

Infecção por *Neisseria gonorrhoeae* y fenotipos de resistencia antimicrobiana, Mar del Plata, 2005-2010*

Neisseria gonorrhoeae infection and phenotypes of antimicrobial resistance, Mar del Plata, 2005-2010

Infecção por Neisseria gonorrhoeae e fenótipos de resistência antimicrobiana, Mar del Plata, 2005-2010

► Claudio Marcelo Zotta¹, Silvina Lavayén², Griselda Galeano³, Ricardo Gianecini⁴, Claudia Oviedo⁴, Patricia Galarza⁵

¹ Técnico Químico. Servicio Bacteriología, INE "Dr. Juan H. Jara" - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

² Licenciada en Química. Servicio Bacteriología, INE "Dr. Juan H. Jara" - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

³ Ginecóloga. Servicio de Infecciones Transmitedas Sexualmente (ITS y SIDA). INE "Dr. Juan H. Jara" - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

⁴ Bioquímico. Laboratorio Nacional de Referencia en Infecciones de Transmisión Sexual, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

⁵ Bioquímica, Master en Salud Pública Internacional (MSPI) Laboratorio Nacional de Referencia en Infecciones de Transmisión Sexual, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

* Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" (INE). Departamento Laboratorio de Diagnóstico. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS), Ituzaingó 3520, (7600) Mar del Plata, Argentina.

** Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI). Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS), Av. Vélez Sarsfield 563, (1281) Buenos Aires, Argentina.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Se realizó un estudio epidemiológico de tipo descriptivo retrospectivo, para determinar la tasa de infección por *Neisseria gonorrhoeae* y sus fenotipos de resistencia a los antimicrobianos, en 666 pacientes adultos de ambos sexos que asistieron al servicio al Servicio de ITS del Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara"- ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", de la ciudad de Mar del Plata, entre los años 2005–2010. Para el diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae*, las muestras fueron obtenidas por hisopados endocervicales e hisopados uretrales a varones y luego cultivadas. Los aislamientos fueron remitidos al Laboratorio Nacional de Referencia en ITS para completar el estudio de sensibilidad antimicrobiana. Se obtuvo una tasa de infección por *N. gonorrhoeae* del 12,2% [IC 95%: 9,83-14,95]. Los fenotipos de resistencia más prevalentes resultaron QRNG/CMRNG (resistencia a quinolonas conjuntamente con resistencia cromosómica a penicilina y tetraciclina), QRNG (resistencia a quinolonas), PPNG (cepa productora de penicilinas) y CMTR (resistencia cromosómica a tetraciclina). En el marco de la vigilancia epidemiológica de las infecciones producidas por *N. gonorrhoeae*, el rol del laboratorio consiste no sólo en monitorear la incidencia de casos en la población sino también el perfil de resistencia a los antibióticos de uso terapéutico, a fin de controlar la enfermedad.

Palabras clave: *Neisseria gonorrhoeae* * infección de transmisión sexual * tasa de infección * fenotipos de resistencia * plásmidos de resistencia

Summary

An epidemiological retrospective descriptive study was conducted in order to determine the rate of *Neisseria gonorrhoeae* infection and the antimicrobial resistance phenotypes in 666 adult patients of both sexes who attended the Sexually Transmitted Disease Service, at the National Institute of Epidemiology "Dr. Juan H. Jara"- ANLIS city of Mar del Plata, between the years 2005-2010. For the diagnosis of *N. gonorrhoeae* infection, samples were obtained

by endocervical swabs and urethral swabs in men. Microbiological growth on selective culture medium was identified using carbohydrate utilization. *N. gonorrhoeae* isolates were subsequently submitted to the National Reference Laboratory in STI for the study of antimicrobial susceptibility by determining the minimum inhibitory concentration. The *N. gonorrhoeae* infection rate was 12.2% [CI 95%: 9.83-14.95]. The most prevalent resistance phenotypes were QRNG/CMRNG (quinolone resistance in addition to chromosomal resistance to penicillin and tetracycline), QRNG (resistance to quinolone), PPNG (penicillinase producing strain) and CMTR (chromosomal resistance to tetracycline). As part of the epidemiological surveillance of infections by *N. gonorrhoeae*, the role of the laboratory is not only to monitor the incidence of cases in the population but also the antibiotic resistance profile for therapeutic use, in order to control the disease.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae* * sexually transmitted infection * infection rate * resistance phenotypes * resistance plasmids

Resumo

Um estudo epidemiológico de tipo descritivo retrospectivo foi realizado para determinar a taxa de infecção por *Neisseria gonorrhoeae* e seus fenótipos de resistência aos antimicrobianos em 666 pacientes adultos de ambos os sexos que compareceram no Serviço de ITS do Instituto Nacional de Epidemiologia "Dr. Juan H. Jara, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" da cidade de Mar del Plata, entre os anos de 2005-2010. Para o diagnóstico de infecção por *N. gonorrhoeae*, as amostras foram obtidas por esfregaços endocervicais e esfregaços uretrais em homens e em seguida cultivadas. Os isolados foram encaminhados para o Laboratório Nacional de Referência em ITS para completar o estudo da sensibilidade antimicrobiana. Uma taxa de infecção de 12,2% em *N. gonorrhoeae* [IC 95%: 9,83-14,95] foi obtida. Os fenótipos de resistência mais prevalentes foram QRNG/CMRNG (resistência às quinolonas em conjunto com a resistência cromossômica à penicilina e tetraciclina), QRNG (resistência a quinolonas), PPNG (cepa produtora de penicilinase) e CMTR (resistência cromossômica à tetraciclina). Sob o controle epidemiológico das infecções produzidas por *N. gonorrhoeae*, o papel do laboratório é não só monitorar a incidência de casos na população, mas também o perfil de resistência aos antibióticos de uso terapêutico, visando a controlar a doença.

