

Neisseria gonorrhoeae. Resistencia a los antibióticos

Neisseria gonorrhoeae. Antibiotic resistance

Ricardo H. Casco,¹ Susana D. García,² Beatriz E. Perazzi,² Carmen de Mier,² Carlos A. Vay² y Ángela M. R. Famiglietti²

RESUMEN

Neisseria gonorrhoeae (Ng) adquirió a través de los años mecanismos de resistencia, lo que provocó que los distintos esquemas de tratamiento que en un comienzo fueron exitosos en tiempos variables, generaran problemas no siempre fáciles de resolver. El objetivo de este trabajo es evaluar el perfil de sensibilidad de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) frente a siete antibióticos en el período 2005-2009.

Este estudio se realizó en el Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual (PETS) del Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2009. Los datos clínicos de este trabajo para la búsqueda de Ng fueron tomados de 1.871 pacientes de sexo masculino, de los cuales 802 (43%) eran heterosexuales (HET) y 1.069 (57%) hombres que tenían relaciones sexuales con hombres (HSH). Se incluyeron pacientes con sintomatología de descarga uretral y disuria.

La recolección de muestras se realizó en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento antibiótico (ATB) durante las 48 horas previas, mediante hisopado uretral y tomas en región anal y faríngea en los que tenían relaciones sexuales con hombres.

El 23,7% de los aislamientos presentó resistencia cromosómica a penicilina y el 12,6% fue productor de β -lactamasa.

Las primeras fallas de las fluorquinolonas a nivel mundial fue a principios de la década del 90. La Argentina documentó el primer hallazgo en 2000. Actualmente esta resistencia trepó al 31,2-52%.

Las cefalosporinas de tercera generación mantienen aún su efectividad, aunque se han detectado en nuestro medio aislamientos con sensibilidad disminuida a este antibiótico (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(5): 396-401).

Palabras clave:

Neisseria gonorrhoeae,
resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

Neisseria gonorrhoeae (Ng) has developed through the years several mechanisms of antibiotic resistance, rendering previously effective treatments to become inactive, thereby presenting us with problems not always easy to solve.

The aim of this study was to evaluate the profile of the sensitivity of isolates of NG compared to seven antibiotics in the period 2005-2009

This study was performed at the STI-section, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, between January 2005 and December 2009.

Patients included presented dysuria and urethral discharge. Collection of samples was performed on patients with no prior antibiotic treatment since 48 hs before. Specimens were collected with Dacron swabs from urethra and / or rectum and pharynx in case of men who have sex with men (MSM).

Clinical data of patients with Ng was obtained from 1871 males, of whom 807 (42,2%) were heterosexual men and 1069 (57,1%) were MSM. From them 23,7% of isolates demonstrated chromosomally-mediated resistance and 12,6% were β -lactamase positive.

The first fluorquinolone-treatment failure in the world was reported during the early 90's while in Argentina it took place in 2000. Nowadays, this resistance has increased to 31,2%-52,0 %.

Third-generation cephalosporins are still effective, although isolates have presented decreased susceptibility to this antibiotic (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(5): 396-401).

Keywords:

Neisseria gonorrhoeae,
antibiotic resistance

Fecha de recepción: 17/05/2011 | Fecha de aprobación: 23/06/2011

¹ Jefe del Programa ETS. Hospital de Clínicas, Servicio de Dermatología, UBA.

² Bioquímicos de planta. Laboratorio de Bacteriología Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas, UBA.

Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual. Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Ricardo H. Casco, Av. Rivadavia 1653, 5° K, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. rcasco@ciudad.com.ar

Introducción

Históricamente, los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la gonorrea han visto comprometida su eficacia debido a la capacidad de *Neisseria gonorrhoeae* de desarrollar mecanismos de resistencia. Progresivamente, las sulfonamidas, penicilinas y tetraciclinas dejaron de ser la primera elección para el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria.

