

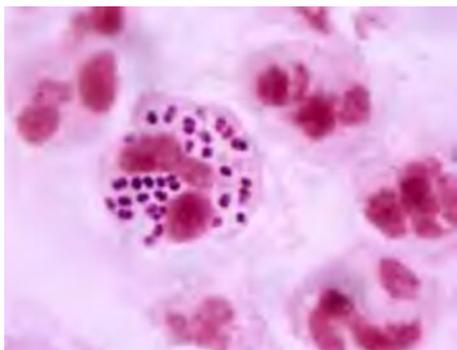


BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE- DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS
N° 12 / 24 de Mayo 2012

1. Introducción: El objetivo de este Boletín es difundir y comentar alertas sanitarias sobre eventos de salud pública recientes de importancia nacional o internacional, según lo especifica el Reglamento Sanitario Internacional. La información proviene de Organismos Internacionales, Instituciones afines al ISP y revisión bibliográfica respecto de materias de salud con efecto actual o potencial en nuestra población.

2. Tema: Alerta de resistencia en infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

3. Agente causal: La *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo Gram negativo, no flagelado, carece de cápsula, la superficie externa está compuesta por fimbrias que consisten en largos pelos de proteínas compuestos de subunidades de péptidos (pilis). La *Neisseria gonorrhoeae* tiene un diámetro de entre 0.6 a 0.8 micrones. Bajo tinción de gram, se observa al microscopio como dos estructuras arriñonadas o en granos de café, unidas por la concavidad en pares adyacentes, casi siempre agrupadas en el espacio extracelular o en el



citoplasma de polimorfonucleares abundantes (1). El gonococo es un microorganismo lábil al calor, a la refrigeración y a diversos antisépticos. Es sensible a la desecación y resiste poco al aire (una o dos horas) (2) por lo que debe ser sembrado de inmediato en un medio adecuado.

Hipócrates en el 460 (AC) hace las primeras descripciones científicas de la infección gonocócica y la denomina “stranguria”. Galeno fue quien acuñó el término gonorrea en el año 130 (AC) que quiere decir en griego “salida de flujo de semilla” por la impresión errónea de considerar a la secreción purulenta una espermatorrea (3). Esta enfermedad se consideró inicialmente una patología única con sífilis que aparece en Europa en 1494 y se supuso traída por Colon desde las “Indias” (4) en que la sífilis sería una etapa tardía de la gonorrea. Esta teoría se mantuvo hasta que Ricord en 1831 logró establecer, luego de numerosos experimentos, que se trataban de dos enfermedades distintas.

4. La enfermedad: La gonorrea, con más de 78 millones de casos nuevos reportados anualmente en el mundo, al igual que otras infecciones de transmisión sexual (ITS) es un problema de salud pública, que se agrava aún más con la aparición de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de betalactamasas que le confieren resistencia a la penicilina y a otros beta-lactámicos. Simultáneamente se detecta un progresivo incremento de la resistencia a quinolonas, macrólidos y otros antibióticos recomendados habitualmente para el tratamiento de la gonorrea.



Esta enfermedad fue descrita por primera vez, ya en tiempos modernos, por el médico alemán Albert Neisser en 1879, quien describió la presencia constante de una bacteria cocoide en la descarga purulenta de los pacientes infectados ya sea con descargas vaginales o uretrales, incluso lo describió en exudado conjuntival y lo denominó: *Micrococcus gonorrhoeae* (4). Cinco años después, Hans Gram, bacteriólogo danés, facilita la identificación del gonococo a través de las tinciones que hoy conocemos como coloración de Gram y en 1885 el aislamiento in vitro lo llevaron a cabo Leistikow y Loeffler.

Los grupos etarios más afectados en Chile son el grupo de 20 a 24 años seguido por el de 25 a 29 años. La gonorrea tiene un período de incubación de 3 a 4 días. A falta de tratamiento adecuado la enfermedad puede derivar en el hombre a prostatitis, epididimitis y por vía hematógena a artritis, endocarditis y meningitis. En la mujer puede llevar a salpingitis (con o sin fibrosis), peritonitis y perihepatitis y por diseminación hematógena a los mismos cuadros clínicos que en el varón. La esterilidad ocurre en el 20% de las mujeres que han sufrido salpingitis gonocócica (5).