Palavras-chave: *Neisseria gonorrhoeae* * infecção de transmissão sexual * taxa de infecção * fenótipos de resistência * plasmídeos de resistência

Introducción

Neisseria gonorrhoeae o gonococo, bacteria gram negativa aerobia, es el agente causal de la gonorrea (también denominada blenorragia o blenorrea), una infección de gran importancia para la salud pública. Es una enfermedad de transmisión sexual, limitada al epitelio cilíndrico y de transición. Difiere en hombres y mujeres en su evolución, gravedad y facilidad con que se la identifica.

En los hombres aparece una secreción purulenta de la uretra anterior, con disuria, en el término de dos a siete días después de la exposición a la infección. La infección puede ser de curso limitado o, en ocasiones provocar un estado de portador crónico. También puede darse el estado de portador asintomático limitado a la uretra anterior.

En las mujeres, unos cuantos días después de la exposición, aparecen síntomas de uretritis o cervicitis iniciales, a menudo tan leves que pasan inadvertidos. En aproximadamente 20% de los casos hay invasión uterina en el primer, segundo u otro período menstrual,

con síntomas de endometritis, salpingitis o peritonitis pelviana y riesgo ulterior de infertilidad y embarazo ectópico. Es común la infección endocervical asintomática. En las niñas prepúberes puede manifestarse vulvovaginitis crónica después del contacto genital directo con exudado de personas infectadas en casos de abuso sexual.

La uretritis, la epididimitis, la proctitis, la cervicitis, la bartolinitis, la enfermedad inflamatoria pelviana (salpingitis, endometritis o ambas) y la faringitis de adultos, la vulvovaginitis de las niñas y la conjuntivitis de los recién nacidos y de los adultos, son trastornos inflamatorios localizados causados por *Neisseria gonorrhoeae*. La bacteriemia gonocócica ocasiona el síndrome de artritis-dermatitis, que a veces se acompaña de endocarditis o meningitis. Otras complicaciones incluyen perihepatitis y el síndrome de infección amniótica neonatal (1).

La gonorrea ha sido una infección de difícil control en la mayoría de los países y, constituye un ejemplo de la importante influencia que ejercen sobre la epidemiología de una enfermedad, los factores socioeconómicos y demográficos y los cambios en la conducta sexual.

Según estimaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud en 2005, cada año se producirían en el mundo 448 millones de casos nuevos de infecciones de transmisión sexual curables (sífilis, gonorrea, clamidiasis y tricomoniasis) en adultos de 15 a 49 años (2).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) calculan que 820.000 personas en los Estados Unidos contraen nuevas infecciones por gonorrea al año y menos de la mitad de estas infecciones son comunicadas a los CDC. Los CDC calculan que 570.000 de ellas ocurren entre los jóvenes de 15-24 años de edad (2).

Entre los años 2005 y 2010 en la Argentina se notificaron 19.354 casos de supuración genital gonocócica (4-8).

En un estudio realizado en Argentina en el período 2005-2007 se determinó una prevalencia de *N. gonorrhoeae* de 0,091 (91/1000) (IC95%: 0,069-0,117) en varones consultantes a un servicio de salud (3); mientras que en otro trabajo la prevalencia de gonorrea en hombres en el período 2005-2009 fue de 0,110 (IC 95%: 0,096-0,125). Según los hábitos sexuales de los pacientes la prevalencia fue de 0,118 (IC 95%: 0,097-0,143) en hombres heterosexuales y de 0,104 (IC 95%: 0,087-0,124) en hombres que tienen sexo con hombres (4).

Los determinantes de virulencia portados por plásmidos de *N. gonorrhoeae* están asociados con la resistencia a los antibióticos. Aunque se describieron varios otros, los tres plásmidos principales que transportan los genes estructurales para las β -lactamasas de tipo TEM-1 y la recientemente descrita TEM-135 (11), son el Africano, el Asiático y el Toronto (6-14). Los plásmidos de β -lactamasa gonocócicos pueden ser transferidos por conjugación si la célula donante también tiene el plásmido conjugativo de 24,5 MDa o de 25,2 MDa (15-17). El último plásmido también transporta el determinante *tetM*, que desde el punto de vista fenotípico produce un elevado nivel de resistencia a tetraciclinas (TET) (18). Estos plásmidos automovilizadores pueden transferirse por conjugación a otro gonococo (19).

La terapéutica basada en el uso de penicilina (PEN) y TET ha sido reemplazada por nuevas drogas a causa de la emergencia de cepas resistentes. Se necesita de una constante vigilancia de la resistencia a estas drogas para detectar precozmente fallas de tratamiento por la aparición de nuevos mecanismos de resistencia (20).

La vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos en la Argentina se inició en 1980 por parte del Centro Nacional de Referencia en Enfermedades de Transmisión Sexual y laboratorios regionales, a raíz de la detección del primer aislamiento de *N. gonorrhoeae* productor de penicilinas (PPNG) (21). Entre los años 1993 y 2001 se comunicaron los primeros fenotipos de resistencia plasmídica a tetraciclina (TRNG) (22), de resistencia plasmídica a PEN y TET (PP-TRNG) (23) (24), de resistencia a fluoroquinolonas (QRNG) (25) y posteriormente la detección de cepas con resistencia a azitromicina (AZI) (AZRNG), incluyendo aquellas con

nuevos mecanismos de resistencia (26) (27). Recientemente se ha descrito la circulación de aislamientos con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercera generación (28) (29). Un estudio realizado en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires, Argentina, informó alta resistencia a PEN (44,4%) y TET (58,6%), por lo que recomendaron el monitoreo de cepas emergentes con baja resistencia a ciprofloxacina (CIP) y a cefalosporinas de tercera generación (30).

Otro trabajo realizado en el país (31) obtuvo resultados de resistencia similares a los obtenidos en otros países de Latinoamérica. Dillon *et al.*, informaron datos de Manaos, Brasil, donde se presentó una resistencia del 85% de *Neisseria gonorrhoeae* a PEN, TET o a ambas (32) (33).

La heterogeneidad de fenotipos de resistencia revela la importancia del monitoreo antimicrobiano en relación con las implicaciones terapéuticas (31). El objetivo del presente trabajo fue determinar la tasa de infección por *N. gonorrhoeae* y sus fenotipos de resistencia a los antimicrobianos, en pacientes consultantes al Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS y SIDA) del Instituto Nacional de Epidemiología (INE) "Dr. Juan H. Jara"- Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", de la ciudad de Mar del Plata durante el período 2005-2010.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico de tipo descriptivo retrospectivo sobre una población de 666 pacientes adultos de ambos sexos consultantes entre los años 2005 - 2010, al Servicio de ITS y SIDA del INE de la ciudad de Mar del Plata.

Las variables estudiadas fueron edad y sexo de los consultantes, infección por *N. gonorrhoeae*, fecha de detección de la infección, sensibilidad antibiótica de los aislamientos (categorizada como sensible o resistente), tipos de plásmidos de resistencia y fenotipos de resistencia.

Para el diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae* en el Laboratorio de Diagnóstico, Investigación y Referencia de esta institución se tomaron muestras de hisopados endocervicales a las mujeres consultantes e hisopados uretrales a los varones.

Las muestras genitales fueron tomadas con hisopos de algodón pre-tratados con carbón activado. A cada muestra genital se les realizaron dos extendidos en portaobjetos que fueron coloreados cada uno con coloración de Gram y azul de metileno respectivamente, y también fueron sembradas en placas de agar Thayer-Martin (TM) modificado y agar chocolate (Laboratorios Britania S.A., Argentina), e incubadas durante 48 horas a 36 °C en atmósfera enriquecida con 5% de dióxido de carbono (34).

Como criterio de laboratorio de positividad para este microorganismo (ya sea presuntivo como confirmatorio) se tomó tanto su presencia en los extendidos coloreados de la muestra como su desarrollo en los medio de cultivo utilizados.

De colonias aisladas se realizó coloración de Gram, prueba de superoxol (peróxido de hidrógeno al 30%) y prueba de oxidasa (Laboratorios Britania S.A., Argentina), y fueron identificadas como *N. gonorrhoeae* mediante la utilización de hidratos de carbono (glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa) en medio agar cistina triptéina (Laboratorios Britania S.A., Argentina).

Para la detección de aislamientos productores de β -lactamasa se efectuó el método de la cefalosporina cromogénica (Nitrocefín discos, Laboratorio Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Inglaterra).

Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron por el método de difusión con discos según protocolo (35), determinándose los halos de inhibición a PEN, TET, CIP y ceftriaxona (CRO) según el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (36).

Posteriormente las cepas obtenidas que resultaron viables fueron repicadas en tubos con medio TM para su envío al Laboratorio Nacional de Referencia en Infecciones de Transmisión Sexual del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS, a través del Programa de Vigilancia de la Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococo (PROVSAG) para completar la caracterización fenotípica de resistencia.

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de PEN, TET, CIP, CRO, AZI y espectinomicina (SPT) fueron establecidas mediante el método de dilución en medio sólido, de acuerdo con las recomendaciones del CLSI (37).

Las cepas WHO III, V, VII y ATCC 49226 fueron utilizadas como controles. Los fenotipos de resistencia fueron categorizados de la siguiente manera (38):

- PPNG: *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas (Cepas con resistencia plasmídica a PEN: β -lactamasa positiva, CIM de PEN ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, en general diámetro de halo de PEN ≤ 19 mm).
- TRNG: *N. gonorrhoeae* con resistencia plasmídica a TET (CIM de TET ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de TET ≤ 19 mm).
- PP-TRNG: *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas y con resistencia plasmídica a TET (β -lactamasa positiva, CIM de PEN ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CIM de TET ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de PEN en general ≤ 19 mm, diámetro de halo de TET ≤ 19 mm).
- CMPR: *N. gonorrhoeae* con resistencia cromosómica a PEN (β -lactamasa negativa, CIM de Pe ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de PEN ≤ 26 mm).
- CMTR: *N. gonorrhoeae* con resistencia cromosómica a TET (CIM de TET ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de TET ≤ 30 mm).
- CMRNG: *N. gonorrhoeae* con resistencia cromosómica a PEN y a TET (β -lactamasa negativa, CIM

de PEN ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CIM de TET ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de PEN ≤ 26 mm, diámetro de halo de TET ≤ 30 mm).