Hacia fines de la década del 80, la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a penicilina por producción de β -lactamasa (NGPP) había alcanzado el 45% en nuestro medio, por lo que se dejó de utilizar para el tratamiento empírico de la gonorrea.¹

Cuando la penicilina se dejó de utilizar como primera elección para el tratamiento de la gonorrea, se observó un descenso en la prevalencia NGPP; sin embargo, emergieron cepas con bajo nivel de resistencia a penicilina (NGRCM) (CIM: 1–2 $\mu\text{g/ml}$) que se extendieron endémicamente en algunas regiones y se documentaron fracasos de tratamiento con las dosis usuales de penicilina o ampicilina.²

Por entonces, afortunadamente ya se disponía en el mercado farmacéutico de las quinolonas fluoradas, que constituyeron un reemplazo satisfactorio por su eficacia clínica, de fácil administración (vía oral, dosis única), buena tolerancia y relativamente bajo costo. Por sus ventajas, se impuso en la práctica clínica como primera elección para el tratamiento de la gonorrea no complicada a nivel mundial.

El tratamiento de la gonorrea con fluorquinolonas fue exitoso por más de una década, hasta que emergió resistencia; primero en Asia, y desde allí fue exportada a otras partes del mundo o emergió de manera independiente.³⁻⁵

Si bien las primeras fallas de tratamiento con fluorquinolonas, a nivel mundial, datan de principios de la década del 90, en la Argentina el primer hallazgo de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas (CIM $\geq 1 \mu\text{g/ml}$) (NGRFQ) se documentó en 2000.⁶

En un comienzo la población más afectada fue la de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), con rápida transmisión a sus contactos sexuales, que en el caso de infecciones extragenitales (anal y faríngea) son frecuentemente asintomáticas, por lo que constituirían el foco de diseminación más importante en la población. Esta alta incidencia obligó a un cambio en el tratamiento empírico de la gonorrea en estos pacientes y sus contactos, por cefalosporinas.⁷

En el Hospital de Clínicas José de San Martín de la UBA se desarrolla el Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual (PETS), en el que desde 1985 se realiza vigilancia

de la gonorrea y de la sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae*. Las fluorquinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) mostraban excelente actividad CIM₉₀ = 0,016 $\mu\text{g/ml}$, hasta que en 1996 apareció el primer aislamiento con sensibilidad disminuida (CIM: 0,5 $\mu\text{g/ml}$). Los primeros aislamientos de gonococos con alto nivel de resistencia a ciprofloxacina se registraron en 2005, y fue en aumento en los años siguientes –con mayor prevalencia en HSH–, hasta alcanzar en 2007 el 43% en HSH y el 23% en la población estudiada de hombres heterosexuales. Esto motivó que el cambio en la terapia empírica establecido inicialmente para los HSH se extendiera a los heterosexuales.^{8,9} Las cefalosporinas de tercera generación mantienen por el momento su efectividad, aunque se han detectado algunos casos de sensibilidad disminuida y fallas de tratamiento con cefixima.¹⁰⁻¹⁴ Respecto de los macrólidos y azóolidos, en los últimos años se han documentado fracasos terapéuticos con azitromicina y un incremento progresivo de la resistencia a eritromicina que puede asociarse a sensibilidad disminuida a azitromicina.¹⁵⁻¹⁸ La dosis recomendada para la *Chlamydia trachomatis* es de 1 gr de azitromicina, siendo suficiente para erradicar también la infección gonocócica.¹⁹ El objetivo de este trabajo es evaluar el perfil de sensibilidad de los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* frente a siete antimicrobianos y analizar las diferencias en HSH y HET en el período 2005-2009.

Materiales y métodos

Población y aislamiento del microorganismo

Desde enero de 2005 hasta el 30 de diciembre de 2009 se realizó un estudio prospectivo en el que se evaluaron microbiológicamente los especímenes clínicos provenientes de los pacientes atendidos en el PETS del Hospital de Clínicas José de San Martín de la UBA. Se incluyeron pacientes con sintomatología de descarga uretral y disuria.

