

Susceptibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y quinolonas

Neisseria Gonorrhoeae Susceptibility to β -lactamics Antibiotic, Tetracyclines, and Quinolones

**Sandoval Marisol¹; Guevara Armando²;
Ward Lumar¹; Regina Ramos¹,
Suarez Yuraima¹ y Salomon Marilly²**

¹Departamento de Medicina. Hospital Universitario “Ruíz y Páez”.
Escuela de Ciencias de la Salud “Dr Francisco Battistini C”.
Ciudad Bolívar. Venezuela. ²Laboratorio de Microbiología.
Hospital Universitario “Ruíz y Páez”. Ciudad Bolívar. Venezuela.
E-mail: dramarisolsandoval@cantv.net

Resumen

Se estudió la susceptibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y quinolonas, en cepas aisladas de pacientes con cervicitis y/o uretritis gonocócicas que asistieron a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del Ambulatorio Urbano tipo II, El Perú en Ciudad Bolívar, Julio-Agosto del 2003. Las muestras fueron inoculadas en Agar Sangre, Agar Base GC con suplemento nutricional al 1% y Agar Thayer Martin; realizando simultáneamente coloración de Gram. Las colonias sospechosas fueron identificadas mediante el test de oxidasa, y la degradación de azúcares en medio CTA. Se investigó la producción de β -lactamasas mediante el método acidimétrico. Las pruebas de susceptibilidad se hicieron en Agar Base GC con suplemento nutricional al 1% para los siguientes antimicrobianos: penicilina, ceftriaxona, tetraciclina, y ciprofloxacina. Se aislaron 50 cepas de *N. gonorrhoeae* que representaron el 43,85% de pacientes consultantes, de las cuales 82% pertenecían a pacientes del sexo masculino. No se encontró evidencia de la producción de β -lactamasas en las cepas estudiadas. En cuanto a la susceptibilidad a los antimicrobianos se encontró 46% de resistencia a penicilina, 42% a las tetraciclinas, ceftriaxona y ciprofloxacina mostraron buena actividad contra gonococo con 98 y 92% de sensibilidad respectivamente.

Palabras clave: Resistencia, gonorrea, *Neisseria gonorrhoeae*.

Abstract

Neisseria gonorrhoeae susceptibility to β -lactamics antibiotic, tetracyclines, and quinolones was studied in strains isolated from patients with gonococcal cervicitis and/or urethritis that were to consultation of Infections of Sexual Transmission of The Ambulatory Urban type II, in a neighborhood of Ciudad Bolívar from July to August - 2003. The samples were seeded in Agar Blood, GC Agar Base and 1% defined growth supplement, Agar Thayer Martin; making simultaneously a Gram stain. Suspicious colonies were identified by means of oxidase test and sugar degradation in CTA medium. The production of β -lactamases was investigated of by means of the acidimetric method. Susceptibility tests were made in GC Agar Base and 1% defined growth supplement. Penicilline, ceftriaxone, tetracycline, and Ciprofloxacin were used. 50 strains were isolated of *Neisseria gonorrhoeae* that represented 43.85% of patients with gonococci infections (Urethritis and/or cervicitis) of which 82% belonged to masculine sex. There was no evidence of production of β -lactamases in the studied strains. As far as the susceptibility to the antimicrobial drugs it was found 46% strains resistant to penicillin, 42% to tetracyclines. Ceftriaxone and ciprofloxacin showed a good activity against *N. gonorrhoeae* with 98 and 92% of sensitivity, respectively.

Key words: Resistance, gonorrhoea, *Neisseria gonorrhoeae*.

Introducción

Las Infecciones de Transmisión Sexual (I.T.S) pueden ser causadas por bacterias, virus, protozoarios y hongos. Entre las afecciones bacterianas las causadas por *Neisseria gonorrhoeae* están muy difundidas en todos los estratos, con mayor incidencia en los de bajo nivel socioeconómico. Como ocurre en la mayoría de las I.T.S., los grupos de la población más afectados corresponden a: prostitutas, homosexuales, viajeros, militares, trabajadores, inmigrantes, estudiantes y en general a todas aquellas personas con problemas de conducta y/o adaptación social a la comunidad. Estas enfermedades están aumentando considerablemente como resultado de la mayor promiscuidad sexual, cambios en los patrones culturales y de la práctica del fellatio y cunnilingus, afectando a todas las edades en especial adultos jóvenes entre quienes la actividad sexual es mayor (1).

