determinar si otro de estos fármacos podría considerarse como una opción a futuro para el tratamiento de la gonorrea no complicada.

A la Caja Costarricense de Seguro Social se le recomienda tomar en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo en la realización de los protocolos de tratamiento de la gonorrea. Además, se sugiere que tanto la institución en general como en particular el personal de las áreas de salud que atienden este tipo de afecciones, no descuiden el estarse actualizando periódicamente acerca de la situación de la resistencia antimicrobiana que ha generado la *N. gonorrhoeae* frente a la mayoría de antimicrobianos y los métodos existentes para evitar que este problema se agrave a futuro.

Al Colegio de Farmacéuticos y al Colegio de Médicos y Cirujanos se les sugiere informar sobre los resultados obtenidos en esta investigación a sus agremiados, con el fin de mantenerlos actualizados sobre el efecto que ha generado la resistencia antimicrobiana de la *N. gonorrhoeae* sobre algunas quinolonas de cuarta generación como lo son la moxifloxacina y la gatifloxacina y sobre una quinolona de la nueva generación como la sitafloxacina, considerada una opción a futuro para el tratamiento de las infecciones gonocócicas.

A las universidades que cuenten con una facultad de ciencias de la salud, velar por que se genere conciencia en sus estudiantes acerca de la problemática que ha generado la aparición de bacterias multirresistentes -como el gonococo- en la salud pública a nivel mundial e incluir en sus programas de estudio formas de prevenir dicho problema.

## Referencias

- Aderson, M. y MacGowan, A. (2003). Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(S1), 1-11. DOI: 10.1093/jac/dkg212.
- Aguadero, V. *et al.* (2012). Diagnóstico clínico y de laboratorio de la artritis gonocócica: a propósito de un caso. *Revista de laboratorio clínico*, 6(1), 37-40. Recuperado de [www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin).
- Allen, P. y Hakins, C. (2009). Evaluation of the mutant selection window for fluoroquinolones against *Neisseria gonorrhoeae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64, 359–363. doi:10.1093/jac/dkp172.
- Alexeev, D. *et al.* (2002). A novel protein–mineral interface. *Nature structural biology*, 10(4), 297-302. DOI: 10.1038/nsb903.
- Ali, G. (2018). Mechanical Engineering in Ancient Egypt, Part 62: Papyrus Industry. *International Journal of Emerging Engineering Research and Technology*, 6(1), 7-17. Recuperado de <http://www.ijeert.org/papers/v6-i1/2.pdf>.
- Alós, I. (2009). Quinolonas. *Formación médica continuada*, 27(5):290–297. doi:10.1016/j.eimc.2009.03.001.
- Barman, J. y Wiseman, L. (1999). Moxifloxacin. *Adis New Drug Profile*, 57 (3): 363-373. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199957030-00007>.
- Belland, R., Morrison, S., Ison, C. y Huang, W. (1994). *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *gyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates. *Molecular Microbiology*, 14(2), 371-380. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01297.x>.
- Beucher, M. y Sparling, F. (1995). Cloning, Sequencing, and Characterization of the Gene Encoding FrpB, a Major Iron-Regulated, Outer Membrane Protein of *Neisseria gonorrhoea*. *Journal of bacteriology*, 177(8), 2041–2049. Recuperado de <http://jb.asm.org/>.

- Brooks, G., Darrow, W. y Day, J. (1978). Repeated Gonorrhoea: An Analysis of Importance and Risk Factors. *The journal of infectious diseases*, 137(2), 162-169. Recuperado de <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/137/2/161/2189632>.
- Burns, J. y Graf, E. (2018). The Brief Case: Disseminated *Neisseria gonorrhoeae* in an 18-Year-Old Female. *Journal of clinical microbiology*, 56(4), 1-5. <https://doi.org/10.1128/JCM.00932-17>.
- Carifo, K. y Catlin, W. (1973). *Neisseria gonorrhoeae* Auxotyping: Differentiation of Clinical Isolates Based on Growth Responses on Chemically Defined Media. *Applied microbiology*, 26(3), 223-230. Recuperado de <http://aem.asm.org/>.
- Centers for disease control and prevention. (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. Recommendations and Reports, 64(3), 1-135. Recuperado de <https://www.cdc.gov/>.
- Chambers, W. (2010). Zymaxid labeling. (Informe No. 022548). Estados Unidos: Allergan Pharmaceutical editorial. Recuperado de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/022548s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022548s002lbl.pdf).
- Chávez, J., Ramírez, M., Silva, J. y Cervantes, C. (2015). Resistencia bacteriana a quinolonas: determinantes codificados en plásmidos. *Revista de educación bioquímica*, 34(1), 4-9. Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-19952015000100004](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952015000100004).
- Chen, C., Genco, C., Rock, J. y Morse, S. (1989). Physiology and Metabolism of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*: Implications for Pathogenesis. *Clinical microbiology reviews*, 2(1), S35-S40. Recuperado de <http://cmr.asm.org/>.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2013). Performance and Standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty second informational supplement. *Advancing Quality in Health care Testing*, 32(3), 1-179. Recuperado de [http://zums.ac.ir/files/health/pages/ill/azmayeshghah/clsi\\_2013.pdf](http://zums.ac.ir/files/health/pages/ill/azmayeshghah/clsi_2013.pdf)
- Colebrook, D. (1964). Gerhard Domagk, 1895-1964. Biographical memories of fellows of the royal society, 10(1), 39-50. Recuperado de <https://doi.org/10.1098/rsbm.1964.0003>
- Cordiés, L., Machado, L. y Hamilton, M. (1998). Quinolonas y terapia antimicrobiana. *ACTA MÉDICA*, 8(1):13-27. Recuperado de [http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act198.pdf#page=52](http://www.bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act198.pdf#page=52).

