



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

Neisseria meningitidis Y *Neisseria gonorrhoeae*,
MECANISMOS DE PATOGÉNESIS E INTERÉS EN LA
PREVENCIÓN POR PROTECCIÓN CRUZADA

Autor: Sandra María Camuñas Alberca

Tutor: Dra. Gloria Molero Martín-Portugués

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. Características microbiológicas de <i>Neisseria</i> spp.....	3
2.2. Epidemiología.....	4
2.3. Manifestaciones clínicas	5
2.4. Tratamiento.....	6
2.5. Prevención frente al meningococo por vacunación	8
3. OBJETIVOS.....	9
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
5.1. Moléculas implicadas en la patogénesis	10
5.2. Vacuna frente al meningococo B de interés para la prevención de gonorrea.....	16
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

Neisseria meningitidis y *Neisseria gonorrhoeae* son las especies patógenas del género *Neisseria*, prevalentes y de gran relevancia en la actualidad. La primera de ellas causa meningitis y sepsis, mientras que la segunda una enfermedad de transmisión sexual. Actualmente, ambas enfermedades son de interés mundial, la meningitis y sepsis meningocócica, aunque responsables de una alta mortalidad y morbilidad, son potencialmente curables si se tratan a tiempo; mientras que la gonorrea presenta cada vez más mecanismos de resistencia a antibióticos, pudiendo originar infecciones sin tratamiento en un futuro.

Para poder actuar tanto en el tratamiento como en la prevención de la enfermedad es imprescindible conocer los mecanismos de patogenicidad de ambas bacterias y la manera en la que interactúan con el huésped, y así conocer posibilidades en el desarrollo de nuevas vacunas más eficaces. Especialmente frente a la gonorrea, ya que recientemente se ha descubierto la posibilidad de proteger frente a infecciones por *N. gonorrhoeae* mediante vacunación, debido a la inesperada eficacia de una de las vacunas frente al serogrupo B del meningococo, concretamente la vacuna utilizada en un brote en Nueva Zelanda (MeNZB). Este avance supondría una revolución puesto que la prevención de la gonorrea gracias a una vacuna evitaría en gran medida los problemas asociados a la resistencia de las cepas, así como el gran gasto sanitario que genera.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Características microbiológicas de *Neisseria* spp.

Las bacterias del género *Neisseria* son cocos Gram negativos, aerobios estrictos con tendencia a agruparse en parejas (diplococos). Son inmóviles, no esporulados, oxidasa positivos y, algunas especies, también catalasa positivos. Son extracelulares, pero en infecciones, pueden encontrarse dentro de las células. Las especies patógenas son muy exigentes, sólo se cultivan en medios enriquecidos y en presencia de CO₂, dentro de límites estrechos de temperatura y pH. Además, son sensibles a la acción de agentes externos como la desecación, desinfectantes y antisépticos.⁽¹⁾

Las especies patógenas de *Neisseria* son *N. meningitidis* (meningococo) y *N. gonorrhoeae* (gonococo). Las especies no patógenas forman parte de la microbiota de las vías respiratorias y con raras excepciones producen enfermedades, por ello son considerados patógenos oportunistas.⁽¹⁾ De entre estas últimas, la especie más común es *N. lactamica*, frecuente en niños, que puede ofrecer protección cruzada por inmunidad frente a *N. meningitidis*.⁽²⁾ Además se han

aislado esporádicamente cepas patógenas de *N. flavescens*, especie generalmente no virulenta, identificada tras brotes de meningitis y septicemia en los años 90 y recientemente aislada en algunos pacientes con gastritis.⁽³⁾

Desde el punto de vista genético, ambas especies patógenas de *Neisseria* presentan una homología del 80-90% en su ADN. Sin embargo, los meningococos presentan una cápsula de polisacáridos y no suelen contar con plásmidos de resistencia, colonizan las vías respiratorias superiores y puede causar meningoencefalitis y bacteriemia. Sin embargo, los gonococos no disponen de esta cápsula polisacáridica, presentan con elevada frecuencia plásmidos de resistencia a antibióticos y provocan la gonorrea o blenorragia.⁽¹⁾

2.2. Epidemiología

La enfermedad meningocócica es una de las causas de mayor mortalidad y morbilidad en el mundo. Se distribuye de manera mundial, aunque común en climas templados y tropicales. Se asocia a la población infantil y adultos jóvenes, a condiciones de aglomeración y hacinamiento.⁽¹⁾ En España, la mayor incidencia de la enfermedad se registra en niños menores de un año, seguido de niños de 1-4 años y posteriormente en la adolescencia con 15-19 años.⁽⁴⁾

Se han identificado 13 serogrupos de *N. meningitidis*, en función de los polisacáridos capsulares, siendo 6 de ellos los de mayor relevancia (serogrupos A, B, C, W135, X e Y).⁽⁵⁾ Sólo los serogrupos A, B y C eran casi responsables de la totalidad de los casos de enfermedad, pero en los últimos años se ha visto un aumento en serogrupos Y y W135 debido a las campañas de vacunación. Además, en función de otro tipo de proteínas pertenecientes a la membrana del meningococo se pueden clasificar en serotipos (por porinas), subserotipos (por proteínas Opa) e inmunotipos (por lipooligosacáridos).⁽⁶⁾

La distribución geográfica y el potencial epidémico varían según el serogrupo. Generalmente se consideran enfermedades endémicas con ondas epidémicas. Las cepas del serogrupo B son generalmente responsables de ondas epidémicas de baja letalidad y asociadas a meningitis, las cepas del serogrupo C estarían implicadas en brotes de alta letalidad y con mayor número de casos de meningococcemia.^(6,7) Por último, las cepas del serogrupo A están asociadas a grandes epidemias, en el “cinturón de la meningitis” de África.⁽⁶⁾

En España, y también en Europa, el serogrupo B fue predominante en los años 70 y 80. Posteriormente, aumentó la incidencia del serogrupo C, que comenzó a descender tras introducir la vacunación frente a este serogrupo en la población. Actualmente, el serogrupo B vuelve a

predominar en todo el país aunque en un bajo número de casos.⁽⁴⁾ En cuanto a los serogrupos Y y W135, se han visto aumentados sus casos en los últimos años, pero este aumento es aún poco significativo.⁽⁸⁾