La gonorrea es un importante problema de salud pública en el ámbito mundial. Se calcula que ocurren 60 millones de infecciones

anualmente en todo el mundo, con un importante número de casos que pasan inadvertidos y constituyen un reservorio silencioso de estas infecciones (2). Esta es una infección bacteriana frecuente, transmitida casi exclusivamente por contacto sexual o vía perinatal y afecta primariamente la membrana mucosa de la uretra y cérvix y con menor frecuencia la del recto, orofaringe y conjuntivas. La infección genital ascendente en mujeres conduce a salpingitis aguda, la complicación predominante y una de las causas más frecuentes de infertilidad. Otras complicaciones incluyen epididimitis aguda, oftalmitis, infección diseminada con artritis-dermatitis y algunas veces endocarditis (3).

El típico organismo del género *Neisseria* es un diplococo Gram negativo de 0,8 μ m de diámetro aproximadamente. Es una bacteria inmóvil y no formador de esporas. Los cocos individuales tienen forma de riñón, con los lados adyacentes planos o cóncavos; en cultivos viejos, o en aquellos expuestos a antibióticos, pueden encontrarse organismos hinchados o distorsionados (4, 5).

El diagnóstico de laboratorio de gonorrea depende de la identificación de *N. gonorrhoeae* en un sitio infectado. El aislamiento por cultivo es el estándar diagnóstico y debe utilizarse siempre que sea posible. La tinción de Gram es muy sensible (más de 90%) y es específica (98%) para la detección de infección gonocócica en varones con uretritis purulenta. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es de un 60% o menos en pacientes asintomáticos. Así pues, la tinción de Gram es fiable para diagnosticar las infecciones en hombres con uretritis purulenta, pero todos los resultados negativos en mujeres y en hombres sin síntomas se deben confirmar mediante cultivo (3, 5). Para el aislamiento de *N. gonorrhoeae* se toman muestras de áreas genitales como uretra, cérvix, canal anal y de otras localizaciones de infecciones extragenitales: Infecciones cutáneas, articulaciones, faringe, procesos inflamatorios pélvicos (5).

Se ha recomendado que todos los aislamientos gonocócicos sean evaluados para producción de β -lactamasa. La actividad enzimática puede ser demostrada mediante varias técnicas, de las cuales tres han reiterado su valor, en el transcurso de los años: iodométrico, acidométrico y cefalosporina cromógena (nitrocefín), en las cuales se utilizan cultivos puros de gonococo (6).

Se probaron muchos tratamientos, pero no fue hasta el advenimiento de las sulfamidas, en la década de 1930, y la penicilina, en 1943, que se contó con un tratamiento verdaderamente eficaz. Las penicilinas inhiben a las bacterias uniéndose en forma covalente a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) en la membrana citoplasmática. Estas proteínas "blanco" catalizan la síntesis de peptidoglucano que forma la pared celular de la bacteria. Las alteraciones en estas proteínas pueden producir resistencia a los an-

tibióticos β -lactámicos (3). Más recientemente han surgido las tetraciclinas y las fluoroquinolonas como alternativas terapéuticas, y al igual que con las penicilinas, también se han generado mecanismos de resistencia. En el caso de las tetraciclinas se produce una mutación cromosomal que altera la afinidad del ribosoma por la droga, mientras que para las fluoroquinolonas ocurre una mutación en el gen que codifica la ADN girasa o una disminución de la permeabilidad a la droga o ambas (7).

El problema representado por esta enfermedad, se agrava al surgir la resistencia a los antimicrobianos usados comúnmente en el tratamiento de esta patología. Así para la penicilina, fármaco otrora muy eficaz, la resistencia en nuestro país oscila entre 30 y 45%, según las series publicadas, siendo mediada principalmente por β -lactamasas (1, 3). La resistencia a tetraciclinas es elevada, registrándose en más de 60% en algunas regiones (4, 5). Por el contrario, existe excelente sensibilidad a la ceftriaxona y a las fluoroquinolonas, siendo ambas el tratamiento de elección hoy día (2, 3). Sin embargo el abuso y mal uso de estos antimicrobianos, aunado a la naturaleza versátil del gonococo y a su capacidad para adaptarse a las condiciones adversas en el microambiente pueden llevar rápidamente a la adquisición de resistencia, eliminando las escasas alternativas terapéuticas económicas y accesibles para tratar enfermos con gonorrea en países del tercer mundo.

