

ORIGINAL

INFECCIONES GONOCOCCICAS EN EL CENTRO VENEREOLÓGICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS PRODUCCION DE BETALACTAMASA, SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA Y CLASIFICACION SEROLOGICA EN LOS CULTIVOS DE NEISSERIA GONORRHOEAE

Dr. Cornelio Arévalo Morles *
Lic. Gladys Estacio de Addimandi **
Tec. Angel Flores **

Resumen

Fue estudiada una población constituida por 215 pacientes del sexo masculino con uretritis aguda gonocócica no complicada, atendido en el Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas en el lapso comprendido entre el mes de junio de 1989 y mayo de 1990. En los cultivos de *Neisseria gonorrhoeae* se investigó producción de betalactamasa con el disco de Cefinase (Cefinase BBL^(R)); susceptibilidad a la penicilina, tetraciclina, espectinomina y ceftriaxona siguiendo la técnica de dilución en placas con el medio Base Gc Agar adicionado de suplemento Isovitalax al 1% o Kellogg al 2%; y la clase de molécula de proteína I en la membrana externa de la bacteria aplicando la técnica de coagulación Phadebact^(R) Monoclonal Test 50 (Farmacia AB, Uppsala, Sweden). La significación estadística de las diferencias encontradas entre valores promediales de uno y otro subgrupo fue analizado empleando pruebas de la curva normal Standar. 30.2% (65/215) de las cepas procesadas fueron betalactamasa positiva, cifra que define una situación de hiperendemia en la población estudiada. La ceftriaxona reiteró su potente actividad contra la *Neisseria gonorrhoeae* expresada por CIMs . 0.25 ,ug/ml. También fue alto el grado de efectividad de la espectinomina, 98,1% (211/215) de las cepas fueron inhibidas por concentraciones. \leq 32 ug/ml. Sin embargo, se comprobó resistencia a las máximas concentraciones del antibiótico en tres (3) cultivos (1.3%) que además presentaron resistencia elevada a la tetraciclina (CIM = 16 ,ug/ml). No encontramos referencias sobre este patrón de resistencia en la literatura revisada. Los valores de las CIMs de penicilina en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* betalactamasa negativa estuvieron dentro de los límites que expresan susceptibilidad (\leq 1 ug/ml), en la bacteria; en cambio ambos tipos de cepas presentaron altos porcentajes de resistencia a la tetraciclina, aunque el fenómeno fue más importante y significativo en las betalactamasa positiva (58.5% vs 44.7%). Se encontró un predominio estadísticamente significativo de cepas pertenecientes al serogrupo W11-III (IB).

SUMMARY

It was studied a population of 215 male patients affected with uncomplicated urethritis attended in the Venereologic Center of the University Hospital of Caracas since June 1989 till May 1990. The isolates were investigated for B lactamase production using Cefinase(R) disks. Antimicrobial susceptibility to penicillin, tetracycline, spectinomycin and ceftriaxone were measured by using Agar dilution method and Gc Base culture medium supplemented with isovitalax(R) or Kellogg(R). Gonococci were classified in serogroups applying Phadebact(R) Monoclonal Test. To verify the significance of statistic differences were used Standard Normal Curve test. PPNG represented 30.2% (65 of 215) of the gonococcal isolates. All gonococcal cultures were susceptible to ceftriaxone (minimal inhibitory concentration . 0.25 ,ug/ml). 98.1% of isolates were inhibited by spectinomycin concentration . 32 ug/ml. However it was detected three strains which were resistant to the highest concentration of spectinomycin used (1.024 ,ug/ml) and also highly resistant to tetra cycline (MIC = 16 ug/ml). We did not find in the literature revised references about is pattern of antimicrobial resistance. In non penis' linase-producing gonococci the minimal inhibitory concentration of penicillin were within the susceptibility limits (MIC < 1 jig/ ml). But both types of *Neisseria gonorrhoeae* presented high rates of tetracycline resistance even through it was greater in the PPNG strains (58.5% versus 44.7%). It was found a significative predominance of strain pertaining to sorogroup W11-III.

* Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas.
** Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Higiene.

Palabras Claves: Infección gonocócica. Susceptibilidad antimicrobiana. Serogrupos.

INTRODUCCION

Las infecciones causadas por *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (Ngpp) fueron identificadas y descritas por primera vez de manera simultánea e independiente en Inglaterra y Estados Unidos de América (USA) en 1976.¹² Muy pronto se reconocieron dos áreas geográficas constituidas por el sureste asiático y el África Occidental, donde las infecciones por Ngpp representaban una parte importante o mayoritaria del total de casos de gonorrea allí registrados.³⁻⁵

A partir de los focos endémicos antes señalados las infecciones por Ngpp fueron llevados en un lapso relativamente corto y a través de los portadores tradicionales compuestos por viajeros, militares, tripulaciones, vacacionistas, etc., a países de todos los continentes.³⁻⁹

Inicialmente, un conjunto de características permitió distinguir y describir los tipos africano y asiático de Ngpp. La distinción entre uno y otro tipo se hizo en función de la vinculación geográfica de la infección, peso molecular del plásmido codificador de la enzima, requerimientos nutricionales específicos (auxotipeaje), perfil de sensibilidad antimicrobiana y coporte o no del plásmido de transferencia de 24.5 megadaltones.³⁻⁶

En la actualidad algunos de los criterios enunciados en el párrafo anterior siguen siendo importantes y se continúan usando en la descripción general de las cepas de Ngpp, pero muchos de ellos han perdido fuerza como elementos útiles en la identificación de un tipo particular de cepa. Ambos tipos de cepas de Ngpp se han diseminado a escala mundial; una gran variedad de auxotipos de *Neisseria gonorrhoeae* son betalactamasa positiva, el plásmido de transferencia puede encontrarse indistin-

tamente en cepas con uno y otro plásmido codificador, se han descrito nuevos plásmidos codificadores, y la susceptibilidad antimicrobiana siempre ha sido cambiante en la *Neisseria gonorrhoeae*.³⁻¹⁰

Sin embargo, han sido introducidas nuevas técnicas de estudio que permiten la clasificación de la bacteria en serogrupos y serovariedades que junto con los precitados parámetros permiten afinar la identificación de cepas particulares y conocer la composición del universo de cepas existentes en una comunidad en un momento determinado, sus cambios con el paso del tiempo, la introducción de nuevas variedades, la generación de brotes locales, la propagación de un país a otro, y las eventuales correlaciones que pudieran darse entre elementos de distintos sistemas de clasificación.¹⁰⁻¹⁵

Abundan ejemplos ilustrativos de las nociones expuestas. En tres clínicas antivenéreas de Santiago de Chile, entre agosto de 1982 y septiembre de 1983, encontraron una incidencia de infecciones por Ngpp del 3.1% (21 de 674 casos de gonorrea). Las 21 cepas identificadas pertenecían a un mismo tipo, serogrupo VII-III, serovars Bajk, auxotipo prototrópico, e idéntico contenido de plásmidos: el críptico, el asiático y el de transferencia.¹⁵ Kohl y colaboradores¹⁴ detectaron un descenso en la proporción de cepas AHU-, serovars PR IA-1, de 55% en el período 1976-78 a 18% en el lapso 1980-82, en Lucbeck, República Federal de Alemania. Un cambio inverso ocurrió en la frecuencia de las cepas proline-, PR IB-1 cuya proporción del 2% subió a 28%. Además comprobaron una asociación positiva muy estrecha entre el auxotipo AHU- y la serovars PR IA-1. De las 389 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* que estudiaron, 64% pertenecían al serotipo PR IB (VII-III) y 36% al PR IA (VI); 12 cepas era betalactamasa positiva cuya distribución

en 8 auxotipos y serovariedades fue demostrativa de la diversidad de cepas importadas.