La gonorrea, en cambio, se trata de una de las infecciones de transmisión sexual más prevalente a nivel mundial con reservorio humano, considerada la segunda ETS más común, tras la infección por *Chlamydia*. Además, puede haber coinfecciones con *Chlamydia* y VIH; estudios epidemiológicos y biológicos aseguran que la gonorrea favorece la transmisión del VIH.⁽⁹⁾ Actualmente se encuentra englobada en enfermedades sexuales curables. Sin embargo, el aumento de resistencias frente a antibióticos está provocando que su cura sea cada vez más difícil.⁽¹⁰⁾ Tanto en Europa como en España, los casos de gonorrea se han visto aumentados en la población joven, principalmente en hombres, en los que la incidencia es mayor, y aún más en homosexuales.⁽¹¹⁾ La probabilidad de transmisión de hombres a mujeres es mayor debido a las diferencias anatómicas entre los genitales de ambos géneros.⁽¹²⁾ Se prevé que continúen aumentando los casos, así como de otras ETS.⁽¹¹⁾

2.3. Manifestaciones clínicas

El meningococo coloniza la nasofaringe humana y se transmite por vía respiratoria. Puede permanecer en ella dando lugar a portadores asintomáticos, lo que se ve favorecido en casos de niños pequeños, hacinamiento, tabaquismo e infecciones víricas. Al ser incapaz de sobrevivir en el ambiente, requiere un contacto cercano. Tras el contacto, puede provocar la enfermedad, diseminarse por el torrente sanguíneo y causar meningococemia y/o llegar al SNC causando un cuadro de meningitis.⁽⁶⁾

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) tiene un periodo de incubación de 2-10 días y produce un cuadro de meningitis, sepsis o ambas. El cuadro de meningitis aguda purulenta es la forma usual de la infección, con fiebre, rigidez de nuca, vómitos, fotofobia y alteraciones neurológicas. Además, la EMI se puede manifestar como meningococemia, cursando con fiebre, exantema petequial, coagulación intravascular diseminada que puede progresar a septicemia e hipotensión, hemorragia adrenal y fallo orgánico en pocas horas. El meningococo también puede causar en menores casos artritis, conjuntivitis, endocarditis, y neumonías, estas últimas particularmente en serogrupos Y y W135.⁽¹³⁾ Por último, tras la curación de la enfermedad, según el tiempo que transcurrido hasta su tratamiento y curación, puede dejar secuelas a largo plazo, como pérdida de audición, lesiones en la piel, alteraciones neurológicas y del desarrollo...⁽⁹⁾

En cambio, el gonococo se transmite por vía sexual tras el contacto entre mucosas del aparato genitourinario, pero también puede afectar a la conjuntiva ocular, faringe y recto. Además, se transmite vía perinatal de madre a hijo durante el parto.⁽¹⁴⁾ Frecuentemente existen portadores asintomáticos o con síntomas leves: en torno a un 40% de casos de gonorrea urogenital cursan sin sintomatología en hombres, mientras que en mujeres puede ser hasta un 70%.^(14,15) Se considera que la inflamación y exudado es más fácil de diagnosticar en el hombre por la micción dolorosa. Sin embargo, en la mujer la sintomatología inespecífica se puede asociar a otras infecciones o al ciclo hormonal que cursa con variaciones en las secreciones.⁽¹⁶⁾

Los casos sintomáticos presentan un periodo de incubación de 2 a 10 días, presentando una clínica diferente hombres y mujeres. En el caso de mujeres, la inflamación del cérvix o cervicitis es la manifestación más común, con prurito y secreciones purulentas. La infección puede afectar a la uretra y provocar disuria e incluso llegar a zonas superiores del aparato genital, dando lugar a la enfermedad inflamatoria pélvica (PID), con dolor abdominal y sangrado anormal. Esta aparece en el 10-20% de los casos y puede causar infertilidad y embarazos ectópicos.⁽¹⁴⁾ En cuanto al hombre, puede extenderse desde la uretra hasta el epidídimo, con disuria, secreciones purulentas por la uretra y dolor testicular.⁽¹⁴⁾ Otras manifestaciones son aquellas que afectan al recto (proctitis) y a la faringe (faringitis), adquiridas también por transmisión sexual, anal y oral respectivamente; y suelen presentarse de manera asintomática.⁽¹⁴⁾ En un bajo porcentaje de infecciones no tratadas, el microorganismo puede provocar infección gonocócica diseminada (IGD) con artritis, endocarditis o meningitis.^(9,12,16)

La transmisión perinatal de la bacteria puede ser antes del parto, durante el embarazo, o en el momento del mismo. Las complicaciones que el gonococo puede causar durante el embarazo están relacionadas con abortos, prematuridad y bajo peso al nacer. Sin embargo, la transmisión durante el parto es más frecuente, causante de la aparición de conjuntivitis (oftalmía *neonatorum*) que progresa con rapidez y sin el tratamiento específico puede causar ceguera, faringitis o gonococemia en el neonato.⁽¹⁴⁾

2.4. Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad meningocócica es urgente, pues la mortalidad aumenta a medida que transcurren los días sin tratamiento antibiótico. En pacientes con sospecha de esta enfermedad es primordial el inicio del tratamiento antibiótico empírico, y posteriormente, tras las pruebas de sensibilidad antibiótica, se podrá modificar a un tratamiento más efectivo y adaptar la dosis y duración del mismo en caso de ser necesario.⁽⁸⁾

Los antibióticos actuales para el tratamiento de la EMI son ceftriaxona y cefotaxima parenteral, pero también bencilpenicilina, durante un régimen de 7 días. Existen otros tratamientos de soporte como la administración de corticosteroides, líquidos intravenosos, soporte respiratorio y del aparato circulatorio.⁽⁸⁾ En contactos de enfermos de enfermedad meningocócica se deberá llevar a cabo quimioprofilaxis para evitar la transmisión del meningococo, generalmente con rifampicina oral, que además elimina los portadores sanos. En casos en los que este fármaco no se tolere o no esté recomendado (como en el embarazo), se podrá administrar ceftriaxona parenteral o ciprofloxacino oral.⁽⁸⁾ Aparte de la quimioprofilaxis, se podrá ofrecer la vacuna cuando se conozca el serogrupo.⁽⁴⁾ El enfermo o caso índice, se vacunará al alta hospitalaria, con la pauta completa en caso de no estar correctamente vacunado, o en caso de estarlo, con una dosis de recuerdo.^(4,8)