La investigación de *Neisseria gonorrhoeae* se realizó mediante el estudio del hisopado uretral y/o hisopado anal y faríngeo según los hábitos sexuales. La recolección de muestras se llevó a cabo en los pacientes que no recibieron tratamiento antimicrobiano en las 48 horas precedentes al estudio y que tuvieran una retención urinaria de por lo menos 3 horas. Una vez obtenidas las muestras, se procedió inmediata-

GLOSARIO

ATB: antibiótico

CIM₅₀: concentración inhibitoria mínima de antibiótico que impide el desarrollo del 50% de los aislamientos

CIM₉₀: concentración inhibitoria mínima de antibiótico que impide el desarrollo del 90% de los aislamientos

HET: heterosexuales

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

ITS: infección de transmisión sexual

NGPP: *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas

NGRCM: *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia cromosómica a penicilina

NGRFQ: *Neisseria gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas

VO: vía oral

TABLA 1. Sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* (n = 181) a siete antimicrobianos (2005-9)

Antibiótico	CIM (µg/ml)			% I	% R
	50%	90%	rango		
Penicilina	0,5	4	0,001->256	66,1	17,6
Ceftriaxona	0,004	0,032	0,001-0.25	-	0
Tetraciclina	1,0	4	0,032-64	53,1	22,6
Eritromicina	0,5	4	0,032-256	-	32,6
Azitromicina	0,125	0,5	0,001-16	-	7,2
Ciprofloxacina	0,016	16	0,001-32	1,4	25,8
Espectinomina	16	64	0,5-64	11,3	0

Abreviaturas

I: sensibilidad intermedia

R: resistente

mente a realizar el examen microscópico de un extendido del material coloreado mediante la coloración de Gram, en la que se buscó la presencia de diplococos gram-negativos generalmente acompañados de reacción inflamatoria. Este resultado constituyó un informe preliminar en el caso de hisopados uretrales; se comunicó al médico tratante, quien sobre la base del cuadro clínico y este resultado administró el tratamiento antimicrobiano empírico para gonorrea en la primera consulta. En el caso de las muestras anal y faríngea se esperó el resultado del cultivo, ya que la microscopía carece de especificidad en este tipo de muestras. Se realizó un estudio microbiológico para control 48 horas después de administrar el tratamiento. Se cultivaron todas las muestras en medios apropiados e inmediatamente fueron incubadas para su posterior estudio por la metodología convencional.²⁰ Se consideró un caso de gonorrea cuando se aisló *Neisseria gonorrhoeae* de muestra/s de una o más localizaciones en un mismo paciente.

En una suspensión del microorganismo en caldo triptica-soja (Difco, Detroit, Michigan, Estados Unidos) con el 20% glicerol v/v fue conservado a -70°C para su posterior estudio de sensibilidad antibiótica.²¹

Sensibilidad a los antimicrobianos

Se realizó según las recomendaciones del CLSI.²²

Detección de β lactamasa: para determinar la presencia de penicilinas en todos los aislamientos se utilizó el método de la cefalosporina cromogénica nitrocefín (Cefinase, BBL, Becton Dickinson).

Concentración inhibitoria mínima (CIM): se determinó la CIM de siete antimicrobianos de los aislamientos por el método de dilución en agar; se utilizó agar base GC (Difco, Detroit, Michigan, Estados Unidos) con el 1% de suplemento PolyVitex (BioMérieux, Francia).

Los antibióticos ensayados fueron: penicilina, tetraciclina, eritro-

micina y espectinomina (Sigma-Aldrich), ciprofloxacina (Bayer, Buenos Aires, Argentina), ceftriaxona (Roche, Buenos Aires, Argentina), azitromicina (Pfizer, Buenos Aires, Argentina).

Se incluyó como control la cepa: *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226.

Se utilizaron como puntos de corte los recomendados por el CLSI para establecer las categorías de sensible, intermedio y resistente, excepto para eritromicina y azitromicina, por no estar estandarizados.²²

Se consideró que la resistencia a penicilina fue mediada cromosómicamente (NGRCM) cuando la CIM de penicilina fue $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ en ausencia de β-lactamasa.

Se consideró resistente a eritromicina cuando la CIM fue $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ y resistente a azitromicina CIM $\geq 1 \mu\text{g/ml}$.¹⁷⁻²³

Se evaluó comparativamente la incidencia de gonorrea y la resistencia a ciprofloxacina en los varones según hábitos sexuales: HSH y HET.

Análisis estadístico

Se calculó la prevalencia de gonorrea mediante la fórmula (número de casos detectados/población de estudio), con su intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de comparación del porcentaje de NGRQ entre los dos grupos de pacientes HSH y heterosexuales, se aplicó la fórmula de Chi² con la corrección de Yates con un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se utilizó el programa EPI-INFO 6.4.