En algunos países del sureste asiático y de África, las infecciones por Ngpp han alcanzado proporciones considerables e incluso de abrumadora mayoría. En las Filipinas, Tailandia, Singapur e Indonesia, las tasas publicadas han sido del 40, 42, 33.5 y 25% respectivamente. En Nigeria, infecciones por Ngpp fueron reconocidas en 1979 a una tasa del 2.7%, la cual dos años después, subió al 51.7% y en 1984 constituían el 85.7% de todas las cepas procesadas.¹⁹ Un crecimiento parecido se registró en Bangui, capital de la República Centroafricana, donde la proporción de cepas de Ngpp, de 0.8% en 1981, aumentó a 14% en 1985, 32% en 1987 y 56% en 1988.²⁰

La rápida propagación de las infecciones por Ngpp en los citados países ha sido relacionada con variados factores de índole económico, social, cultural e institucional. Entre otros, han sido señalados el importante papel desempeñado por la prostitución como fuente de diseminación, costumbre de automedicarse y la ausencia de control para la venta de antibióticos en farmacias y expendios de medicina, mayor costo de los medicamentos efectivos contra el gonococo resistente a la penicilina, lentitud o incapacidad de los órganos sanitarios para generar respuestas adecuadas para controlar el problema.^{7,19}

En países más avanzados y ricos como Canadá, Inglaterra y especialmente Estados Unidos de América, las infecciones causadas por Ngpp han sido mejor estudiadas. La información y experiencia acumuladas en esos países han aclarado aspectos básicos del problema como son la biología y genética de las cepas de Ngpp, la evolución de su incidencia, el reconocimiento de factores asocia-

dos a una mayor endemicidad, el diseño de programas para su control, etc. En Canadá, en el año 1984 las infecciones por Ngpp representaron el 0.5% de los 43.880 casos de gonorrea registrados en el país, y la mitad de tales infecciones fue adquirida y traída importada desde el extranjero. Ese mismo año el sistema de vigilancia implantado, además de casos esporádicos, detectó dos brotes endémicos: uno en la ciudad de Toronto, Provincia de Ontario, que afectó 20 pacientes y fue causado por una cepa prototrópica con el plásmido de transferencia y un nuevo plásmido codificador de 3.05 Megadaltones que los autores denominaron "Plásmido tipo Toronto"; y el otro brote, en la provincia de Alberta, constituido por 50 casos, causados por una cepa prolinina ornitina y plásmido codificador tipo asiático (4,5 Megadaltones)¹⁰. En 1988, aunque el registro de gonorrea en ese país descendió apreciablemente a sólo 20.736 casos, el número absoluto de infecciones por Ngpp fue mayor que en años anteriores, remontándose a 591 casos, significando el 2.9% del total, y siendo en su mayoría (79.4%) adquiridas en el propio Canadá²¹.

En Inglaterra, desde los primeros casos detectados en 1976¹ y hasta el año 1981, un pequeño número de infecciones por Ngpp se duplicaba anualmente en gran medida a expensas de casos importados; pero en 1982 el registro fue de 1.033 casos, 2.4 veces más que en 1981, y sólo el 23% se contagió en el extranjero²².

En los Estados Unidos de América, en los años que siguieron la detección de los primeros casos de infecciones por Ngpp, su incidencia siguió un nivel bajo en forma de casos aislados y pequeños brotes localizados, y de este modo, para junio de 1977 se tuvo un acumulado de 191 casos³, para septiembre de 1978, 446 casos⁴, y al cierre del año 1979, 836 casos⁶. Total que analizado representa un promedio mensual de 21.4 casos en el período comprendido entre abril de 1976 y diciembre

de 1979, y que en buena parte fue adquirida en países del sureste asiático (39%). Aunque la mayoría de esa casuística fue diagnosticada en el estado de California, lenta y gradualmente casos esporádicos fueron reconociéndose en casi todos los Estados de la Unión. 1980, inicia un surgimiento en la frecuencia de las infecciones por Ngpp en USA, de 328 casos registrados en 1979, sube a 1.099 en 1980, 2.660 en 1981 y 4.457 en 1982⁶. En 1983 el registro disminuye discretamente a 3.717 casos, pero en el trienio 1984-86 muestra una duplicación interanual: 4.418, 8.726 y 16.648 casos, respectivamente 23-2s representando en 1986 aproximadamente el 2% de todos los casos de gonorrea notificada al CDC²³⁻²⁴. Esta tasa de morbilidad ya define una situación de epidemia para todo el país, situación que es mucho más grave en ciertas áreas de notificación. En los primeros 9 meses del año 1985, 4.302 de los 6.020 (71%) casos de gonorrea en la población civil notificada al CDC, ocurrieron en 3 áreas: Los Angeles, 389 casos; Nueva York, 1.015 casos, y Florida, 2.898 casos. La proporción para todo el estado de Florida fue 7% del total, y en el Condado de Dade, donde información preliminar parecería sugerir una asociación del incremento con la prostitución vinculada con el consumo de drogas y la automedicación de antibióticos, la proporción fue del 35%²⁶.

Lo expuesto en relación con las infecciones por Ngpp en algunos países más avanzados pone de manifiesto en ellos un patrón evolutivo muy similar. Al comienzo hay un franco predominio de infecciones importadas y gradualmente se establece una epidemia doméstica que es contenida por eficaces medidas de control, pero que sin embargo tiende a crecer lentamente y cuando se dan ciertas condiciones facilitadoras de la transmisión puede alcanzar proporciones alarmantes comparables a las registradas en países menos desarrollados.

En el Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas (CV-HUC) con el apoyo del Departamento de Bacteriología del Instituto, Nacional de Higiene "Rafael Rangel", desde el año 1981 se lleva una vigilancia sobre la sensibilidad del gonococo a la penicilina siguiendo la metodología recomendada por los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, U.S.A. (CDC)²⁷⁻²⁹. En muestras de pacientes con gonorrea, seleccionados al azar, y en todos los pacientes que no hayan curado después del tratamiento con la dosis recomendada de penicilina, se practica cultivo en medio de Thayer-Martin que luego son enviados al laboratorio de referencia para aislamiento e identificación de la bacteria y estudios de susceptibilidad antibacteriana incluyendo investigación de betalactamasa. Los resultados de este trabajo han sido objeto de dos publicaciones³⁰⁻³¹ en una de las cuales³¹, se discute los aspectos clínicos, terapéuticos y epidemiológicos de los primeros casos de gonorrea por Ngpp observados en el CV-HUC entre octubre de 1984 y junio de 1986. En ese lapso las infecciones por Ngpp constituyeron el 3.5% de todos los casos de gonorrea diagnosticados en el Centro (59 de 1.679).

En el mes de septiembre y hasta noviembre de 1988 llevamos a cabo un estudio piloto con el fin de conocer la proporción de infecciones por Ngpp en el universo de pacientes con uretritis aguda gonocócica que venían al CV-HUC solicitando atención médica. Incluimos a todos los pacientes del sexo masculino con uretritis y froti4 positivo para gonococo. De 64 pacientes así estudiados, 16 (25%) tenían infecciones por Ngpp. Resultados parecidos obtuvieron las doctoras María del Pilar Plá y Lutgardis de Liscano en el laboratorio de una clínica privada de Caracas, entre agosto de 1986 y agosto de 1987, 6 de 19 (31.5%) cepas de *Neisseria gonorrhoeae* estudiadas fueron betalactamasa positiva.³²

Si no son tratadas oportunamente con los medicamentos apropiados, las infecciones causadas por cepas de Ngpp persistirán con su potencial de contagiosidad y poder patógeno, prolongando las posibilidades de transmisión a otras personas y aumentando el riesgo de que sobrevengan complicaciones locales y/o sistémicas. Por otra parte, conocer la existencia y proporción de infecciones por Ngpp en una comunidad es un requisito esencial en la planificación de los distintos componentes y actividades que deben integrarse y desarrollar el programa de control. Sirve de base a recomendaciones de alternativas terapéuticas adecuadas y fundamenta la programación de intervenciones necesarias a nivel del paciente y sus contactos sexuales, grupos de mayor riesgo y comunidad general con el fin de diagnosticarlas y tratarlas a tiempo, limitar o prevenir su diseminación.²⁵

Todo lo anterior demuestra claramente la importancia de mantener actualizado el conocimiento sobre la susceptibilidad antimicrobiana de la *Neisseria gonorrhoeae* y la incidencia de cepas productoras de penicilinas en una colectividad dada. Este es el objetivo de la presente investigación.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

La población estudiada está constituida por 215 pacientes del sexo masculino con uretritis gonocócica aguda no complicada, atendidos en el Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas (CV-HUC), los días lunes, martes y miércoles de cada semana durante el período comprendido entre el mes de junio de 1989 y mayo de 1990.

Exámenes y métodos bacteriológicos:

- 1.- Frotis y coloración de Gram de la secreción uretral.
- 2.- Aislamiento e identificación de la *Neisseria gonorrhoeae*: muestras de secreción uretral de pacien-

tes con frotis positivo para gonococos, fueron sembradas en medios de Thayer-Martin con y sin antibióticos, los cuales se colocaban de inmediato en recipientes con atmósfera de humedad y CO₂ y se mantenían en estufa a 36°C durante 16 o 20 horas para luego ser transportados al Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene, donde los cultivos de *Neisseria gonorrhoeae* serían aislados e identificados siguiendo la metodología recomendada por los centros para el Control de Enfermedades de Atlanta, Ga, USA (CDC), que ya detallamos en anteriores publicaciones³⁰⁻³¹ y que en síntesis consiste en el logro de cultivos puros mediante repiques, reconocimiento de morfología típica en colonias de diplococos gram negativos, prueba de oxidasa positiva y fermentación de la glucosa en los ensayos para demostrar utilización de carbohidratos.