- Correa, A. *et al.* (2012). Structure of a human IgA1 Fab fragment at 1.55Å<sup>o</sup> resolution: potential effect of the constant domains on antigen-affinity modulation. *Biological Crystallography*, D69, 388–397. DOI:10.1107/S0907444912048664
- Emmerson, A. y Jones, A. (2003). The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(S1), 13-20. DOI: 10.1093/jac/dkg208.
- European Committee on antimicrobial susceptibility testing. (2012). EUCAST: método de difusión con discos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. *European Society of Clinical Microbiology and infectious disease*, versión 2.1, 1-38. Recuperado de [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
- Famiglietti, A. y García, S. (2012). Gonorrhea in Men Sex Men and Heterosexual Men. *Sexually Transmitted Infections*. Recuperado de <https://www.intechopen.com/books/sexually-transmitted-infections/gonorrhea-in-men-who-have-sex-with-men-and-heterosexual-men>.
- Food and Drug Administration. (1999a). Avelox Final Print Label. (Informe No. 21061). Estados Unidos: Bayer editorial. Recuperado de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21-085\\_Avelox\\_prntlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-085_Avelox_prntlbl.pdf).
- Food and Drug Administration. (1999b). Tequin Final Print Label. (Informe No. 21061). Estados Unidos: Bristol-Myers Squibb Editorial. Recuperado de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/99/21061\\_Tequin\\_prntlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21061_Tequin_prntlbl.pdf).
- Fox, D. *et al.* (2014). Structure of the Neisserial Outer Membrane Protein Opa60: Loop Flexibility Essential to Receptor Recognition and Bacterial Engulfment. *Journal of American Society*, 136(1), 9938–9946. Recuperado de [pubs.acs.org/JACS](http://pubs.acs.org/JACS).
- Fredotovich, N. (2003). La Urología y las enfermedades venéreas. *Revista argentina de urología: Historia de la Urología*, 68(1), 1-3. Recuperado de <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/view/3065>
- Grad *et al.* (2016). Genomic epidemiology of gonococcal resistance to extended spectrum cephalosporins, macrolides, and fluoroquinolones in the US, 2000-2013. *Journal of Infectious Diseases*, 214(10), 1579–1587. DOI: 10.1093/infdis/jiw420
- Gonzales, C y Uribe, F. (1997). Gonorrea: la perspectiva clásica y la actual. *Salud pública de México*, 39(6), 1-7. Recuperado de [https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36341997000600011&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36341997000600011&script=sci_arttext&tlng=pt)