El estado del fenómeno de la resistencia de *N. gonorrhoeae* a los antimicrobianos en el estado Bolívar no se conoce, por tal motivo el principal objetivo de este estudio es evaluar la susceptibilidad a los antibióticos β -lactámicos, Tetraciclinas y Quinolonas en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas de pacientes con uretritis aguda o cervicitis purulenta que asistieron a la consulta de Infecciones de

Transmisión Sexual en el ambulatorio urbano tipo II "El Perú" en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela y detectar la presencia de β -lactamasa de los aislamientos clínicos.

Metodología

Se evaluaron un total de 114 muestras provenientes del mismo número de pacientes de ambos sexos con clínica de uretritis o cervicitis purulenta que acudieron a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del Ambulatorio Urbano Tipo II, "El Perú", en Ciudad Bolívar, durante los meses de Julio y Agosto del año 2003. A todas las muestras se les realizó coloración de Gram y fueron inoculadas en Agar Sangre Humana al 5% (HiMedia), Agar Base GC con suplemento nutricional al 1% (HiMedia) y Agar Thayer Martin (HiMedia) e incubadas entre 35°C a 37°C en microaerofilia. Las colonias sospechosas fueron identificadas mediante las pruebas de oxidasa, catalasa y la utilización de glucosa, lactosa, maltosa y sacarosa en Agar CTA (HiMedia). Todos los cocos Gram negativo aislados, oxidasa y catalasa positivos y que sólo fermentaron la glucosa fueron identificados como *N. gonorrhoeae* (8). Se determinó la susceptibilidad a penicilina, ceftriaxona, tetraciclina y ciprofloxacina mediante la técnica de difusión con discos (Kirby-Bauer) se-

gún las recomendaciones del NCCLS 2003. Todas las cepas aisladas fueron sometidas a la detección de producción de β -lactamasa por el método acidimétrico (8).

Para la recolección de los datos se elaboró una ficha, que nos permitió reunir información de la clínica y epidemiología del paciente; se obtuvieron datos sobre: Identificación, edad, sexo, ocupación, síntomas, automedicación y tipo de muestra.

Resultados

De los 114 pacientes que asistieron a la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual, 43,85% (50) presentaron uretritis o cervicitis gonocócica, predominando el sexo masculino con el 82% (41 casos), mientras que el 18% (9) estaban representadas por el femenino. En las 50 cepas estudiadas se aprecia que 54% (27) fueron sensibles a la penicilina y 46% (23) resultaron resistentes; por otra parte el comportamiento de las cepas ante la tetraciclina demuestra un 58% (29) de sensibilidad y el 42% (21) de resistencia. La ceftriaxona y la ciprofloxacina revelaron una sensibilidad de 98% (49) y 92% (46) respectivamente (Tabla 1). El 53,85% (14) fueron resistentes a dos de los antibióticos probados, 30,76% (8) a un antibiótico,

Tabla 1. Susceptibilidad de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en pacientes sintomáticos.

Antimicrobiano	Susceptibilidad			
	Sensible	%	Resistente	%
Penicilina	27	54	23	46
Ceftriaxona	49	98	1	2
Tetraciclina	29	58	21	42
Ciprofloxacina	46	92	4	8

Tabla 2. Pacientes con uretritis o cervicitis gonococcica según ocupación.

Ocupación	Nº de Cepas	%
Estudiantes	8	16
Mineros	10	20
Obreros	7	14
Militares	5	10
Otros	20	40
Total	50	100

* Otros: Ama de Casa, vigilantes, comerciantes.

11,54% (3) a tres antibióticos y sólo 3,84% (1) a todos los antibióticos probados.

Se observó que el 20% (10) de las cepas aisladas correspondían a pacientes cuya ocupación era mineros, seguidos de los estudiantes con 16% (8) (Tabla 2).

Por último, una vez aisladas las 50 cepas se procedió a determinar la producción de β -lactamasa mediante el uso del Método Acidimétrico, no encontrándose evidencia de la producción de esta enzima.