- QRNG: *N. gonorrhoeae* con resistencia a fluoroquinolonas (CIM de CIP ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, diámetro de halo de CIP ≤ 27 mm).
- AZRNG: *N. gonorrhoeae* con resistencia a AZI. Si bien el CLSI no posee puntos de corte para AZI se utilizaron los descritos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* y la bibliografía internacional: CIM de AZI ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (39-41).
- CIPI: *N. gonorrhoeae* con sensibilidad intermedia a CIP (CIM de CIP 0,125–0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

La seroagrupación se realizó utilizando conglutinación con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína I de membrana externa de gonococo (Phadebact monoclonal GC Test, MKL Diagnostics AB).

La determinación del perfil plasmídico se efectuó mediante el método de hervido con extracción fenólica del ADN y posterior electroforesis en gel de agarosa al 1% revelando con bromuro de etidio (42).

Se realizó el análisis descriptivo de variables en estudio mediante el uso del paquete Epi Info™ 3.5.4. Se utilizó el *test* de χ^2 para datos independientes y el χ^2 de McNemar para datos pareados, fijándose para ambos *tests* un nivel de significación estadística del 5%.

A los pacientes en los que se presumió infección gonocócica se los medicó inmediatamente sin esperar el resultado del cultivo según esquema terapéutico (43), lográndose la eficacia del tratamiento. También fueron evaluadas y tratadas las parejas sexuales, con igual esquema terapéutico con el fin de interrumpir o cortar la cadena epidemiológica de la fuente de contagio.

Como consideración bioética, en este trabajo la toma de muestra no representó más riesgo que el habitual ni costo humano para los pacientes participantes, asegurando la total destrucción del material utilizado. El mismo se desarrolló respetando el principio de beneficencia y bienestar (10). Los datos personales fueron encriptados y la difusión de los resultados respeta la confidencialidad de los sujetos participantes atendándose especialmente a lo normado por la Ley Nacional N° 25.326 de protección de datos personales.

Resultados

CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS

El 61,9% (412) de los pacientes consultantes fueron del sexo femenino, mientras que el 38,1% (254) fueron masculinos.

Los consultantes estaban comprendidos en un rango de edad de 17 a 60 años, con un promedio de edad de 32,2; una mediana de 31,0 y un desvío estándar de 10,2 años.

Se obtuvo una tasa de infección por *N. gonorrhoeae* del 12,2% (81/666) [IC 95%: 9,83-14,95] en el total de las muestras procesadas, evidencia detectada según examen directo y/o cultivo positivos.

Las tasas de detección por sexo de los consultantes fueron 0,2% (1/412) [IC 95%: 0,012-1,56] para mujeres y 31,5% (80/254) [IC 95%: 25,9108-37,6515] para hombres. Estas resultaron significativamente superiores en los consultantes masculinos respecto de los femeninos ($p < 0,0001$).

La distribución de la infección gonocócica de acuerdo a la fecha de detección y los meses del año para el período de estudio se muestran en la Figura 1.

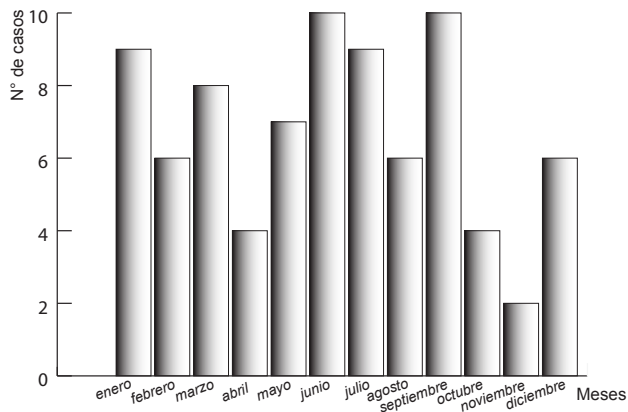


Figura 1. Distribución de las infecciones gonocócicas según el mes de detección. INE, Mar del Plata, 2005–2010 (N=81).

CARACTERIZACIÓN MICROBIOLÓGICA

La tasa de recuperación bacteriana a partir del cultivo fue del 80,2% (65/81) que confirmó el diagnóstico y la viabilidad de los aislamientos para completar su caracterización resultó del 73,8% (48/65).

De un total de 48 aislamientos de *N. gonorrhoeae* estudiados para la determinación del fenotipo de resistencia antibiótica, 1 (2,1%) provino de una paciente del sexo femenino mientras que las 47 (97,9%) cepas restantes provinieron de consultantes masculinos.

El serotipo WII/III de *N. gonorrhoeae* se presentó en el 97% (32/33) de las cepas que se estudiaron por serología.

Los gonococos estudiados presentaron un 50,0% (24/48) [IC 95%: 35,43-64,57] de resistencia al menos a uno de los antibióticos ensayados.

Entre los fenotipos de resistencia a los antimicrobianos que se hallaron, caracterizados por la CIM y la producción de β -lactamasa, los más prevalentes resultaron QRNG/CMRNG y QRNG en el 10,4% respectivamente y PPNG y CMTR en el 6,3% respectivamente. El resto de los fenotipos se muestran en la Figura 2.

La distribución en forma anual de dichos fenotipos de resistencia hallados se presenta en la Tabla I.