Resultados

En el PETS del Hospital de Clínicas General José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires, período 2005-9, se evaluaron clínica y microbiológicamente para búsqueda de *Neisseria gonorrhoeae* 1.871 pacientes de sexo masculino, 802 de los cuales eran heterosexuales (HET) (43%) y 1.069 (57%) hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

La edad promedio fue 34 años (rango: 15-82 años), y de 33 años (rango: 14-75 años) en HET y HSH, respectivamente. Se procesó un total de 1.279 exudados uretrales (802 de HET; 477 de HSH). Además, se procesaron 993 exudados anales y 1.036 faríngeos provenientes de pacientes HSH.

La prevalencia de gonorrea en hombres en el período 2005-9 fue 0,110 (IC 95%: 0,096-0,125); y según los hábitos sexuales de los pacientes fue 0,118 (IC 95%: 0,097-0,143) en HET y 0,104 (IC 95%: 0,087-0,124) en HSH. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (Chi² E: 0,7997; p: 0,3712). Se observó un aumento importante en la incidencia de gonorrea en HET a partir de 2008 (23,1%), respecto de 2007 (10,5%) p<0,05.

Las infecciones uretrales fueron sintomáticas excepto dos, mientras que las localizaciones anal y faríngea fueron asintomáticas.

El 23,7% de los aislamientos presentó resistencia cromosómica (NGRCM) y el porcentaje promedio de aislamientos

productores de β -lactamasa (NGPP) fue del 12,6%.

En la tabla 1 se muestran los resultados de CIM₅₀, CIM₉₀ y porcentaje de resistencia a los siete antibióticos ensayados. El porcentaje de resistencia a ciprofloxacina según el hábito sexual de los pacientes se muestra en el gráfico 1.

Un total de trece aislamientos presentó sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CIM: 0,125-0,25 μ g/ml), de los cuales ocho correspondieron a 2009. Nueve provenían de HSH. Dos de trece aislamientos fueron sensibles a penicilina, cinco NGRCM, dos NGPP y seis con sensibilidad intermedia. La resistencia a los restantes antibióticos fue: nueve aislamientos presentaron resistencia a eritromicina y ciprofloxacina; ocho y cinco resistentes a tetraciclina y azitromicina, respectivamente, y dos con sensibilidad disminuida a espectinomicina.²⁴

Comentarios

La gonorrea es una ITS cosmopolita, con incidencia variable en diferentes regiones del mundo. En los Estados Unidos y algunos países de Europa y Australia la incidencia de gonorrea disminuyó a fines de la década del 80 y principios de los 90. En los últimos años se observa un incremento de la incidencia en la población heterosexual.²⁵

En la Argentina y países latinoamericanos no existen datos consistentes. En la población atendida en el Hospital de Clínicas la gonorrea disminuyó en el período 1992-1999 (5,2%) respecto del período 1985-1991 (14,8%), y posteriormente la incidencia sufrió fluctuaciones pero con tendencia ascendente. En aquel momento irrumpieron campañas de prevención del sida y también comenzaron a utilizarse fluorquinolonas (vía oral) para su tratamiento; la posología también pudo haber favorecido la automedicación.²⁴

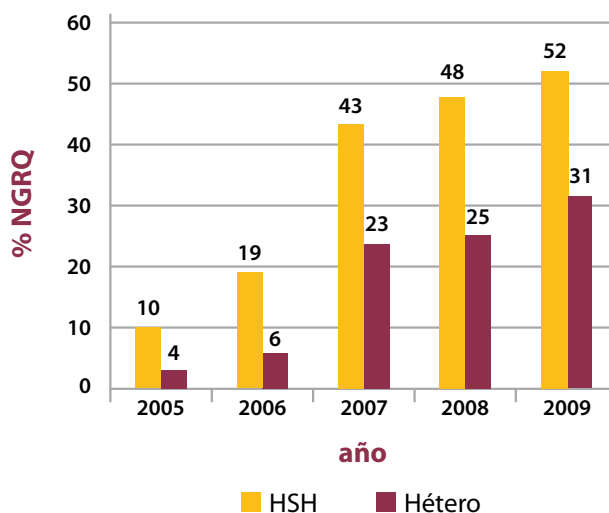
En HSH, las localizaciones extragenitales, frecuentemente asintomáticas, al pasar inadvertidas favorecen la transmisión a sus contactos sexuales.