Por otro lado, el tratamiento de la gonorrea es más complicado. Las cepas de *N. gonorrhoeae* han desarrollado resistencia a todos los antibióticos de primera línea utilizados para su tratamiento, como a las penicilinas, tetraciclina, fluoroquinolonas y azitromicina, dejando las cefalosporinas de espectro ampliado (ceftriaxona y cefixima) como los únicos antibióticos para el tratamiento de estas infecciones en muchos países. Durante la última década, la sensibilidad a las cefalosporinas de espectro ampliado también ha disminuido en muchas regiones y se han reportado cepas gonocócicas extremadamente resistentes, incluso a la ceftriaxona, última opción en el tratamiento actual.⁽⁹⁾ Los principales mecanismos moleculares que han llevado a la resistencia son la alteración de componentes diana (modificación de PBP2 por el gen *penA*), disminución de la entrada de antibióticos a través de proteínas (mutaciones en *porB*), aumento de la salida de antibióticos vía bombas de eflujo (bomba MtrC-MtrD-MtrE), y la expresión de enzimas que inactivan a los antibióticos. Pueden provocarse mutaciones en los genes y además, es una especie competente, capaz de captar ADN del medio y recombinarlo con secuencias homólogas en su genoma.⁽¹⁶⁾ Se cree que las especies comensales de *Neisseria* que se encuentran en la faringe son posibles reservorios de genes resistentes a antibióticos⁽¹⁷⁾ y pueden, por transferencia horizontal, transmitirlos al gonococo. Por ello el tratamiento de faringitis gonocócicas asintomáticas es crítico en el desarrollo de resistencias.^(14,17)

El tratamiento actual aceptado para la gonorrea genital y extragenital supone la utilización de cefixima principalmente, ceftriaxona, o una cefalosporina inyectada. Además, como hasta un 40-50% de los casos tienen una etiología mixta con *Chlamydia trachomatis*, se recomienda que el tratamiento empírico cubra ambos patógenos,^(18,19) por ello el tratamiento generalmente se basa en una cefalosporina junto con doxiciclina.^(19,20)

Las resistencias o disminución de la sensibilidad frente a los diferentes antibióticos siguen una distribución geográfica, pues las cepas más resistentes a cefalosporinas de amplio espectro (cefixima y ceftriaxona), las más preocupantes, se han aislado el sudeste asiático considerándose las cepas de mayor emergencia. Además, en esta zona también hay altos niveles de resistencia frente a azitromicina y ciprofloxacino.⁽²¹⁾ La disminución de susceptibilidad frente a los antibióticos se espera que continúe con el paso del tiempo.^(15,22) Actualmente se encuentran tres fármacos en diferentes fases de ensayos clínicos para combatir la gonorrea, como lo son solitromicina (macrólido que actúa sobre ribosomas), zoliflodacina (inhibidor de topoisomerasas II), y gepotidacina (inhibidor de topoisomerasas II).⁽¹⁵⁾ Sin embargo, se considera últimamente que la vacunación frente a la gonorrea sería la única manera de poder controlar la enfermedad.⁽²¹⁾

2.5. Prevención frente al meningococo por vacunación

La presencia de anticuerpos en el suero adquiridos naturalmente o por vacunación se relaciona con la protección frente a la enfermedad meningocócica y la susceptibilidad se asocia a la ausencia de dichos anticuerpos. Al nacer, el 50% de los lactantes presentan anticuerpos debido a la transferencia a través del cordón umbilical de la madre. La prevalencia de estos disminuye tras el nacimiento y alcanzan su punto mínimo entre los 6 y 12 meses de edad. Con posterioridad, ascienden hasta los 12 años.⁽¹⁾ Los anticuerpos producidos carecen de efecto sobre la condición de portador nasofaríngeo. Esto se debe, quizás, a la acción de la IgA proteasa producida por este microorganismo que escinde esta inmunoglobulina de la mucosa.^(1,13)

En *N. meningitidis* como en otros microorganismos, la infección natural, o la administración de antígenos purificados, originan una respuesta inmune más o menos intensa. En adultos los niveles de anticuerpos varían de acuerdo con los serogrupos, pues los polisacáridos capsulares de los serogrupos A y C son buenos inmunógenos, mientras que el polisacárido capsular del grupo B es pobre desde el punto de vista inmunogénico. Su pobre inmunogenicidad está relacionada con su semejanza con los antígenos del ser humano.⁽¹⁾ Concretamente, la cápsula del serogrupo B está compuesta por ácido siálico, presente en células neuronales embrionarias humanas, y podría generar autoinmunidad e inducir tolerancia inmunológica tras la inmunización.⁽¹³⁾

Las vacunas existentes para la prevención de la enfermedad meningocócica son inactivadas y generalmente conjugadas, compuestas por el antígeno oligosacárido capsular de los diferentes serogrupos conjugado a proteínas transportadoras. Las vacunas conjugadas presentan ventajas frente a las polisacáridicas, pues inducen respuesta T-dependiente, son inmunógenas desde los primeros meses de vida, con maduración de la afinidad y desarrollan memoria inmunológica.⁽⁴⁾

La vacunación frente al serogrupo C se encuentra recogida en el calendario de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid, con dosis a los 4 y 12 meses, y a los 12 años la dosis de refuerzo, que busca reducir la tasa de portadores nasofaríngeos. También, en varios países europeos y en EE.UU., la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente está incluida en el calendario de vacunación para adolescentes, y especialmente indicada en inmunosupresión o personas de riesgo.^(4,23) Las vacunas frente al meningococo B, a diferencia del resto, se componen de vesículas de membrana externa (OMV) o de proteínas recombinantes, dado que las vacunas polisacáridicas o conjugadas no ofrecen gran protección inmunogénica. El uso de OMV permite obtener vacunas a la carta, que confieren protección frente a la cepa de la vacuna pero no al resto de cepas, limitándose a epidemias y brotes,⁽²⁴⁾ como MeNZB utilizada en Nueva Zelanda. El desarrollo de las nuevas vacunas frente al meningococo B es debido a la vacunología inversa, utilizando el genoma de *N. meningitidis* para obtener genes que codifiquen antígenos potencialmente inmunógenos. En España, la vacuna frente al meningococo B no se incluye en el calendario de vacunación infantil, pero se pueden adquirir en servicios de farmacia con receta médica. La pauta consiste en dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Entre los 13 y 15 meses se administrará la dosis de refuerzo.⁽²³⁾

Las vacunas comercializadas en España actualmente, y su composición, son las siguientes:

Menjugate® (GSK)	Oligosacárido capsular del serogrupo C + toxoide diftérico. ⁽⁴⁾
Meningitec® (Nuron Biotech)	Oligosacárido capsular del serogrupo C + toxoide diftérico. ⁽⁴⁾
NeisVac-C® (Pfizer)	Oligosacárido capsular del serogrupo C + toxoide tetánico. ⁽⁴⁾
Menveo® (GSK)	Oligosacárido capsular de serogrupos A, C, W e Y + toxoide diftérico. ⁽⁴⁾
Nimenrix® (Pfizer)	Oligosacárido capsular de serogrupos A, C, W e Y + toxoide tetánico. ⁽⁴⁾
Bexsero® (GSK)	Antígenos de cepa NZ98/254 del serogrupo B: Proteína recombinante NHBA (antígeno del meningococo de unión a heparina) + proteína recombinante NadA (adhesina A) + proteína recombinante fHbp (proteína de unión al factor H) + vesículas de membrana externa con PorA. ^(4,25) Para niños mayores de 2 meses. ⁽²⁵⁾
Trumenba® (Pfizer)	Antígenos del serogrupo B: fHbp (proteína de unión al factor H) recombinantes lipidados, de la subfamilia A y B. ^(4,26) Para mayores de 10 años, cuando el riesgo de meningitis es menor. ⁽²⁶⁾

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las dos especies patógenas del género *Neisseria*, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* en cuanto a sus mecanismos de patogénesis y moléculas implicadas. También se estudiará la similitud antigénica de ambas

especies con interés en la prevención por protección cruzada. En concreto, vacuna o vacunas existentes frente a *N. meningitidis* que puedan proteger frente a *N. gonorrhoeae*.

4. METODOLOGÍA

Se realizará una revisión de carácter bibliográfico, en cuya elaboración se emplearán bases de datos como PubMed, donde se han efectuado búsquedas introduciendo palabras clave como “*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, patogénesis, virulencia, vacuna, Bexsero, 4MenB, MenZB”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Moléculas implicadas en la patogénesis

Ambas bacterias pertenecen al mismo género y por ello, muchas de sus moléculas presentan funciones similares, e incluso, composición antigénica. Sin embargo, las manifestaciones clínicas que producen son diferentes, por distintas vías de transmisión, y algunos de los mecanismos de patogénesis son específicos de cada especie.

- **Adhesión, colonización e invasión:**

N. meningitidis se transmite por contacto directo, a través de gotículas respiratorias. El meningococo puede estar durante la transmisión tanto con cápsula como sin ella, aunque en estos últimos casos la supervivencia de la bacteria es menor. En la mayoría de casos sintomáticos se han aislado cepas capsuladas, además de asociarse a enfermedad invasiva.^(2,27) *N. gonorrhoeae* se transmite por vía sexual con el contacto de mucosas. Las diferencias en el desarrollo y en el origen embriológico de las células de tractos urogenitales femenino y masculino hacen que sean diferentes moléculas superficiales las que actúan como receptores para el gonococo. Además, para la transmisión al hombre, el lipooligosacárido (LOS) del gonococo debe estar libre de ácido siálico, proceso llevado a cabo por sialidasas de la microbiota cérvico-vaginal.⁽¹⁶⁾

En primer lugar, para ambos patógenos, al entrar en contacto con las mucosas, en la nasofaringe en el caso del meningococo y en la mucosa del aparato genitourinario para el gonococo, la presencia de proteasa IgA1 permite escindir las inmunoglobulinas de estas mucosas.⁽²⁾ Posteriormente, las bacterias establecen uniones con la mucosa para permitir la adhesión y replicación de las mismas, así como la invasión de células en última instancia. Intervienen varias moléculas, siendo las principales *pili* o fimbrias de tipo IV, que se unen a moléculas CD46 presentes en las células de las mucosas en ambas especies, y en el caso del

gonococo, también con integrinas de células epiteliales uretrales, por lo que sugiere que en el meningococo también intervengan otras moléculas.⁽²⁷⁾ Además, estas estructuras proporcionan motilidad a la bacteria y captan ADN exógeno, asociadas por tanto, con la competencia para la transformación y adquisición de genes de resistencia. También son capaces de evadir el sistema inmune gracias a la variación de fase y antigénica.^(16,27) Por último, en el meningococo se ha observado que los *pili* son capaces de sufrir modificaciones postranscripcionales por glicosilación. Esto se relaciona con la secreción de unidades de pilina, que puede ayudar en la protección de la bacteria frente a anticuerpos y en la diseminación, previniendo la adhesión al competir con receptores específicos de pilina. En células capsuladas del meningococo, los *pili* son capaces de sobresalir por la cápsula y establecer interacciones con las células de la mucosa, pero existen otras proteínas de superficie que presentan interacciones más pobres debido a la cápsula. Son las proteínas de membrana externa de opacidad como Opa y Opc, que intervienen también en la adhesión, probablemente sean capaces de regular negativamente la expresión de la cápsula haciendo que sus interacciones se refuercen.⁽²⁷⁾

Tras el contacto con *pilus*, las bacterias se encuentran cerca de la superficie celular, y las proteínas Opa en ambas especies son capaces de unirse a CEACAM (moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrional) o HPSGs (proteoglicanos heparán sulfato), considerándose también una de las interacciones importantes. Las proteínas Opa influyen en la evasión del sistema inmune por variación de fase y antigénica, siendo las moléculas que más sufren estos tipos de variaciones.⁽¹⁶⁾ Se ha visto que moléculas CEACAM presentan altos niveles de expresión durante procesos inflamatorios, por lo que la colonización e invasión por *N. meningitidis* puede verse favorecida gracias a infecciones víricas previas (como tras la infección por influenza A).⁽²⁷⁾ Además, únicamente el meningococo, además de proteínas Opa, presenta proteínas Opc, capaces de adherirse e invadir células epiteliales, especialmente en cepas no capsuladas. Estas proteínas son capaces de unirse a receptores de integrinas o vitronectina, así como a HSPGs y proteínas del citoesqueleto.^(27,28)

El meningococo también presenta un gran número de adhesinas menores (expresadas a bajos niveles) capaces de colonizar e invadir las células epiteliales, como Nhha (Neisseria hia homologue A), MspA (meningococcal serine protease A), App (adhesion penetration protein), OCA (oligomeric coiled-coil adhesin) y NadA (Neisserial adhesin A), de las que no se conocen exactamente sus ligandos de unión.⁽²⁸⁾ Las porinas también pueden actuar como adhesinas menores.⁽²⁹⁾ Por último, aunque es un mecanismo más desconocido, proteínas de superficie Rmp (proteínas modificables por reducción) en el meningococo pueden interactuar con las células

gracias a sus receptores de lactoferrina (LbpA) o transferrina (TbpA). También se han visto que estas últimas proteínas intervienen en la adhesión e invasión de *N. gonorrhoeae*.⁽³⁰⁾