De los 48 aislamientos estudiados, el 8,3% (4/48) [IC 95%: 2,70-20,87] fueron productores de β -lactamasa. El gen codificador de la penicilinas se halló en dos plásmidos de tipo Africano (3,2 MDa) en 2005 y 2010 y en dos de tipo Toronto (3,05 MDa) en el

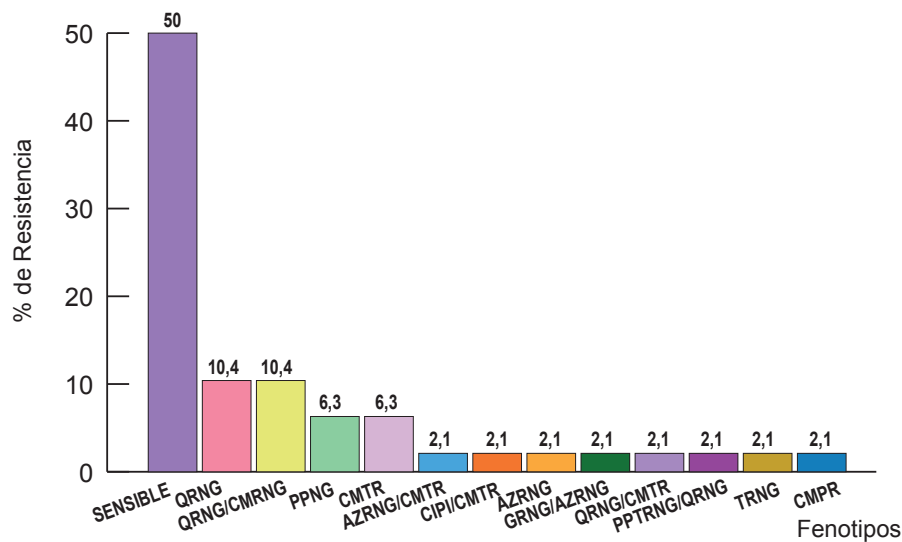


Figura 2. Distribución de fenotipos de resistencia antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae*, Mar del Plata, 2005–2010.

PPNG: productora de penicilinas, CMPR: resistencia cromosómica a penicilina, PPTRNG/QRNG: productora de penicilinas y resistencia plasmídica a tetraciclina / resistencia a quinolonas, TRNG: resistencia plasmídica a tetraciclina, CMTR: resistencia cromosómica a tetraciclina, QRNG: resistencia a quinolonas, QRNG/CMRNG: resistencia a quinolonas / resistencia cromosómica a penicilina y tetraciclina, QRNG/CMTR: resistencia a quinolonas / resistencia cromosómica a tetraciclina, QRNG/AZRNG: resistencia a quinolonas / resistencia a azitromicina, CIP/CMTR: resistencia intermedia a ciprofloxacina / resistencia cromosómica a tetraciclina, AZRNG: resistencia a azitromicina, AZRNG/CMTR: resistencia a azitromicina / resistencia cromosómica a tetraciclina.

Tabla I. Distribución anual de fenotipos de resistencia antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae*, Mar del Plata, 2005–2010.

Año	N° total de aislamientos	Aislamientos productores de penicilinas	Fenotipo											
			PPNG	CMPR	PPTRNG/QRNG	TRNG	CMTR	QRNG	QRNG/CMRNG	QRNG/CMTR	QRNG/AZRNG	CIPI/CMTR	AZRNG	AZRNG/CMTR
2005	9	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0	0	0	1 (11,1%)	0	0	0	0	1 (11,1%)	0	1 (11,1%)
2006	9	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0	0	0	2 (22,2%)	0	0	0	1 (11,1%)	0	1 (11,1%)	0
2007	7	0	0	0	0	0	1 (14,3%)	3 (42,9%)	0	0	0	0	0	0
2008	5	0	0	0	0	0	1 (20,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	0	0	0	0	0
2009	11	0	0	0	0	1 (9,1%)	0	3 (27,3%)	0	0	0	0	0	0
2010	7	1 (14,3%)	0	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PPNG: productora de penicilinas, CMPR: resistencia cromosómica a penicilina, PPTRNG/QRNG: productora de penicilinas y resistencia plasmídica a tetraciclina / resistencia a quinolonas, TRNG: resistencia plasmídica a tetraciclina, CMTR: resistencia cromosómica a tetraciclina, QRNG: resistencia a quinolonas, QRNG/CMRNG: resistencia a quinolonas / resistencia cromosómica a penicilina y tetraciclina, QRNG/CMTR: resistencia a quinolonas / resistencia cromosómica a tetraciclina, QRNG/AZRNG: resistencia a quinolonas / resistencia a azitromicina, CIPI/CMTR: resistencia intermedia a ciprofloxacina / resistencia cromosómica a tetraciclina, AZRNG: resistencia a azitromicina, AZRNG/CMTR: resistencia a azitromicina / resistencia cromosómica a tetraciclina.

año 2006. Todas las cepas presentaron además el plásmido críptico de 2,6 MDa y el plásmido conjugativo de 24,5 MDa.

La resistencia global a PEN sobre el total de aislamientos, que incluyó los fenotipos PPNG, CMPR, PPTRNG/QRNG, QRNG/CMRNG, resultó en el 20,8% (10/48) [IC 95%: 10,96-35,40]; la resistencia global a TET, incluyendo los fenotipos PPTRNG/QRNG, TRNG, CMTR, QRNG/CMRNG, QRNG/CMTR, CIPI/CMTR, AZRNG/CMTR, resultó en el 27,1% (13/48) [IC 95%: 15,74-42,09]. La resistencia global a fluoroquinolonas (CIP) para los fenotipos QRNG, PPTRNG/QRNG, QRNG/CMRNG, QRNG/CMTR, QRNG/AZRNG, CIPI/CMTR, resultó en el 29,2% (14/48) [IC 95%: 17,39-44,26]. Asimismo, la resistencia global a AZI, que incluyó los fenotipos AZRNG, QRNG/AZRNG, AZRNG/CMTR fue del 6,25% (3/48) [IC 95%: 1,63-18,21].