- 3.- Identificación adicional de la *Neisseria gonorrhoeae* y su clasificación en serogrupos mediante la técnica de coaglutinación Phadebact^(R) Monoclonal GC Test 50 que se procesó siguiendo las instrucciones de la casa fabricante (Farmacia, Uppsala, Sweden).
- 4.- La producción de betalactamasa fue investigada con el disco de Cefinase (cefinae BBL(R) que al contacto con cultivos puros de Ngpp cambia rápidamente de amarillo a color rojo. Conservación de los cultivos mediante congelamiento: cultivos puros y frescos de *Neisseria gonorrhoeae* en medio de ThayerMartin sin antibióticos fueron suspendidos en 0.5 cc de caldo de soya tripticasa con glicerol al 20%; la mezcla colocada en tubos de hemólisis era sometida al vórtex por aproximadamente 1 minuto y finalmente se llevaba al congelador Revco(R) donde se mantenía a -70°C hasta su ulterior uso en las pruebas de susceptibilidad.

- 6.- Pruebas de susceptibilidad de la *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos: penicilina, tetraciclina, espectinomicina y ceftriaxona. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de estos antibióticos en todas las cepas procesadas mediante la técnica de dilución en placas de agar. Atendiendo recomendaciones recientes del CDC²⁵ se usó el medio base Gc agar con suplemento definido (Isovitalex al 1 % o Kellogg al 2%). Con polvo de los distintos antibióticos (penicilina cristalina, Pfizer o Glaxo; Rocephin(9, Roche, Trobicin(R, Upjohn, y tetraciclina McKesson) se prepararon las correspondientes soluciones madres que fueron usadas para diluciones sucesivas de tipo geométrico con un factor 2 como razón. La amplitud de la serie estuvo comprendida entre 0.5 y 32 ug/ml, 0.5 y 128 ug/ml, 0.001 y 0.25 ug/ml para los antibióticos tetraciclina, espectinomicina y ceftriaxona, respectivamente. En la primera parte del estudio las diluciones de la penicilina se hizo siguiendo el esquema utilizado por nosotros en trabajos previos³⁰⁻³¹ con un rango entre 0.156 y 120 ug/ml, patrón que fue modificado en la segunda parte con el fin de ajustarlo a los criterios de susceptibilidad y resistencia adoptados recientemente por el Comité Nacional para los Standard de los laboratorios clínicos de USA³³, según los cuales la susceptibilidad a la penicilina es definida por CIMs < 0.06 ug/ml y la resistencia por CIMs > 2 ug/ml. Las nuevas clases de la escala incluyeron los citados valores dentro de unos límites comprendidos entre 0.06 y 128 ug/ml.

Conjuntos de cepas eran procesados quincenalmente para lo cual eran descongeladas y recultivadas en medios de Thayer-Martin sin antibiótico. Con crecimientos bacterianos de 24 horas se hi-

cieron suspensiones en Caldo Mueller-Hinton ajustadas a la escala 0.5 de McFarlane equivalente a una concentración bacteriana de 108 UFC/ml. Inóculos Standard de 104 UFC dispensados por el replicador múltiple CATHRA(R) fueron sembrados en los medios básicos adicionados con los antibióticos. En el procesamiento de cada lote de cepas se usó como control la cepa ATCC49226 obtenida a través del laboratorio Upjohn C.A. Las placas inoculadas eran colocadas en estufa a 36°C con atmósfera adecuada de CO₂ y humedad y a las 24 horas eran observadas definiéndose como CIM la menor concentración del antibiótico que inhibía completamente el crecimiento de la bacteria.

- 7.- Se adoptaron los criterios de susceptibilidad y resistencia recientemente seleccionados por el Comité Nacional para los Standard de los laboratorios clínicos de USA33-3a Con la técnica de dilución en placas de agar la susceptibilidad de la *Neisseria gonorrhoeae* a la penicilina es definida por CIMs ó 0.06 ug/ml, la susceptibilidad moderada por CIMs entre 0.12 y 1 ug/ml, y la resistencia por valores > 2 ug/ml. La susceptibilidad a la tetraciclina es reflejada por valores de CIMs 4 0.25 kg/ml; la susceptibilidad moderada por resultados entre 0.5 y 1 ,ug/ml; y la resistencia por., 2 4ug/ml. A su vez la susceptibilidad a la espectinomicina es referida por CIMs ,<, 32 ,ug/ml, la susceptibilidad intermedia por 64 ug/ml y la resistencia por . 128 pg/ml. Para la ceftriaxona no se han definido los criterios de resistencia y tentativamente se considera susceptibles aquellas cepas con CIMs 0.25 1ug/ml.

Análisis Estadístico:

- 1.- Al Centro Venereológico del Hospital Universitario de Caracas acuden pacientes procedentes de todos los Distritos Sanitarios en que se ha dividido la ciudad de Caracas. Los servicios antivenéreos periféricos adscritos a los

Distritos Sanitarios operan a tiempo parcial con una capacidad de atención limitada que rápidamente colman, por lo que el excedente de pacientes y los que solicitan atención fuera del horario de trabajo son referidos al CVHUC que funciona diariamente como clínica abierta al público desde la 1:00 hasta las 7:00 p.m. Estas circunstancias nos hacen suponer que la clientela atendida en el CVHUC pudiera ser una muestra representativa de toda la población que asiste a los servicios antivenéreos de Caracas, particularmente de aquellos pacientes del sexo masculino con infecciones gonocócicas sintomáticas.

- 2.- Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* estudiadas fueron primariamente discriminadas de acuerdo con los resultados de la prueba de betalactamasa y se determinó la proporción de Ngpp. Luego las dos subpoblaciones de cepas así obtenidas son comparadas en función de los parámetros siguientes: edad de los pacientes de los cuales fueron aisladas, valores de los CIMs e identificación de serogrupos. El análisis de la significación estadística de las diferencias encontradas entre las

medidas resúmenes de los parámetros en las subpoblaciones, se hizo con pruebas de la curva normal standard.