En el período 1995-2001, la incidencia de gonorrea según los hábitos sexuales fue del 6,4% en HET y del 14,4% en HSH ($p = 0,002$).⁸ En los últimos años se observa un incremento en la incidencia en la población heterosexual, tal como lo documentan otros autores.²⁵

En el Hospital de Clínicas, los primeros aislamientos de NGRFQ se detectaron en 2005 y su incidencia fue en aumento en los años siguientes, especialmente en los HSH, hasta alcanzar en 2009 el 52 y el 31% en HSH y HET, respectivamente; esto obligó a un cambio en el tratamiento empírico en este grupo de pacientes que luego se extendió a los HET.⁹

La emergencia de NGRFQ a nivel mundial plantea una problemática para su tratamiento empírico. La alta prevalencia de estas cepas en el PETS llevó a reemplazar a las fluorquinolonas (VO), que ofrecían grandes ventajas por ceftriaxona, cuya vía de administración es parenteral y de mayor costo. Las cefalosporinas de tercera generación mantienen por el

GRÁFICO 1. Porcentaje de resistencia a ciprofloxacina según el hábito sexual



momento su actividad, aunque se han detectado algunos casos de resistencia y sensibilidad disminuida.²⁶⁻²⁸

En nuestro país, en los últimos años se observó un número creciente de aislamientos con CIM cercano al límite de sensibilidad (0,125-0,25 μ g/ml) y resistencia a otros antibióticos. Esta situación se asemeja a la de otros países y constituye un alerta para realizar vigilancia de la resistencia antimicrobiana. Debería pensarse en nuevas estrategias de tratamiento en caso de emergencia de resistencia a ceftriaxona. En Australia (2005), el 1% de los aislamientos presentó CIM $\geq 0,062$ μ g/ml; en Ámsterdam, el 12,1% (2008); el 3% en Rusia (2004) y otros países.^{12-14;28-30}

La resistencia a penicilina hallada en este trabajo se encuentra dentro del rango de valores comunicados por otras instituciones nacionales.¹⁸ La resistencia a tetraciclina fue predominantemente de bajo nivel (cromosómica); sólo cuatro aislamientos presentaron resistencia de alto nivel mediada por plásmidos y, por lo tanto, susceptible de ser transferida a otras cepas (CIM ≥ 16 μ g/ml). Datos nacionales muestran el mismo perfil de resistencia.³¹

La resistencia a eritromicina se incrementó respecto de años anteriores y la actividad de azitromicina fue superior.² Como en otros países, se observó la emergencia de cepas con alto nivel de resistencia a azitromicina;¹⁹ esto, sumado a la intolerancia a la droga en dosis de 2 g, hace que no sea un ATB recomendado para el tratamiento empírico de la gonorrea.³² Los restantes antimicrobianos ensayados, excepto espectinomicina, muestran un porcentaje de resistencia que supera el 5%, no recomendables en el tratamiento de gonorrea.³²

Conclusiones

No se recomienda en el área metropolitana el uso de fluorquinolonas para el tratamiento empírico de la gonorrea. Se

alerta sobre la emergencia de gonococos con sensibilidad disminuida a ceftriaxona, con resistencia simultánea a otros antimicrobianos y su asociación a HSH.

El hallazgo de resistencia a azitromicina sugiere el uso inadecuado de este antimicrobiano. Si bien se observa un bajo porcentaje de aislamientos con sensibilidad disminuida a espectinomicina, cabe recordar que no elimina la localización faríngea del gonococo.

La presión selectiva que ejercen los antimicrobianos y el uso inadecuado de los mismos se refleja en el elevado número de NGRFQ que circula en nuestro medio, la resistencia a macrólidos y los hallazgos de sensibilidad disminuida a espectinomicina y ceftriaxona.

