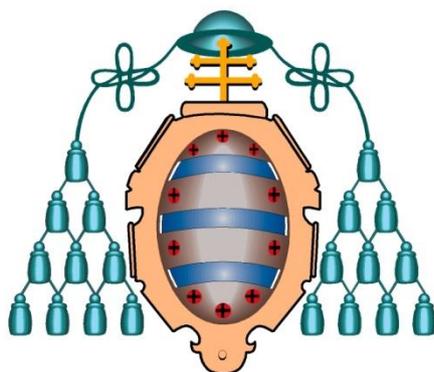

Universidad de Oviedo

Programa de Biología Funcional y Molecular

Tesis Doctoral



**EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR
NEISSERIA GONORRHOEAE EN ASTURIAS.
CARACTERIZACION DE LAS CEPAS
CIRCULANTES Y ESTUDIO DE RESISTENCIAS**

Aurora Torreblanca Gil

2015



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Epidemiología de la Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en Asturias. Caracterización de las cepas circulantes y estudio de resistencias.	Inglés: Epidemiology of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection in Asturias. Characterization of circulating strains and resistance study.
2.- Autor	
Nombre: Aurora Torreblanca Gil	DNI/Pasaporte/
Programa de Doctorado: Biología Funcional y Molecular	
Órgano responsable: Departamento de Biología Funcional	

RESUMEN (en español)

La infección gonocócica es una enfermedad de transmisión sexual producida por *Neisseria gonorrhoeae*. Desde 2001, se ha observado un aumento de estas infecciones. Desde el comienzo de la era antibiótica el gonococo ha ido desarrollando mecanismos de resistencia a los antibióticos empleados en su tratamiento. La emergencia de cepas extremadamente resistentes ha alertado de la posibilidad de que la infección gonocócica llegue a ser una enfermedad intratable

OBJETIVO: El objetivo de esta tesis es conocer la frecuencia y tendencia poblacional de la infección gonocócica en Asturias y sus características epidemiológicas más relevantes, especialmente los factores o prácticas de riesgo asociados. Conocer la distribución, caracterización, resistencia y evolución de las cepas circulantes en Asturias en un periodo de 25 años y estudiar el nivel de concordancia entre los resultados obtenidos en los distintos niveles de diagnóstico. Otro objetivo, es dotar al Centro Asturiano de Referencia de Neisserias (CRAN) de las herramientas informáticas que permitan una óptima explotación de los datos y su uso en las estrategias de prevención.

METODOLOGÍA: En el CRAN se estudiaron las cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas de 1986 a 2010 por la red de laboratorios centinelas del Principado de Asturias. Se procedió a la identificación, tipificación y estudio de sensibilidad de dichos aislamientos. Para una parte de estos estudios se contó con el apoyo del Centro Nacional de Referencia ISCIII. A su vez, se analizaron las características clínicas y epidemiológicas de los casos, partiendo de los datos de la encuesta de vigilancia epidemiológica. Para la gestión de los datos se creó una aplicación informática a partir de Access (Microsoft).

RESULTADOS: La aplicación informática creada permitió la integración de los datos procedentes de los laboratorios periféricos, los datos epidemiológicos, los resultados obtenidos en el CRAN y los datos procedentes a su vez del ISCIII. Se utilizó en la gestión del CRAN, facilitando las tareas administrativas de emisión de informes, y en la explotación de la información. Se estudiaron 846 aislamientos de *N. gonorrhoeae* y las características de sus infecciones. La incidencia fue en aumento, con 5,8 casos/cien mil habitantes en 2010. El 1,1% de las infecciones fueron importadas. Se encontró mayor frecuencia en varones, con aumento de los casos en HSH. El mayor número de casos se produjo en hombres de 26-30 años y en mujeres de 21-25 años. La localización más frecuente fue genital. Se encontró un 25% de coinfecciones y un 49% de ITS previas. Las infecciones asintomáticas fueron más frecuentes en mujeres. La infección genital



complicada en mujeres fue del 18,4%. Se encontró un 1,2% de infección diseminada. Entre los hábitos sexuales estudiados destaca una mayor frecuencia de pacientes con más de cinco parejas sexuales entre mujeres y HSH, el alto porcentaje de mujeres que ejercía la prostitución (90%) y el bajo porcentaje de pacientes que usaba preservativo (13%). Durante el estudio se observó un incremento notable en el porcentaje de cepas resistentes a Penicilina (especialmente con resistencia cromosómica), Tetraciclinas y Quinolonas. En 2010 el 45% de los aislados fueron resistentes a Penicilina (36,8% resistencia cromosómica), el 65% a Tetraciclinas y el 65% a Quinolonas. El 17,5% tenía CMI>0,5 µg/ml a Azitromicina. No se encontró ninguna cepa resistente a Espectinomicina ni a Cefalosporinas. No se detectaron cepas multirresistentes, ni extremadamente resistentes. Se encontró gran diversidad en las cepas que circulaban simultáneamente durante el periodo de estudio. En 2010, se detectaron 4 casos del clon ST-1407, sensibles a Cefalosporinas.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio permitieron reconocer los grupos y conductas de mayor riesgo, a los que dirigir los programas de control, y conocer la sensibilidad de las cepas para poder detectar las resistencias emergentes y establecer las pautas de tratamiento más adecuadas.

RESUMEN (en Inglés)

Gonococcal infection is a sexually transmitted disease caused by *Neisseria gonorrhoeae*. Since 2001, increasing infection rates have been observed. Since the beginning of the antibiotic era, gonococci have developed resistance mechanisms to antibiotics used in their treatment. The emergence of extremely resistant strains suggests the possibility that gonococcal infection may become an untreatable disease.

AIM: This thesis seeks to determine the frequency and population trend of gonorrhoea in Asturias and its major epidemiological characteristics, especially to know risky practices and other factors associated with particular populations, and provide insight into the distribution, characterization, resistance and evolution of the circulating strains in Asturias over a period of 25 years, and to study the agreement among the results obtained in the different diagnosis levels. A further objective is the provision of software for the Asturian *Neisseria* Reference Centre (CRAN) to achieve optimum exploitation of the data and its use in prevention strategies.

METHODOLOGY: At CRAN, the strains of *N. gonorrhoeae* isolated by the network of sentinel laboratories of Asturias between 1986 and 2010 were studied. These isolated strains were identified and typified, and their antibiotic sensitivities were studied. Some of these studies were provided with the support of the National Reference Centre ISCIII. The clinical and epidemiological characteristics of cases, extracted from data collected in the epidemiological surveillance questionnaire, were analysed. A software application based on Microsoft Access was developed to manage the data.

RESULTS: The designed computer application allowed the integration of data from peripheral laboratories, epidemiological data, the results obtained at CRAN and, at the same time, data from ISCIII. This software was used by CRAN, to facilitate the administrative tasks, including sending of reports, and information processing. We studied 846 isolates of *N. gonorrhoeae* and the characteristics of their infections. Incidence was rising, up to 5.8 cases per 100,000 population in 2010. Imported infections were 1,1%. The highest rate was found in men, with increased cases in MSM.



The largest number of cases occurred in males aged 26-30, and females aged 21-25. The most frequent location was genital. We found 25% of co-infections and 49% of previous STIs. Asymptomatic infections were more frequent in women. Complicated genital infection occurred in 18.4 % of female cases. 1.2 % of cases had disseminated infection. In relation to the studied sexual conducts, we emphasize the biggest frequency in patients with more than five sexual partners in women and MSM, the high percentage of sex worker women (90%) and low percentage of patients who used condoms (13%). A remarkable increase in the percentage of strains resistant to penicillin (especially chromosomal resistance), tetracyclines and quinolones was observed during this study. In 2010, 45% of the isolates were penicillin resistant (chromosomal resistance 36.8%), 65% were tetracycline resistant and 65% quinolone resistant. 17.5% of isolates had MIC of azithromycin $>0,5 \mu\text{g/ml}$. We did not find any strain resistant to spectinomycin and cephalosporins. Multidrug-resistant or extremely resistant strains were not detected. There was great diversity in the strains that circulated simultaneously during the study. In 2010, four isolates belonging to ST-1407 that were susceptible to cephalosporins were detected.

CONCLUSIONS: The results of this study allowed us to recognize the increased risk groups and practices, identifying the targets for the control programs, and to know the sensitivity of the strains, enabling the identification of emerging resistant strains and the establishment of more appropriate treatment guidelines.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera en estas líneas expresar mi más profunda y sincera gratitud a todas aquellas personas que con su ayuda han contribuido directa o indirectamente a la realización de esta tesis.

Mi particular agradecimiento a mis dos directores de tesis, por su orientación, seguimiento y continua supervisión, pero sobre todo por la motivación y apoyo en estos años. Al Dr. Fernando Vázquez Valdés, por su confianza al darme la oportunidad de iniciar esta investigación, por compartir conmigo su trabajo en el Centro de Referencia Asturiano de Neisserias y su gran experiencia en el campo de las infecciones de transmisión sexual. Al Dr. Luis Otero Guerra, por su dedicada supervisión y sugerencias, de las que tanto provecho he sacado para la mejora de este trabajo.

Quiero mencionar especialmente a Francisco Carreño Alonso, por su ayuda con la documentación de este trabajo, por sus ideas para la mejora del programa informático, por su capacidad organizativa, su disposición incondicional, y sobre todo, por haberme regalado su amistad.

Quiero agradecer a todos los microbiólogos de Asturias su colaboración por el envío de las cepas, sin las cuales este estudio no se habría podido realizar.

A los Dres. Ana Fernández Verdugo y Mario Margolles Martíns, por facilitarme datos sobre la población asturiana.

A la Dra. Amelia González López por su desinteresada colaboración.

A César Fernández Rodríguez, por su ayuda y asesoramiento en la realización de la aplicación informática.

Al Dr. Julio A. Vázquez Moreno, por habernos facilitado las cepas de control de calidad y por su colaboración, junto con el equipo del Centro de Referencia de Neisserias del ISCIII, en el que se ha realizado parte del trabajo incluido en esta tesis.

A los Dres. Maria Luisa Junquera Llana y José Antonio Varela Uría, pilares de las unidades de ITS de Oviedo y Gijón, que han aportado gran parte de los pacientes incluidos en este estudio.

Al equipo de la biblioteca del Hospital de Cabueñes, y por extensión a todos los bibliotecarios del C17, que me han ayudado con el soporte bibliográfico de esta tesis.

A mis compañeras, pero sobre todo grandes amigas, Ana, Tere, Begoña, Loly y Suny, por su cariño, su estímulo, por estar ahí siempre que lo he necesitado y especialmente por los buenos momentos que hemos pasado juntas.

A todos mis compañeros por su apoyo y paciencia en estos años.

Finalmente, a mi familia y amigos que han contribuido con su entusiasmo y cariño. Por las horas que les he robado y los sacrificios que han hecho por mí.

A todo ellos, muchas gracias

RESUMEN

La infección gonocócica es una enfermedad de transmisión sexual producida por *Neisseria gonorrhoeae*. Desde 2001, se ha observado un aumento de estas infecciones. Desde el comienzo de la era antibiótica el gonococo ha ido desarrollando mecanismos de resistencia a los antibióticos empleados en su tratamiento. La emergencia de cepas extremadamente resistentes ha alertado de la posibilidad de que la infección gonocócica llegue a ser una enfermedad intratable

OBJETIVO: El objetivo de esta tesis es conocer la frecuencia y tendencia poblacional de la infección gonocócica en Asturias y sus características epidemiológicas más relevantes, especialmente los factores o prácticas de riesgo asociados. Conocer la distribución, caracterización, resistencia y evolución de las cepas circulantes en Asturias en un periodo de 25 años y estudiar el nivel de concordancia entre los resultados obtenidos en los distintos niveles de diagnóstico. Otro objetivo, es dotar al Centro Asturiano de Referencia de Neisserias (CRAN) de las herramientas informáticas que permitan una óptima explotación de los datos y su uso en las estrategias de prevención.

METODOLOGÍA: En el CRAN se estudiaron las cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas de 1986 a 2010 por la red de laboratorios centinelas del Principado de Asturias. Se procedió a la identificación, tipificación y estudio de sensibilidad de dichos aislamientos. Para una parte de estos estudios se contó con el apoyo del Centro Nacional de Referencia ISCIII. A su vez, se analizaron las características clínicas y epidemiológicas de los casos, partiendo de los datos de la encuesta de vigilancia epidemiológica. Para la gestión de los datos se creó una aplicación informática a partir de Access (Microsoft).