RESULTADOS

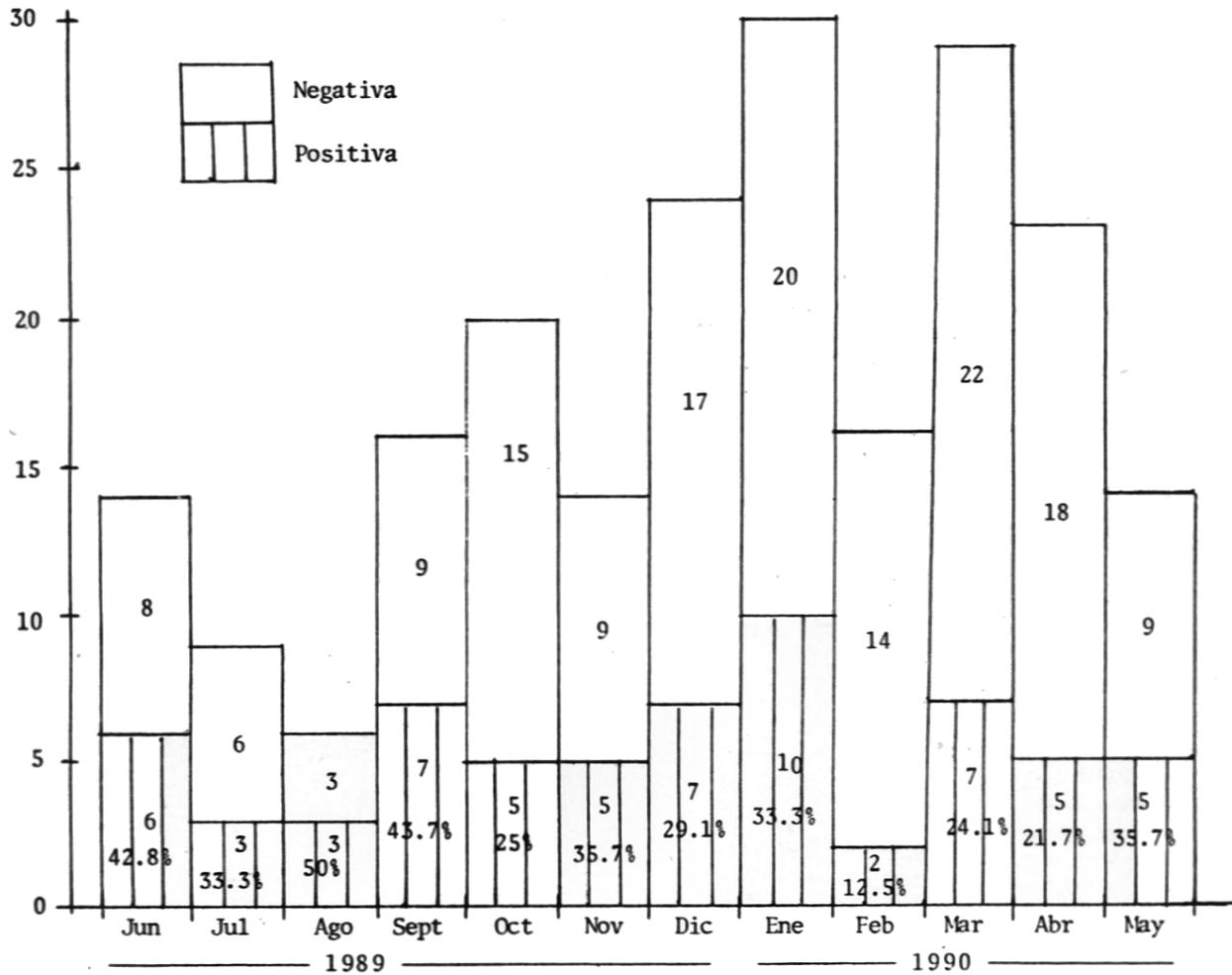
La distribución por grupos de edad de los 215 pacientes estudiados y la discriminación de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas según resultados de la prueba de betalactamasa son presentados en el Cuadro N°1, cuyo análisis evidencia claramente que son pacientes de un mismo universo humano afectados por 2 tipos de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* fácilmente diferenciables: la Ngpp en el 30.2% de los casos (65 de 215) y la *Neisseria gonorrhoeae* betalactamasa negativa en el 69.7% restante (150 de 215). Los resúmenes de las edades mediante el promedio, su desviación estándar y la mediana y su rango dieron valores muy similares en los dos grupos de pacientes: edad promedio 26.1, DE: 6.5, mediana 24.4, rango entre 15 y 45 en el primer grupo frente a un promedio de 26.7, DE: 7.7, una mediana de 24.5 años y rango entre 14 y 57 años, en el segundo grupo. La pequeña diferencia, no significativa, en los valores promediales es explicado por la inclusión en el segundo grupo de 3 pacientes con edades mayores: 49, 52, y 57 años, respectivamente.

CUADRO N°1

Casos de gonorrea distribuidos por grupos de edad actividad betalactamasa de las cepas aisladas. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.

Grupos de edad:	Producción de betalactamasa					
	Positiva	(%)	Negativa	(%)	Total	(%)
< 14 a	-	-	1	0,6	1	0,4
15-19	7	10,7	21	14,0	28	13,0
20-24	26	40,0	49	32,6	75	34,8
25-29	14	21,5	33	22,0	47	21,8
30-34	12	18,4	18	12,0	30	13,9
35-39	2	3,0	21	14,0	23	10,6
40-44	3	4,6	4	2,6	7	3,2
45-49	1	1,5	1	0,6	2	0,9
50-54	-	-	1	0,6	1	0,4
55-59	-	-	1	0,6	1	0,4
TOTAL	65	100	150	100	215	100

GRAFICO N° 1
Cepas de Neisseria gonorrhoeae procesadas,
distribuidas por mes y producción de betalactamasa.
Centro Venereológico, Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.



El Gráfico N° 1 presenta la distribución mensual de casuística objeto del estudio e ilustra la incidencia sostenida de las infecciones por Ngpp. Su proporción global en el período fue 30.2% y osciló entre 12.5% (2 de 16) en febrero de 1990 y 50% (3 de 6) en agosto de 1989. Estas cifras comprueban el nivel de hiperendemia

que las infecciones por Ngpp han alcanzado en la población analizada.

La clasificación de las cepas por serogrupos y actividad betalactamasa es presentada en el Cuadro N°2, y demuestra el predominio amplio y significativo del serogrupo WII-III sobre el serogrupo WI, 70.2% y 29.7%, res-

pectivamente (razón 2.3:1). No encontramos diferencia significativa respecto a producción de betalactamasa entre las cepas pertenecientes a uno u otro serogrupo. Actividad enzimática positiva en el 35.9% (23 de 64) de las cepas del serogrupo WI y en el 27.8% (42 de 151) del serogrupo WII-III (valor zeta 1.19).

Como se esperaba las cepas productoras de betalactamasa presentaron alta resistencia a la penicilina, expresada por CIMs $> 10 \mu\text{g/ml}$ y $> 8 \mu\text{g/ml}$ en los esquemas de dilución antes referidos. Lo inverso fue observado en la población de cepas betalactamasa negativa que exhibieron niveles marcados o moderados de sensibilidad con CIMs $0.06 \mu\text{g/ml}$ en el 31% (32 de 103) y $1 \mu\text{g/ml}$ en el 100% de las cepas procesadas siguiendo un patrón de dilución, e igualmente, en el otro esquema todas las cepas betalactamasa negativa fueron inhibidas por concentraciones $1.25 \mu\text{g/ml}$ (ver Cuadros N° 3 y 4). Es digno de mención la ausencia de resistencia a la penicilina, es decir, de cepas con CIM $2 \mu\text{g/ml}$, en la población betalactamasa negativa. En neto contraste con lo anterior, los resultados de las pruebas de susceptibilidad a la tetraciclina revelan una alta proporción de cepas resistentes en ambas subpoblaciones bacterianas. La CIM promedio global de tetraciclina fue $3.1 \mu\text{g/ml}$; en el grupo betalactamasa positiva $4.65 \mu\text{g/ml}$ y en el betalactamasa negativa $2.4 \mu\text{g/ml}$. Siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los dos últimos valores promediales (valor zeta = 2.7) y la misma es explicable por la menor proporción de cepas sensibles y mayor porcentaje de cepas con alta resistencia a la tetraciclina en el grupo de infecciones por Ngpp que en el otro grupo: 41.5% vs 55.3% con CIMs $1 \mu\text{g/ml}$ y 24.6% vs 9.9% con CIMs $> 16 \mu\text{g/ml}$ respectivamente (ver Cuadro N° 5). En conclusión es alta la proporción de cepas resistentes a la tetraciclina, definida por CIMs $> 2 \mu\text{g/ml}$, tanto en la población de Ngpp como en la betalactamasa negativa, pero en la primera es significativamente mayor: 58.5% vs 44.7%.

CUADRO N° 2

Cepas de *Neisseria gonorrhoeae* distribuidas por serogrupos y producción de betalactamasa. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.

Producción de Betalactamasa

Serogrupos:	+	(%)	-	(%)	Total	(%)
WI (IA)	23	35,9	41	64,0	64	100
WII-III (IB)	42	27,8	109	72,1	151	100
TOTAL:	65	30,2	150	69,7	215	100

CUADRO N°3

Cepas de *Neisseria gonorrhoeae* distribuidas según producción de betalactamasa y valores de CIMs de penicilina en el primer esquema de dilución. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Oct- 1990.

1er. Esquema:

Producción de betalactamasa

Pen. $1 \mu\text{g/ml}$	+	(%)	-	(%)	Total	(%)
0,156			18	38,2	18	25,0
0,312			19	40,4	19	26,3
0,625			7	14,8	7	9,7
1,25			3	6,3	3	4,1
2,50					-	-
5,0					-	-
10,0	4	16,0			4	5,5
20,0	11	44,0			11	15,2
40,0	6	24,0			6	8,3
80,0	1	4,0			1	1,3
120,0	3	12,0			3	4,1
TOTAL	25	100	47	100	72	100

CUADRO Nº 4

Cepas de Neisseria gonorrhoeae distribuidas según producción de betalactamasa y valores de CIMs de penicilina en el segundo esquema de dilución.

Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Nov. 1989 - Mayo 1990

2º. Esquema

Pen. pg/ml	Producción de betalactamasa				Total	(%)
	+	(%)	(%)	(%)		
0,06			32	31,0	32	22,3
0,12			18	17,4	18	12,5
0,25			19	18,4	19	13,2
0,5			31	30,0	31	21,6
1,0			3	2,9	3	2,0
2,0						
4,0						
8,0	6	15,0			6	4,1
16,0	12	30,0			12	8,3
32,0	13	32,5			13	9,0
64,0	8	20,0			8	5,5
128,0	1	2,5			1	0,6
TOTAL	40	100	103	100	143	100

En 3 cepas (1.3%) una betalactamasa positiva y las otras dos negativas, se comprobó alta resistencia a la espectinomicina, observándose crecimiento bacteriano aún en las placas con las máximas concentraciones utilizadas (1024 µg/ml). En las cepas restantes, 64 Ngpp y 148 betalactamasa negativas, la sensibilidad fue muy parecida con CIMs promedios de 11.0 µg/ml (DE 7.5) y 10.2 pg/ml (DE 5.5), respectivamente (valor zeta 0.8). En general, 98.1% (211) de las cepas fue inhibida por concentraciones . 32 µg/ml (ver Cuadro Nº 6).

Independientemente de la producción o no de betalactamasa todas las cepas estudiadas mostraron susceptibilidad a la ceftriaxona (ver Cuadro Nº 7). Concentraciones del antibiótico., < 0.008 µg/ml inhibió el crecimiento del 95.3% de las cepas y todas las 215 cepas fueron inhibidas por concentraciones.<, 0.25,µg/ml. La CIM promedia en el grupo de cepas betalactamasa positiva fue 0.079 µg/ml y en el betalactamasa negativa, 0.069 pg/ml. Esta diferencia entre los dos promedios es mínima y no significativa.

CUADRO Nº 5

Cepas de Neisseria gonorrhoeae distribuida por CIMs de tetraciclina y actividad betalactamasa. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.

Tc, pg/ml	Actividad de betalactamasa				Total	(%)
	+	(%)	-	(%)		
0,5	20	30,7	50	33,3	70	32,5
1,0	7	10,7	33	22,0	40	18,6
2,0	11	16,9	29	19,3	40	18,6
4,0	6	9,2	15	10,0	21	9,7
8,0	5	7,6	8	5,3	13	6,0
16,0	13	20,0	14	9,3	27	12,5
32,0	3	4,6	1	0,6	4	1,8
TOTAL	65	100	150	100	215	100

DISCUSION

El primer paciente con uretritis por Ngpp fue diagnosticado en el CV-HUC a finales del mes de octubre de 1984³¹. El tipo de cepa fue identificado a través de un sistema de vigilancia sobre la sensibilidad a la penicilina e investigación de betalactamasa en los aislados de Neisseria gonorrhoeae provenientes de pacientes que no habían curado después del tratamiento con penicilina procaínica acuosa³⁰. En los meses siguientes continuó la ocurrencia esporádica de casos y para junio de 1986 se había acumulado una casuística de 59 pacientes³¹. En la entrevista, un alto porcentaje de los pacientes (78.4%) refería como fuente del

CUADRO N° 6
Cepas de Neisseria gonorrhoeae distribuidas según valores de CIMs de Espectinomicina y actividad de betalactamasa. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.

Sp µg/ml	Producción de betalactamasa					
	+	(%)	(%)	Total	(%)	
0,5	1	1,5	1	0,6	0,9	
1,0	1	1,5	1	0,6	0,9	
2,0	2	3,0	1	0,6	1,3	
4,0	3	4,6	18	12,0	9,7	
8,0	18	27,6	37	24,6	25,5	
16,0	31	47,6	77	51,3	50,2	
32,0	7	10,7	13	8,6	9,3	
64,0	1	1,5		1	0,4	
128,0	1	1,5	2	1,3	1,3	
TOTAL	65	100	150	100	215	

CUADRO N°7
Cepas de Neisseria gonorrhoeae distribuidas por valores de CIMs de Ceftriaxona y actividad de betalactamasa. Centro Venereológico, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Junio 1989 - Mayo 1990.

Cx µg/ml	Producción de betalactamasa					
	+	(%)	(%)	Total	(%)	
0,001	7	10,7	28	18,6	16,2	
0,002	12	18,4	36	24,0	22,3	
0,004	24	36,9	45	30,0	32,0	
0,008	18	21,6	35	23,3	24,6	
0,016	1	1,5	1	0,6	0,9	
0,032	1	1,5	2	1,3	1,3	
0,064						
0,125	1	1,5			0,4	
0,25	1	1,5	3	2,0	1,8	
TOTAL	65	100	150	100	215	

contagio a prostitutas y "amigas casuales", es decir, mujeres desconocidas con quienes después de un encuentro fortuito establecían una relación interpersonal fugaz que culminaba en el acto sexual. Esta información indicaba que las cepas resistentes habían llegado a grupos

de alto riesgo caracterizado por su alta promiscuidad sexual, en los cuales es difícil el control de la infección por lo que se convierten en reservorios con gran poder de propagación^{7,19,26}. Con estos antecedentes era previsible un incremento rápido de la incidencia, especialmente si se care-

ce de los recursos necesarios para emprender acciones dirigidas a su control. Los resultados de la presente investigación confirman la validez de aquella predicción al poner de manifiesto un alto porcentaje (30.2%) de infecciones por Ngpp en la población estudiada.

El reconocimiento de esa realidad obliga a tomar medidas para su enfrentamiento racional. El programa de control debe ser ajustado, sus prioridades deben ser reordenadas y deben planificarse acciones a nivel del paciente y sus contactos sexuales, grupos de mayor riesgo y población general con el fin de que esas infecciones sean diagnosticadas y tratadas a tiempo y se prevenga o limite su propagación. El CDC publicó recientemente un conjunto de recomendaciones para la detección, manejo y control de las infecciones causadas por el gonococo resistente a los antibióticos²⁵. El tipo y grado de actividad en cada componente del programa de control fue supeditado a la proporción de casos de gonorrea causados por Ngpp en un área determinada durante un período de 2 meses. Empíricamente establecieron 3 niveles en la proporción; < 1%, entre 1 y 3% y > 3%, para definir áreas no endémicas, endémicas e hiperendémicas, respectivamente. En áreas donde las infecciones por Ngpp hubieran alcanzado niveles endémicos o hiperendémicos, habría que tratar todos los casos de gonorrea con drogas efectivas contra ese tipo de cepa, por lo que es conveniente y necesario revisar la literatura sobre el particular.

La rosoxacina, quinolona de estructura química relacionada con el ácido nalidíxico, ha demostrado buena actividad contra la Neisseria gonorrhoeae, tanto en las pruebas de susceptibilidad in vitro³⁵ como en los ensayos clínicos que han comprobado un alto grado de eficacia a la dosis de 300 mg por vía oral. En 1982, Calubiran y col. de Las Filipinas, informan 100% de éxitos en 81 mujeres con gonorrea, 35 de las cuales (45%)

estaban infectadas por Ngpp³⁶. En 1984 comunica 96.7% de curación en infecciones por Ngpp y 90% en las causadas por cepas sensibles a la penicilina³⁷.

La combinación de 3 g de amoxicilina y 250 mg de ácido clavulánico, por vía oral, administrada en 2 dosis con un intervalo de 4 horas, curó el 96.6% de los pacientes tratados³⁸.

La Aztreonam es la primera de una clase de antibióticos betalactámicos, llamada monobactámica porque posee una estructura química monocíclica. Fue usada en un grupo de pacientes con gonorrea. La infección urogenital fue erradicada en todos los 102 pacientes tratados, pero en 3 de 14 pacientes con localización faríngea o rectal, los cultivos persistieron positivos después del tratamiento.³⁹

La eficacia de varias cefalosporinas de 2a. y 3a. generación, cefoxitina, cefuroxima axetil, cefotaxima, cefoperazona y ceftriaxona, ha sido investigada y comprobada en ensayos clínicos efectuados en distintos países.

Prére y col. en Toulouse, Francia, en 1981, estudiaron la susceptibilidad de 50 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* frente a una serie de antibióticos betalactámicos. Entre las cefalosporinas, la ceftriaxona fue la más activa con CIMs ≤ 0.008 ug/ml, luego la cefotaxima y moxolactam con CIMs 5 0.016 y 0.06 ug/ml, respectivamente, y finalmente los otros miembros de la clase cefotiam, cefoxitina, cefazolima y cefalotina, en orden decreciente⁴⁰. La cefoxitina a la dosis de 2 g i.m. más 1 g de probenecid por vía oral curó a todos los pacientes tratados, incluyendo infecciones causadas por Ngpp. Sin embargo, en estas infecciones por cepas resistentes, se observó una tasa de fracasos del 7% cuando fueron tratados con la dosis de 1 g del antibiótico⁴¹.