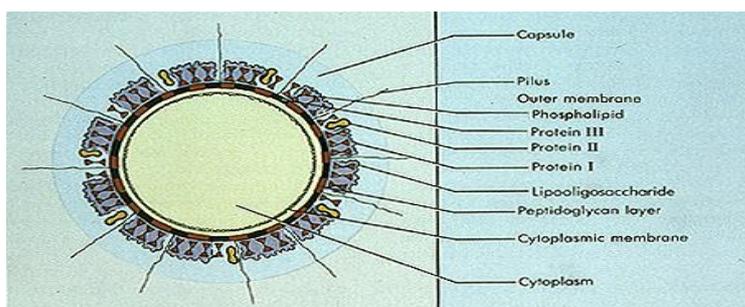
La conjuntivitis por *Neisseria gonorrhoeae* constituye una forma clínica poco frecuente. Se presenta en recién nacidos, quienes se contagian al atravesar el tracto vaginal. Se caracteriza por gran producción de secreción purulenta, quemosis (edema de la conjuntiva), edema palpebral y riesgo de perforación de la córnea. Puede complicarse con queratitis. Cabe destacar que el ser humano es el único hospedero de la *N. gonorrhoeae*.



Patogenicidad: El gonococo expresa su primer nivel de patogenicidad al adherirse a la superficie del epitelio uretral, endocervical, vaginal e incluso a los espermatozoides humanos y a las células epiteliales no ciliadas de las trompas de Falopio. Esto lo logra mediante las **fimbrias** que están formadas por unidades repetidas de pilina y por la proteína de opacidad de colonias (denominada Opa o P.II) que se fijan a las superficies con epitelio columnar.

Así, las zonas más frecuentemente comprometidas son uretra, cérvix, recto, faringe y conjuntiva. El epitelio escamoso, como la vagina adulta, no es susceptible a la infección por

N. gonorrhoeae. La bacteria piliada se adhiere con mayor eficiencia que la no piliada y de hecho, sólo las primeras son infecciosas (6).



La proteína P II o Opa es transmembranal y participa en la fijación a las células del hospedero. Una parte de esta proteína se encuentra en la membrana externa del gonococo y el resto en la superficie. La expresión de P II es fenotípicamente variable

(el gonococo puede expresar genéticamente seis o más P II antigénicamente y funcionalmente diferentes), aunque las cepas aisladas de infecciones son generalmente P II + (7).

El ingreso a las mucosas es seguido a las 24 a 48 horas por la penetración en el organismo a través de las células epiteliales para alcanzar al tejido submucoso. Para ello la *Neisseria gonorrhoeae* dispone de una proteína porina: P.I (Por), es la invasina que media en la penetración de la célula del hospedero. Cada gonococo expresa un solo tipo de Por y como existen diferentes tipos antigénicos se usan para tipificar el microorganismo (Tabla N° 1).

Tabla N° 1 Heterogenicidad antigénica de *Neisseria gonorrhoeae*

Antígeno	Número de tipos
Pilina	Cientos
Por (Proteína I)	Por A con 18 subtipos Por B con 28 subtipos
Opa (Proteína II)	Muchos (posiblemente cientos)
Rmp (Proteína III)	Uno
Lipooligosacárido	Ocho o más
Fbp (proteína de unión a hierro)	Uno
Lip (H8)	Uno
IgA1 proteasa	Dos

Fuente: Brooks G. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick . Ed. El Manual Moderno; 1999 (8).

Otro factor de virulencia es la proteína de membrana Rmp (P.III), no tiene variantes y forma complejo con un lipooligosacárido (LOS) y peptidoglycano que se liberan por autólisis de la célula. Los polidosacáridos activan la vía alternativa del complemento, mientras el LOS estimula la producción del factor de necrosis que provoca daño celular. Los neutrófilos son atraídos y fagocitan la bacteria. Los lipooligosacáridos (LOS) representan un elemento clave en la patogenicidad de *N. gonorrhoeae*. La bacteria produce diferentes tipos de LOS y puede modificar su estructura por medios aun desconocidos. El LOS produce daño en la mucosa y en las trompas de Falopio a través de enzimas (proteasas

y fosfolipasas), que son importantes en la patogénesis. Algunas *N. gonorrhoeae* pueden utilizar Acido acetilneuramínico del hospedero para alterar la estructura de su LOS, transformándose de bacterias suero-sensibles a suero-resistentes con mayor capacidad invasiva.