El gonococo es capaz de colonizar e invadir las células epiteliales de la uretra en el hombre y del cérvix en mujeres gracias al LOS (lipooligosacárido situado en la membrana externa), a porinas (proteínas que actúan como canales de entrada de nutrientes a la bacteria), así como otro tipo de proteínas. La interacción entre el LOS y los ASGP-R (receptores de asialoglicoproteínas) promueve la invasión en células de la uretra y del esperma en hombres. El CR3 (receptor del complemento 3) sirve de receptor de PorB en el aparato genitourinario bajo femenino, mientras que los LHr (receptores de hormona lútrópica-coriogonadotropina) se unen a la proteína ribosomal L12 (homóloga a la gonadotropina coriónica humana hCG) en la parte superior, específicamente en endometrio y trompas de Falopio.⁽¹⁶⁾

Todas estas interacciones desencadenan la invasión de células epiteliales de mucosas mediante la activación de numerosos mecanismos de señalización. Tras la internalización, las bacterias son capaces de interactuar con proteínas subcelulares y, tras atravesar la barrera epitelial por transcitosis, con proteínas de la matriz (como fibronectina y vitronectina),⁽²⁷⁾ pudiendo provocar la diseminación de la infección, más frecuentemente en el caso del meningococo.⁽¹⁶⁾ Las bacterias internalizadas también pueden migrar de regreso a la superficie apical epitelial para su transmisión a otro huésped.⁽²⁷⁾

- Metabolismo y producción de la enfermedad en el hospedador:

En el torrente sanguíneo, el meningococo produce una fuerte respuesta inflamatoria, activando las cascadas del complemento y de la coagulación. El lipooligosacárido (LOS) es el principal causante de esta respuesta, pudiendo provocar sepsis. Es capaz de inducir la secreción de citoquinas, provocando daño endotelial y filtración capilar, lo que lleva a la necrosis de tejidos y al fallo multiorgánico. El lípido A del LOS actúa en los receptores TLR4 (en su parte MD2 – proteína de diferenciación mieloide 2), CD14 y la proteína de unión a lipopolisacáridos (LPB), presentes en células del sistema inmune (células dendríticas y monocíticas), endoteliales y epiteliales. A través de la unión a TLR4, activa al factor NF- κ B que conlleva a la secreción de citoquinas como IL-6, TNF- α y quimioquinas.⁽²⁹⁾ Las porinas, proteínas de membrana externa, pueden actuar como estimulación adyuvante vía TLR2 provocando la secreción de sustancias proinflamatorias.⁽²⁷⁾ Además, la membrana externa del meningococo frecuentemente libera vesículas que contienen ADN, proteínas de membrana externa y LOS, que pueden ser responsables de la situación inflamatoria durante la infección. Existe una correlación directa entre

niveles de LOS y la gravedad de la enfermedad.⁽²⁹⁾ Posteriormente, para alcanzar las meninges, el meningococo debe atravesar la BHE. Los *pili* presentan una gran función en la adhesión a células endoteliales en esta zona a pesar de las altas corrientes sanguíneas. Un número pequeño de bacterias son internalizadas por las células endoteliales, y la señalización provocada por los *pili* en el interior de estas células puede llevar a la disrupción de las uniones estrechas para permitir mayor paso de meningococos. Una vez en las meninges, se secretan citoquinas proinflamatorias debido al LOS, produciendo una reacción que resulta en meningitis con edema.⁽²⁷⁾

En cuanto al gonococo, la infección sintomática estimula la secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IL-1B, IL-17, IFN- γ , y expresión de NF- κ B), causando un flujo de neutrófilos al sitio de la infección, con inflamación y daño en la mucosa epitelial. Durante la colonización, el LOS y el peptidoglicano presentes son capaces de estimular los receptores del sistema inmune innato como TLR2 y TLR4, NOD1 y NOD2 (proteína con dominio de unión de oligomerización de unión a nucleótidos).⁽¹⁶⁾ Macrófagos y células dendríticas liberan en gradiente las diferentes citoquinas y quimioquinas que provocan un flujo de neutrófilos, y el gonococo lo aprovecha, ya que es capaz de vivir en el interior de fagosomas en macrófagos y modular su apoptosis y producción de citoquinas.⁽¹⁶⁾

No se conocen exactamente los nutrientes necesarios para estas bacterias,⁽¹⁶⁾ pero sí se sabe que el hierro es un factor crucial para ambos patógenos, pues su falta provoca disminución en la respiración celular y replicación.^(28,31) *N. gonorrhoeae* presenta requerimientos complejos, que para conseguirlos debe competir con la microbiota residente, pues requiere nutrientes como hierro, pero además zinc y manganeso que se encuentran limitantes en el hospedador humano. *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* carecen de sideróforos (pequeñas moléculas que quelan el hierro) y adquieren el hierro directamente de complejos del hospedador.⁽¹⁶⁾ Tienen afinidad por aquellas proteínas humanas que contienen hierro. Las proteínas capaces de atrapar hierro incluyen: HmbR (para hemoglobina), TbpA y TbpB (para transferrina, en abundancia en suero y mucosa genitourinaria), LbpA y LbpB (para lactoferrina, en mucosa orofaríngea), HpuAB (para hemoglobina, haptoglobina y complejos Hb-Hp) y FrpA de secreción en casos de baja disponibilidad de hierro.^(28,31) Además, se han encontrado proteínas FetA en gonococo y FrpB en meningococo capaces de obtener hierro a partir de enterobactina, sideróforos de bacterias Gram negativas que se encuentran en el hospedador.⁽³¹⁾ También, el flujo de neutrófilos que ocurre durante la infección sintomática, puede promover la adquisición de nutrientes por parte del gonococo cuando la bacteria es fagocitada por los neutrófilos⁽¹⁶⁾, hecho que probablemente ocurra también en el meningococo.