Discusión

Según la Organización Mundial de la Salud, la gonorrea es un importante problema de salud pública en el ámbito mundial. Se calculan que ocurren 60 millones de infecciones anualmente en todo el mundo. Además, un número desconocido de casos pasan inadvertidos y constituyen el reservorio de estas infecciones. En un estudio realizado por Ávila y cols., el año 1995-1999, se demostró un ascenso significativo en las Infecciones de Transmisión Sexual. Al determinar el tipo de infección más frecuente, gonorrea ocupó un mayor porcentaje 20,65% seguido de infecciones no gonocócicas con un 12,34%. En el presente estudio se determinó que 43,85% de los pacientes que consultaron presentaron uretritis o cervicitis gonococcica, considerándose a es-

tos, todos aquellos que en la tinción de Gram se observaron como diplococos gramnegativos extra e intracelulares y confirmando el diagnóstico mediante el cultivo del germen, otros estudios demuestran mayor proporción de Uretritis No gonococcica (1, 2, 9).

Por lo general la mayor incidencia de infección gonococcica se presenta en el sexo masculino, como lo reportan algunos autores (3, 4) lo que coincide con los resultados obtenidos en este estudio, donde el 82% de las infecciones se registraron en el sexo masculino, en comparación con el sexo femenino con 18%, que corresponde a nueve mujeres las cuales asistieron al examen médico a través de las actividades de investigación de contactos y que constituían cónyuges regulares de los casos índice. Esto se debe a que en los pacientes masculinos la uretritis gonococcica se manifiesta en forma aguda con abundante secreción purulenta, a diferencia de las mujeres que manifiestan en algunas oportunidades signos de cervicitis mucopurulenta, o pueden permanecer asintomáticas (4).

Una vez determinada la presencia de este microorganismo en las muestras clínicas analizadas, se investigó la producción de β -lactamasa con el uso del método acidimétrico el cual se basa fundamentalmente en medir la aparición de grupo ácido cuando el anillo β -lactámico es hidrolizado; no en-

contrándose evidencia de la producción de esta enzima.

En Venezuela, diferentes investigadores han reportado hallazgos de *N. gonorrhoeae* resistentes a la penicilina, productoras y no productoras de β -lactamasa. Así, en 1992 se encontró producción de β -lactamasa en 19% de 100 cepas estudiadas (1) mientras que en 593 cepas aisladas entre 1991 y 1994, no se encontró producción de esta enzima (10). Posteriormente se reporta una importante presencia de este mecanismo de resistencia al encontrarse 77,2% de producción de β -lactamasa en 22 cepas resistentes a la penicilina (11), mientras que en otro estudio se reportó producción de β -lactamasa en todas las cepas resistentes a la penicilina (12). Durante la presente investigación no se logró demostrar la producción de β -lactamasa. La resistencia a la penicilina en las cepas aisladas puede ser explicada por modificaciones en las PBP's o resistencia mediada cromosómicamente, asociados a cambios en el régimen de tratamiento (13, 14).

La frecuencia de resistencia a la penicilina encontrada en este estudio coincide con lo reportado por investigaciones realizadas en Maracaibo, donde encontraron 31,25% y 44% de resistencia a la Penicilina (11,12), cifras superiores a lo reportado en Sao Paulo, Brasil, donde se encontró 23% de resistencia a la penicilina entre 65 aislamientos (15).

El CDC, en 1985 incluyó a la ceftriaxona como alternativa en el tratamiento de la gonorrea no complicada y en publicaciones posteriores la eleva a un régimen de primera elección. No obstante, en algunos sitios de EEUU, África y Asia se han detectado cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad disminuida a la ceftriaxona, asociado en cierto grado con resistencia cromosómica de bajo nivel a la penicilina (10, 14). La ceftriaxona demostró durante la presente investigación una excelente

actividad contra el gonococo con una sensibilidad del 98%. Sólo se encontró resistencia en un 2%, siempre asociado a resistencia a otros antibióticos: penicilina y tetraciclinas. Otros investigadores han reportado total sensibilidad (10, 12, 14) o escaso nivel de resistencia a este antimicrobiano (11).

Por su parte, las tetraciclinas al igual que las penicilinas, por largo tiempo constituyeron opciones terapéuticas de primera elección, hoy en día no del todo efectivas porque el gonococo se ha hecho resistente a estos antibióticos. Casi todos los autores en el ámbito mundial reportan resistencia a la tetraciclina, encontrándose variaciones entre las diferentes regiones; en Brasil se han reportado cifras de resistencia que oscilan entre el 2 y 40% (15, 16), mientras que en Cuba se ha encontrado hasta 60% de resistencia (14). En Venezuela, la frecuencia de resistencia a la tetraciclina oscila entre 48% y 63% según los diferentes autores (1, 10, 11), siendo estas cifras mas elevadas que las encontradas en el presente estudio.