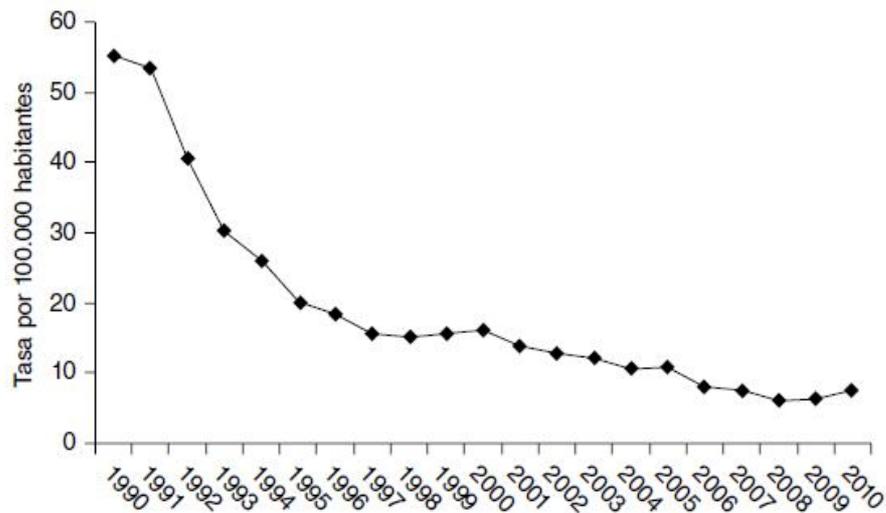
Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* producen dos tipos distintos de proteasas IGgA1 extracelular las cuales parten la cadena de la inmunoglobulina humana a nivel de la bisagra. Así se han encontrado trozos de inmunoglobulina humana en la secreción genital de mujeres con gonorrea. Se cree que fragmentos de la inmunoglobulina humana pueden unirse a la superficie de la bacteria y bloquear las inmunoglobulinas humanas.

Existen tres mecanismos por los cuales la *N. gonorrhoeae* evita la fagocitosis: En primer lugar los pili bacterianos además de intervenir en la adherencia, también protegen a la bacteria de la fagocitosis. En segundo término, mientras algunas P II median para la adherencia de neutrófilos, otras no lo hacen y pueden ser protectoras ya que *Neisseria gonorrhoeae* tiene la capacidad de generar antígenos de superficie que imitan a los antígenos naturales del hospedero (por ejemplo, una estructura terminal de los LPS de superficie del gonococo es igual a un precursor de la familia antigénica del grupo sanguíneo Y del hombre y con este antígeno de superficie puede evadir el reconocimiento por el hospedero).

De esta forma, *Neisseria gonorrhoeae* es una de las bacterias que posee el mayor arsenal de factores de virulencia y estrategias para la evasión de la respuesta inmune del ser humano. Una característica excepcional de la *Neisseria gonorrhoeae* es su capacidad de revertir la expresión de sus moléculas de superficie, o experimentar variación antigénica con alta frecuencia, destacando por su variabilidad: las fimbrias, las proteínas de opacidad de colonias (Opa) y el lipo-oligosacárido (LOS). Esta capacidad de cambio tiene lugar en 1 de cada $10^{2.5}$ a 10^3 gonococos, lo que representa una tasa muy rápida de cambio para bacterias. Todo lo anterior, evidentemente la ayuda a eludir la respuesta inmunológica del hospedero y ha retardado el desarrollo de vacunas eficientes (9,10).

Situación epidemiológica en Chile: En Chile la gonorrea es una enfermedad de notificación obligatoria (Decreto 158/ 2004). La gonorrea muestra en el país una tasa en descenso desde 1990 a 1996. Desde ese año la curva en descenso se frena e inicia un camino más paulatino. En los últimos años (desde el 2006) hay una tendencia estacionaria con un leve repunte en el 2010. La tasa en estos últimos años oscila entre 6.3 y 7.6 x 100.00 habitantes. Respecto a la distribución por sexo, en el año 2010, los hombres concentraban el 89.4% de los casos, lo que no es extraño ya que representa la característica clínica sintomática en el hombre lo que lo lleva consultar.

Gráfico N° 1. Tasa de incidencia de gonorrea. Chile 1990 - 2010



Fuente: Karen Cáceres. Depto. de Epidemiología. Ministerio de Salud (11)

Es interesante comparar la similitud con lo ocurrido en España, en el período 1995-2010 (**Ver tabla N° 2**). Se observa un marcado descenso en la incidencia de infección gonocócica, cuyas tasa descendieron desde 11,69 x 100.000 habitantes en 1995 a 4,27 en el 2010. Sin embargo, esta tendencia no es homogénea, ya que tras un descenso prolongado, también se advierte, igual que en Chile, un incremento suave a partir del 2002 (12).