En el marco actual de esta multiresistencia en *Neisseria gonorrhoeae* es importante realizar vigilancia epidemiológica, alertar a la población en la prevención de las ITS y anticiparnos en la búsqueda de nuevas estrategias para su tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con el aporte del Proyecto UBACyT B108. Este trabajo no tiene conflictos de intereses.

Bibliografía

- Famiglietti A.M.R., García S.D., De Mier C.A., Casco R., et al. *Neisseria gonorrhoeae*. Drug Susceptibility in Buenos Aires, Argentina. *APUA Newsletter*, 2000, 18: 4-7.
- Sparling P.F., Handsfield H.H. *Neisseria gonorrhoeae* en Mandell, Douglas and Bennet (Eds), *Principle and Practice of Infectious Disease*, 5ª Ed., Churchill Livingstone, Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia PA, 2000: 2242-2258.
- World Health Organization Western Pacific Region Gonococcal Surveillance Programme, 1994, Annual Report, *Commun Dis Intell*, 1995, 19: 495-499.
- Patrick D., Shaw C., Rekart M.L. *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in British Columbia: an imported phenomenon, *Can Commun Dis Rep*. 1995, 21: 137-139.
- Su X., Lind I. Molecular basis of high level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from Denmark from 1995-1998, *Antimicrob. Agents Chemotherap.*, 2001, 45: 117-123.
- Fiorito S., Galarza P., Pagano I., Oviedo C., et al. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina, *Sex Transm Dis*, 2001, 77: 77.
- Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: Fluoroquinolones no longer recommend for treatment of gonococcal infections, *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2007, 56: 332-336.
- Famiglietti A., Vay C., García S., De Mier C. et al. Dinámica de la gonorrea y de su tratamiento en un hospital universitario, 9º Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas, *Medicina*, Buenos Aires, 2002, 62 (supl) 1-2002, 11.
- García S., Casco R., Perazzi B., De Mier C., et al. Resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a ciprofloxacin según hábitos sexuales. *Medicina* 2008; 68:358-362.
- Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2005, *Commun Dis Intell*, 2006, 30: 205-210.
- Vorobieva V., Firsova N., Ababkova T., Leniv I., et al. Antibiotic Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Rusia, *Sex Transm. Infect.*, 2007, 83: 133-135.
- Tanaka M., Nakayama H., Huruya K., Konomi I., et al. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug – resistant phenotype, *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2006, 27: 20-26.
- Tapsall J.W. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2009, 22: 87-91.
- De Vries H.J., Van der Helm J.J., Schim van der Loeff M.F., Van Dam A.P. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with reduced cefotaxime susceptibility is increasingly common in men who have sex with men, Amsterdam, the Netherlands, *Euro Surveill*, 2009, 17:14.
- Ehret J.M., Nims L.J., Judson F.N. A clinical isolation of *Neisseria gonorrhoeae* with In vitro resistance to erythromycin and decreased susceptibility to azithromycin, *Sex Transm Dis*, 1996, 23: 270-272.
- García S., De Mier C., Casco R., De Torres R., et al. *Neisseria gonorrhoeae* Evolución de resistencia a los antimicrobianos en un hospital universitario (2006), Congreso SADEBAC, División de la AAM. Código de trabajo N° 16615. <http://www.medicalcongress.net/2006sadebac>.
- Lai-King Ng L., Martin I., Liu G., Bryden L. Mutation in 23S rRNA Associated with Macrolide Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*, *Antimicrob Agents and Chemother*, 2002, 46: 3020-3025.
- Borthagaray G., Carballo S., Fulgueiras J., Barate M., et al. Contenido plasmídico de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Uruguay, *Infect. & Microbiol. Clin.*, 1989, 2: 38-40.
- CDC - MMWR Recommendations and Reports December 17, 2010/ vol.59/No. RR-12, pag 50-52.
- Janda W.M., Gaydos C.A. *Neisseria*, en Murray P.R., Baron E.J., Jorgensen J.H., Tenover F.C., Tenover F.C. (Eds), *Manual of Clinical Microbiology*, 9ª Ed., Washington DC, 2007: 601-633.
- Famiglietti A., García S., De Mier C., Casco R. et al. Evolución de *Neisseria gonorrhoeae* drug susceptibility in Buenos Aires, Argentina, 1985-1999, *Sexually Transmitted Infections*, 2001, 77: 142-143.
- Clinical Laboratory Standards Institute (2009). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, *Sixteenth Informational Supplement M100-S16*, vol. 26, N°3 and M100-S19, vol. 29, N° 3.
- Center for Disease Control and Prevention. *Neisseria gonorrhoeae*, Reference Strains for Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhoea/arg/B88text6132003.pdf> (Date accessed: March 1, 2009).
- Griemberg G., Pizzimenti M.C., Famiglietti A.M.R., Belli L., et al. El impacto del HIV sobre la incidencia de sífilis y gonorrea en un hospital universitario (1985-1994), *Medicina*, 1997, 57: 1-6.