Es de especial importancia que *N. gonorrhoeae* se adapte a los cambios de las condiciones ambientales del tracto genital, del recto y de la orofaringe, ya que no son tan favorables como la sangre o el SNC, lugares con un oxígeno y nutrientes en cantidades adecuadas para el meningococo. El amplio repertorio de mecanismos adaptadores permite la supervivencia de esta bacteria durante la infección, y se basan principalmente en la activación o represión de la transcripción de genes. Estos mecanismos se ponen en marcha con la disminución de la concentración de oxígeno, estrés de membrana, presencia de péptidos antimicrobianos y disponibilidad de nutrientes. El gonococo es capaz de vivir en ambientes aeróbicos o microaerófilos, ya que existen porciones en la mucosa genital humana con ambientes microaerófilos, pues es capaz de controlar el tipo de respiración a través de una vía de desnitrificación regulada por nitrito reductasa (AniA) y óxido nítrico reductasa (NorB).⁽¹⁶⁾

- Evasión de la respuesta inmune para su supervivencia:

En ambas especies patógenas, tanto los *pili* como las proteínas Opa y las porinas presentan variación antigénica, debido a la presencia de diferentes alelos de genes, varios genes, la incorporación de ADN exógeno y la recombinación intragenómica, así como la variación de fase.^(27,28) El LOS es capaz de añadir restos de ácido siálico (en los subserotipos L3, L7 y L9 del meningococo) por síntesis o captación, evitando el sistema del complemento y la fagocitosis, al mimetizar moléculas del hospedador.^(16,29) Además, también existe variación antigénica en los genes que codifican enzimas implicadas en la síntesis del LOS.⁽²⁹⁾

Además, estas bacterias son capaces de unirse a múltiples factores que regulan negativamente el sistema del complemento. En el meningococo, proteínas como fHpb NspA, o PorB3 y el LOS sialilado, se unen al factor H,^(27,32) mientras que el gonococo se une a él gracias a la unión de sus porinas y también al LOS sialilado.⁽¹⁶⁾ El factor H es el principal regulador de la vía alternativa del complemento y la unión de estas moléculas a él evita la deposición de C3 creando una capa de protección frente al sistema inmune^(27,32) protegiendo de la opsonización y lisis.⁽¹⁶⁾ Además, son capaces de unirse a C4bp (proteína de unión a C4b), principal inhibidor de la vía clásica del complemento a través de sus porinas.⁽¹⁶⁾ También interviene el factor I en el gonococo, pues tras unirse C3b al LOS mediante ambas vías, este factor interviene inactivando la ruta.⁽¹⁶⁾ Por último, las proteínas Opc de *N. meningitidis* se unen a vitronectina, que inhibe la formación e inserción del complejo de ataque de membrana del complemento (CAM), último paso en la cascada de la ruta del complemento.⁽²⁷⁾

La cápsula del meningococo también permite la evasión de la respuesta inmune, pues permite evadir el sistema del complemento y la fagocitosis, ya que evita la fijación de anticuerpos y de C3b, inhibiendo por tanto, la vía clásica y alternativa, respectivamente. Las cápsulas polisacáridicas están compuestas por ácido N-acetil-muramínico (Neu5Ac), derivados de ácido siálico, exceptuando la cápsula del serogrupo A. El ácido siálico está presente en humanos y por ello, el meningococo es menos visible por el sistema inmune por mimetismo molecular. En el caso del serogrupo B, presenta una estructura idéntica a las moléculas de adhesión celular neurales humanas (NCAM), lo que explica la pobre respuesta frente a este serogrupo.⁽²⁸⁾ Además, el meningococo es capaz de cambiar de serogrupo, proceso denominado seroconversión o “capsule switching”, por intercambio horizontal de genes y recombinación de este material genético en genes de biosíntesis (polimerasas) de polisacáridos específicos de serogrupos.^(28,33) Como consecuencia, cualquier anticuerpo dirigido frente a la cápsula se vuelve inefectivo. Los principales casos reportados son de seroconversiones entre serogrupos C y B (en coinfecciones o colonización de la nasofaringe), pero también entre Y y W. En el caso del serogrupo A, la seroconversión es menos probable, pues la estructura genética responsable de su expresión es diferente al resto de serogrupos, y la recombinación es difícil que ocurra.⁽³³⁾

No sólo son capaces de evadir el sistema inmune, sino también presentan un efecto antiapoptótico para la supervivencia de estos microorganismos en células epiteliales mediado por PorB en el meningococo, que actúa sobre las mitocondrias, promoviendo la supervivencia de la célula a pesar de los estímulos apoptóticos.⁽²⁷⁾ En el gonococo, las porinas evitan la apoptosis en células epiteliales de la uretra en el hombre, favoreciendo su supervivencia, pero también se ha visto que favorecen en células epiteliales del aparato genitourinario en la mujer, relacionado con daños en la mucosa del mismo.⁽¹²⁾

Por último, el sistema inmune puede ser utilizado para la transmisión, como ocurre con el gonococo. Las diferencias en variantes Opa de *N. gonorrhoeae* (relacionadas con el ciclo menstrual) provoca la variabilidad en la unión frente a CEACAM y la estimulación inmune. La interacción con CEACAM3 en neutrófilos permite la explosión oxidativa de los mismos y la muerte de las bacterias, mientras que en otras células provoca la colonización. Los neutrófilos pueden ser beneficiosos para el gonococo, pues son capaces de ser utilizados como caballo de Troya, con gonococos en su interior vivos e infectivos (excepto aquellas que interaccionen Opa-CEACAM3), pues pueden vivir y replicarse en su interior. Estos neutrófilos pueden permitir una transmisión más efectiva de mujeres a hombres, ya que algunos componentes seminales como la lactoferrina son quimioattractores para estas células.⁽¹⁶⁾

La infección mediada por el meningococo es sistémica y permite la elaboración de anticuerpos bactericidas frente a la bacteria a pesar de los múltiples mecanismos de evasión del sistema inmune. Sin embargo, el gonococo provoca una infección local en mucosas, con respuesta inmune escasa y sin memoria inmunológica, por ello la primoinfección no provoca protección frente a infecciones futuras, aunque la cepa sea idéntica.^(17,34) Por esta razón, individuos curados de gonorrea pueden reinfectarse.^(16,17,34)

5.2. Vacuna frente al meningococo B de interés para la prevención de gonorrea

La gonorrea es un gran problema de salud pública debido a la gran incidencia de la infección, exacerbado con la resistencia a antibióticos. Se han utilizado diferentes componentes como candidatos de vacunas, como microorganismos completos, moléculas purificadas (*pilus*, TbpBA, Por B en membranas externas) y algunas proteínas recombinantes (PorB) que fueron considerados candidatos potenciales pero no dieron los resultados esperados.⁽³⁴⁾