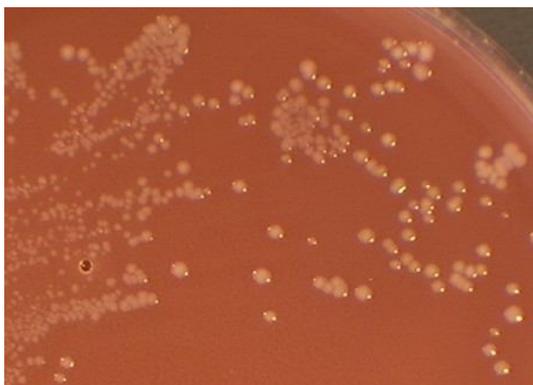
Tabla N° 2. Tasa de incidencia de gonorrea. España 1995 - 2010

Años	Nº de casos	Tasa por 100.000
1995	4.599	11,69
1996	3.951	10,02
1997	2.352	5,98
1998	2.169	5,51
1999	1.469	3,73
2000	1.045	2,65
2001	805	2,04
2002	833	2,11
2003	1.069	2,70
2004	980	2,47
2005	1.155	2,91
2006	1.423	3,25
2007	1.698	3,84
2008	1.897	4,25
2009	1.954	4,33
2010	1.944	4,27

Fuente: Instituto Carlos III. España. 2012(12).

Estudio de laboratorio: El diagnóstico de laboratorio se basa en el examen microscópico directo en la uretritis gonocócica masculina con la demostración de diplococos gram negativos intra y extracelulares en un extendido de secreción uretral teñido con Gram (13). La sensibilidad del examen directo en hombres sintomáticos es de 90-95% y su

especificidad 95 a 100% (14). En mujeres la sensibilidad es de 50 a 70%, por lo que no se recomienda como método presuntivo. Se efectúa cultivo que es la técnica de referencia para el diagnóstico de certeza a partir de muestras de cualquier origen (15). El cultivo permite recolectar las cepas circulantes para la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de esta bacteria y dar diagnóstico de certeza. La *Neisseria gonorrhoeae* crece entre 35-36°C en atmósfera enriquecida en CO₂ en medio selectivo, en general utiliza el de Thayer Martin, lo que se continúa con la identificación bioquímica con azúcares (*N. gonorrhoeae*



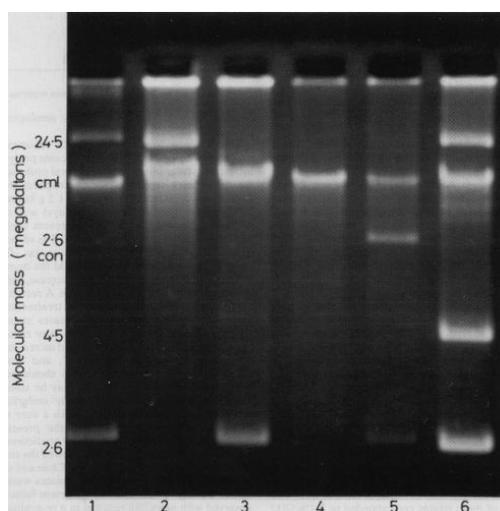
oxida la glucosa, pero ningún otro azúcar de un panel que incluye además: lactosa, maltosa, sacarosa y fructosa). Otros métodos utilizados son inmunológicos que se basan en inmunofluorescencia, co-aglutinación e inmunocromatografía, sin embargo en estos casos el CDC recomienda la confirmación vía cultivo cuando se trata de poblaciones de baja prevalencia y en casos de abuso sexual. Con fines de vigilancia epidemiológica, el ISP en la actualidad, solo realiza confirmación

diagnóstica y estudio de resistencia a drogas. Como laboratorio nacional y de referencia se recomienda estar en condiciones de efectuar tipificación (coaglutinación con anticuerpos monoclonales), identificación de plásmidos, electroforesis en gel por campo pulsado (PFGE) y disponer de una red estratégica de vigilancia de resistencia (Arica, Santiago, Valparaíso, Osorno). Éstas representan herramientas básicas de vigilancia y que adquieren especial relevancia en el momento epidemiológico que vive el mundo.