- Hamasuna, R. *et al.* (2017). In Vitro Activity of Sitafloxacin and Additional Newer Generation Fluoroquinolones Against Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates. *Microbial drug resistance: Mechanism*, 00(00), 1-5. DOI: 10.1089/mdr.2017.0054
- Hamasuna, R. *et al.* (2013). Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan. *Journal of Infect Chemother: surveillance*, 19, 571-578. DOI 10.1007/s10156-013-0637-2
- Hamasuna, R. *et al.* (2013). The second nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from male urethritis in Japan, 2012-2013. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19, 571–578. DOI 10.1007/s10156-013-0637-2
- Hamasuna, R., Sho, T., Matsumoto, T. y Matsumoto, M. (2013a). Antimicrobial activity of sitafloxacin against fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *International Journal of Antimicrobial Agents: In vitro antibacterial susceptibility and drug interaction studies*, 42(2), S71. Recuperado de [https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579\(13\)70338-8/pdf](https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579(13)70338-8/pdf)
- Hamasuna, R., Sho, T. Matsumoto, T. y Matsumoto, M. (2013b). P1.017 Unique Activity of Sitafloxacin, One of Newer Fluoroquinolones, Against Ciprofloxacin-Resistant *N. gonorrhoeae*. *Sex Transm Infections*, 89, A78-A79. Recuperado de [https://sti.bmj.com/content/89/Suppl\\_1/A78.3.info](https://sti.bmj.com/content/89/Suppl_1/A78.3.info)
- Harrison, O. *et al.* (2016). Genomic analyses of *Neisseria gonorrhoeae* reveal an association of the gonococcal genetic island with antimicrobial resistance. Elsevier: *Journal of Infection* (2016) 73, 578-587. Recuperado de [www.elsevierhealth.com/journals/jinf](http://www.elsevierhealth.com/journals/jinf)
- Honodera, S. y Hori, S. (2008). Clinical study of sitafloxacin in the treatment of male gonococcal urethritis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 56(1), 146-153. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/291264763\\_Clinical\\_study\\_of\\_sitafloxacin\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_male\\_gonococcal\\_urethritis](https://www.researchgate.net/publication/291264763_Clinical_study_of_sitafloxacin_in_the_treatment_of_male_gonococcal_urethritis)
- Hoshino *et al.* (2008). In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of DC-159a, a New Fluoroquinolone. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(1), 65–76. Recuperado de <http://aac.asm.org/>.
- Houbraken, J., Frisvad, J. y Samson, R. (2011). Fleming's penicillin producing strain is not *Penicillium chrysogenum* but *P. rubens*. *IMA Fungus*, 2(1), 87-95. doi:10.5598/imafungus.2011.02.01.12..

- Jensen, S. (2011). Nursing health assessment: a best practice approach. Recuperado de <https://www.worldcat.org/title/nursing-health-assessment-a-best-practice-approach/oclc/642278432>.
- Jonsson, A., *et al.* (2018). In vitro activity and time-kill curve analysis of sitafloxacin against a global panel of antimicrobial-resistant and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Journal of pathology, microbiology and immunology*, 126: 29–37. DOI 10.1111/apm.12777
- Keating, G. (2011). Sitafloxacin In Bacterial Infections. *Adis New Drug Profile*, 71 (6): 731-744. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.2165/11207380-000000000-00000>.
- Knapp, J. y Clark, V. (1984). Anaerobic Growth of *Neisseria gonorrhoeae* Coupled to Nitrite Reduction. *Infection and immunity*, 46(1), 176-181. Recuperado de <http://iai.asm.org/>.
- Kulkarni, S., Bala, M., Sane, S., Pandey, S. y Risbud, B. (2012). Mutations in the *gyrA* and *parC* genes of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in India. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(1), 549– 553. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.007>.
- Kuvanov, A. *et al.* (2016). Drug Resistance Mutations and Susceptibility Phenotypes of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in Russia. *Molecular Biology*, 51(3), 379-388. DOI: 10.1134/S0026893317030116
- Laurderdale, L., Shiao, Y., Lai, J., Chen, H. y King, C. (2010). Comparative *In Vitro* Activities of Nemonoxacin (TG-873870), a Novel Nonfluorinated Quinolone, and Other Quinolones against Clinical Isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(1), 1338–1342. Doi:10.1128/AAC.01197-09
- Le Faou, A. (1984). Sulphur nutrition and metabolism in various species of *neisseria*. *Annales de microbiologie*, 135(1), 3-10. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S076926098480037X>.
- Lee, H., Kim, H., Seo, Y., Young, D., Jeong, S. Lee, K. y Chong, Y. (2016). In vitro activity of tigecycline alone and antimicrobial combinations against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Elsevier: Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 1-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.022>

- Liao, M. (2011). Molecular epidemiology and molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *neisseria gonorrhoeae* in china: implications for disease control. (Tesis doctoral). University of Saskatchewan Saskatoon. China. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/55299324.pdf>.
- Lingon, L. (2005). Albert Ludwig Sigismund Neisser: Discoverer of the Cause of Gonorrhea. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 16(4), 336-341. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2005.07.001>.
- O'Reilly, L., Goire, N., Fisk, R. y Speers, D. (2015). Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* using multi-antigen sequence typing and pulse-field gel electrophoresis in highly endemic Western Australian populations. *BMC Infectious Diseases*, 272(15), 1-7. Recuperado de [www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit).
- Palencia, L. y Cáceres, J. (2017). Mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR) del gen *gyrA* de *Neisseria gonorrhoeae* presente en muestras clínicas de hombres que tienen sexo con hombres. *Revista peruana de biología*, 24(3), 283 – 292. doi:<http://dx.doi.org/10.15381/rpb.v24i3.13905>
- Pérez, G., Hamlyn, P. y Peberdy, J. (1982). Protoplast Fusion and Genetic Analysis in *Cephalosporium Acremonium*. Recuperado de [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-0348-6556-2\\_137#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-0348-6556-2_137#citeas).
- Petri, J. (12<sup>a</sup> ed). (2012). Las bases farmacológicas de la terapéutica. (Vol 54). Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Perry, C., Barman, J. y Lamb H. (1999). Gatifloxacin. *Adis New Drug Profile*, 58 (4): 683-696. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199958040-00010>.
- Pieri, F., Mussi, M. y Moreira, M. (2009). Óleo de copaíba (*Copaifera* sp.): histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais. *Revista brasileira de plantas medicinais*, 11(4), 465-472. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v11n4/a16v11n4.pdf>.
- Potenciani, J. y Potenziani, S. (2008). Historia de las enfermedades venéreas (2a parte). Recuperado de [http://vitae.ucv.ve/index\\_pdf.php?module=articulo\\_pdf&n=1451&rv=46](http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=1451&rv=46).
- Powell, A., Tomberg, J., Deacon, A., Nicholas, R., Davies, C. (2009). Crystal Structures of Penicillin-binding Protein 2 from Penicillin-susceptible and -resistant Strains of *Neisseria*