Del total de aislamientos resistentes, la resistencia a PEN, que incluyó los fenotipos mencionados anteriormente en relación a este antibiótico, resultó del 41,7% (10/24) [IC 95%: 22,80-63,06]; mientras que la resistencia a TET, incluidos los fenotipos precedentemente asociados a este antimicrobiano, resultó del 54,2% (13/24) [IC 95%: 33,24-73,83]. La resistencia a fluoroquinolonas para los fenotipos respectivamente asociados resultó del 58,3% (14/24) [IC 95%: 36,94-77,20]. De igual modo, el aporte de la resistencia a AZI a la resistencia total, resultó del 12,5% (3/24) [IC 95%: 3,28-33,46].

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,5$) entre los distintos valores de resis-

tencia a PEN, TET y CIP, pero sí resultaron significativos ($p < 0,001$) frente a los valores de resistencia a AZI.

La distribución del perfil anual de CIM de *N. gonorrhoeae* frente a los antibióticos ensayados se muestra en la Tabla II.

Discusión y Conclusiones

La tasa de infección por *N. gonorrhoeae* obtenida en el presente trabajo resultó muy similar a la reportada por Casco *et al.*, pero superior a lo publicado por otros autores (9) (45).

En la población estudiada la tasa de detección de infección en los consultantes masculinos resultó significativamente superior respecto de los femeninos.

La distribución temporal de la infección por gonococo en función de los distintos meses del año en que fueron aislados mostró una circulación mensual relativamente constante de la infección. Se observaron dos modos (en los meses de junio y setiembre) aunque no se apreció que la infección se viera afectada por la estacionalidad anual.

El 50% de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* estudiados presentaron resistencia al menos a uno de los antibióticos ensayados.

Tanto los valores hallados de resistencia a PEN como de resistencia a TET resultaron similares a los obtenidos en otros estudios en el país (30) (31).

Si bien hasta el año 2004 a nivel nacional en la Argentina la resistencia a CIP era muy baja (0,6%), en el

Tabla II. Distribución del perfil anual de concentración inhibitoria Mínima (CIM) de *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos ensayados, Mar del Plata, 2005–2010.

Año	ANTIBIÓTICOS: RANGO DE CIM Y MEDIANA (µg/mL)											
	PEN		TET		SPT		CIP		CRO		AZM	
	CIM	Me	CIM	Me	CIM	Me	CIM	Me	CIM	Me	CIM	Me
2005	0,25-16	0,5	0,5-2	1	16-32	32	0,04-0,125	0,004	0,04-0,16	0,008	0,125-1	0,25
2006	0,25-128	1	0,5-2	1	16-32	32	0,004-16	0,008	0,002-0,016	0,008	0,125-1	0,25
2007	0,125-2	1	0,25-4	1	32	32	0,002-8	4	0,002-0,032	0,008	0,125-0,5	0,5
2008	0,125-4	1	0,125-4	1,5	32	32	0,004-16	8	0,002-0,008	0,008	0,25-0,5	0,25
2009	0,125-1	0,5	0,125-16	0,5	16-32	32	0,002-8	0,004	0,002-0,016	0,004	0,125-0,5	0,25
2010	0,125-128	1	0,125-16	1	16-32	32	0,004-0,5	0,004	0,001-0,016	0,008	0,125-0,5	0,25

PEN: penicilina, TET: tetraciclina, SPT: espectinomocina, CIP: ciprofloxacina, CRO: ceftriaxona, AZI: azitromicina. CIM: concentración inhibitoria mínima (µg/mL) y Me: mediana del valor de CIM.

presente estudio a nivel local, se detectó una resistencia a fluoroquinolonas del 29,2% coincidiendo con el incremento observado a nivel nacional a partir del año 2009. De este modo, se considera que su monitoreo es importante por tratarse de un antimicrobiano de frecuente uso clínico.

La resistencia a AZI en el total de los aislamientos estudiados resultó inferior a lo reportado por el Programa Europeo de Vigilancia de las Infecciones de Transmisión Sexual que reportó una prevalencia global de resistencia a este antimicrobiano del 8,2% (79/965) en 2004, con una variación considerable entre los países participantes (46). En otro trabajo la resistencia a AZI superó el 9% en cinco de los siete distritos federales en Rusia en 2007, con niveles más bajos informados en 2008.

Cabe destacar que en este trabajo, AZI fue el antimicrobiano que menor resistencia presentó entre los ensayados. La circulación de aislamientos de *N. gonorrhoeae* resistentes a AZI sólo fue detectada entre los años 2005 y 2006, pero ningún aislamiento tuvo CIM ≥ 2 µg/mL.

Con respecto a los valores de CIM hallados para los antibióticos PE, TET y CIP ensayados, aunque en la mayoría de los casos el rango superior obtenido excedió el punto de corte estableciendo la resistencia de los aislamientos a tales antibióticos, las medianas de los valores de CIM de PEN y TET se mantuvieron por debajo del punto de corte para establecer resistencia, mientras que para CIP se dio igual situación excepto para los años 2007-2008 en los cuales los valores de la mediana de CIM excedieron el punto de corte.