RESULTADOS: La aplicación informática creada permitió la integración de los datos procedentes de los laboratorios periféricos, los datos epidemiológicos, los resultados obtenidos en el CRAN y los datos procedentes a su vez del ISCIII. Se utilizó en la gestión del CRAN, facilitando las tareas administrativas de emisión de informes, y en la explotación de la información. Se estudiaron 846 aislamientos de *N. gonorrhoeae* y las características de sus infecciones. La incidencia fue en aumento, con 5,8 casos/cien mil habitantes en 2010. El 1,1% de las infecciones fueron importadas. Se encontró mayor frecuencia en varones, con aumento de los casos en HSH. El mayor número de casos se produjo en hombres de 26-30 años y en mujeres de 21-25 años. La localización más frecuente fue genital. Se encontró un 25% de coinfecciones y un 49% de ITS previas. Las infecciones asintomáticas fueron más frecuentes en mujeres. La infección genital complicada en mujeres fue del 18,4%. Se encontró un 1,2% de infección diseminada. Entre los hábitos sexuales estudiados destaca una mayor frecuencia de pacientes con más de cinco parejas sexuales entre mujeres y HSH, el alto porcentaje de mujeres que ejercía la prostitución (90%) y el bajo porcentaje de pacientes que usaba preservativo (13%). Durante el estudio se observó un incremento notable en el porcentaje de cepas resistentes a Penicilina (especialmente con resistencia cromosómica), Tetraciclinas y Quinolonas. En 2010 el 45% de los aislados fueron resistentes a Penicilina (36,8% resistencia cromosómica), el 65% a Tetraciclinas y el 65% a Quinolonas. El 17,5% tenía CMI>0,5 µg/ml a Azitromicina. No se encontró ninguna cepa resistente a Espectinomicina ni a Cefalosporinas. No se detectaron cepas multirresistentes, ni extremadamente

resistentes. Se encontró gran diversidad en las cepas que circulaban simultáneamente durante el periodo de estudio. En 2010, se detectaron 4 casos del clon ST-1407, sensibles a Cefalosporinas.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio permitieron reconocer los grupos y conductas de mayor riesgo, a los que dirigir los programas de control, y conocer la sensibilidad de las cepas para poder detectar las resistencias emergentes y establecer las pautas de tratamiento más adecuadas.

ABSTRACT

Gonococcal infection is a sexually transmitted disease caused by *Neisseria gonorrhoeae*. Since 2001, increasing infection rates have been observed. Since the beginning of the antibiotic era, gonococci have developed resistance mechanisms to antibiotics used in their treatment. The emergence of extremely resistant strains suggests the possibility that gonococcal infection may become an untreatable disease.

AIM: This thesis seeks to determine the frequency and population trend of gonorrhoea in Asturias and its major epidemiological characteristics, especially to know risky practices and other factors associated with particular populations, and provide insight into the distribution, characterization, resistance and evolution of the circulating strains in Asturias over a period of 25 years, and to study the agreement among the results obtained in the different diagnosis levels. A further objective is the provision of software for the Asturian *Neisseria* Reference Centre (CRAN) to achieve optimum exploitation of the data and its use in prevention strategies.

METHODOLOGY: At CRAN, the strains of *N. gonorrhoeae* isolated by the network of sentinel laboratories of Asturias between 1986 and 2010 were studied. These isolated strains were identified and typed, and their antibiotic sensitivities were studied. Some of these studies were provided with the support of the National Reference Centre ISCIII. The clinical and epidemiological characteristics of cases, extracted from data collected in the epidemiological surveillance questionnaire, were analysed. A software application based on Microsoft Access was developed to manage the data.

RESULTS: The designed computer application allowed the integration of data from peripheral laboratories, epidemiological data, the results obtained at CRAN and, at the same time, data from ISCIII. This software was used by CRAN, to facilitate the administrative tasks, including sending of reports, and information processing. We studied 846 isolates of *N. gonorrhoeae* and the characteristics of their infections. Incidence was rising, up to 5.8 cases per 100,000 population in 2010. Imported infections were 1,1%. The highest rate was found in men, with increased cases in MSM. The largest number of cases occurred in males aged 26-30, and females aged 21-25. The most frequent location was genital. We found 25% of co-infections and 49% of previous STIs. Asymptomatic infections were more frequent in women. Complicated genital infection occurred in 18.4 % of female cases. 1.2 % of cases had disseminated infection. In relation to the studied sexual conducts, we emphasize the biggest frequency in patients with more than five sexual partners in women and MSM, the high percentage of sex worker women (90%) and low percentage of patients who used condoms (13%). A remarkable increase in the percentage of strains resistant to penicillin (especially chromosomal resistance), tetracyclines and quinolones was observed during this study. In 2010, 45% of the isolates were penicillin resistant (chromosomal resistance 36.8%), 65% were tetracycline resistant and 65% quinolone resistant. 17.5% of isolates had MIC of azithromycin >0,5 µg/ml. We did not find any strain resistant to spectinomycin and cephalosporins. Multidrug-resistant or extremely resistant strains were not detected. There was great diversity in the strains that circulated simultaneously during the study. In 2010, four isolates belonging to ST-1407 that were susceptible to cephalosporins were detected.

CONCLUSIONS: The results of this study allowed us to recognize the increased risk groups and practices, identifying the targets for the control programs, and to know the sensitivity of the strains, enabling the identification of emerging resistant strains and the establishment of more appropriate treatment guidelines.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
RESUMEN	iii
ABSTRACT	v
ÍNDICE	vii
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS	xi
INTRODUCCIÓN	1
La enfermedad gonocócica a lo largo de la historia	1
Taxonomía	4
Características microbiológicas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4
Estructura antigénica	4
Patogenia y respuesta inmune	5
Epidemiología	8
Clínica	14
Diagnóstico	19
Tipificación	25
Estudios de sensibilidad antimicrobiana.....	30
Mecanismos de resistencia	30
Tratamiento.....	36
Prevención.....	37
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	41
MATERIAL Y MÉTODOS	43
Sistema Informático	43
Universo de Trabajo	43
Aislados	43
Pruebas de identificación y confirmación	45
Tipificación	49
Determinación de la sensibilidad antibiótica.....	49
Análisis de plásmidos	51
Conservación de las cepas	51
Envío de las cepas a Centro de Referencia del ISCIII (Majadahonda).....	52
Variables analizadas y sus fuentes	52
Análisis estadístico	54
Control de calidad	54
RESULTADOS	57
Sistema informático	57
Análisis de las variables epidemiológicas	83
Distribución por año	83
Distribución por Área	84
Distribución por meses/estacional.....	90
País de Contagio	91
Lugar de Residencia	92
Distribución por edad, sexo, orientación sexual	93
Ocupación y Sector económico de actividad.....	98
Localización de la infección	102
Otras ITS e infecciones genitales concomitantes	104

Motivo de Consulta	111
Síntomas y Signos Clínicos	112
Días desde el comienzo de la sintomatología	115
ITS previas	115
Tratamientos previos recibidos	118
Sexo y orientación sexual	119
Número de parejas sexuales	122
Tipo de relaciones	122
Síntomas en la pareja	123
Práctica de la prostitución	123
Uso de la prostitución	123
Uso de medidas profilácticas	124
Métodos de estudio en los centros remitentes.....	129
Metodología empleada	129
Características de las cepas	130
Características fenotípicas	130
Tipificación	131
Detección de plásmidos.....	136
Sensibilidad a Antibióticos	136
Penicilina	136
Cefalosporinas	141
Tetraciclinas.....	152
Aminoglucósidos.....	156
Quinolonas	158
Macrólidos	162
Cloranfenicol	170
Concordancia en los estudios de sensibilidad	174
Resistencia a antibióticos y factores de riesgo	181
Resistencias por Auxotipo y serovariedad	192
Características del clon ST-1407	195
Control de calidad externo	198
DISCUSIÓN	201
Aplicación Informática.....	201
Situación epidemiológica	202
Características de los casos	204
Edad y sexo	204
Estacionalidad	205
Lugar de adquisición.....	205
Ocupación y sector económico	206
Localización de la infección	207
Coinfecciones	208
Estatus VIH	209
Motivo de consulta	210
Síntomas y signos clínicos	210
ITS previas.....	211
Orientación sexual	212
Hábitos sexuales	213
La prostitución	213
El uso de medidas profilácticas	214
Métodos de estudio en los centro remitentes.....	215
Características de los aislamientos.....	215
Tipificación	215
Sensibilidad a antibióticos	216

Penicilina	216
Cefalosporinas	217
Tetraciclinas	219
Quinolonas	219
Espectinomicina	220
Azitromicina	220
Concordancia entre métodos de estudio de sensibilidad	222
Resistencia a antibióticos y factores de riesgo	222
Resistencia antibiótica por Auxotipo y serovariedad	223
Control de calidad externo	224
CONCLUSIONES	227
BIBLIOGRAFIA	229

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

AANs	Métodos de amplificación de ácidos nucleicos
AC	Anticuerpos
AFLP	Polimorfismo de la longitud de los fragmentos amplificados
AP-PCR	PCR cebada arbitrariamente
ARDRA	Análisis de restricción ADN ribosomal amplificado
A/S	Auxotipo/serovar
ATCC	" <i>American Type Culture Collection</i> " (Colección americana de cultivos tipo)
CA	" <i>Category agreement</i> " (concordancia categórica)
CDC	" <i>Centers for disease control and prevention</i> "
CE	Contactos esporádicos
CLSI	" <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> "
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CMI₅₀	Concentración antibiótica requerida para inhibir a la mitad de los aislamientos analizados.
CMI₉₀	Concentración antibiótica requerida para inhibir el 90% de los aislamientos analizados.
CRAN	Centro de referencia asturiano de <i>Neisserias</i>
CTA	" <i>Cystine-tryptic digest semisolid agar medium</i> "
EA	" <i>Essential agreement</i> " (concordancia esencial)
ECDC	" <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> "
EDO	Enfermedades de declaración obligatoria
EEUU	Estados Unidos
EIP	Enfermedad inflamatoria pélvica
ER	" <i>Error rates</i> " (tasas de error)
ESHS	Encuesta de salud y hábitos sexuales
EUCAST	" <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> "
Euro-GASP	" <i>European gonococcal antimicrobial surveillance programme</i> "
Fbp	" <i>Ferrin binding protein</i> "
GBA	" <i>Glycoprotein-binding adhesin</i> "
GASP	" <i>Gonococcal antimicrobial surveillance programme</i> " (OMS)
GISP	" <i>Gonococcal isolate surveillance programme</i> " (EEUU)

HSB	Hombre que tienen relaciones sexuales con hombres
HSPG	<i>“Heparin sulfato proteoglicanos”</i>
I	Intermedio
ID	Índice de Simpson de la biodiversidad
IGD	Infección gonocócica diseminada
IL	Interleucina
IM	Administración intramuscular
INE	Instituto Nacional de Estadística
Irps	<i>“Iron repressible proteins”</i>
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
ISO	<i>“International Standard Organization”</i>
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LCx	<i>“Ligase chain reaction”</i>
LOS	Lipooligosacárido
MDR-NG	<i>“Multidrug-resistant N. gonorrhoeae”</i>
ME	<i>“Error major”</i> (error mayor)
ME	<i>“Minor error”</i> (error menor)
MLST	Tipificación de la secuencia multilocus
MLVA	Análisis del número variable de repeticiones en tándem multilocus
N.C.	No consta el dato
NG-MAST	Análisis de la secuencia multiantígeno de <i>N. gonorrhoeae</i>
NS	No significativo
N.T.	No tipable
n.v.	No valorable
OMS	Organización mundial de la salud
Opa	Proteína asociada a la opacidad
PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida
PBP	<i>“Penicillin binding protein”</i> (proteína fijadora de Penicilina)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PF	Pareja fija
PFGE	Electroforesis en gel de campo pulsado
PilE	Pilina
Pip	Prolina Imino-peptidasa

P.O.	Administración oral
PO	Su pareja y Otros contactos
Por	Porina
PPNG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> productora de β -lactamasa
rep-PCR	PCR basada en la secuencia de elementos repetitivos de la célula completa
R	Resistente
RAPD	Amplificación aleatoria del ADN polimórfico
Rmp	Proteína modificable de reducción
S	Sensible
S.E.	Significación estadística
S/E	Sin especificar
SEIMC	Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.
SESPA	Servicio de salud del Principado de Asturias
SIM	Sistema de declaración microbiológica
Tot	Total
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
TRNG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> con resistencia plasmídica a Tetraciclina
VHB	Virus Hepatitis B
VHS	Virus Herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VME	“ <i>Very major error</i> ” (error muy mayor)
VNTR	Número variable de repeticiones en tándem
XDR-NG	“ <i>Extensively drug-resistant N. gonorrhoeae</i> ”

INTRODUCCIÓN

La enfermedad gonocócica a lo largo de la historia

“Las enfermedades venéreas son como las bellas artes. No tiene sentido preguntar quién las inventó”

Voltaire (Dictionnaire philosophique)

Según los historiadores, enfermedades venéreas como la sífilis, gonococia, chancroide y linfogranuloma, existen desde los tiempos más remotos, aunque podría ser cuestionable, ya que gran parte de las conclusiones se han elaborado a partir de textos y manuscritos muy antiguos que pueden no ser precisos¹.