Vigilancia de resistencia a antimicrobianos en Chile: El problema representado por esta enfermedad se agrava al surgir resistencia a antimicrobianos. Así la penicilina, fármaco otrora muy eficaz, desde 1943 en el mundo y en Chile, ya no tiene utilidad hace años, desde la detección de cepas resistentes productoras y no productoras de B-lactamasa, cuyo hallazgo en Chile data de 1982 (16,17), lo mismo es válido para tetraciclina. Simultáneamente se detecta un progresivo incremento de la resistencia a quinolonas, macrólidos y otros antibióticos recomendados habitualmente para el tratamiento de la gonorrea. Hay dos formas de resistencia en *Neisseria gonorrhoeae*: resistencia mediada por plásmidos y cromosómica. Los plásmidos son trozos transferibles de DNA que están presentes en el microorganismo. Por lo tanto la resistencia mediada por plásmidos se extiende rápidamente y por lo general, termina en altos niveles de resistencia al antibiótico con fracaso de tratamiento. En cambio, la cromosómica se basa en un lento proceso de mutaciones dentro del microorganismo. Estas mutaciones a su vez, codifican propiedades de absorción de proteínas unidas a penicilina, porinas y otras alteraciones de la membrana que median en el transporte y absorción del antibiótico. Así, en este segundo caso es un mecanismo lento e indirecto que requiere tiempo y va generando una limitación parcial del efecto del antibiótico.

Las cepas productoras de penicilinas detectadas en Chile (PPNG), correspondían al wild type (auxotipo) e incluían plásmido de 4.5 Md (productor de penicilinas) y plásmidos de 2.6 Md y críptico de 24.5 Md. Así en ese momento, las fluoroquinolonas pasaron a jugar un papel importante en el tratamiento de la gonorrea. Por otra parte el Instituto fue parte de un estudio internacional para evaluar la situación de resistencia en América Latina y prevalencia de auxotipos y plásmidos en la región. En Chile se identificó la presencia de 21 cepas auxotipo wildtype, serotype WII/III (serobar Bajk), que trasportaban plásmido críptico, trasportador (trasfer) y plásmido productor de penicilinas tipo Asiático (PFGE) (18) (Ver Figura N° 2) en donde se aprecia imagen de electroforesis en gel de campo pulsado. En la Linea 6, se aprecia la cepa chilena 1427 con plásmidos 2.6 Md, 24,5 Md y 4,5 Md (plásmido productor de de penicilinas).

Figura N° 2. Electroforesis en gel de campo pulsado a cepas *N. gonorrhoeae* chilena. 1987



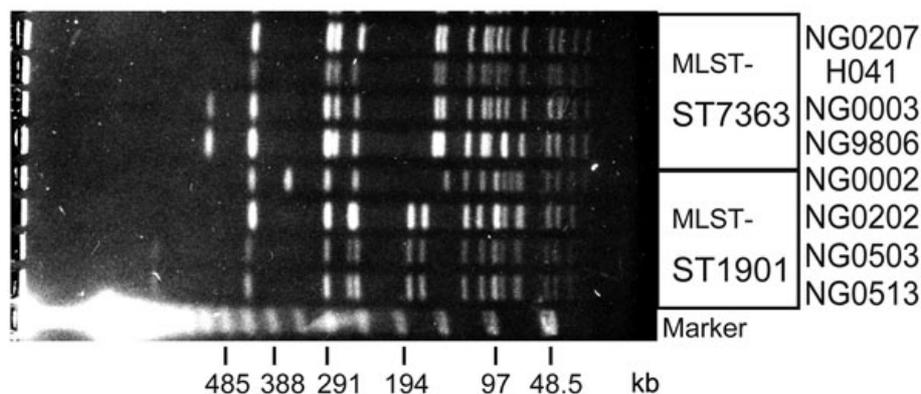
Fuente: J García , JR Dillon, R Arroyave, A Maldonado, F Fish (18)

Desde el año 2004, el Instituto de Salud Pública es cabeza del sistema de vigilancia de sensibilidad a antimicrobianos de *Neisseria gonorrhoeae* (Decreto N° 158/2004, art. 11). En las últimas recomendaciones del CDC de Atlanta (19) se describe que la resistencia a quinolonas está ampliamente extendida en el mundo y ya no se recomienda para la gonorrea, por consiguiente solo las **cefalosporinas se mantienen como alternativa**. La proporción de cepas con sensibilidad disminuida a ceftriaxone detectadas en USA son escasas (entre 1987-2008, sólo se detectaron 4 casos de sensibilidad disminuida a ceftriaxone y 48 casos de sensibilidad disminuida a cefixime) por lo que se mantienen como tratamiento recomendado. Sin embargo, como se espera que las cepas de sensibilidad disminuida se expandan por el mundo, se recomienda y es fundamental: que los países normen los tratamientos y los laboratorios nacionales de referencia mantengan vigilancia en esta materia (19). Recordemos que ya en el 2007, el Dr. Henry Mansur, presidente del Grupo de Apoyo de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, había

manifestado que “La *Neisseria gonorrhoeae* se ha sumado a la lista de superbacterias para las cuales las opciones terapéuticas se volvieron peligrosamente escasas” (20).