Todos los gonococos estudiados resultaron sensibles a CRO, como así también resultaron sensibles a SPT por el método de dilución (Tabla II).

El presente estudio no tuvo como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico instaurado a los pacientes con infección gonocócica.

No fueron estudiados posibles factores de riesgo como patologías inmunosupresoras como infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), relación de pareja (estable, ocasional o conducta sexual promiscua) o el uso de dispositivos intrauterinos asociados a la detección de *N. gonorrhoeae*.

En conclusión, la prevalencia de infección gonocócica resultó del 12,2% y los fenotipos de resistencia a los antimicrobianos de *N. gonorrhoeae* más prevalentes resultaron QRNG/CMRNG (resistencia a fluoroquinolonas conjuntamente con resistencia cromosómica múltiple a PEN y TET), QRNG y PPNG. Se observó además una variabilidad en la presentación de fenotipos asociados. Todos los aislamientos que resultaron productores de β -lactamasa presentaron además el plásmido críptico de 2,6 MDa y el plásmido conjugativo de 24,5 MDa. Estas conclusiones tienen la limitación de estar dirigidas a la población de pacientes adultos de ambos sexos consultantes entre los años 2005 – 2010, al Servicio de ITS y SIDA del INE de la ciudad de Mar del Plata y podrían estar sesgadas por el escaso número de aislamientos anuales.

En el marco de la vigilancia epidemiológica de las infecciones producidas por *N. gonorrhoeae*, el rol del laboratorio clínico consiste no sólo en monitorear la incidencia de casos en la población sino también el perfil de resistencia a los antibióticos de uso terapéutico habitual utilizados en su medio, a fin de contribuir al manejo y al control de la enfermedad.

Por otra parte, se torna importante, la participación en programas de vigilancia a nivel nacional que permitan la realización de estudios de epidemiología molecular para monitorear los clones circulantes así como también la detección y caracterización de los determinantes antigénicos asociados a la emergencia y diseminación de altos niveles de resistencia antibiótica de las cepas de gonococos.

AGRADECIMIENTOS

Se expresa el agradecimiento a la Dra. Marta N. VACCHINO (PhD. MSc Epidemiology. Especialista en Epidemiología de Campo) y al Dr. Osvaldo UEZ (Dr. Área Microbiología de la Universidad de Buenos Aires) por el asesoramiento en este trabajo.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

El trabajo fue realizado con recursos propios de cada Institución oficial participante y del Programa Nacional de SIDA y ETS del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

CORRESPONDENCIA

Tco. Qco. MARCELO ZOTTA

E-mail: marcelozotta@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Benenson AS, ed. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16ª edición - Washington, D.C.: OPS, ©1997. (OPS. Publicación Científica; 564) ISBN 92 75 31564 7.
- Infecciones de Transmisión Sexual. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N°110. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>
- Enfermedades de Transmisión Sexual. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/std/spanish/STDFact-gonorrhoea-s.htm>
- Boletín Epidemiológico Anual. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Edición anual 2006. [Fecha de acceso: 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp
- Boletín Epidemiológico Anual. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Edición anual 2007. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp
- Boletín Epidemiológico Anual. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Edición anual 2008. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp
- Boletín Epidemiológico Anual. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Edición anual 2009. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp
- Boletín Epidemiológico Anual. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. Edición anual 2010. [Fecha de acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/boletines_ultimos.asp
- García S, Casco R, Perazzi B, De Mier C, Vay C, Famiglietti A. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacina según hábitos sexuales. Medicina (Buenos Aires) 2008; 68: 358-62.
- Casco RH, García SD, Perazzi BE, de Mier C, Vay CA, Famiglietti AMR. *Neisseria gonorrhoeae*. Resistencia a los antibióticos. Dermatol Argent 2011; 5: 396-401.
- Ohnishi M, Ono E, Shimuta K, Watanabe H, Okamura N. Identification of TEM-135 β -Lactamase in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3021-3.
- Roberts M. Plasmids of *Neisseria gonorrhoeae* and other *Neisseria* species. Clin Microbiol Rev 1989; 2: S18-S23.
- Muller E, Fayemiwo S, Lewis D. Characterization of a novel β -lactamase-producing plasmid in *Neisseria gonorrhoeae*: sequence analysis and molecular typing of host gonococci J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1514-7.
- Pagotto F, Aman A T, Ng L K, Yeung K H, Brett M, and Dillon J A. Sequence analysis of the family of penicillinase-producing plasmids of *Neisseria gonorrhoeae* 2000; 43: 24-34.
- Marquez C, Xia M, Borthagaray S, Roberts M. Conjugal transfer of the 3.05 β -lactamase plasmid by the 25.2 Mda plasmid in *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Dis 1999; 26: 157-9.
- Roberts M, Knapp J. Host range of the conjugative 25.2-Megadalton tetracycline resistance plasmid from *Neisseria gonorrhoeae* and related species. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 488-91.
- Pachulec E, van der Does C. Conjugative plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*. PLoS One 2010; 5 : e9962
- Chalkley L, Janse van Rensburg M, Matthee P, Ison CA, Botha P. Plasmid analysis of *Neisseria gonorrhoeae* isolates and dissemination of tetM genes in southern Africa 1993-1995. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 817-22.
- Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schrenckenberger PC, Woods GL. Koneman Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas Color. 6a Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006; 11: 544. ISBN 978-950-06-0895-4.
- Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections. MMWR 2012; 61: 590-4.
- Fiorito S, Fernández Cobo M, Granados P, Galarza P. Primer informe en la República Argentina de resistencia a penicilina en *Neisseria gonorrhoeae* mediada por el plásmido de 3,2 MDa (africano). Infect Microbiol Clin 1993; 5: 78-84.
- Fiorito S, Fernández Cobo M, Galarza P, Buscemi L. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a tetraciclina (TRNG), primer aislamiento en Argentina. IV Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. La Habana, Cuba. 1993; Resumen: 227.
- Fernández Cobo M, Galarza P, Sparo M, Buscemi L, Pizarro MR, Fiorito S. Characterization of an outbreak of tetM containing *Neisseria gonorrhoeae* in Argentina. Int J STD AIDS 1999; 10: 169-73.
- Fiorito S, Fernández Cobo M, Galarza P, Buscemi L, Pizarro MR, Pagano I. *Neisseria gonorrhoeae*: plasmid mediated tetracycline and penicillin resistance in Argentina. Infect Dis 1995; 6: 335 c.
- Fiorito S, Galarza P, Pagano I, Oviedo C, Lanza A, Sma-