Datos de estudios ecológicos sugirieron una disminución en los casos de gonorrea en el periodo inmediatamente posterior de recibir vacunas meningocócicas de vesículas de membrana externa (OMV) del serogrupo B específicas para un brote, con microorganismos con el mismo tipo de porina que el de la vacuna utilizada. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles durante los años 2004-2014 en Nueva Zelanda en pacientes entre edades de 15-30 años que habían recibido la vacuna meningocócica de vesículas de membrana externa frente a dicho serogrupo. La vacuna utilizada fue MeNZB, con la cepa NZ98/254, utilizada en un brote de meningitis B en 2004. La inoculación de esta vacuna parece asociarse con una disminución significativa en la posibilidad de contraer gonorrea después de ser vacunado debido a una moderada protección inmunológica cruzada, pues el Ratio Odds obtenido fue de OR 0,69 [95% CI 0,61–0,79] ($p < 0,0001$). La efectividad de la vacuna frente a gonorrea después del ajuste por etnia, privación de sanidad, área geográfica y género, fue de un 31%. Se vio que en aquellas personas coinfectadas con *Clamidia* la efectividad de la vacuna es menor, ya que en casos de coinfección se favorece la proliferación del gonococo. De todas maneras, estos resultados no podrían ser generalizados a la población general.⁽³⁵⁾

El gonococo y el meningococo son genéticamente homólogos, compartiendo hasta el 80-90% de las secuencias, dependiendo de las cepas que se estudien. La mayoría de los factores de virulencia en una de las especies tiene su equivalente en la otra, y por ello, existen similitudes antigénicas y epítomos homólogos en proteínas, especialmente en las situadas en la membrana externa.⁽³⁵⁾ Es la primera vez que una vacuna muestra protección frente a gonorrea, lo cual es de

gran interés para la salud pública. Además, también es el primer caso en el que una vacuna OMV presenta efectos en infecciones en mucosas. Para conocer y corroborar la eficacia, se debería plantear un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo y doble ciego.^(35,36)

La vacuna MeNZB ya no está disponible, pero se ha desarrollado otra con composición similar frente a la misma cepa, comercializada en varios países, la vacuna 4CMenB, con nombre comercial Bexsero®. Si esta vacuna presentase un efecto similar a MeNZB, la administración en programas de vacunación a adolescentes podría dar lugar a la reducción de casos de gonorrea. Con un 30% de eficacia, según estimaciones, se podría reducir la prevalencia de gonorrea en un 30% en 15 años, si la inmunidad se mantuviese. Y aumentos en la eficacia provocarían mayores reducciones en menores periodos.⁽³⁵⁾

La vacuna frente al meningococo B, 4CMenB, se basa en cuatro antígenos para inducir la formación de anticuerpos frente a este serogrupo. Los antígenos que presenta la vacuna son: proteína de unión al factor H del suero humano (fHbp) fusionado con GNA 2091 (antígenos de *Neisseria* derivados del genoma), adhesina A (NadA), *Neisseria* de fijación a heparina (NhbA) fusionado con GNA1030, y porina A (PorA) incluida en vesículas de la membrana externa (OMV). En 4CMenB se emplea la cepa NZ98/254 de Nueva Zelanda (OMVnz).^(4,23,25) A pesar de las diferencias en las enfermedades provocadas por las dos especies patógenas del género *Neisseria*, debido a la similitud genómica puede conllevar a reacciones cruzadas. Para ponerlo de manifiesto, se realizó un estudio comparativo entre las secuencias nucleicas y aminoacídicas de una colección diversa de cepas aisladas de *N. gonorrhoeae* (que intenta cubrir las cepas actuales de todos los continentes) y así determinar sus polimorfismos y similitudes con una cepa de meningococo del serogrupo B, con el objetivo de conocer si los antígenos de la vacuna Bexsero® pueden ser posibles candidatos para una vacuna frente al gonococo.⁽³⁴⁾ El estudio reveló que los genes codificantes de fHbp, NhbA, GNA1030 y GNA2091 están altamente conservados entre las cepas de gonococos, pero son considerablemente más diversos en comparación con las secuencias equivalentes en la cepa meningocócica, especialmente para fHbp y NhbA, pues se encontraron en los genes que codifican codones de stop prematuros, que dan lugar a proteínas truncadas; aunque, en el caso de fHbp, se encontraron epítomos compartidos con la proteína meningocócica. Además, se desconoce si esta proteína se expresa en la superficie del gonococo, ya que presentan secuencias de señalización diferentes ambas especies. En cambio, el gen codificante de NadA se encontró únicamente en el meningococo. Por otro lado, se desconoce la función de NhbA en el gonococo. Todo ello podría limitar la utilización de estos antígenos para la protección frente a la gonorrea. En cualquier caso, la probable inmunidad cruzada entre ambas bacterias sugerida por los

estudios retrospectivos frente a MeNZB, aumenta la esperanza para la obtención de una vacuna frente a *N. gonorrhoeae*, probablemente con antígenos específicos del gonococo.⁽³⁴⁾

Con posterioridad al estudio expuesto, se elaboró un modelo de análisis de decisión para conocer los posibles efectos de la vacunación con Bexsero® en la incidencia y prevalencia de gonorrea. Se supuso la vacunación en adolescentes de 15 años con la utilización de dos dosis, de esta manera se asumió una inmunización a partir de esta edad con una eficacia del 20%. Se cree que provocaría una reducción en infecciones por gonorrea y VIH, aumento de la calidad de vida, así como la reducción de los costes sanitarios provocados. Incluso con una efectividad del 20% frente a esta infección, se reduciría de manera sustancial el número de infecciones, sin considerar el efecto producido por la enfermedad meningocócica. Además, se reducirían las infecciones por VIH. Esta suposición es arbitraria, pero es racional que la vacuna frente a gonorrea sea menos eficaz que para el meningococo B (frente al que presenta una eficacia del 78%) y sea en estas magnitudes (MeNZB parece presentar un 31%). La duración estimada de protección es de 10 años, extrapolando de datos de estudios clínicos de 4CMenB en *N. meningitidis* serogrupo B.⁽³⁷⁾

6. CONCLUSIONES

N. meningitidis y *N. gonorrhoeae* presentan mecanismos de patogénesis comunes. Ambas presentan moléculas similares, como *pili* y proteínas Opa, así como otras moléculas de interés, que se unen a receptores de células epiteliales de mucosas, para la colonización e internalización, necesarias para la infección. Tanto el LOS como las capas de peptidoglicano en ambas especies son capaces de estimular a receptores de células del sistema inmune desencadenando una secreción de citoquinas proinflamatorias, causantes de las manifestaciones clínicas. A su vez, presentan múltiples mecanismos para evadir la respuesta del sistema inmune, actuando principalmente en el inicio de ambas rutas del sistema del complemento, pues actúan sobre las vías alternativa y clásica, así como en pasos posteriores del mismo. Esto permite la evasión de la opsonización y de la fagocitosis de la bacteria, asegurando su supervivencia. Además, para contribuir a esto último, presentan mecanismos para evitar la apoptosis de las células colonizadas. El conocimiento de todos estos mecanismos y moléculas implicadas en los mismos ayudan a saber cómo tratar y prevenir estas enfermedades.