En la antigua China, el “Nei-Ching” considerado el libro más antiguo de medicina, escrito durante el reinado del emperador Ho-Ang-TI hace 4500 años, se describe una infección uretral que trataban con esencia de soja².

Textos médicos asirios escritos en tablillas de arcilla, datados en el segundo milenio a. C., describen el cuadro clínico característico de la gonorrea, y hacen referencia a un tubo de bronce utilizado para aliviar la obstrucción uretral³.

En el Antiguo Testamento de la Biblia también aparecen referencias a la gonorrea. En el Génesis, capítulo 12 se relata que Sara la esposa de Abraham padece una enfermedad que podría tratarse de gonorrea y que a través de ella se propaga la infección entre la corte del faraón y sus concubinas. Una de las plagas de Egipto podría corresponderse con esta situación. En el Levítico, capítulo 15, Moisés describe una enfermedad de transmisión sexual, y da normas para prevenir su contagio. También en el Libro de los Números, se describe la propagación de lo que parece ser gonorrea, durante la guerra contra los madianitas.

En el antiguo Egipto existe constancia de la enfermedad. El Papiro de Ebers, el más importante de los papiros médicos, aproximadamente de 1500 años antes de Cristo, describe los síntomas de la uretritis y un tratamiento con instilaciones uretrales con aceite de sándalo. En el papiro de Brugsch (1350 a.C.) también se describen estos síntomas y su tratamiento².

En India, en el Susruta Samhita, tratado de cirugía hindú de fecha imprecisa (entre 800 a.C. y 400 d.C., según autores), se describe una patología que concuerda con la gonorrea⁴.

También era conocida por los médicos grecorromanos. **Hipócrates** (460-355 a.C.) describe la enfermedad y la denomina estranguria. Hizo disecciones de la uretra de pacientes infectados, observando modificaciones en el epitelio, y presencia de secreción. Describe también la estenosis uretral como complicación. **Galeno** (130-200 d.C.) introdujo el término gonorrea “flujo seminal” (gono rhein)⁵. En la antigua Roma llamaban a las enfermedades venéreas “morbus incidens” y se sabe que los soldados usaban en las incursiones preservativos de tripa de carnero que denominaban “camisa de Venus”⁵.

Del conocimiento de la enfermedad en la medicina árabe, en los tratados médicos se indica que esta afección se contrae por "coitus cum immundis", es decir, por contacto sexual con un inmundo⁶.

Existe poca constancia sobre el conocimiento médico durante la Edad Media, aunque se dispone de varias referencias del conocimiento de la gonorrea.

Avicena (980-1037), afirmaba en su "Canon de la Medicina" que resultaba útil "mantenerse alejado de las mujeres que dejan caer líquidos de la vulva".

Trotula de Ruggiero, médica de la escuela de Salerno s. XI, describe la enfermedad como "inflammations virgae virilis"⁵.

Una ley del s. XII (1161) en Londres prohíbe a los burdeles contratar a mujeres con "escozor en los genitales".

Varios médicos de este periodo, como **Guillermo de Saliceto** (1210-1277), **Lanfranco de Milan** (1250-1315), **Pedro d'Argelata** (?-1423), recomiendan el lavado de los genitales después de un coito sospechoso, como medida preventiva².

En el año 1376 se acuña el término purgación "clap" por **John Ardeme**, cirujano de Ricardo II y Enrique IV de Inglaterra.

En la América Precolombina, en la ciudad azteca de Tenochtitlán (fundada en 1325), hay constancia del conocimiento de las enfermedades venéreas llamadas Cihuatlauehlic y del uso de hierbas para su tratamiento como la Coanepilli (Lengua de serpiente) el polvo de cuya raíz se tomaba con agua, o la Huihuitzmalotlic que se mezclaba con miel y se introducía en la uretra⁶.

En Europa a finales del s. XV comienza un periodo de gran confusión entre la gonococia y la sífilis que dura hasta entrado el siglo XIX. Aunque hay constancia de la presencia de sífilis en Europa desde la antigüedad; tras el descubrimiento de América, ésta comenzó a propagarse de forma epidémica y eran muchos los pacientes que padecían simultáneamente ambas enfermedades, por lo que se pensó que era una única afección y que la gonorrea era una fase temprana de la sífilis. Durante esta época se recurría como tratamiento a los mercuriales, que llegaron a matar a más pacientes que la propia enfermedad.

Ambrosio Paré (1510-1590) en el libro denominado "XIX Traictant de la Grosse Vérola dite maladie vénérienne" describe la diferencia entre gonorrea y la estranguria virulenta. Recomienda alejarse de las mujeres hasta estar curado⁶.

Jean Fernel (1506-1568) fue el primero que sugirió que la sífilis y la gonorrea eran enfermedades separadas que compartían un modo de transmisión⁷.

Benjamin Bell en 1793 determinó que sífilis y gonorrea eran enfermedades diferentes, inoculando a estudiantes de medicina, aunque su teoría no tuvo mucha aceptación.

En 1767 **Francis Balfour** en Edimburgo demuestra la inexistencia de blenorragia sífilítica, es decir, que la sífilis no era la secuencia obligada de la gonorrea (teoría dualista)⁸.

John Hunter (1728-1793) intentó demostrar el contagio de la gonorrea a través del pus. En 1767 se autoinoculó con una lanceta pus de un paciente con gonorrea. Hunter desconocía que éste paciente también tenía sífilis, y contrajo ambas enfermedades, concluyendo, equívocamente, que la sífilis y la gonorrea eran distintas

manifestaciones de la misma enfermedad (teoría unicista), dando al traste con la teoría de que se trataba de dos enfermedades diferentes⁴.

Philippe Ricord (1800-1889) fue el primero en demostrar inequívocamente en 1831, que sífilis y gonorrea eran entidades clínicamente diferentes, tras realizar inoculaciones de pus gonorreico a 2500 pacientes sin que ninguno adquiriera la sífilis^{5, 4,6}.

James Marion Sims (1813-1883) describió tumores inflamatorios en la mujer y los relacionó con la gonococia.

Albert Ludwig Sigismund Neisser (1855-1916) médico prusiano (actualmente perteneciente a Polonia), descubrió la bacteria en 1879, mediante observación microscópica de los exudados teñidos con violeta metilada, denominándola primeramente “micrococo” e intentó cultivarla en gelatina en 1882⁹. Posteriormente su amigo y compañero **Paul Ehrlich** la denominaría Gonococo¹⁰.

El aislamiento in vitro de la bacteria se realizó por primera vez en 1882 y lo llevaron a cabo **Leistikow y Loeffler**. En 1885 el ginecólogo alemán **Bumm** logró cultivos puros de este microorganismo en un medio enriquecido con suero de oveja y suero humano, a partir de una oftalmítis y lo inoculó a una mujer sana, produciéndose una gonorrea y así demostrando la relación etiológica de la gonorrea de forma inequívoca^{8,11}. En el mismo año **Trevisan** empleó el nombre definitivo de Neisseria gonorrhoeae para esta bacteria en honor a Neisser¹².

Ernest Wertheim (1864-1920) desarrolló un medio más simple de cultivo en placa, mezclando suero con agar y consiguió cultivar el gonococo en el pus de las trompas¹¹.

Carl Siegmund Franz Credé en 1881 introdujo la profilaxis de Credé para prevenir la oftalmítis, aplicando a las recién nacidos una solución de nitrato de plata al 1% en la conjuntiva, de forma universal, sin tener en cuenta los antecedentes maternos⁸, ya que Europa, en aquella época, un 10% de los recién nacidos contraía la enfermedad, y un 3% de los infectados quedaban ciegos, siendo la primera causa de ceguera infantil de la época^{13,14}.

A finales del s. XIX y principios de s. XX comenzó el uso de instilaciones de nitrato de plata y permanganato potásico como tratamiento, en sustitución de los mercuriales⁵. **Arthur Eichengrün** utilizó el nitrato de plata coloidal, menos cáustico, comercializado por Bayer en 1897 (Protargol®). En 1902 se comercializa al Argyrol®, sal coloidal a base de nitrato de plata, que sustituyó al Protargol®¹¹ y comenzó a utilizarse como antiséptico tópico en la profilaxis de la oftalmia neonatorum^{5,6}. El Argyrol® siguió utilizándose hasta 1940 con la aparición de los primeros antibióticos.

De 1910 a 1930 se popularizaron las inyecciones intraprostáticas de fenol y metilfenol, para las prostatitis gonocócicas².

El tratamiento con sulfonamidas se introdujo en 1936¹⁵.

En 1928 **Alexander Fleming** (1881-1968) descubre el efecto antibacteriano del *Penicillium notatum* denominando a la sustancia que provoca dicho efecto “*penicillin*”, aunque la trascendencia de dicho descubrimiento no se valora hasta 1940 en que **Florey y Chain**, comprueban su eficacia en una infección experimental^{5,6}. En 1943 se introduce la Penicilina en el tratamiento de la gonorrea¹⁵. A partir de este momento comienza un periodo de la historia marcado por la aparición de nuevos antibióticos y la adquisición de resistencias por el microorganismo.

Taxonomía

Desde su primera publicación en Bergey's Manual of systematic Bacteriology en 1984 hasta hoy, ha sufrido cambios en su clasificación. En la actualidad *Neisseria gonorrhoeae* se considera una especie bacteriana perteneciente al Filo: *Proteobacteria*, Clase: *Beta Proteobacteria*, Orden: *Neisseriales*, Familia: *Neisseriaceae*; Género: *Neisseria*, Especie: *Neisseria gonorrhoeae*¹⁶.

Características microbiológicas de *Neisseria gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae es un diplococo Gram negativo, aerobio. Crece óptimamente a 35-37 °C, y pH 6,5-7,5. El crecimiento se estimula con un 5% de CO₂ y humedad. Son oxidasa y catalasa positivas. No crecen sin el aminoácido cisteína y como fuente de carbono utilizan exclusivamente glucosa, piruvato, o lactato. Algunas cepas expresan requerimientos de aminoácidos pirimidinas y purinas, como resultado de rutas biosintéticas defectivas o alteradas. Estos requerimientos son la base de uno de los métodos de tipificación que más se ha utilizado, el auxotipo.

Se multiplica dividiéndose por septación, aunque el septo es incompleto y no llega a separarse en su totalidad, quedando la apariencia de grano de café¹⁷.

El ser humano es su único huésped natural, y su supervivencia fuera del mismo es muy limitada.

Estructura antigénica

Neisseria gonorrhoeae posee una **membrana externa** típica de Gram-negativo¹⁸, cubriendo una fina capa de péptido glicano y la membrana citoplásmica.

A diferencia de *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* carece de cápsula polisacárida. Cubriendo la totalidad de la bacteria se encuentran los **Pili**, que son estructuras fibrilares compuestos de miles de subunidades, la principal de ellas, la pilina (PilE), está implicada en el reconocimiento del receptor^{19,20}. Poseen gran variabilidad antigénica y de fase.

Existen una serie de **proteínas asociadas a los Pili**. La **PilQ**, es la principal proteína de membrana externa. Se compone de 12 subunidades a través de las cuales pasa la fibra píllica de dentro a fuera de la membrana externa. La **PilC** que tiene dos variantes la PilC1 y la PilC2. Está ligada al pilus puede que sea la adhesina que liga *N. gonorrhoeae* a la célula huésped. **PilT** sirve para retraer el pilus ensamblado.

Porina (Por). Es una proteína de membrana externa que se denominó P.I, pero actualmente llamada Por. Se encuentra en la superficie de la membrana externa muy próxima al lipooligosacárido (LOS) y a la Proteína modificable de la reducción (Rmp). La porina tiene dos clases designadas PIA y PIB. Cada cepa tiene una de ellas pero no ambas. Estas proteínas tienen una parte conservada, pero otra con gran variabilidad.

Opa. Familia de Proteínas asociadas a la opacidad, antiguamente llamadas proteína II o P.II. Es una familia de proteínas implicadas en la adhesión. La misma cepa puede expresar hasta 5 Opa diferentes simultáneamente, o ninguna. Al igual que los Pili presentan variación antigénica y de fase.