En otro estudio se encontró excelentes resultados con cefuroxima axetil a la dosis única de 1.5 g vía oral más 1 g de probenecid. 66 de 67 pacientes curaron, incluyendo 3 de 4 pacientes con infección por Ngpp. En un (1) paciente se comprobó eliminación de la infección a nivel genital, pero persistencia en la faringe después del tratamiento⁴². 102 pacientes (68 hombres y 34 mujeres) con infección por Ngpp fueron tratados con cefotaxima (1 g i.m.) y todos curaron, incluyendo 1 hombre y 2 mujeres con infección faríngea y 7 mujeres con infección anorectal⁴³.

La cefoperazona es una cefalosporina semisintética de 3a. generación. In vitro demuestra un amplio espectro de actividad antimicrobiana que incluye bacterias productoras de betalactamasa. El modo de las CIMs de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles a la penicilina fue < 0.004 ug/ml y en cepas resistentes penicilinas positiva, 0.03 ug/ml^{44,45}. La concentración sanguínea del antibiótico depende de la dosis administrada. La administración intramuscular de 0.5 g proporciona niveles sanguíneos máximos de 33.4 Fcg/ml a los 60 minutos, una media vida sérica de 154 minutos y a las 8 horas todavía persisten concentraciones de 4.8 ug/ml⁴⁶. Esa dosis fue usada en un pequeño grupo de pacientes con gonorrea por Ngpp, 27 de 29 (93%) curaron, y en 2 pacientes la infección persistió⁴⁷. Varios estudios comprueban la potente actividad antigonocócica de la ceftriaxona. Los resultados de análisis in vitro de la susceptibilidad de la bacteria^{40, 48, 49} y ensayos clínicos para comprobar su eficacia^{50,51} colocan la ceftriaxona en un lugar de primacía en el tratamiento de las infecciones gonocócicas. Posición que se le ha ido reconociendo en los organismos que dictan las pautas relativas al control, diagnóstico y tratamiento de la gonorrea. El CDC, en 1985, incluyó la ceftriaxona como alternativa de primera línea para el tratamiento de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* sensible o no

a la penicilina⁵². En publicaciones posteriores^{25,53}, ratifica el valor del antibiótico y lo recomienda a la dosis de 250 mg i.m. como régimen de la elección para el tratamiento de la gonorrea no complicada en áreas geográficas con proporciones endémicas o hiperendémicas de cepas de Ngpp. Nuestros resultados también corroboran la efectiva acción de la ceftriaxona contra la *Neisseria gonorrhoeae*. Se tratasen o no de cepas productoras de betalactamasa, la CIM fue ≤ 0.25 ug/ml.

El dichorhidrato de espectinomina, antibiótico aminociclitol del laboratorio Upjohn (trobicín(A)), fue introducido en el tratamiento de la gonorrea en 1970. Aunque en los primeros ensayos clínicos dio resultados satisfactorios^{54,55}, la frecuencia de su uso hasta el año 1976 fue secundaria a la de otros antibióticos más económicos que proporcionaban tasas de curación iguales o superiores^{55,57}. Su empleo se generalizó a raíz de la aparición y rápida diseminación de las cepas de Ngpp⁵⁸. En el presente se sigue recomendando como alternativa de la ceftriaxona⁵³, pero la identificación de cepas resistentes en USA^{59,60} Inglaterra⁶¹ República de Korea⁶², y en el 1.3% de nuestra casuística, obliga a ser cuidadoso en su administración.

En las últimas pautas de tratamiento elaboradas por el CDC⁵³, se tomaron en cuenta dos factores fundamentales: la alta frecuencia de infección simultánea por *Chlamydia trachomatis* y las tendencias actuales en la resistencia antimicrobiana de la *Neisseria gonorrhoeae*, en la cual se ha comprobado la propagación activa de 3 formas de resistencia. En primer lugar y por amplio margen el más importante, se ubican las cepas Ngpp que en 1986 alcanzaron una proporción aproximada al 2% para todo el país y niveles epidémicos en el Condado de Dade del Estado de Florida^{23,24,26}; luego, la resistencia cromosómica a múltiples antibióticos incluyendo penicilina, tetraciclina, algunas cefalosporinas y

aminoglicósidos^{13, 63}; y finalmente, resistencia de alto grado a la tetraciclina, mediada por plásmido^{64,65}.

Por las anteriores consideraciones, recomiendan tratamiento primario con drogas efectivas contra cepas de Ngpp y al mismo tiempo indicación de tratamiento para infección clamidial. Para la gonorrea, la droga de primera elección sería la ceftriaxona; y la alternativa principal, la espectinomicina. Otras opciones con las cuales la experiencia clínica es más limitada están constituidas por la ciprofloxacina, norfloxacina, cefuroxima axetil, cefotaxima y ceftizoxima. Para la infección clamidial, doxiciclina⁵³. La sensibilidad marcada o moderada a la penicilina demostrada en el presente estudio en todas las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* betalactamasa negativa con CIMs $\leq 1,25$ $\mu\text{g/ml}$ y ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ en uno y otro esquema de dilución y CIM promedio de 0.25 $\mu\text{g/ml}$ (DE=0.22) y 0.19 $\mu\text{g/ml}$ (DE= 0.17), respectivamente, idéntica a la observada en nuestro servicio con el primer patrón de dilución años antes de la aparición de cepas de Ngpp³⁰⁻³¹, justificaría continuar con el uso de la penicilina o sus derivados en las infecciones causadas por cepas betalactamasa negativa, si pruebas confiables de bajo costo y procesamiento sencillo y rápido dentro del tiempo gastado en la primera consulta del paciente, permitieran identificar los tipos de cepas causales y de acuerdo con ello indicar el tratamiento adecuado a cada caso. Las pruebas para detectar actividad betalactamasa recomendadas por el CDC^{25,27}, se hacen con cultivos puros de la bacteria, sin embargo, en los últimos años se han desarrollado ensayos que detectan actividad enzimática directamente en la secreción uretral^{20,66}, las cuales merecen ser evaluadas en nuestro medio.

En varias regiones de USA y también en otros países han sido reconocidas distintas formas de resistencia de la *Neisseria gonorrhoeae* frente a la tetraciclina. Resis-

tencia marcada (CIM ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$) probablemente inducida por plásmidos en cepas por lo demás sensibles a la penicilina y a la espectinomicina^{64, 65}; resistencia cromosómica relativa a múltiples antibióticos incluyendo tetraciclina y penicilina^{13,63}; resistencia cromosómica a varios antibióticos con la variante de ser particularmente acentuadas a la penicilina⁶⁷, y resistencia moderada en cepas betalactamasa negativa resistentes a la espectinomicina^{60,62}. En nuestro estudio llama la atención la elevada frecuencia de resistencia a la tetraciclina encontrada. El fenómeno fue observado a un mayor grado y frecuencia en las cepas de Ngpp, pero fue también apreciable en las betalactamasa negativa, las cuales por lo general se mostraron sencibles a la penicilina; es también interesante y digno de comentar el patrón de sensibilidad antimicrobiano observado en 3 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* que presentaron junto con resistencia a las máximas concentraciones de espectinomicina utilizadas, valores muy altos en las CIMs de tetraciclina (16 $\mu\text{g/ml}$). Una de las cepas betalactamasa positiva (CIM de penicilina = 64 $\mu\text{g/ml}$) y las otras dos, betalactamasa negativa, con susceptibilidad moderada a la penicilina expresada por una CIM de 0.5 $\mu\text{g/ml}$. En la literatura revisada no encontramos referencias de cepas con ese perfil de resistencia. Tal grado de resistencia a la tetraciclina probablemente sea inducida por plásmido, y por otra parte varias evidencias sugieren que resistencia a la espectinomicina de la magnitud descrita, resultaría de mutaciones de un solo paso en el cromosoma de la bacteria con efecto sobre la subunidad ribosomal 30S^{54,61-62}.

En los últimos años los estudios epidemiológicos de las infecciones gonocócicas suelen incluir en su metodología sistemas de clasificación serológica de los cultivos de *Neisseria gonorrhoeae*. Estos sistemas han adoptado técnicas de coaglutinación para la identificación y análisis del

gonococo según la molécula de proteína I de su membrana externa, y han llegado a un grado de refinamiento tal que permiten la identificación de serogrupos y de serovariantes dentro de cada serogrupo^{10,15}. La aplicación de la prueba Phadebact(R Monoclonal Test (Pharmacia, AB, Sweden) que usa como reactivos anticuerpos monoclonales murinos específicos contra las proteínas IA o IB¹², nos permitió reconocer en la población estudiada un predominio significativo de las cepas pertenecientes al serogrupo WII-III(1B), lo cual puede servir como patrón de referencia a futuros estudios.