Desde hace varios años, han sido descritas cepas productoras y no productoras de β -lactamasa resistentes simultáneamente a la tetraciclina. Los resultados obtenidos en la presente investigación revelan 42% de resistencia a la tetraciclina, y en 30% las cepas aisladas presentaron resistencia tanto a la penicilina como a la tetraciclina. La resistencia simultánea a estos antimicrobianos es alarmante en algunos países como en Cuba donde se ha encontrado 59,3% de resistencia (14).

Debido a la emergencia de la resistencia a la penicilina y a la tetraciclina, las fluoroquinolonas pasaron a jugar un papel importante en el tratamiento de la gonorrea, lo que a su vez ha llevado a producir resistencia a este grupo de antimicrobianos de manera alarmante ya que en algunas regiones del mundo como el sur este de Asia, Australia y

en algunas regiones de Estados Unidos la resistencia llega al 90% (2). La resistencia a este grupo de antibióticos es mediada cromosomalmente, por mutaciones en varios loci (17). Países como China, India y Francia reportan cifras de resistencia a ciprofloxacina de 98%, 77,8% y 14,8% respectivamente (17, 18, 19), mientras que en Venezuela, el nivel de resistencia es bajo, encontrándose una sensibilidad que osciló entre 92 y 98% a ciprofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina y enoxacina en 50 cepas de *N. gonorrhoeae* (11). En la presente investigación la ciprofloxacina demostró buena actividad contra este microorganismo con 92% de sensibilidad. Es necesario mencionar que se encontraron 3 cepas resistentes a ciprofloxacina con resistencia asociada a penicilina y en un caso asociada también a ceftriaxona. Esto pudiera explicarse debido a que se ha encontrado asociación entre resistencia cromosómica y susceptibilidad disminuida a fluoroquinolonas y antibióticos β -lactámicos. De hecho ya se han descrito en algunos sitios de EEUU, África y Asia, cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad disminuida a ceftriaxona y a ciprofloxacina asociada a cierto grado con mutaciones puntuales en los genes que codifican las PBP_s (Resistencia cromosómica a la penicilina) (7, 11, 19).

De las 26 cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes se pudo observar que el 30,77% fue resistente a un solo antibiótico, 53,85% a dos antibióticos, 11,54% a tres antibióticos y solo un 3,85% a cuatro antibióticos; desafortunadamente investigaciones anteriores no han suministrado información en relación al número de antibióticos a los que las cepas aisladas presentaron resistencia, aspecto que consideramos importante, ya que la multi-resistencia no es un fenómeno raro.

Como ocurre en la mayoría de las ITS los grupos de población más afectados correspon-

den a: prostitutas, homosexuales, viajeros, militares, trabajadores inmigrantes, estudiantes y en general todas aquellas personas con problemas de conducta y/o adaptación social a la comunidad. En relación a la población más afectada los resultados obtenidos en esta investigación demuestran que corresponde a los pacientes que se desempeñan como mineros con 20%, seguido de estudiantes con 16%. Probablemente este hecho se deba a un incremento de la promiscuidad sexual, cambios en los patrones culturales (4).

Finalmente, en base a los resultados obtenidos en este estudio, se puede aseverar que la penicilina no puede seguir utilizándose como droga de primera línea en este tipo de infecciones debido a los altos niveles de resistencia encontrados. Es quizás, por esta razón, que el CDC en 1985, incluyó a la ceftriaxona como terapia de primera elección en el tratamiento de las infecciones gonocócicas en los Estados Unidos. No obstante, en los Servicios de Venereología de Venezuela la ceftriaxona es poco utilizada, primariamente por que no es suministrada por el Estado y además porque no hay disponibles en el mercado presentaciones que contengan sólo 125 ó 250 miligramos del antibiótico, que son las dosis recomendadas para el tratamiento de la gonorrea, y las presentaciones existentes tienen un elevado precio, que rebasa la capacidad adquisitiva de la mayoría de los pacientes; por lo tanto, en nuestro país la penicilina es el fármaco que clásicamente se utiliza hasta ahora para estas infecciones. Sin embargo es importante y necesario resaltar que *N. gonorrhoeae* puede generar o adquirir, en el transcurso del tiempo, diferentes formas de resistencia antimicrobiana, que nos llevaría a la necesidad de introducir modificaciones en los esquemas terapéuticos sobre todo en aquellos pa-

cientes automedicados, utilizándose en ellos esquemas de dosis únicas con cefalosporinas (ceftriaxona) o fluoroquinolonas (ciprofloxacina). En relación al uso de las tetraciclinas que durante largo tiempo constituyó una buena opción terapéutica, hoy en día no es efectiva, debido a que el gonococo se ha hecho resistente a la acción de este antibiótico.