Rmp. Es una proteína antigénicamente conservada que existe en todas las especies de *Neisseria* patógenas. Antiguamente se denominaba Proteína III o P.III.

Proteínas H.8. Es un antígeno conservado que se encuentra en *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *N. lactamica* y *N. cinerea*.

Irps (iron-repressible proteins). Incluyen varias proteínas como la Proteína ligadora de Hierro **Fbp** (ferrin-binding protein) implicada en el transporte del hierro; la FrpB actualmente denominada **FetA**. Las Irps son receptores para los transportadores de hierro (transferrina, lactoferrina o hemoglobina). Estos receptores se unen a los transportadores de hierro, lo separan y lo transportan dentro de la célula²¹.

Proteasas IgA₁. Son proteasas producidas por *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* que tienen como sustrato la IgA₁ sérica y secretora. Están implicadas en la defensa inmune de las mucosas.

Lipooligosacárido (LOS). Es similar al lipopolisacárido de los Gram-negativos, y lo expresan todos los gonococos en la superficie celular. Tiene variantes antigénicas que pueden estar simultáneamente dentro de la misma cepa. La sialización del LOS protege a la bacteria de los anticuerpos frente al mismo LOS y a la Por que está muy cercana.

Otras estructuras de superficie. El peptidoglicano es similar al de otros Gram-negativos. *N. gonorrhoeae* no tiene una verdadera cápsula polisacárida, aunque produce un polifosfato de superficie que realiza alguna de las funciones del polisacárido capsular como mantener una membrana celular hidrofílica y con carga negativa.

Patogenia y respuesta inmune

Existen varias estructuras gonocócicas implicadas en la patogénesis:

<u>Estructura</u>	<u>Proceso en el que actúa</u>
Por	Inserción en la membrana celular del huésped Diana para los AC bactericidas (opsoninas)
Opa	Adherencia
Rmp	Diana Para AC bloqueantes
Pili	Adherencia
LOS	Toxina tisular Diana para AC quimiotácticos, bactericidas
Peptidoglicano	Toxina tisular
Irps	Captación del Hierro de transferrina, lactoferrina y hemoglobina
Proteasas IgA ₁	Evasión a la IgA ₁ mucosa.

La infección gonocócica consta de varias etapas:

1. Adhesión de *N. gonorrhoeae* a las células
2. Endocitosis de *N. gonorrhoeae* por estas células.
3. Transporte de las vacuolas fagocíticas que contienen *N. gonorrhoeae* a la base de la célula (transcitosis)
4. Exocitosis de *N. gonorrhoeae* con las vacuolas fagocíticas en los tejidos subepiteliales, donde puede producir extensión local (ej. salpingitis) o invadir el torrente sanguíneo produciendo infección diseminada²².

Adhesión, penetración, proliferación e invasión

La infección gonocócica se inicia por interacción entre los **Pili** tipo IV y receptores celulares CD46, facilitando su adhesión a la superficie de las células epiteliales no cilindadas²³⁻²⁵.

Los receptores CD46 son miembros de la familia de proteínas de resistencia al complemento, y a través de ellos *N. gonorrhoeae* puede manipular la respuesta inmune del huésped, mediante la disminución de la expresión de IL-12 (interleucina 12) y la inhibición de la inmunidad celular^{23,26,27}.

La unión Pili receptor se relaciona con la producción de PilC (proteína asociada al pilus), situada en el extremo del pilus que interviene en la adhesión.

Las **Opa**, ocupan el siguiente lugar en importancia en la adhesión tras los Pili²⁸. Tienen gran variabilidad antigénica y de fase. La unión de cada variante con su respectivo receptor, inicia diferentes secuencias de señales que conllevan distintas vías de entrada de las bacterias. Se unen a receptores Opa-HSPG (heparin-sulfato proteoglicanos), a vitronectina e integrinas o a receptores CD66^{26,29,30}.

Otros componentes celulares con papel en la adhesión celular son el **LOS corto** (no sializado), **GBA** (Glycoprotein-binding adhesin), RTX-cytotoxin-related proteins, proteínas reguladoras como las proteínas PilA/B; transferrina, lactoferrina, y proteínas ligadoras de hierro³¹.

Las porinas también están implicadas en la invasión celular, sin necesidad de la coexistencia de Pili u Opa^{26,32,33}.

Tras la adhesión, la región de contacto entre la membrana bacteriana y del huésped se agranda y engloba varias bacterias dentro de la célula "proceso de endocitosis"^{26,34,35}. Las bacterias sobreviven y crecen dentro de la célula epitelial, dentro de la vacuola fagosómica o del citosol. En la supervivencia dentro de la célula es importante la porina, inhibiendo la maduración del fagosoma y la fusión de los lisosomas con las membranas celulares que están en contacto directo con ella³⁶.

Dentro de la célula *N. gonorrhoeae* está a salvo de los anticuerpos séricos, el complemento y los neutrófilos y puede multiplicarse intracelularmente³⁷, aunque no invade las células por contigüidad. Pasa a través de la célula (transcitosis) y sale desde la membrana basal por un proceso de exocitosis³⁷. La piliación y la expresión de ciertas proteínas Opa y la proteasa Inmunoglobulina A1 influyen en el proceso de transcitosis.

Daño Tisular

N. gonorrhoeae no produce toxinas como tales, pero sí una serie de productos extracelulares que podrían producir daño tisular. La muerte celular está mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los componentes gonocócicos que contribuyen a la citotoxicidad son el LOS, el peptidoglicano, la porina y los pili.

El **LOS** se elimina por autólisis de la célula y media la respuesta inflamatoria asociada con los síntomas de la gonorrea³². La parte tóxica del LOS es el lípido A y es responsable del daño de la mucosa, induciendo la secreción local en la mucosa de las trampas de TNF α que media la apoptosis, como un primer mecanismo defensivo para prevenir la colonización por *N. gonorrhoeae*^{38,39,40}. En cambio, las células ya

infectadas, han desarrollado un mecanismo para protegerse de la apoptosis subyacente, y esta modulación de la respuesta innata del huésped puede contribuir a establecer la infección. También hay evidencia de que porinas, pili o peptidoglicano pueden producir daño tisular⁴¹⁻⁴³.

Diseminación

La extensión local y la infección diseminada son el resultado de la capacidad de *N. gonorrhoeae* de evadir los mecanismos del sistema inmune del huésped, o utilizarlos a su favor⁴⁴.

N. gonorrhoeae utiliza distintos mecanismos que favorecen su diseminación local y sistémica.

- Variación antigénica y de fase

- Resistencia a la respuesta inmune humoral local Proteasas IgA

- Resistencia a la fagocitosis por los neutrófilos

- Disminución de la Inmunidad celular: disminución de IL-12

- Resistencia a la acción del complemento

- Disminución de la producción de anticuerpos séricos

- Disminución de la respuesta quimiotáctica

En la infección no complicada se producen Anticuerpos IgA e IgG séricos y mucosos frente al aislamiento homólogo, aunque la respuesta local es pobre, con casi total carencia de citoquinas inflamatorias IL-1, IL-6 e IL-8⁴⁵. La duración de esta respuesta es breve y no se produce memoria inmunológica^{46,47}. Además *N. gonorrhoeae* puede producir proteasas frente a la IgA, que parten su cadena ligera, haciendo que pierda su actividad^{48,49}. La producción de proteasas aunque es un factor de virulencia no es indispensable^{50,51}. El organismo también es capaz de responder a estas proteasas produciendo anticuerpos (AC) inhibidores de la IgA⁵¹.

N. gonorrhoeae es también capaz de resistir la fagocitosis por los neutrófilos. Aunque los neutrófilos aclaran una buena parte de las bacterias fagocitadas, otra parte persiste, resiste a la destrucción y se replica dentro de los fagosomas⁵². *N. gonorrhoeae* puede sobrevivir a los mecanismos de destrucción intracelular oxígeno dependientes y mecanismos no oxidativos. *N. gonorrhoeae* tiene una serie de enzimas constitutivas con actividad reductasa capaces de conferirle protección frente al H₂O₂^{53,54}. Otras estructuras celulares que impiden la fagocitosis por los neutrófilos, son la porina, inhibiendo la fusión de los lisosomas³⁶ y el LOS largo (sializado)⁵⁵.

La enfermedad diseminada está en relación con la capacidad de resistir a la lisis por los anticuerpos y el complemento del suero normal.

El principal mecanismo de evasión que emplea es la variación antigénica que se produce por 4 distintos mecanismos: el polimorfismo genético de algunos de sus componentes como porinas, Opa, o Proteínas ligadoras de transferrina; la variación de fase, que afecta a Opa, pili o LOS; la recombinación de segmentos de genes⁵⁶ y la capacidad natural de capturar y secretar DNA que facilita el intercambio genético horizontal. Este continuo cambio antigénico previene el reconocimiento y unión de los anticuerpos a la superficie gonocócica^{26,44}. Otros mecanismos adicionales de resistencia son los anticuerpos contra la Rmp, que está situada próxima la porina, y

que actúan bloqueando a los anticuerpos antiporina, impidiendo el efecto lítico de estos sobre la bacteria^{44,57}; la sialización del LOS, que también inhibe la lisis mediada por complemento^{44,58,59}; las porinas, que pueden actuar tanto sobre la regulación de la vía alternativa⁴⁰ como la clásica del complemento^{33,60}, contribuyendo a la resistencia frente al suero normal^{33,61,62}.

N. gonorrhoeae también es capaz de producir una disminución de los anticuerpos séricos específicos. La unión de determinadas Opa con receptores específicos CD66 inhibe la activación de las células T y la diferenciación de las B, induciendo su apoptosis y por tanto disminuyendo la producción de anticuerpos^{26,63}.

La diseminación de la infección también está favorecida por el pilin-glicano^{41,64}, por el lactato de tracto genital, que favorece la resistencia al complemento^{57,65,66}, la expresión de determinadas proteínas de membrana⁶⁷, o la capacidad de expresar en su membrana externa receptores para las proteínas transportadoras de hierro del huésped, de las que extrae el hierro que necesita para el crecimiento bacteriano y la invasión^{21,32, 68-71}.

En la infección gonocócica también hay una disminución de la inmunidad celular, aunque esta respuesta está peor estudiada que la humoral.

Finalmente, los estudios de Greiner *et al.* demostraron que *N. gonorrhoeae* es capaz de formar un biofilm que puede tener implicaciones en la comprensión de las infecciones gonocócicas asintomáticas⁷².

Epidemiología

Transmisión

El ser humano es el único huésped natural del gonococo. Este microorganismo puede vivir muy poco tiempo fuera del mismo.

La Infección se adquiere por contacto sexual directo entre mucosas del tracto genitourinario, recto u orofaringe de una persona infectada y otra sana³². Aunque raros, hay casos descritos en que la transmisión se ha producido por contacto entre las manos contaminadas con secreciones, y las mucosas genitales, rectales, orales o conjuntivales o a través del uso compartido de muñecas hinchables, juguetes sexuales, toallas, ropas o termómetros rectales⁷³. También puede producirse contaminación accidental por manipulación de muestras clínicas o cultivos⁷⁴.

Otra forma de transmisión es verticalmente, de la madre al hijo en el parto, siendo la manifestación más frecuente la conjuntivitis gonocócica (*ophthalmia neonatorum*).

El riesgo de infectarse es multifactorial y guarda relación con la zona y número de exposiciones. La tasa de ataque es elevada. Con un único contacto heterosexual con una pareja infectada el riesgo para el hombre es del 20% y para la mujer, por razones anatómicas, al quedar retenido el exudado, el riesgo es mayor (50-90%). El riesgo se incrementa con el número de exposiciones. Entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), una exposición con una pareja con infección rectal, el riesgo de adquirir uretritis es del 26%¹⁵.

El riesgo de adquirir una infección faríngea a partir de una pareja infectada está poco evaluado, aunque parece que es mayor en la felación que en el cunnilingus⁷⁵⁻⁷⁷.

Wiesner *et al.* encontraron diferencias significativas entre la prevalencia de infecciones faríngeas en HSH y mujeres que practicaban felación (20%) y entre los que no lo hacían (3,1%). Entre varones heterosexuales, a pesar de que el 66% practicaban cunnilingus, la infección faríngea era muy poco frecuente^{75,78}. También se ha relacionado la infección faríngea con el sexo oroanal (*anilingus*)⁷⁹. La adquisición de infección uretral a partir de faringe también es posible, aunque con incidencias bastante diferentes según los estudios. Lafferty *et al.* encontraron que el 26% de los casos de uretritis gonocócicas que se produjeron en HSH reconocían tener haber tenido sexo oral insertivo en los dos últimos meses, pero no sexo anal⁸⁰. Sin embargo, el grupo de Bernstein en San Francisco, encuentran un 4,1%, en un grupo similar⁸¹ y un 3,1% en varones heterosexuales que practicaban felación exclusivamente con mujeres⁸². Se han descrito infecciones faríngeas en personas que no practican sexo oral, por lo que no puede descartarse la autoinoculación, la transmisión por besos o por fómites⁸³.