- yevsky J, *et al.* Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 77
26. Galarza P, Alcalá B, Salcedo C, Fernández Canigia L, Buscemi L, Pagano I, Oviedo C, Vázquez JA. Emergence of high level azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Argentina. *Sex Transm Dis* 2009; 36: 787-8.
 27. Galarza PG, Abad R, Canigia LF, Buscemi L, Pagano I, Oviedo C, Vázquez JA New mutation in 23S rRNA gene associated with high level of azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (4): 1652-3.
 28. Vacchino M, Gianecini R, Oviedo C, Piccoli L, Canigia LF, Pereyra N, Machain M, Famiglietti A, Galarza PG. Emergence of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with in vitro decreased susceptibility to ceftriaxone in Argentina P1. 013. *Sex Transm Infect* 89 (Suppl 1), A77-A77.
 29. Gianecini RA, Vacchino M, Oviedo C, Machain M, Pereira N, Galarza P. Caracterización genotípica de las primeras cepas de *Neisseria gonorrhoeae* no susceptibles a cefixima en Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2013; 45 - Supl. 1: 11-12.
 30. Famiglietti AMR, García SD, de Mier CA, Casco R, Vay C, de Torres RA. Evolution of *Neisseria gonorrhoeae* drug susceptibility in Buenos Aires, Argentina, 1985-99. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 142
 31. Méndez EA, Morano ST, Mollerach AS, Mendoza MA, Ahumada C, Pagano I. Vigilancia de la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* en un hospital de la provincia de Santa Fe, Argentina: 1997-2004. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40: 173-9.
 32. Dillon JA, Rubabaza JP, Benzaken AS, Sardinha JC, Li H, Bandeira MG, *et al.* Reduced susceptibility to azithromycin and high percentages of penicillin and tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Manaus, Brazil, 1998. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 521-6.
 33. Dillon JA, Ruben M, Li H, Borthagaray G, Marquez C, Fiorito S, *et al.* Challenges in the control of gonorrhea in South America and the Caribbean: monitoring the development of resistance to antibiotics. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 87-95.
 34. Galarza P. IV Curso "Enfermedades de transmisión sexual: diagnóstico de laboratorio de las infecciones genitales". Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. Argentina. 2002.
 35. Manual de Procedimientos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en bacterias aisladas de humanos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. 2003. [Fecha de acceso 10 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/gss/publications/documents/Argentina-LevelII/Manual_procedimientos.pdf
 36. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: 15th Informational Supplement, Wayne, Pa, USA. 2005; M2-A8.
 37. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: 15th Informational Supplement, 2005; M7- A6.Wayne, Pa, USA.
 38. Galarza P, Gianecini R, Oviedo C. Manual de Procedimientos: Diagnóstico de Laboratorio y Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae*. Servicio ETS. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud. Argentina. 2010.
 39. Gonorrhea Laboratory Information Agar Dilution Antimicrobial Susceptibility Testing. [Fecha de acceso 15 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.cdc.gov/std/gonorrhea/lab/agar.htm> .
 40. Unemo M. Ed in Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2013. ISBN 978 92 4 150584 0. [Fecha de acceso 15 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85343/1/9789241505840_eng.pdf .
 41. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.0, 2009. [Fecha de acceso 18 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.eucast.org> .
 42. Dillon JA, Anwar N, Earle R. Editors. Boiling procedure in Recombinant DNA Methodology. NY, Ed John Wiley & Sons Inc. 1985: 6-9. ISBN 0471898511.
 43. Guía de Manejo de las Infecciones de Transmisión Sexual. Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Argentina, 2004.
 44. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Fecha de acceso 15 de octubre de 2013]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.]
 45. Sanz Rodríguez N, Abad R, Almagro Moltó M, Pérez Pomata MT, Gómez-Garcés JL. Prevalencia y sensibilidad de la uretritis gonocócica en un hospital del sur de Madrid (2006-2011). [Fecha de acceso 18 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.seq.es/component/content/666?task=view> .
 46. Martin IMC, Hoffmann S, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 587-93.
 47. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Lesnaya I, Polevshikova S, *et al.* The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005-2008. *Euro Surveill* 2010;15:pii=19533. [Fecha de acceso: 18 de octubre de 2013]. Disponible en: URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19533> .

Recibido: 18 de julio de 2014

Aceptado: 29 de agosto de 2014