Alerta de resistencia: *Neisseria gonorrhoeae* representa la mayor causa de enfermedad inflamatoria pelviana, embarazo ectópico e infertilidad. Además debido a la inflamación de la zona genital, facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (21). La resistencia a penicilina y tetraciclina comienza en los años 1970 y se extendió por el mundo en los 80. En fechas más recientes se inicia en Asia la resistencia a quinolonas que luego se extiende a Estados Unidos. Ello lleva a que el CDC en el año 2007 elimine de sus recomendaciones el uso de cualquier fluoroquinolona para el tratamiento de gonorrea (22). Actualmente el CDC recomienda una terapia mixta con cefalosporina (ceftriaxona 250 mg) más azitromicina o doxiciclina (19). En Estados Unidos en el período 2000-2010, el porcentaje de cepas con cifras elevadas de concentración inhibitoria mínima a cefalosporinas (>0.25 ug/ml. para cefixime y > o igual a 0.125 ug/ml para ceftriaxona) aumentó de 0.2% en el 2000 a 1.4% en el 2010 para cefixima y desde 0.1 % en el 2000 a 0.3% en el 2010 a ceftriaxona. En este escenario la recomendación era que los laboratorios de referencia se mantuvieran alerta a los niveles de resistencia a cefalosporinas y los clínicos a los potenciales fracasos de tratamiento. Para ello es vital la mantención del cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* para fines de vigilancia (22). Un estudio de Whiley y Goire publicado en el 2010 acerca de la susceptibilidad a ceftriaxona en *Neisseria gonorrhoeae* demostraba una asociación con mutaciones G542S, P551S y P551S y P551L en la proteína de enlace- penicilina 2, lo que hacía temer la extensión rápida del fenómeno (23). Es así, como en ese mismo año, en Japón se identifica desde frotis faríngeo de una trabajadora sexual, la primera cepa de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ceftriaxona, lo que amenazaba el control de la enfermedad (24). La CIM para este aislamiento fue de 2 ug/ml. Esta cepa se denominó *N. gonorrhoeae* H041, siendo caracterizada como ST7363, lo que corresponde a la secuencia tipo predominante (ST) entre los clones resistentes a cefixima. El estudio molecular sugiere que la nueva cepa 041, estaba cercanamente relacionada a la cepa ST7363 resistente a cefixima. Los estudios siguientes sugirieron que la cepa era sensible solo a azitromicina y espectinomicina. En este caso la erradicación de la faringe fue exitosa, aunque se considera un hábitat temporal por no ser un sitio ideal para el desarrollo del agente. En la **Figura N° 2**, se incluye electroforesis en gel de campo pulsado correspondiente este hallazgo.

Figura N°2. Electroforesis en gel de campo pulsado de *Neisseria gonorrhoeae* H041



Fuente: M. Ohnishi, T. Saika. *Emerging Infectious Disease* (24)

Posteriormente Magnus Unemo en Europa (Francia) en el 2011 describe las primeras cepas en dicho continente de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a cefixima y ceftriazona (25). El segundo hallazgo en Europa se produce en Catalonia, España, en el 2012 (26).

Comentarios: Hemos visto que *Neisseria gonorrhoeae* es cada vez más resistente a antibióticos e imprevisible en su capacidad de variabilidad antigénica para eludir la respuesta inmunógena natural del hombre. Persiste entre las poblaciones humanas en grupos de reservorios caracterizados por tener altas tasas en el número de parejas sexuales, estos grupos son importantes para perpetuar la infección en la comunidad (27), incluso May y Anderson desarrollaron un modelo matemático que permite abordar la epidemiología de las ITS desde una perspectiva ecológica (28). Al mismo tiempo es la segunda enfermedad de transmisión sexual de declaración obligatoria. Debemos tener en cuenta además, la frecuencia de transmisión por personas asintomáticas o con síntomas leves que no los llevan a consultar médico y que la enfermedad puede provocar graves daños a la salud en caso de ausencia de tratamiento: en la mujer enfermedad inflamatoria pélvica, lesiones en la trompa de Falopio, aumenta el riesgo de embarazo ectópico, transmisión de la enfermedad al recién nacido y provocarle ceguera, infecciones articulares, sepsis y muerte. En el hombre puede provocar epididimitis, infertilidad y cuadros invasivos con muerte. Además la gonorrea facilita la infección por virus VIH. Handsfield en un estudio en hombres encontró un 70% de sujetos asintomáticos (29,30).