“Grupos core”

Se definen como subpoblaciones de individuos con elevada frecuencia de infecciones y elevado número de parejas, que contribuyen en una mayor medida que el resto, a la propagación de la infección¹⁵. Estos individuos son el origen de la mayoría de las infecciones en la población. También se ha definido el “grupo core”, como personas que infectan a más de una persona, que se infectan repetidamente, o ejercen la prostitución, son clientes de ella, o son de áreas geográficas con agregación de casos^{32,84}.

La prevalencia en la comunidad se debe a infecciones transmitidas a partir de individuos con infecciones asintomáticas y por relaciones entre miembros del “grupo core” y no miembros, y el movimiento de pacientes entre distintos grupos¹⁵.

En los últimos años se han estudiado las estructuras de las redes de contactos sexuales dentro de las poblaciones, y se han descrito diversos modelos matemáticos para evaluar el riesgo cada individuo dentro de la red, los focos de persistencia de la infección y las dianas más rentables a las que dirigir los programas de prevención⁸⁵⁻⁹⁰.

Factores de riesgo

Se han identificado factores de riesgo de 2 tipos:

Factores sociales:

- bajo nivel socioeconómico o educacional⁹¹
- residencia urbana
- acceso limitado a la asistencia sanitaria
- soltero⁹²
- minoría étnica o racial⁹¹
- homosexualidad masculina¹⁵
- prostitución
- antecedentes de gonorrea^{15,93} y otras infecciones de transmisión sexual (ITS)
- comienzo precoz de la actividad sexual^{15,32 94}
- edad joven (15-25 años)³²

Factores de conducta o comportamiento:

- relaciones desprotegidas
- múltiples parejas o nueva pareja reciente^{91,93}
- uso de drogas
- Uso de contracepción hormonal
- Uso de diafragma (efecto protector)

Incidencia y prevalencia

La incidencia de la infección gonocócica es difícil de medir ya que no hay sistemas eficaces de declaración en todos los países y los que existen son heterogéneos y con distinto nivel de cobertura, por lo que es difícil efectuar estudios globales o comparativos a nivel mundial.

El último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001) sobre prevalencia e incidencia global de determinadas ITS curables, estima que en el mundo en 1999, se produjeron 62 millones de nuevos casos de gonorrea en adultos, correspondiendo una gran parte de ellos (27 y 17 millones respectivamente) a la región del sur y sureste asiático, y al África subsahariana. Siguiendo en número de casos América Latina y Caribe con 7,5 millones, Europa del Este y Asia Central con 3,5 millones, Este de Asia y Pacífico con 3 millones, Norte de África y Oriente Medio con 1,5 millones, América del Norte con 1,5 millones, Europa occidental con 1 millón, y finalmente Australia y Nueva Zelanda con 120.000 casos⁹⁵.

Igualmente, las prevalencias más elevadas se encuentran en el sur y sudeste asiático y en el África subsahariana. En 2002 en Bahgladesh el 35,8% de los profesionales del sexo padecían gonorrea⁹⁶. La prevalencia en África es muy variada entre países. Se ha encontrado una prevalencia de infección gonocócica en gestantes en KwaZulu-Natal (Sudáfrica) del 7,8% (1996)⁹⁷, en Bangui (República Centroafricana) 3,1%⁹⁸ y en Gabón del 1,9% de las mujeres⁹⁹ que constituyen un gran reservorio en el continente Africano. Un meta-análisis de los estudios llevados a cabo entre 1990 y 2011, estima una prevalencia en el este y sur de África del 3,7% (2,8%-4,6%), y para el centro y oeste de África del 2,7% (1,7%-3,7%)¹⁰⁰.

En el Pacífico Occidental y Sudeste asiático, algunos países como Papúa Nueva Guinea o Camboya presentaban tasas de infección gonocócica de más del 3%, mientras que otros como Filipinas, Malasia, el Pacífico sur o China, registraban tasas inferiores al 1%⁹⁵.

En países de Latino América y el Caribe (1996), la prevalencia en el grupo de edad de 15-49 años fue del 6,3% en varones y 10,8% en mujeres. A partir de estos datos se estima una incidencia anual por 1.000 de 28,44 casos¹⁰¹. Chile en 2010 declaró 7,5 casos /100.000 habitantes¹⁰².

En 2010 en EEUU se declararon a los sistemas de vigilancia 100,2 nuevos casos de infección gonocócica por cada 100.000 habitantes¹⁰³, mientras que Canadá en 2009 tuvo una incidencia de 33,1 casos/100.000 habitantes¹⁰⁴.

En Australia la tasa de incidencia en 2010 fue de 45,6/100.000¹⁰⁵.

En Europa en 2010 se registraron 32.028 casos nuevos (tasa 10,4/100.000). La tasas por 100.000 habitantes más elevadas en 2010 corresponden al Reino Unido (27,7), que registró el 58% de los casos declarados en Europa, seguido de Letonia

(15,3), Irlanda (13,7) y Malta (11,4). Las tasa más bajas ($\leq 1,5/100.000$) se encontraron en Bulgaria, Portugal, Polonia y Luxemburgo¹⁰⁶.

En España en 2010 se notificaron a través del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) 1944 casos de infección gonocócica, lo que supone una tasa de 4,27/100.000 habitantes¹⁰⁷. Las cifras más altas se constataron en Canarias (9,37), Cataluña (7,23) y Aragón (6,17), y las más bajas en Castilla-La Mancha (1,20), Extremadura (1,66) y Baleares (1,94)¹⁰⁸. Asturias se encuentra en una situación intermedia. En 2010 se notificaron 63 casos, lo que supuso una tasa de 5,8/100.000¹⁰⁹, que la sitúa por encima de la media española.

Tendencia

La tendencia de la infección gonocócica en las últimas décadas no ha ido al unísono en los distintos países, viéndose influenciada por la tolerancia o represión de los distintos sistemas políticos, las grandes guerras, los movimientos migratorios, la implementación de programas de prevención y control o el miedo a enfermedades como el SIDA, entre otros factores.

Según la OMS, entre 1995 y 1999 los casos estimados de gonorrea aumentaron sobre todo en Asia central, África subsahariana, América Latina y Caribe, se mantuvieron estables Este de Asia y Pacífico, Australia y Nueva Zelanda. En el resto de regiones el número de casos descendió en mayor o menor grado⁹⁵.

Países como China empezaron el control de las ITS en 1950. En 1964 las enfermedades venéreas estaban casi desaparecidas, hasta 1980 en que por la política de puertas abiertas y las reformas económicas, aumentó la incidencia de las ITS¹¹⁰. Desde la creación de centro de control en 1986 la incidencia fue disminuyendo, registrándose una media anual para el periodo 2004-2009 de 12,41/100.000 habitantes, aunque con bastante variabilidad regional¹¹¹, con más casos en regiones prósperas que los autores atribuyen a la emigración de hombres desde zonas más deprimidas con el consiguiente aumento de la demanda de comercio sexual.

Mientras que en el centro y oeste de África se ha producido un descenso en la prevalencia en la última década, en el sur y este del continente se ha producido un importante ascenso en el mismo periodo¹⁰⁰.

En Australia y Nueva Zelanda no se notifican datos hasta 1991. Desde entonces se ha producido un ascenso mantenido en la incidencia, salvo un ligero declive en 2007-2008, pasando de 17,5 casos/100.000 habitantes en 1991, a 59,8 casos/100.000 habitantes en 2012¹⁰⁵.

En América Latina y Caribe, algunos países registran un descenso en la gonorrea, como Costa Rica o Chile, que muestra un descenso mantenido desde 1990 (55,2/100.000 habitantes) hasta 2008 (6,1/100.000), con ligero repunte hasta 2011 (8,3/100.000)¹⁰², por el contrario otros países como Jamaica notifican un elevado ascenso de las tasas, aunque esta información puede estar sesgada por la mejora en los sistemas de declaración¹⁰¹.

En EEUU se registró un fuerte ascenso de la incidencia desde finales de la década de los 50, alcanzando la máxima incidencia en 1975 con una tasa de 464,1/100.000, a partir de entonces se ha producido un descenso progresivo tras la implementación del programa de control de la gonorrea a mediados de los años 70, con algún pequeño repunte entre 1998-2000 o 2006-2007. En 2009 se constató la

tasa más baja 98/100.000 incrementándose ligeramente desde entonces (104,2/100.000 en 2011). El incremento de 2010-2011 se debió a casos de HSH¹⁰³.

Canadá también registró un descenso continuado de casos desde 1980 (217,3/100.000) alcanzando la tasa más baja en 1998 (14,9/100.000), tras lo cual mantuvo un ascenso continuado hasta 2008 (38,2/100.000). En 2009 se observó un ligero descenso (33,1/100.000)¹⁰⁴.

En Europa las tasas han ido descendiendo desde que se implantaron los sistemas de seguimiento en la década de los 90 hasta hoy. La incidencia global disminuyó entre 1990 y 2000 del 34,1/100.000 al 17,1/100.000. En el periodo 2000-2010 se produjo un descenso global del 26%, con repuntes en los periodos 2000-2003 y 2008-2010¹⁰⁶. La tendencia no ha sido uniforme en todos los países. En el quinquenio 2006-2010 se pueden observar dos tendencias. En algunos países que declaraban tasas muy altas como República Checa, Estonia, Letonia, Lituania se observa un descenso continuo o una estabilización, y en otros países se observa un incremento continuo (Dinamarca, Grecia, Irlanda, Malta o Suecia). Por otro lado hay que resaltar la situación del Reino Unido que se mantiene bastante estable en tasas muy superiores al resto de países^{106,112}.

En España, la tendencia muestra un ascenso importante en la década de los 80, alcanzando su máximo en 1986 con una tasa de 80,20/100.000. A partir de entonces se produjo un descenso mantenido llegándose a la tasa más baja en 2001 (2,04/100.000). Desde entonces se produce un aumento mantenido de la incidencia, alcanzando en 2011 un 5,8/100.000. En 2012 parece haberse producido un ligero descenso, ya que aunque no se dispone aún de tasas definitivas, el número de casos ha bajado de 2328 en el año 2011, a 2007 en el año 2012^{107,113}.

En Asturias se observa un patrón muy similar al observado a nivel nacional, con un ascenso en los años 80, alcanzando la máxima incidencia en 1985 con 43,1 casos/100.000, desde ese momento un descenso progresivo hasta 2001 que presentó la incidencia más baja del periodo 1,9/100.000, y a partir de entonces aumento sostenido hasta 2010 (5,8/100.000) y descenso en 2011 (4,64/100.000) y 2012 (2,97/100.000)¹¹⁴.

Incidencia por edad y sexo:

Según la OMS, en 1999 la incidencia estimada de gonorrea en mujeres era superior a la de los hombres en todas las regiones excepto en el Norte y Centro-Este de África y Australia y Nueva Zelanda⁹⁵. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de las declaraciones de infección gonocócica de los países con sistemas de vigilancia se producen en varones. En el conjunto de Europa la razón varón: mujer es de 2,5:1. Todos los países declarantes tienen mayor incidencia en varones excepto Austria y Estonia, en los que predominan las mujeres¹¹². También en Australia se registran mayores tasas en varones con una razón de 2,3:1 respecto a las mujeres¹¹⁵.

En Estados Unidos se registraba una mayor incidencia en varones, pero en la década de los 80 fue descendiendo debido a la disminución de los casos en HSH por el miedo al contagio del SIDA, llegando a equilibrarse ambos géneros entre 1997 y 2001. Desde 2002, es mayor el número de casos en mujeres, alcanzando en el periodo 2010-2011 tasas de 108,9/100.000 frente al 98,7/100.000 en varones^{103,116}. Sin embargo otros países de continente americano como Chile (88% varones) o Canadá siguen registrando mayor incidencia en varones^{102,104}.

En España, hay más casos en varones, en una proporción aproximada de 5:1¹⁰⁸.

La infección gonocócica afecta fundamentalmente a personas jóvenes. En Estados Unidos (2011) y Canadá (2009) las mayores tasas registradas (2011), corresponden a mujeres de 20-24 años, seguido de mujeres de 15-19 años y a continuación los varones de 20-24 años^{103,104}.

En otros países como Chile o Australia, los casos notificados en mujeres presentan la mayor incidencia en edades más tempranas, siendo el grupo más afectado el de 15-19 años¹¹⁵.