CONCLUSIONES

- 1.- Fue identificada una alta proporción (30.2%) de infecciones gonocócicas causadas por cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas en un grupo de pacientes que pudiera ser representativo de toda la población enferma de gonorrea que busca atención en los servicios antivenéreos de la ciudad capital.
- 2.- En el conjunto de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* procesadas se puso de manifiesto un patrón de susceptibilidad antimicrobiano que podemos describir en el siguiente orden decreciente:
 - a) Sensibilidad a la ceftriaxona en el 100% de las cepas.
 - b) Sensibilidad a la espectinomicina en el 98.7% de las cepas.
 - c) Sensibilidad a la penicilina en las cepas betalactamasa negativa, y resistencia elevada en la Ngpp.
 - d) Alto porcentaje de resistencia a la tetraciclina principalmente en las cepas de Ngpp, pero también importante en las betalactamasa negativa.
- 3.- Se debe destacar el hallazgo de un pequeño número de cepas

resistentes (1.3%) a la espectinomicina.

- 4.- Se encontró un predominio significativo de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* pertenecientes al serogrupo WII-III (IB).

RECOMENDACIONES

- 1.- Divulgar los resultados obtenidos en el presente estudio y hacerlos llegar a la comunidad médica, principalmente a los especialistas y médicos generales que se ocupan de la atención de pacientes con enfermedades de transmisión sexual.
- 2.- Asignar a la organización responsable del control de las ETS, los recursos necesarios para enfrentar adecuada y eficientemente todos los aspectos de la problemática planteada por las infecciones causadas por la Ngpp. Para que intensifique y optimice la investigación de contactos y las actividades de información y educación a nivel del paciente y sus contactos, grupos de riesgo y población general. Para que establezca las pautas de tratamiento apropiado y suministre los medicamentos efectivos. Para que pongan en práctica un sistema de registro y notificación de casos, confiable, rápido y de amplia cobertura.
- 3.- La vigilancia sobre la resistencia antimicrobiana de la *Neisseria gonorrhoeae* debe ser parte fundamental e integral del programa de control incluso con asignación presupuestaria específica; hasta ahora ha funcionado gracias a los esfuerzos concertados de personas interesadas y al apoyo logístico del Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene, empleando procedimientos clásicos en el aislamiento e identificación, la investigación de actividad enzimática, y en las pruebas de susceptibilidad de la *Neisseria gonorrhoeae*, los cuales son indispensables y deben continuarse, pero es necesario

incorporar nuevos métodos para ponerse al día con avances logrados en el campo y hacer posible el análisis más completo de la biología y genética de la bacteria mediante la determinación de plásmidos, auxotipos y su clasificación serológica en serogrupos y serovariedades.

- 4.- Evaluar en nuestro medio los ensayos descritos para detección de actividad enzimática directamente en el exudado uretral.
- 5.- Promover la realización de estudios sobre susceptibilidad antimicrobiana e investigación de cepas de Ngpp en otras regiones del país.

AGRADECIMIENTO

Al Departamento Médico de los Laboratorios Upjohn y Productos Roche, por el suministro de los antibióticos: espectinomicina y ceftriaxona que fueron usados en las pruebas de susceptibilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Phillip I. Betalactamase-Producing, Penicillin-Resistant *Gonococcus*. *Lancet* ii: 656-7, 1976.
- 2.- Ashord WA, Golash FIG and Hemming VG. Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii: 657-8, 1976.
- 3.- Siegel MS, Thorsberry C, Biddel JW, et al. Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. Results of surveillance on the United States. *J Infect Dis* 137: 170-5, 1978.
- 4.- Perine PL, Morton RS, Piot P, et al. Epidemiology and treatment of Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 6: 1528, 1979.
- 5.- Sperling PF. Treatment of Gonorrhea: what effect will antibiotic resistance have in the future *Sex Transm Dis* 6: 120-5, 1979.
- 6.- Jaffe HW, Biddel JW, Johnson SR, et al. Infections due to Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* in the United States 1976-1980. *J Infect Dis* 2: 191-7, 1981.
- 7.- Ansink-Schipper MC, Klinger BV, Huikerhoven MH, et al. Epidemic

logy of PPNG infections in the Netherlands. Analysis by auxanographic typing and Plasmid Identification. *Br J Vener Dis* 60: 141-6, 1984.

- 8.- Eichmann AR and Piffaretti JC. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in Zurich, Switzerland. *Br J Vener Dis* 60:147-50, 1984.
- 9.- Osato K, Tsugami H, Horada K, et al. Incidence of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan 1981-83 and treatment using a new antibiotic combination, BDL 2500 (amoxycillin and clavulanic acid). *Genitourin Med* 62: 158-62, 1986.
- 10.- Dillon JR, Panzé M and Jeung KH. Molecular and Epidemiological Analysis of Penicillinase Producing Strains of *Neisseria gonorrhoeae* Isolated in Canada 1976-84. Evolution of new Auxotypes and B lactamase Encoding Plasmids. *Genitourin Med* 62: 151-7, 1986.
- 11.- Danielsson D and Kronvall G. Slide Agglutination Method for the serological identification of *Neisseria gonorrhoeae* with antigonococcal antibodies adsorbed to protein A containing *Staphylococci* Appl Microbiol 27: 368-74, 1974.
- 12.- Phadebact Monoclonal Go. Test 50. Directions for Use. Pharmacia Ab, Uppsala, Sweden, 1985.
- 13.- Hook EW and Holmer KK. Gonococcal infections. *Ann Intern Med* 102: 229-243, 1985.
- 14.- Kohl PK, Knapp JS, Hofmann H, et al. Epidemiological analysis of *Neisseria gonorrhoeae* in the Federal Republic of Germany by Auxotyping and Serological classification using Monoclonal Antibodies. *Genitourin Med* 62: 145-50, 1986.
- 15.- García Moreno J, Dillon JR, Arroyave R, et al. Identification of Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae* in Chile during clinical and microbiological study of gonococcal susceptibility to antimicrobial agents. *Genitourin Med* 63: 6-12, 1987.
- 16.- Brown S, Biddel J, Warnissorn T, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok: is single drug treatment passé? *Lancet* ii: 366-8, 1982.
- 17.- Sng EH, Lim AL, Yeo KL. Susceptibility to antimicrobial of *Neisseria gonorrhoeae* in Singapore: implication on the need for more effective treatment regimens and control strategies.