25. Velicko I., Unemo M. Increase in reported gonorrhoea cases in Sweden, 2001-2008, *Euro Surveill*, 2009, 27:14.
26. Ito M., Deguchi T., Mizutani K.S., Yasuda M., et al. Emergence and Spread of *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Isolates Harboring Mosaic-Like Structure of Penicillin-Binding Protein 2 in Central Japan, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49: 137-143.
27. Bhuiyen B.U., Rahman M., Ruhul M., Miach A., et al. Antimicrobial susceptibilities and plasmid contents of Nigeria isolates from commercial sex workers in Daka, Bangladesh: Emergence of high-level resistance to ciprofloxacin, *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37: 1130-1136.
28. Barry P.M., Klausner J.D. The use of cephalosporins for gonorrhea: The impending problem of resistance, *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 555-577.
29. Martin I.M., Hoffmann S., Ison C.A. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): The first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe., *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 58: 587-593.
30. Onodera S., Kiyota H., Endo K., Suzuki H., et al. Enhancement of antimicrobial activities of cefteteram or clavulanic acid/amoxicillin against cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the presence of clarithromycin or azithromycin, *J. Infect. Chemother.*, 2006, 12: 207-209.
31. Méndez E. de los A., Morano S.T., Mollerach S.T., Mendosa S.A., et al. Vigilancia de la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* en un hospital de la provincial de Santa Fe, Argentina, 1997-2004., *Rev. Arg. Microbiol.*, 2008, 40: 1173-1179.
32. Roy K., Wang S.A., Meltzer M.I. Optimizing Treatment of Antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, 11: 1265-1273.

* PERLAS DERMATOLÓGICAS

Marcha atópica.

Comentario de Williams H., *J. Allergy Clin Immunol.*, 2011, 127: 1473.

La dermatitis atópica infantil, cuando se asocia con rinitis, es un fuerte indicador de asma atópico en el adulto. La rinitis aislada también predice la persistencia de asma en el adulto, así como dermatitis.

Lupus eritematoso subagudo. Características.

Marzano A.V., Lazzari R., Polloni I., Crosti C. et al. Drug induced subacute cutaneous lupus erythematosus: evidence for differences from its idiopathic counterpart, *Brit. J. Dermatol.*, 2011, 165: 335.

El lupus eritematoso subagudo puede ser debido a medicamentos. Presenta características clínicas que permiten diferenciarlo del LE subagudo idiopático. Difiere por la extensión de sus lesiones, rash malar y ampollar, eritema polimorfo símil y manifestaciones de vasculitis. Los anticuerpos anti-Ro/SSA desaparecen en un 73% cuando se suspende el medicamento causal.

Melanoma y aspirina.

Curiel-Lewandrowski C., Nijsfen T., Gomez M.L., Hollestein L.M. et al. Long term Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Decreases the Risk of Cutaneous Melanoma: Results of a United States Case-control Study, *J. Invest. Dermatol.*, 2011, 131: 1460.

Ciclooxigenasa es la enzima que limita la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y está aumentada en inflamaciones y neoplasias, incluido melanoma. Con este fundamento se ha ensayado AINES y aspirina en bajas dosis para la prevención del MM. Hasta el presente, en varios trabajos los resultados son confusos y contradictorios.

» 1

» 2

» 3

A.W.

* FE DE ERRATAS

En el número tres de esta revista, en la nota "Epidemiología y genética de la psoriasis" las fechas de recepción y de aprobación son erradas. La fecha correcta de recepción es 24/04/2011 y la fecha de aprobación 02/05/2011.