Por el contrario en Europa la tasa más elevada se declaró en el grupo de 25-34 años, seguido del de 20-24 años. Aunque siguen siendo estos los grupos de edad más frecuentes, hay cierta tendencia al aumento en el número de casos de más de 35 años^{106,112}.

En España la mayor incidencia, se produce también en el grupo de 25-34 años, aunque hay un desplazamiento de casos hacia grupos de mayor edad, siendo el segundo en incidencia el grupo de de 35-44 años y a continuación el de 20-24. Esta distribución se da en ambos sexos¹⁰⁸.

País de adquisición de la Infección

Es un dato que no consta en la mayoría de los informes epidemiológicos. En Suecia en 1997 la mayoría de los casos en mujeres y HSH se adquirieron en el propio país, mientras que casi la mitad de los casos en varones heterosexuales fueron importados, principalmente de países del sudeste asiático como Tailandia y Filipinas¹¹⁷. En Europa (2010), a partir de las notificaciones de países que aportan este dato, se estima que la adquisición en otro país representa aproximadamente el 15% de los casos declarados¹⁰⁶.

Raza

Este dato no se registra habitualmente en los informes epidemiológicos de países con poca diversidad racial. La mayoría de los estudios proceden de Estados Unidos. En 2011 la mayor tasa de incidencia se encontraba en la raza negra (427,3/100.000) seguido de los indios americanos y nativos de Alaska (115,7/100.000), los hispanos (53,8/100.000) y finalmente los caucásicos (25,2/100.000)¹⁰³. Algunos estudios añaden a los factores raciales, factores sociodemográficos y geográficos definiendo 8 subpoblaciones que se han denominado “las 8 Américas” encontrando las tasas más elevadas en “el americano medio negro”, “el americano negro del sur, rural y de bajos ingresos” y “el americano negro urbano de alto riesgo”, mientras que las tasas del resto de los grupos eran bajas¹¹⁸.

Estacionalidad

No existe un patrón estacional claro. En Estados Unidos se notifican más casos al final del verano y el menor número a finales de invierno y principios de primavera^{15,119}.

En Europa no se observa una tendencia estacional, aunque hay una declaración ligeramente superior en los meses de Julio a Octubre¹²⁰.

En países del hemisferio sur como Australia, no hay una tendencia estacional clara, pero se observa una mayor agregación de casos en los meses de marzo a mayo que corresponden a finales de verano y comienzo del otoño¹¹⁵.

Ruta de transmisión/ Orientación sexual

En Europa (2011) la forma de transmisión declarada más frecuente fue la heterosexual (61% de los casos). La transmisión entre HSH registrada, fue del 29% (34% de los casos en varones)¹¹².

Existen diferencias entre los casos declarados por los distintos países. En Europa occidental el grupo de HSH tiene un elevado riesgo, registrándose en países como Holanda un 57% de los casos en HSH, mientras que Letonia, Lituania o Austria declaran menos del 10%, aunque parece que también se está incrementando^{106,121}.

Estatus VIH

La transmisión sexual del virus VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida) se ve favorecida por la existencia de ITS, y aunque el riesgo es mayor en las enfermedades con úlceras genitales, se ha demostrado que la infección gonocócica genital incrementa el riesgo de adquisición y de transmisión del VIH tanto en hombres como en mujeres^{91,122-124}.

En el informe de vigilancia europeo de 2010, queda recogido este dato por pocos países, representando solo el 13% de los casos de gonorrea. De ellos se desconocía el estatus en el 26% y un 12% eran VIH positivos¹⁰⁶.

Uso de medidas profilácticas

Se ha demostrado en numerosos estudios la eficacia del preservativo en la prevención de la gonorrea y de las infecciones por *Chlamydia*¹²⁵, sin embargo, esta eficacia está condicionada con un uso correcto del mismo¹²⁶. La aceptación del uso del condón se ha incrementado en los últimos años^{127,128}, sobre todo en los grupos de menor edad, sin embargo, los problemas y errores en la utilización son frecuentes en poblaciones jóvenes, incrementando su vulnerabilidad a la adquisición de las enfermedades venéreas¹²⁹.

Clinica

Infección genital en hombres

La infección en el varón es casi siempre sintomática^{91,130}. Se estima una incidencia de las infecciones asintomáticas entre el 1-3% de los casos^{15,91}.

El periodo de incubación suele durar de 2-5 días^{15,91}, aunque puede llegar a ser de 14 días o incluso superior.

La infección más frecuente es la uretritis anterior aguda, seguida de la epididimitis, aunque se puede afectar cualquier parte del tracto genital¹⁵.

La uretritis en el varón se caracteriza por descarga uretral lechosa o purulenta, generalmente muy profusa, con enrojecimiento de las glándulas del pene y disuria. La sintomatología es mas intensa que en las uretritis por otros agentes^{130,131}. Aunque el

exudado purulento es característico, en el 5-15% de los pacientes con infección uretral documentada no se cumplen los criterios clásicos de >5 leucocitos/campo de gran aumento en la tinción del exudado uretral o >10 en la micción inicial.

En la mayoría de los casos la enfermedad sin tratamiento evoluciona a la curación. En menos del 10% de los casos, la infección puede progresar desde la uretra a la próstata, vesículas seminales, conducto deferente y epidídimo, alcanzando incluso los testículos¹³². La complicación local más frecuente es la epididimitis. Otras complicaciones locales menos frecuentes son la epididimoorquitis, prostatitis aguda o crónica, absceso periuretral, vesiculitis seminal, infecciones de las glándulas de Cowper y Tyson¹³³, estenosis uretral¹³⁴ o linfangitis de pene, a veces asociada a linfangitis regional¹³⁵.

Más raramente, puede producirse infección diseminada³².

Infección genital en mujeres

Se estima que la infección en mujeres es asintomática en el 50-80% de los casos^{15,32,91}.

El periodo en incubación es más largo y más variable que en el hombre. Suele ser de unos 10 días¹⁵.

La localización más frecuente en la mujer es el cérvix¹⁵. Se caracteriza por leucorrea, disuria, metrorragias y menorragia. Puede haber dolor abdominal, aunque es raro sin afectación del tracto genital superior. En la exploración se encuentra inflamación cervical con exudado purulento o mucopurulento. El epitelio escamoso vaginal no suele afectarse en las mujeres postpuberales.

La afectación de la uretra en casos de cervicitis es muy frecuente, debido a su proximidad. Un 70-90% de las mujeres infectadas tiene infección uretral¹⁵. Se ha descrito la uretritis, como única localización, en un 6,3% de las mujeres.

En un tercio de las mujeres con cervicitis, hay infección de las glándulas de Skene o Bartholino. Esta infección es rara en ausencia de infección endocervical o rectal^{15,91}. La infección va desde el aislamiento de *N. gonorrhoeae* del ducto ganglionar, al aumento de tamaño glandular o la formación de abscesos.

En un 10-40% de las mujeres, generalmente de forma temprana, puede producirse una infección gonocócica ascendente, produciendo la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) que se caracteriza por inflamación del tracto genital superior con endometritis, salpingitis y pelviperitonitis y eventualmente formación de absceso tuboovárico¹³⁶. Se caracteriza por dolor hipogástrico, náusea, fiebre, sangrado cervical anormal y dispereunia³². Cuando evoluciona a la cicatrización, puede producir complicaciones como embarazos ectópicos, esterilidad y dolor pélvico crónico.

Aunque el patógeno aislado con más frecuencia en la EIP es *N. gonorrhoeae* (43,6%), también puede estar producida por *C. trachomatis* (10%), o por ambos (12,2%)¹³⁷.

Entre el 1-30% de mujeres con EIP desarrollan el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis¹³⁷, que es una inflamación de la cápsula de Glisson que rodea el hígado, por extensión directa del organismo desde las trompas de Falopio, hígado y peritoneo, produciendo dolor en el cuadrante superior derecho y adherencias entre el hígado y la pared abdominal.

En el embarazo, las manifestaciones de la gonorrea son similares al resto, aunque puede haber complicaciones como aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas, parto prematuro y corioamnionitis aguda e infección del recién nacido^{15,138}. La incidencia de gonorrea en el embarazo es baja en países desarrollados (<1%), pero en los países en vías de desarrollo es del 3-15%, estimándose que se produce una infección perinatal en el 30-40% de los casos¹³⁹. La prevalencia, en un estudio llevado a cabo en China en 2002, fue del 0,8% (IC 95% 0,3-2)¹⁴⁰.

Infecciones orofaríngeas

La infección orofaríngea se adquiere por relaciones sexuales orogenitales con una pareja infectada. Alrededor del 90% de las infecciones son asintomáticas¹⁴¹. En los casos en que hay clínica, puede producirse una faringitis aguda, amigdalitis o úlcera faríngea a veces con fiebre o linfadenopatía cervical. Suele curar sin tratamiento^{15,32,91}.

Entre los pacientes con gonorrea se encuentra infección faríngea en 3-7% de los varones heterosexuales, 10-20% en las mujeres heterosexuales y 10-25% de varones HSH activos¹⁵.

La prevalencia de la infección faríngea en grupos de riesgo oscila entre el 0,5 y el 10% según autores^{79,141-144}, con más de un 80% de localización única. Aunque los estudios se han realizado con diferente metodología, parece que los porcentajes más elevados se encuentran en HSH¹⁴².

Se ha descrito una incidencia de infección faríngea en torno a 1,5-11/100 personas-año^{79,141}.

La elevada prevalencia en determinados grupos de riesgo tiene gran importancia, actuando como reservorio de la enfermedad, y jugando un papel fundamental en la adquisición de genes de resistencia a partir de las *Neisseria* comensales de la zona¹⁴⁵.

Infecciones ano-rectales

La **infección ano-rectal**, tanto en mujeres como en varones, puede producirse como consecuencia de relaciones anales receptivas sin protección, con pacientes infectados. Además, en el 30-50% de las mujeres con cervicitis, puede producirse infección ano-rectal por proximidad, por contaminación con secreciones cérvico-vaginales infectadas^{15,32}. En varones heterosexuales esta localización es excepcional.

Más del 90% de las infecciones gonocócicas rectales son asintomáticas, aunque algunos pacientes presentan proctitis aguda, con dolor y picor anorrectal, exudado mucopurulento, sangrado, tenesmo y estreñimiento^{32,91}.

La infección ano-rectal se encuentra como localización única en el 40% de los HSH y en el 5% de las mujeres con gonorrea⁹¹.

La prevalencia de la infección rectal en HSH en el estudio EXPLORE (EEUU, 2006) fue del 1,8%, y la incidencia de 3,5 casos/100 personas/año¹⁴¹. Otros estudios encuentran una prevalencia algo mayor 6,9%¹⁴⁶. Parece que la incidencia de estas infecciones está aumentando de forma significativa en HSH, sobre todo en pacientes de menos de 30 años y en áreas urbanas¹⁴⁷.

Una complicación importante de la gonorrea ano-rectal, es que puede incrementar hasta ocho veces el riesgo de adquisición del VIH¹⁴⁸.

Infecciones oculares

Las infecciones gonocócicas oculares, se producen en el recién nacido, que se infecta durante el parto. En los adultos la infección es por contacto del ojo con secreciones genitales u orina³² o por inoculación accidental en los laboratorios de personal que trabaja con cultivos. También se han descrito varios brotes de conjuntivitis gonocócica epidémica en aborígenes australianos, algunos, como los de 1991 y 1997, con muchos afectados. En estos brotes no se ha probado la transmisión sexual. Hay mayor afectación en niños, y su aparición coincide tras periodos de reclusión por lluvias intensas^{149,150}.

La infección ocular se caracteriza por una conjuntivitis purulenta, con mucho exudado y edema palpebral, de evolución muy rápida¹⁵¹ y que si no se trata, se extiende al tejido conectivo subconjuntival y a la córnea, produciendo adelgazamiento de la misma, que puede perforarse y producir endoftalmitis y ceguera en 24-48 horas¹⁵²⁻¹⁵⁴.

La rápida progresión, junto con la aparición de cepas resistentes a los antibióticos habituales, está dando lugar a la publicación frecuente de casos con mala evolución^{155,156}.

Se han descrito casos de coinfección con *Chlamydia*¹⁵⁴ o con otros microorganismos como Adenovirus¹⁵⁷.

Infección gonocócica diseminada (IGD).

La diseminación sanguínea puede producirse a partir de cualquier infección mucosa gonocócica. Se produce en el 0,5-3% de los casos no tratados³². Raramente la IGD cursa con shock séptico o sepsis grave¹⁵⁸.