- tegies. *Br J Vener Dis* 60: 373-9, 1984.
- 18.- Josodiwondo S. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Jakarta, Indonesia *Br J Vener Dis* 58: 408, 1982.
 - 19.- Osoba AO, Johnston NA, Ogunbanjo BO, et al. Plasmid profile of *Neisseria gonorrhoeae* in Nigeria and efficacy of spectinomycin in the treating gonorrhoea. *Genitourin Med* 63: 1-5, 1987.
 - 20.- Herve VMA, Georges AJ, Massenga M, et al. Evaluation of a method for rapid detection of Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* in urethral exudates. *J Clin Microbiol* 27: 227-8, 1989.
 - 21.- Canada Diseases Weekly Report. *Neisseria gonorrhoeae* surveillance of Penicillinase-Producing strains. 16: 3, 1990.
 - 22.- Communicable Diseases. Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* in Britain, 1982. *Br Med J* 286: 1628-29, 1983.
 - 23.- CDC Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* United States, 1986, *MMWR*. 36: 107-8, 1987.
 - 24.- CDC. Outbreak of a Distinct Strain of Penicillinase Producing *Neisseria gonorrhoeae*-King County, Washington, *MMWR* 36: 757-59, 1987.
 - 25.- CDC. Antibiotic-Resistant Strains of *Neisseria gonorrhoeae*. Policy Guidelines for detection, management, and control. *MMWR* 36(5S): 1S-18S, 1987.
 - 26.- CDC. Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. United States, Florida. *MMWR*. 35: 12-14, 1986.
 - 27.- CDC. Rapid laboratory test for Beta-lactamase production by Bacteria. June 1977.
 - 28.- CDC. Procedures for use by the laboratory in the isolation and identification of *Neisseria gonorrhoeae*, 1975.
 - 29.- CDC. Dilution methods for antimicrobial susceptibility test, 1975.
 - 30.- Arévalo C, Sardi J, Gallo J y col. Ensayo comparativo de dos esquemas terapéuticos en gonorrea. Estudio de la susceptibilidad antibiótica e investigación de betalactamasa en cepas de *Neisseria gonorrhoeae*. *Dermat Venez* XX-1-11, 1982.
 - 31.- Arévalo C, Estacio G, Sardi J y col. Infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (Ngpp). Casuística observada en el Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas (CV-HUC). *Revistas de la Facultad de Medicina, UCV* 9: 147-52, 1986.
 - 32.- Pla MP, Liscano L y Lara M. *Neisseria gonorrhoeae* productora de betalactamasa entre pacientes atendidos por un Hospital privado del área metropolitana de Caracas, *Boletín Venezolano de Infectología*, 1:5-7, 1988.
 - 33.- Jones RN, Gavan TL, Thornberry C, et al. Standardization of disk diffusion and agar dilution susceptibility test for *Neisseria gonorrhoeae* interpretative criteria and Quality Control Guidelines for ceftriazone, penicillin, spectinomycin and tetracycline. *J Clin Microbiol* 27: 2578, 1980.
 - 34.- CDC. Disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *MMWR*. 39: 167-9, 1990.
 - 35.- Dickgiesser N and Kuntz P. The activity of rosoxacin, fosfomicin, cefotiam, and spectinomycin on B lactamase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 60: 1546, 1984.
 - 36.- Calubiran OV, Crisologo-Vizconde LB, Tupasi TE, et al. Treatment of uncomplicated gonorrhoeae in women. Comparison of rosoxacin and spectinomycin *Br J Vener Dis* 58: 231-5, 1982.
 - 37.- Lim KB, Rajan VS, Giam YC, et al. Treatment of uncomplicated gonorrhoeae with rosoxacin (acrosoxancin). *Br J Vener Dis* 60: 157-60, 1984.
 - 38.- Lim KB, Rajan VS, Giam YC, et al. Two dose augmentin treatment of acute gonorrhoea in men. *Br J Vener Dis* 60: 161-3, 1984.
 - 39.- Tait IB, Winning J And Sleight JD. Single dose Aztreonam in treating gonorrhoea. *Genitourin Med* 63: 13-15, 1987.
 - 40.- Prére MF, Lefèvre JC and Lareng MB. Study of the in vitro activity of new cephalosporin on strains of *Neisseria gonorrhoeae* of the Toulouse Region. *Chemotherapy (Suppl)*: 15-18, 1981.
 - 41.- Lim KB, Thirumorthy T, Lee CT, et al. Single dose cefoxitin in treating uncomplicated gonorrhoea caused by Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG) and No-PPNG strains. *Genitourin Med* 62: 224-7, 1986.
 - 42.- Wanas TN and Williams P. Oral cefuroxime axetil compared with oral ampicillin in treating acute uncomplicated gonorrhoea. *Genitourin Med* 62: 221-3, 1986.
 - 43.- De Koning GAJ, Tio D, Van den Hack JAR, et al. Single 1 g dose of cefotaxime in the treatment of infections due to penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis* 59: 100-2, 1983.
 - 44.- Thornberry C, Baker CN, Barry AL, et al. Cefoperazone evaluation of the in vitro activity and an analysis of the Disk Diffusion Test. *Clin Ther* 3: 39-45, 1980.
 - 45.- Chabbert YA and Collatz E. Comparative activity of cefoperazone against selected cephalosporinase producing enteric bacteria. *Clin Ther* 3: 98-102, 1980.
 - 46.- Shimuzu K. Cefoperazone: absorption, excretion, distribution and metabolism. *Clin Ther* 3: 60-79, 1980.
 - 47.- Kim JH, Kim YT and Hwang DH. Cefoperazone for urethritis due to penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Ther* 6: 2446-50, 1984.
 - 48.- Khan MY, Siddiqui Y and Gruninger RP. Comparative in vitro activity of selected new B-lactam antimicrobials against *Neisseria gonorrhoeae* *Bs J Vener Dis* 58: 228-30, 1982.
 - 49.- Kerbs SB, Stone JR, Berg SW, et al. In vitro antimicrobial activity of eight new B-Lactam antibiotics against Penicillin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agent Chemother* 23: 541.44, 1983.
 - 50.- Handsfield HH and Murphy VL. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Lancet* ii: 67-70, 1983.
 - 51.- Collier AC, Judson FN, Murphy VL, et al. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in women. *J Am Med* 77: 46: 68-71, 1984.
 - 52.- CDC. 1985 STD Treatment Guidelines. *MMWR* 4 (Suppl) 15-355, 1985.

- 53.- CDC. 1989 STD Treatment Guidelines. MMWR 38 (Nº 5-8) 1-43, 1989.
- 54.- Reyn A, Schmidt H, Trier M, et al. Spectinomycin Hydrochloride (Trobicin) in the treatment of gonorrhoea. Observations of resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. Brit J Vener Dis 49:54-9, 1973.
- 55.- Stratigor JD, Marsellou-Kinti O, Kassimatis V, et al. Treatment of gonorrhoea with spectinomycin hydrochloride. Brit J Vener Dis 49: 60-1, 1973.
- 56.- CDC. Recommended treatment schedules for gonorrhoea. March 1972. MMWR. 21: 82, 1972.
- 57.- CDC. Gonorrhoea. Recommended treatment schedules. MMWR 23: 341, 1974.
- 58.- CDC. Gonorrhoea. Recommended treatment schedules, 1979. Sex Transm Dis 6: 89-92, 1979.
- 59.- Ashford W, Potts DW, Adams HJU, et al. Spectinomycin resistant Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. Lancet 2: 1035-1037, 1981
- 60.- Zenilman JM, Nims LJ, Menegus MA, et al. Spectinomycin-Resistant gonococcal infections in the United States, 1985-86. J Infect Dis 156: 1002-4, 1987.
- 61.- Ison CA, Littleton K, Shannon KP, et al. Spectinomycin resistant gonococci. Br Med J 287: 1827-29, 1983.
- 62.- Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of Spectinomycin Resistant and of Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae*. N Engl J Med 317: 272-8, 1987.
- 63.- Britigan B, Cohen MS, Sparling PF. Gonococcal infection: a model of molecular pathogenesis N Engl J Med 312: 1683-94, 1985.
- 64.- CDC. Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*-Georgia, Pennsylvania, New Hampshire. MMWR, Sept. 20 563-570, 1985.
- 65.- Brewer F, Matuszak DL, Libonati JP, et al. Tetracycline-resistant *Neisseria* (to the Editor). N Engl J Med 315: 1548-9, 1986.
- 66.- Taylor DN, Chen KCS, Panikabutra K, et al. Rapid identification of Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* by detection of Betalactamase in urethral exudates. Lancet ii: 625-6, 1985. '
- 67.- CDC. Penicillin-resistant gonorrhoeae, North Carolina, MMWR: 32: 273-5, 1983.

A PROPOSITO DEL LIBRO "MARTIN VEGAS SANCHEZ: UNA VOCACION DE SERVICIO"

Agradezco a la Sra. Marisela Vegas de White la amabilidad de enviarme el libro que sobre el Dr. Martín Vegas fue editado por Luisa Elena Vegas y María Isabel Vegas de Sosa.

Al expresarle ese agradecimiento no puedo menos de hacerle llegar a las editoras por una parte un error para mí importante y por otra parte lo que considero una omisión que me afecta mucho.

El error aparece en la página 75 y dice:

"Pero es Martín Vegas el artífice que desde 1924 a su regreso de París modela y configura la Dermatología Venezolana, es él que con Pablo Guerra estructura definitivamente la personalidad de la especialidad en el país. Son estas dos figuras los pilares donde se apoya toda la actual armazón dermatológica. Los dos nacidos en Caracas, los dos de formación francesa, los dos de gran contenido humanista (y no humorístico). Los dos de excelente preparación clínica; ajenos ambos a las grandes disertaciones, pero genialmente eficientes en la asistencia y en la docencia frente al paciente. Los dos de una gran calidad humana. Ambos con inquietud social y preocupación por los problemas

del mundo. Cada uno con su particular ideología, cada uno con una personalidad que le es característica. El primero crea las organizaciones sanitarias para la lepra y para las enfermedades venéreas, hoy transformadas en importantes divisiones del Ministerio de Sanidad."

Aquí viene el error.

Estas palabras sí fueron pronunciadas con ocasión del Primer Congreso Venezolano de Dermatología en diciembre de 1967 pero no por el Dr. J. J. Maiz Lyon quien era Presidente del Colegio de Médicos del Distrito Federal, sino por el suscrito quien presidía el Congreso en su condición de Presidente de la Sociedad Venezolana de Dermatología para esa fecha.

La omisión que me atañe está en que en el libro aparecen textos de homenajes al Dr. Vegas con ocasión de los aniversarios de 70 y de 90 años y no el de 80 años que me tocó ofrecer en la Federación Médica Venezolana.

Dr. Juan Di Prisco