- gonorrhoeae* Reveal an Unexpectedly Subtle Mechanism for Antibiotic Resistance. Journal of biological chemistry, 284(2), 1202-1212. DOI 10.1074/jbc.M805761200.
- Quilin, S. y Seifert, H. (2018). *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology, 16(4), 226-240. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.169>
- Real Academia Española. (2018). *Diccionario de la lengua española* (23 ed.). Recuperado de <http://www.rae.es/rae.html>
- Rubistein, E. (2001). History of Quinolones and Their Side Effects. Chemotherapy, 47(3), 3-8. Recuperado de [www.karger.com/journals/che](http://www.karger.com/journals/che).
- Shigemura, K. y Fujisawa, M. (2015). History and Epidemiology of Antibiotic Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae*. Current Drug Targets: History and Epidemiology of Antibiotic Susceptibilities, 16(3), 272-280. Recuperado de <http://www.eurekaselect.com/126191/article>
- Shalskoskly, B. et al. (2016). Drug Resistance Mechanisms in Bacteria Causing Sexually Transmitted Diseases and Associated with Vaginosis. Frontiers in microbiology, 7(747), 1-14. Doi: 10.3389/fmicb.2016.00747.
- Sikora, A. et al. (2017). Peptide Inhibitors Targeting the *Neisseria gonorrhoeae* Pivotal Anaerobic Respiration Factor AniA. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61(8), 1-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-17>.
- Soto, V. (2015). Infecciones de transmisión sexual: epidemiología y prevención. Artículo de revisión, 1(2), 61-65. Recuperado de <http://www.rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/22>.
- Stefanikis, K., Stefaniki, M., Theodoridou, Tsiamis, Vrioni. (2018) Emergence, prevalence and mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: A literature review. Annals of internal medicine: Review Article, 63(1), 29-41. DOI: 10.7326/0003-4819-148-8-200804150-00005
- Suzuki et al. (2013) Conjunctivitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cephalosporin susceptibility and multidrug resistance. Journal of clinical microbiology, 56(9), 4246 – 4248. doi:10.1128/JCM.01946-13
- Thamlikitkul, V., Seenama, C. y Tiengrim, S. (2018). Comparative In Vitro Activity of Sitafloracin Against *Neisseria gonorrhoeae* Isolated from Thai Patients. Journal of the Medical Association of Thailand, 101(9), 1187-1190.

- Tomé, A., Rodríguez, F. y Muñoz, A. (2006). Infecciones por gonococo. *Medicine: Actualización*, 9(55), 3585-3590. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211344906742230>
- Torreblanca, G. (2015). Epidemiología de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en Asturias, caracterización de las cepas circulantes y estudio de resistencias. (Tesis doctoral). Universidad de Oviedo, España.
- Unemo, M., Del Río, C. y Shafer, W. (2016) Antimicrobial resistance expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: a major global public health problem in the 21st century. *Microbiology Spectrum*, 4(3), 1-32. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0009-2015.
- Unemo, M. y Shafer, W. (2014). Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3), 587-613. Recuperado de <http://cmr.asm.org/>.
- Unemo, M. y Shafer, W. (2015). Future treatment of gonorrhoea -- novel emerging drugs are essential and in progress? *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 20(3):357-360. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/loi/iemd20>
- Velasco, R. y Gómez, I. (2003) La gonorrea: aspectos bioquímicos inherentes al agente causal y algunos otros factores que sustentan la actual pandemia mundial. *Educación química*, 14(3), 126-131.
- Wang, Y. *et al.* (2018). Photo-inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*: A paradigm changing approach for combating antibiotic-resistant gonococcal infection. *BioRxiv*, 422634, 1-30. DOI: <https://doi.org/10.1101/422634>
- Zeth, K. *et al.* (2013). Structure and function of the PorB porin from disseminating *Neisseria gonorrhoeae*. *Biochemical Journal*, 449(1), 631-642. DOI: 10.1042/BJ20121025.