El cuadro clínico clásico de la IGD es la triada: artritis aguda, tenosinovitis y dermatitis. Aunque la mayoría de los pacientes presentan sólo uno de los cuadros. Un menor número de pacientes presentan dos de los elementos de la triada, y la presencia de los tres es rara¹⁵⁹.

En la mayoría de los casos no se aísla *N. gonorrhoeae* en hemocultivos ni en las lesiones secundarias, y el diagnóstico se establece por la clínica y el aislamiento de *N. gonorrhoeae* a partir de las lesiones mucosas primarias¹⁵.

La mayoría de los casos se dan en personas jóvenes de menos de 40 años¹⁶⁰. Clásicamente se ha descrito una afectación mayor en mujeres¹⁶⁰, aunque en Europa, en un estudio reciente, la proporción hombre: mujer es de 3:1¹⁵⁹.

La **artritis** es la manifestación clínica más frecuente de la IGD 42-85%. Puede encontrarse en cualquier articulación, pero a diferencia de las artritis sépticas de por otros microorganismos, se afectan con mayor frecuencia las articulaciones distales. Las localizaciones más frecuentes son dedos, muñecas, tobillos, codos y rodillas, aunque por lo demás, es similar a otras artritis sépticas¹⁶¹.

La **tenosinovitis** se caracteriza por dolor, hinchazón y eritema periarticular^{161,162}. Su presentación como localización única es rara, y habitualmente requiere drenaje quirúrgico¹⁶³.

Los cultivos del líquido sinovial son positivos sólo en el 50% de los casos¹⁶¹, mientras que la PCR alcanza casi el 80%, aunque esta diferencia podría ser debida también a la presencia de bacterias no viables, asociadas a una artritis reactiva¹⁶¹.

Las **lesiones cutáneas** de la gonococia pueden ser primarias, en el lugar de la inoculación y que son bastante inespecíficas (úlceras, abscesos, nódulos, etc.), secundarias, que se asocian a infecciones mucosas, o pueden ser consecuencia de la IGD, que es lo más frecuente. Se producen por microabscesos por embolización de bacterias. Son lesiones generalmente dolorosas y comienzan como una pápula que evoluciona a una pústula necrótica sobre una base eritematosa. Suele haber muy pocas lesiones y la mayoría se encuentran en la parte distal de las extremidades¹⁶⁴. Se han descrito lesiones cutáneas atípicas como celulitis multifocal¹⁶⁵, lesiones urticariformes o lesiones vasculíticas, aunque son raras.

La endocarditis y la meningitis son complicaciones raras de la infección gonocócica diseminada.

La **endocarditis** se produce en 1-3% de los casos de IGD. La aorta es la válvula que se daña con mayor frecuencia y tiene una evolución rápida y destructiva. La válvula tricúspide se afecta en raras ocasiones y no suele requerir tratamiento quirúrgico¹⁶⁶. Se han descrito otras complicaciones cardiovasculares como aneurismas micóticos que afectan a la aorta ascendente¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

También se han descrito asociados a bacteriemia gonocócica, **pericarditis**, derrame pericárdico y síndrome de distress respiratorio agudo del adulto¹⁵⁸.

La **meningitis** por *N. gonorrhoeae* es muy infrecuente. No llega a la treintena los casos descritos desde 1922, y sólo 3 casos en los últimos 10 años¹⁷⁰⁻¹⁷². Se presenta habitualmente como una meningitis bacteriana aguda de buena evolución¹⁷³, aunque se ha descrito un caso de meningitis fulminante con síndrome de Waterhouse-Friderichsen¹⁷⁴.

Parece que existen factores que favorecen la diseminación; son la gonorrea faríngea, menstruación reciente, segundo y tercer trimestre del embarazo o puerperio inmediato¹⁷⁵, déficits de complemento congénitos o adquiridos, o el lupus eritematoso sistémico^{15,160,176}.

También se relacionó la invasividad con determinados serotipos IA, o requisitos nutricionales poco frecuentes (Arginina, Hipoxantina, Uracilo), y una mayor sensibilidad a Penicilina. Sin embargo, la circulación de estas cepas ha disminuido en los últimos años, y los casos de IGD se asocian con otros serotipos¹⁷⁷.

Infección gonocócica en niños.

La infección neonatal se produce por contaminación durante el parto con secreciones infectadas. La transmisión de la infección en mujeres no tratadas se produce en el 30-50% de los casos. Puede infectarse la conjuntiva, el ano, la faringe, la uretra o la vagina, infección nasal, ótica, o infecciones cutáneas como abscesos de cuero cabelludo por inoculación con los electrodos de monitorización fetal^{139,178,179}. También se han descrito casos de neumonía congénita¹⁸⁰.

La *ophthalmia neonatorum* gonocócica es la manifestación más frecuente en niños nacidos de madres con gonococia genital, aunque actualmente ha disminuido notablemente su incidencia, y es menos frecuente en las infecciones conjuntivales neonatales que otros agentes como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *C. trachomatis*. Actualmente supone solo del 0,3-3% de las causas de oftalmía del recién nacido¹⁸¹⁻¹⁸³. Clínicamente, al igual que en el adulto, es una queratoconjuntivitis de evolución rápida que produce ulceración, cicatrices y deterioro visual, siendo antes de la era antibiótica una causa importante de ceguera¹³⁹.

La infección perinatal cursa en menos del 1% con infección diseminada; la manifestación clínica más frecuente es la artritis¹³⁸. La bacteriemia y la meningitis son raras¹³⁹.

Una vez pasado el periodo neonatal, la infección gonocócica en niños, se considera resultado de abusos sexuales¹⁸⁰. Las infecciones gonocócicas en niños son parecidas a las de los adultos, con algunas diferencias. En niñas prepúberes se afecta el epitelio vaginal, que a partir de la pubertad se transforma en epitelio escamoso estratificado que no es susceptible a la infección gonocócica. La infección uretral en niños varones, es similar a la del adulto, y las infecciones faríngeas y rectales, suelen ser asintomáticas.

La infección diseminada es rara, menos del 1%, y la manifestación más frecuente es la artritis^{138,180}. La endocarditis y la meningitis son muy raras.

Diagnóstico

Examen directo de muestras clínicas

En varones con uretritis, la tinción de Gram con leucocitos y diplococos Gram negativos intracelulares, tiene una sensibilidad del 90-95% y una especificidad del 95-100%, por lo que puede utilizarse como prueba diagnóstica³². En otras localizaciones, la presencia de otros microorganismos de morfología similar, aconseja que los diagnósticos se realicen en combinación con otros métodos más específicos. Además del Gram, se han utilizado tinciones como el azul de metileno y también se ensayaron técnicas de inmunofluorescencia directa, aunque presentaban problemas en mujeres, y actualmente están de desuso¹⁸⁴.

Métodos diagnósticos basados en el cultivo

Recogida y transporte de muestras

En el caso de uretritis es útil el cultivo de la secreción o del frotis uretral¹⁸⁵. También puede cultivarse el sedimento de la primera porción de la orina, pero es poco sensible¹⁸⁶. En las cervicitis debe obtenerse la muestra del canal endocervical, no siendo de utilidad las muestras vaginales salvo en las niñas prepúberes, ya que el epitelio vaginal bajo estímulo estrogénico es resistente a la infección gonocócica¹⁸⁵. También son válidas para diagnóstico de la infección gonocócica, las muestras rectales, conjuntivales, faríngeas y las de cualquier otra localización extragenital, aunque en este tipo de muestras la rentabilidad del cultivo es menor.

N. gonorrhoeae es muy susceptible a determinadas sustancias que pueden afectar a su crecimiento, como el alginato cálcico, los ácidos grasos presentes en algunas torundas de algodón¹⁸⁵, o los compuestos sulfurados presentes en las torundas de celulosa comprimida, por lo que las muestras deben ser recogidas con torundas de dacron o rayón. Se han desarrollado nuevos hisopos de poliuretano, o esponjas de celulosa viscosa, que embebidas en medio de transporte prolongan horas la supervivencia de *N. gonorrhoeae*^{187,188}.

La viabilidad de los microorganismos en la muestra se afecta rápidamente tras su recogida, por lo que deben cultivarse de inmediato. Se han desarrollado medios de transporte como los de Stuart, Amies o SIFF (modificación del medio de Stuart), que permiten el transporte de las muestras a temperatura ambiente, alargando el tiempo de viabilidad de los microorganismos en algunos casos hasta 24-48 horas¹⁸⁹, aunque se recomienda inocular los cultivos antes de 6 horas, ya que pasado este tiempo la viabilidad de *N. gonorrhoeae* disminuye notablemente¹⁹⁰⁻¹⁹². Algunos autores recomiendan refrigerar las muestras cuando las temperaturas ambientales sean elevadas¹⁹³ o para evitar el sobrecrecimiento de otras bacterias^{194,195}.

Otra posibilidad es utilizar medios de cultivo inoculados, como medio de transporte¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Algunas presentaciones comerciales incluyen generadores de atmósfera de CO₂.

Procedimientos de aislamiento y cultivo

El “patrón oro” para la detección de *N. gonorrhoeae* es el cultivo, que tiene alta especificidad en todo tipo de muestras y su sensibilidad depende de la localización; pero puede haber falsos negativos debido a técnicas de recogida, errores de laboratorio, sensibilidad de ciertas cepas de *N. gonorrhoeae* a la Vancomicina de determinados medios selectivos²⁰⁰ o la pérdida de viabilidad en el transporte^{201,202}. Es la técnica de elección para las infecciones orofaríngeas, conjuntivales y rectales, en casos de sospecha de abusos sexuales, perituciones forenses y en el cribado en poblaciones de baja prevalencia de infección²⁰³. Permite realizar sensibilidad antibiótica y detectar resistencias emergentes. Es más barato que los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AANs).

El cultivo del exudado uretral en varones tiene un 95% de sensibilidad y el cervical en mujeres el 80-90%.

Para el cultivo se requiere un medio complejo generalmente como agar chocolate, que contengan hierro inorgánico, glucosa, vitaminas y cofactores, aunque algunas cepas pueden crecer en medios básicos como el agar sangre. Para muestras en las que puedan estar presentes otros microorganismos se han ideado medios selectivos, suplementados con antibióticos como Thayer-Martin modificado, Martin-Lewis, GC-Lect, New York City y modificaciones de los mismos, que inhiben la microbiota endógena, permitiendo el crecimiento de *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria lactamica*^{32,204-211}.

Los cultivos se incuban a 35-37 °C, en atmósfera húmeda con un 3-7% de CO₂. El crecimiento se suele obtenerse en 24-48 horas, aunque deben esperarse 72 horas para informar un cultivo como negativo⁴⁸.

Puede producirse autólisis de la bacteria en determinadas condiciones de temperatura (40 °C), pH (9,0), o concentraciones de potasio de 0,01M²¹².

Identificación presuntiva

La identificación presuntiva de *N. gonorrhoeae* se basa en la presencia de colonias típicas, en la tinción de Gram de la colonia, pruebas de oxidasa, catalasa, superoxol, inhibición de la amilasa o la elongación celular.

Las colonias suelen tener 0,5-1 mm de diámetro. Se han descrito 5 tipos de colonia T1-T5. Las colonias T1 y T2 son convexas, son virulentas para humanos, mientras que las T3-T5 son planas y son avirulentas^{213,214}.

En la tinción de Gram de las colonias sospechosas se observan diplococos Gram-negativos uniformes, a veces tétradas.

La prueba de la oxidasa (N,N,N,N-tetrametil-1,4-fenilendiamina al 1% en solución acuosa) es intensamente positiva²¹⁵.

La prueba del superoxol (peróxido de hidrógeno al 30%) es otra prueba útil para la identificación presuntiva de *N. gonorrhoeae* de otras especies de *Neisseria*. Las cepas de *N. gonorrhoeae* producen inmediatamente un burbujeo enérgico cuando la colonia se emulsiona con el reactivo en un porta de cristal. Prácticamente el 100% de *N. gonorrhoeae* son superoxol positivos, y sólo un 1% de los organismos que crecen en Thayer Martin y son superoxol positivos no son *N. gonorrhoeae* (especificidad 92,7-99%)^{216,217}. Muy raramente se han descrito cepas catalasa deficientes de *N. gonorrhoeae* (Kat-)²¹⁸.

La prueba de inhibición de la amilasa tiene una sensibilidad 100% especificidad 82,3%. Usado junto con el superoxol alcanza una especificidad de 98,6%²¹⁷.

En pacientes de bajo riesgo, y especialmente en niños, la identificación presuntiva es insuficiente, y debe realizarse una identificación segura a nivel de especie, si es necesario, recurriendo a laboratorios de referencia para evitar errores identificando como *N. gonorrhoeae* especies no patógenas^{219,220}.