Referencias Bibliográficas

- (1) Barboza G.B, Valbuena AC, Vásquez D, Lugo L. Incidencia de *Neisseria gonorrhoeae* productora de β - lactamasa. *Antib e Inf* 1996; 4(1):32-35.
- (2) Tapsall JW. What management is there for gonorrhoea in the postquinolone era? *Sex Transm Dis* 2006; 33(1):8-10.
- (3) Hunter H, Sparling F. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition. 2005. p. 2514-2529.
- (4) Oliveira G, Abrahao L, Magalhaes T. Gonorréa. *Rev Soc Br Med Trop* 2000; 33(5):451-464.
- (5) Finegold, S.M, Baron E.J.. Diagnóstico Microbiológico. 7^a ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 1998 p. 367 – 374.
- (6) Llanes R, Gonzalez M, Martinez I, Sosa J, Guzman D, Gutierrez O et al. Evaluation of four methods for detecting the beta-lactamase activity in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(8): 1089-1091.
- (7) Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24(supp 1): 593 –597.
- (8) Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Winn W. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas color. 5^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1999. p. 960 – 980.
- (9) Avila A, Panuncio A, Parra De C, Velasco D. Prevalencia de las enfermedades infecciosas en el Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual. Memorias VII Congreso Venezolano de Microbiología “Elsa la Corte Anselmi”. p. 67. 2002.
- (10) Arévalo C, Ferreiro M, León L, Flores A, Rodríguez A. Susceptibilidad antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae* aislada de pacientes con uretritis aguda atendidos durante el período 1991-1994- *Bol. S.V.M* 1997; 17(2):69-73.
- (11) Galué, M, Luengo H, Martinez N, Morales D, Pineda M, Vargas J. Estudio de la resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a los agentes antimicrobianos. Memorias VII Congreso Venezolano de Microbiología “Elsa la Corte. p. 75. 2002.
- (12) Morales D, Gallegos B. Resistencia antimicrobiana y producción de β -lactamasa de *Neisseria gonorrhoeae*. Memorias VII Congreso Venezolano de Microbiología “Elsa la Corte Anselmi”. p. 68. 2002.
- (13) Plá M, Lara MR, De Liscano L. *Neisseria gonorrhoeae* productora de β -lactamasa, entre los atendidos por un hospital privado del área metropolitana de Caracas. *Bol Ven Infect* 1988; 1:211-212.
- (14) Llorente C, Sosa J, Llanes R, Perez J, Hernández J. Susceptibilidad antimicrobiana y perfil plasmídico en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Cuba. *Bioquímica* 2002, 27(3): 69-74.
- (15) Belda W, Siqueira L, Nico, M, Fagundes L. Atividade in Vitro de cinco drogas antimicrobianas contra *Neisseria gonorrhoeae*. *An Bras Dermatol*, Rio de Janeiro 2002; 77(6):661-667.
- (16) Belda W, Fagundes L, Siquiera L. *Neisseria gonorrhoeae*: chromosomal resistance to tetracycline in Sao Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol* 2005; 80(1):37-40.
- (17) Yang Y, Liao M, Gu W. Bell K, Wu L, Eng N et al. Atimicrobial susceptibility and molecular determinants of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Shanghai. *JAC* 2006; 58:868-872.

- (18) Sethi S, Sharma D, Mehta S, Singh B, Smriti M, Kumar B et al. Emergence of ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in north India. *Indian J Med Res* 2006; 123: 707-710.
- (19) Herida M, Desenclos J, Martin I, Goulet V, Laurent E, Sednaoui P. Increase of *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistance in France in 2001-2003. *Sex Transm Dis* 2006; 33(1): 6-7.
- (20) Fox K, Knapp JS, Holmes K, Judson F, Hook I, Thompson SE. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: The emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J Infect Dis* 1997; 175:1396-403.