En este escenario la bacteria ha demostrado, una capacidad sorprendente para resistir las defensas del ser humano, capacidad para adquirir en tiempos relativamente breves, resistencia a antibióticos hasta llegar a la situación actual en que ya se utilizan cefalosporinas de tercera generación para su tratamiento efectivo. Sin embargo, la resistencia a ésta última herramienta ya se ha descrito por diferentes mutaciones genéticas en los genes *penA*, *penB* y *mtrR*, que se complica por la rapidez del agente para extender esta resistencia de un continente a otro en un corto plazo (31). En décadas pasadas los países con altos ingresos como Canadá y Estados Unidos, utilizaban como antibiótico de

primera línea cefixima (Suprax) en forma oral o ceftriaxona en forma intramuscular. Durante esos años, notificaciones de resistencia a estas drogas aparecían ocasionalmente. Ahora están apareciendo en Europa occidental. Probablemente por la mayor accesibilidad a viajar y el turismo, se puede sospechar que la resistencia de gonorrea a medicamentos aumente en los próximos años. La expansión de la resistencia cefixima o ceftriaxona es particularmente compleja ya que no hay otra alternativa, económica y fácil de administrar pendiente de incorporar en el arsenal terapéutico, además esa resistencia suele ir acompañada de resistencia otras drogas.

Algunas alternativas para explorar en el futuro pueden ser (32):

-Aumentar las dosis de cefixima como se hizo con penicilina (1950-60), pero dosis mayores de 400 mgrs. por vía oral, producen náusea, vómito o diarrea.

- Ceftriaxona se administra en Canadá en dosis de 125 mgrs. y en dosis de 250 mgrs. en el Reino Unido. Se especula que en las nuevas recomendaciones de éste último país, se aumente la dosis a 500 mgrs.

- En Japón, ceftriaxona se administra en dosis de 1000 mgrs via endovenosa por infusión. Por esta vía, dosis de hasta 2000 mgrs. son bien toleradas. Ello podría servir de puente mientras se desarrollan nuevos medicamentos.

- Puede evaluarse una nueva formulación disponible de azitromicina de 2 grs. Esta nueva formulación es mejor tolerada, pero de alto costo (33).

-Otra alternativa puede ser Espectinomicina en aquellos países donde no se haya utilizado previamente o sin notificaciones de resistencia.

- Existen otros medicamentos que no se han evaluado para gonorrea, pero que se han demostrado útiles para otros casos de multiresistencia como la Tigecyclina (Tyfacil). Sin embargo es un antibiótico de administración lenta endovenosa y con efectos adversos **severos y de evolución grave**, lo que lo descartaría.

Ya son varios los artículos en Internet que se refieren en las últimas semanas a *Neisseria gonorrhoeae* como la “superbacteria” (34) y es claro, que este escenario resulta fundamental, organizar esfuerzos técnicos internacionales, antes de la expansión definitiva de la resistencia a las drogas en uso. Aunque debe tenerse siempre presente, que **la mejor herramienta es la prevención**. Deben emplearse los medicamentos establecidos por Norma y en la dosificación recomendada. Además de mantener la herramienta del cultivo en los niveles locales, que permitan una vigilancia efectiva de la evolución de la resistencia y su tipificación y estudio por parte de los laboratorios nacionales de referencia (35).

Referencias:

1. Thayer JD, Martin Jr JE. Improved medium selective for cultivation of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. 1966. Public Health 81;559-562.
2. Knapp JS, Rice RJ. *Neisseria* and *Branhamella*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC, ed. Manual of clinical microbiology. Washington. DC. American Society for Microbiology, 1995: 324-340.
3. Spence RM. Gonococci. Clin Obstet Gynecol 1983; 1(3): 129-31.