Desde hace décadas, la resistencia del gonococo frente a antibióticos ha hecho que se considere la opción de desarrollar vacunas para evitar la infección. El estudio retrospectivo realizado con la vacuna de membrana externa del meningococo B en Nueva Zelanda demostró una ligera protección cruzada reflejándose en una disminución en la incidencia de la gonorrea. Es por

ello, que se plantea el uso de estas vacunas para dicha enfermedad de transmisión sexual, aunque con baja eficacia. Estudios comparativos realizados con la actual vacuna 4CMenB ponen de manifiesto que, para la obtención de una vacuna más eficaz para la gonorrea, se necesitarían antígenos específicos de esta bacteria. Gracias a todos los estudios realizados, se cree que será posible en un futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Guillem Prats. Microbiología y Parasitología Médicas. First. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. 601 p.
2. Virji M. Pathogenic neisseriae: Surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(4):274–86.
3. Zeng B, Sun L, Chen Y, Qian Y, Cao Q, Zhang Z, et al. *Neisseria flavescens*: A Urease-Expressing Potential Pathogen Isolated from Gastritis Patients. *Curr Microbiol.* 2018;75(2):186–93.
4. AEP. Manual de vacunas en línea: Meningococo [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 4]. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>
5. OMS. Meningitis meningocócica. Cent prensa [Internet]. 2015;(141). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/>
6. Vázquez JA. Situación actual de la epidemiología de la enfermedad meningocócica. *Control Calid SEIMC.* :1–8.
7. Guilliem Salvador. Informe de la temporada 2012-2013. Madrid; 2014.
8. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la enfermedad meningocócica invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guías práctica clínica del SNS. 2013;3:1–176.
9. Unemo M, Ballard R, Ison C, Lewis D, Ndowa F, Peeling R. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *PAHO J.* 2014;1–258.
10. Cáceres VAS. Infecciones de Transmisión Sexual: Epidemiología y Prevención. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque.* 2015;1(2):61–5.
11. European Centre for Diseases Prevention and Control. Gonorrhoea. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm; 2017.
12. Edwards JL, Apicella M a. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):965–81.
13. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud Publica Mex.* 2004;46(5):438–50.
14. Ghanem KG. Clinical manifestations and diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infection in adults and adolescents [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Mar 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-neisseria-gonorrhoeae-infection-in-adults-and-adolescents#H790870921>
15. Alirol E, Wi TE, Bala M, Bazzo ML, Chen XS, Deal C, et al. Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines. *PLoS Med.* 2017;14(7):1–12.
16. Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(4):226–40.
17. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant extensively drug-resistant and untreatable gonorrhea. *Future Microbiol.* 2012;7(12):1401–22.
18. Vicente J, Martínez J, Franco A, Puente Á, Bursón L, Sánchez E. Guía de buena práctica clínica en infecciones de transmisión sexual. OMC, IMC, editors. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Madrid; 2011. 1-100 p.

19. Grupo de expertos del grupo de estudio de SIDA de la SEIMC (GESIDA), Secretaría del plan nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo español para la investigación de las enfermedades de transmisión sexual de la academia española de dermatología y venereología (AEDV) y de la sociedad española de infectología pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(7).
20. Piszczek J, St. Jean R, Khaliq Y. Gonorrhoea: Treatment update for an increasingly resistant organism. *Can Pharm J.* 2015;148(2):82–9.
21. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JAR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: Global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med.* 2017;14(7):1–16.
22. CDC. Gonococcal infections [Internet]. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2018 [cited 2018 Mar 6]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/gonorrhoea.htm>
23. Grande Tejada AM. Enfermedad meningocócica por el serogrupo B [Internet]. Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura. 2016 [cited 2018 Mar 6]. Available from: <https://spapex.es/foro-pediatrico/2014/enfermedad-meningococica-por-el-serogrupo-b>
24. Frasch C, Bash M. *Neisseria meningitidis* vaccines [Internet]. Madame Curie Bioscience Database. [cited 2018 Mar 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6030/>
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Bexsero. 2012;1–53. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07425003/FT_07425003.html.pdf
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Trumenba. 2012;1–53. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07425003/FT_07425003.html.pdf
27. Hill DJ, Griffiths NJ, Borodina E, Virji M. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease. *Clin Sci.* 2010;118(9):547–64.
28. Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Biology, microbiology and epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2012;799(3):1–20.
29. John CM, Phillips NJ, Stein DC, Jarvis GA. Innate immune response to lipooligosaccharide: Pivotal regulator of the pathobiology of invasive *Neisseria meningitidis* infections. *Pathog Dis.* 2017;75(3):1–14.
30. Prinz T, Tommassen J. Association of iron-regulated outer membrane proteins of *Neisseria meningitidis* with the RmpM (Class 4) protein. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;183(1):49–53.
31. Perkins-Balding D, Ratliff-Griffin M, Stojiljkovic I. Iron transport systems in *Neisseria meningitidis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004;68(1):154–71.
32. Seib KL, Scarselli M, Comanducci M, Toneatto D, Massignani V. *Neisseria meningitidis* factor H-binding protein fHbp: Key virulence factor and vaccine antigen. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(6):841–59.
33. Swartley JS, Marfin a a, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(1):271–6.
34. Hadad R, Jacobsson S, Pizza M, Rappuoli R, Fredlund H, Olcén P, et al. Novel meningococcal 4CMenB vaccine antigens - prevalence and polymorphisms of the encoding genes in *Neisseria gonorrhoeae*. *Apmis.* 2012;120(9):750–60.
35. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet.* 2017;390(10102):1603–10.
36. Abbasi J. New hope for a gonorrhoea vaccine. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(10):894–5.
37. Régnier SA, Huels J. Potential impact of vaccination against *Neisseria meningitidis* on *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: Results from a decision-analysis model. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3737–45.