4. Walter Ledermann D. John Hunter y el gonococo. *Revista Chilena de Infectología*. 2003. V.20 suppl. notas hist.
5. Carlos Conde-González, Felipe Uribe-Salas. Gonorrea: la perspectiva clásica y la actual. *Salud Pública de México*. 1997. Vol 39. N.6 Cuernavaca. Nov/Dic.
6. Spartling PF, Biology of *Neisseria gonorrhoeae*. En Holmes KK, Mardt PA, Spartling PF, Wiesner PJ, Caters W, Lemon SM. *Sexually transmitted diseases*. Nueva York: McGraw Hill, 1990: 131-147.
7. Hull RA. Aspectos generales de la patogénesis de *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagn Ter Infect*. 1990; 10: 305-306.
8. Brooks G. *Microbiología Médica de Jewetz, Melnick*. Editorial Manual Moderno. 1999
9. Hull RA. Las bases genéticas de la resistencia a suero en *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagn Ter Infect* 1990; 10:249-250.
10. Brooks G, Butel J, Morse S. *Microbiología Médica de Jewest, Melnick y Adeklberg*. Ed. Méxicoi. EditorialEl Manual Moderno. 1999.
11. Karen Cáceres, Paola Rubilar. Infecciones de transmission Sexual. Sífilis y gonorrea. Departameto de Epidemiología. Ministerio de Salud. *El Vigía*. 2012 Vol 13 n° 27 p. 19.
12. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual. 1995-2010. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad. Abril 2012.
13. Knapp JS, RiceRJ, *Neisseria and Branhamella*. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th Ed. Washington DC. American Society for Microbiology. 1995, p.324-40.
14. Janda WM, Knapps JS, *Neisseria and Moraxella catarrhalis*. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th Edition . Washington DC: American Society for Microbiuology. 2005; p. 585-608.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Screening test to detect *Chlamidia trachomatic* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002/51 (RR15): 1-27.
16. Julio García M, Aurora Maldonado B, Rafael Arroyave. Aislamiento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinasa en Chile, 1982. *Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile*. 1982. Vol 23, N° 1-2.
17. Julio García M, Aurora Maldonado B, Rafael Arroyave, Jo-Anne Dillon, Daniel Villalobos. *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinasa *Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile*. Vol 24. N| 1-2. 1983.
18. J García Moreno, JR Dillon, R Arroyave, A Maldonado, F Fisch, A Salvo, D. Villalobos, P Vincent, M Pauze. Identification of penicillinase producing *Neisseria gonorroae* in Chile during clinical and microbiological study of gonococcal susceptibility to antimicrobial agents. *Genitourin Med*. 1987; 63: 6-12.
19. *MMWR*. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Centers for Disease Control, Atlanta. Dec 17, 2010. Vol59. N° RR-12.
20. *Boletín Epidemiológico semanal*. IPK: Vol 17, N° 14, pag.105. La Habana, Cuba 7-04.2007
21. Fleming D, Wasserheit J. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Trans Infect* 1999;75:3--17.
22. *JAMA*. Cephalosporine susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* isolates. United States, 2000-2010. 2011;306(6): 559-602.

23. David Whiley, Namraj Goire, Stephen Lambert, Sanghamitra Ray, Athena Limnios, Michael Nissen, Theo Sloots. Reduced susceptibility to ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* with mutations G542S, P551S y P551L in gonococcal penicillin-binding protein 2. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. 65(8): 1615-1618
24. Makoto Ohnishi, Takeshi Saika, Shinji Hoshima, Kazuhiro Iwasaku, Shu-ichi Nakayama et al. Ceftriaxone- Resistent *neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* Vol 17, N° 1, January 2011.
25. Magnus Unemo, Daniel Golparian, Robert Nicholas, Makoto Ohnishi, Anne gally, Patrice Sednaoui. High level cefixime- and ceftriaxone-resistenteant *N. gonorrhoeae* in Europe (France): novel pen A mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 12 Dic 2011
26. Jordi Cámara, Judith Serra, Josefina Ayats, Teresa Bastida, Dolors Carnicer-Pont, Antonia Andreu, Carmen Ardanuy. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone- resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Catalonia, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* May 2012.
27. Yorke JA, Heathcote HW, Nold A., Dynamic and control of the transmission of gonorrhea. *Sex transm. Dis.* 1978; 5: 51-57.
28. Anderson RM, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. *Nature* 1988; 333: 514-519.
29. Hadsfield HH, Lipman TO, Harnish JP, Tronca E, Holmes KK. Asymptomatic gonorrhea in men: Diagnosis, natural course, prevalence and significance. *New Eng J Med.* 1974;290: 117-123.
30. Tapsall JW. What management is there for gonorrhea in the postquinolone era?. *Sex Trans Dis* 2006; 33(1): 8-10.
31. Bolan GA et al. *New England Journal Med.* 2012, 366(6): 485-7.
32. Sean R. Hosein. Gonorrhoea-Shrinking treatment options. *European Aids Treatment Group.* 2011
33. Bignell C, Garley J. Azitromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sexually Transmitted Infections.* 2010 Nov;86(6): 442-6.
34. M Ohnishi, M Unemo, D Golparian, K Shimuta, T saika, S Hoshjina, K. Iwasaku, S. Nakayama, J Kitawaki. The new superbug *Neisseria gonorrhoeae* makes gonorrhoeae untreatable?-first high-level ceftriaxone resistance worldwide and public health importance. *Transm Infect* 2011;87: A76.
35. Lewis DA. The gonococcus fights back: is this time a knock out?. *Sexually Transmitted Infections.* 2010 Nov; 415-21.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



Departamento de Asuntos Científicos