Pruebas de identificación confirmatorias

Las pruebas confirmatorias para *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis* y otras especies de *Neisseria*, incluyen las pruebas de acidificación de carbohidratos, pruebas enzimáticas con sustrato cromogénico, métodos inmunológicos (anticuerpos fluorescentes, coagulación estafilocócica, y otros), sistemas de identificación multitest, y sondas de ADN.

Las pruebas de producción de ácido a partir de carbohidratos se basan en el cultivo en un medio semisólido, el CTA (cystine-tryptic digest semisolid agar medium), suplementado con distintos carbohidratos y con rojo fenol como indicador de pH²²¹. *N. gonorrhoeae* sólo produce ácido a partir de la glucosa. La sensibilidad de este método es del 93,1%²²².

Se han desarrollado pruebas rápidas de detección de carbohidratos que no requieren el crecimiento de microorganismo²²³. Las pruebas enzimáticas de sustrato cromogénico se basan en enzimas preformadas que hidrolizan sustratos bioquímicos específicos y que se ponen de manifiesto mediante un producto final coloreado o mediante la adición de reactivos asociados a un colorante. Requieren un inóculo denso^{224,225}. Detectan la actividad de las enzimas β -galactosidasa, γ -glutamil-aminopeptidasa, y prolina iminopeptidasa (Pip) y permiten la diferenciación de las

especies de *Neisseria* que crecen en medios selectivos. La β -galactosidasa, γ -glutamyl-aminopeptidasa son específicas de *N. lactamica* y *N. meningitidis*, respectivamente. La ausencia de esta actividad y presencia de prolina iminopeptidasa, identifica un organismo como *N. gonorrhoeae*. Un 4-7% de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* carece del enzima prolina iminopeptidasa, pudiendo dar falsos negativos en la identificación^{226,227}.

Cuando no se trabaja a partir de medios selectivos, puede haber falsas identificaciones de *Neisseria cinerea* como *N. gonorrhoeae*²²⁸.

Los métodos inmunológicos para la confirmación de cultivos son la inmunofluorescencia directa (IFD) y la coaglutinación.

La IFD utiliza anticuerpos monoclonales frente a los epitopos de la proteína I (PorI)^{55,229}.

Los métodos de coaglutinación usan células estafilocócicas cubiertas con anticuerpos monoclonales que detectan epitopos termoestables en la proteína de membrana externa PorI. Comparado con métodos convencionales (morfología en tinción de Gram, oxidasa y pruebas de utilización de carbohidratos), tiene una sensibilidad del 97,1-97,8% y una especificidad de 93,9%^{222,230}. La coaglutinación da reacciones positivas también con *N. meningitidis*, y algunas especies de *Moraxella*, *Haemophilus* y *Pseudomonas*²³¹⁻²³³.

Con los métodos de coaglutinación se obtienen mejores resultados que con la IFD^{233,234}.

Los sistemas de identificación multitest usan pruebas convencionales modificadas y sustratos cromogénicos para proporcionar la identificación en 2-4 horas. El uso de estos sistemas está muy extendido. Algunos de los métodos comercializados son RapID HN (Remel), Vitek NHI (bioMérieux), panel NHID (Dade) y API HN (bioMérieux)^{235,236}.

Las sondas de ADN para confirmación de cultivos identifican *N. gonorrhoeae* mediante la detección de secuencias de ARNr especie-específicas. Este método es más sensible y específico que los métodos confirmatorios bioquímicos o inmunológicos.

Recientemente se ha comprobado la eficacia de las técnicas de espectrometría de masas para la identificación rápida de *Neisseria gonorrhoeae* e incluso para detectar algunas de sus variaciones estructurales^{237,238} o mutaciones en los genes de resistencia^{239,240}.

Métodos diagnósticos no basados en el cultivo

Se basan en la detección de *N. gonorrhoeae*, mediante hibridación por sondas o por métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AANs).

Métodos de hibridación de ácidos nucleicos (Sondas de ADN)

Las sondas sin amplificación son menos sensibles que el cultivo (78% de sensibilidad)^{32,241} y están en desuso.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AANs)

Los AANs, aunque no superan en sensibilidad al cultivo realizado en condiciones ideales, son mucho más tolerantes en los requisitos de recogida, transporte y mantenimiento de las muestras⁶⁴. Se basan en la amplificación de secuencias de ácidos nucleicos específicos de *N. gonorrhoeae*, pudiendo detectar una concentración mínima de bacterias.

Cuando el cultivo no puede hacerse en condiciones óptimas, los AANs lo superan en sensibilidad, al igual que cuando se usan muestras no invasivas como orina en varones²⁴², o torundas vaginales recogidas por la propia paciente²⁴³. La sensibilidad en muestras de orina de mujeres es más baja y no se recomienda como cribado²⁴⁴. Entre los problemas que presentan los AANs está su coste, no proporcionan datos de resistencia, pueden dar falsos positivos en muestras faríngeas, conjuntivales o rectales, y no están admitidos con fines médico-legales²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Los "Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)" en el año 2014, recomiendan el uso diagnóstico de los AANs en muestras faríngeas y rectales, en el cribado de grupos de riesgo, aunque advierten de que no han sido aprobados para este uso por algunos organismos cuya normativa puede afectar a los laboratorios diagnósticos. Por otro lado, recomiendan el uso sólo de aquellos métodos en los que no se haya notificado reactividad cruzada con otras especies de *Neisseria*²⁴⁸.

Los AANs pueden dar falsos negativos por la presencia de inhibidores. Para su detección deben incluirse controles internos de amplificación³². También hay descritos falsos negativos por mutaciones en el pseudogen *porA* y en el plásmido críptico *cppB*, utilizados como dianas^{249,250}. La especificidad es bastante variable dependiendo de las dianas utilizadas. Permiten la autorrecogida de muestras vaginales, o muestras menos invasivas como la orina en varones en lugar del exudado uretral, y en la actualidad están comercializadas técnicas bastante automatizadas que están al alcance de laboratorios menos especializados y de personal con menor experiencia. En algunas técnicas comerciales pueden detectarse a la vez varios patógenos^{251,252}. Por otro lado, tienen el inconveniente de ser caros. Algunos requieren pruebas de confirmación y en general, no sirven para hacer estudios de sensibilidad, aunque algunos pueden detectar determinadas secuencias asociadas a resistencia. Cuando se usan para comprobar la curación pueden dar falsos positivos si se realizan antes de 2 semanas del final de tratamiento³².

Las primeras técnicas que se comercializaron realizaban la detección del producto final, después de finalizar la amplificación. Existen varias técnicas comerciales de amplificación: Ligase Chain Reaction: LCx Probe System (Abbott), Cobas Amplicor (Roche), APTIMA (Gen-Probe), BD Probe TecET (Becton Dickinson) y Hybrid Capture 2 CT/GC DNA Test (Digene).

El LCx (Ligase Chain Reaction) detecta una secuencia de 48-bp en los genes *opa*. La sensibilidad y especificidad son muy altas en muestras cervicales, uretrales y orina (Sensibilidad 94,3-98,8%; Especificidad 99,4-100%)²⁵³⁻²⁵⁷.

El Cobas Amplicor CT/NG tiene como diana una región de 201 nucleótidos dentro del plásmido críptico en el gen *M.Ngo PT1* (gen citosina DNA methyltransferasa). Otras especies de *Neisseria* como *N. sicca*, *N. subflava*, *N. lactamica*, *N. flavescens* y *N. cinerea* tienen una secuencia similar, habiéndose dado casos de falsos positivos. Tiene una baja sensibilidad en orina^{253,258} y las pruebas positivas requieren confirmación²⁵⁹, por lo que resulta inadecuado como técnica de cribado³². Detecta simultáneamente *C. trachomatis*.

El APTIMA (Gen-Probe) replica una región específica del ARNr 16S de *N. gonorrhoeae*. Tiene buena sensibilidad y especificidad incluso en muestras no invasivas como orina y exudados vaginales recogidos por la paciente^{260,261}. No es válido en muestras rectales, conjuntivales, orofaríngeas ni uretrales femeninas³². Existen presentaciones para la detección aislada de *N. gonorrhoeae* o de *C. trachomatis*, o para la detección simultánea de ambos.

El BD Probe TecET (Becton Dickinson) tiene como diana una secuencia de la proteína inversora del gen de la pilina. En esta prueba algunas especies como *N. cinerea* y otras *Neisseria sp.* pueden dar lugar a falsos positivos, requiriendo pruebas de confirmación³². Existen presentaciones duales que detectan simultáneamente *C. trachomatis*.

El Hybrid Capture 2 CT/GC DNA Test (Digene) es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos con amplificación de señal, que utiliza detección de quimioluminiscencia en microplaca. Solo está aprobado para muestras endocervicales femeninas. En varios estudios efectuados en poblaciones con prevalencias que oscilaban entre <1% y el 15% la sensibilidad fue >92% y la especificidad >98%³².

En los últimos años se han desarrollado una segunda generación de pruebas como la PCR a tiempo real, NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification), Multitest y microarrays.

La PCR a tiempo real amplifica las secuencias de ácidos nucleicos y simultáneamente va detectando los amplicones generados en un sistema cerrado³². En los últimos años se han comercializado bastantes técnicas basadas en esta tecnología, con soportes cada vez más automatizados. La mayoría de ellos detectan simultáneamente *C. trachomatis* y algunos de ellos múltiples patógenos²⁶². Por todo ello han alcanzado una gran popularidad²⁶³.

Muchos de los AANs han usado como diana el gen *cppB* del plásmido críptico de 4,2 kb²⁶⁴, pero hay cepas de *N. gonorrhoeae* que carecen de este plásmido. La distribución de estas cepas es variable en tiempo y lugar, y aunque no son muy frecuentes, pueden dar lugar a falsos negativos²⁴⁹. También se ha detectado este gen en otras especies pudiendo ocasionar reactividad cruzada.

Recientemente se han desarrollado técnicas de PCR a tiempo real con más de una diana, que solventan los problemas de falsos negativos provocados por recombinaciones internas de las cepas que ocasionan delección parcial de los genes que se incluyen en las dianas. Son más sensibles y se han validado para muestras faríngeas²⁶⁵.

El NASBA es un método de amplificación basado en la transcripción que amplifica ARN a partir de una diana ADN o ARN. Es más sensible que la PCR convencional. Para *N. gonorrhoeae* tiene una sensibilidad del 97,9% y una especificidad del 98,7%³².

Un microarray es un soporte sólido, que tiene secuencias de nucleótidos específicas fijadas. Estos nucleótidos actúan como sondas para secuencias de ácidos nucleicos complementarios en la muestra. Un mismo soporte puede tener fijadas muchas de estas sondas, permitiendo la detección de varios patógenos a la vez³².

En los últimos años una serie de estudios han buscado alternativas moleculares para el estudio de resistencias, usando las mismas muestras utilizadas en el diagnóstico. Por métodos moleculares se han intentado detectar las principales

mutaciones implicadas en los mecanismos de resistencia, con resultados prometedores²⁶⁶. Una de estas técnicas, desarrollada recientemente, consiste en un microarray que detecta el pseudogen *porA* como marcador específico de *N. gonorrhoeae* y 29 mutaciones en 8 genes cromosómicos y dos plásmidos de *N. gonorrhoeae* implicados en la resistencia a Penicilina, Ciprofloxacina, Cefixima, Tetraciclina, Azitromicina y Espectinomicina²⁶⁷. Se ha planteado el uso de estos sistemas sobre muestras clínicas directamente, pero presentan el problema de poder detectar secuencias de determinantes de resistencia de otras especies presentes en la muestras, o que la detección de alteraciones en las porinas o en las bomba de expulsión, no se correspondan con una resistencia clínica²⁶⁸.

Finalmente, a la hora de elegir entre los métodos diagnósticos, debe tenerse en cuenta, a que tipo de población van dirigidos. Mientras que en poblaciones sensibles, de bajo riesgo, y con implicaciones médico-legales, deben usarse pruebas con buena sensibilidad y muy específicas, en otras poblaciones de alto riesgo y que tienen alta probabilidad de no volver, pruebas menos sensibles, pero que permiten obtener resultados en el punto de atención, pueden resultar más adecuadas. También hay que tener en cuenta, que aunque infecciones como la uretritis gonocócica pueda diagnosticarse por una técnica rápida y barata, como la tinción de Gram²⁶⁹, quedarían sin diagnóstico las coinfecciones, que son muy frecuentes en este tipo de pacientes. Los AANs no deberían usarse como cribado en poblaciones con baja prevalencia (<1%), ya que en ellas su valor predictivo positivo es bajo. Cuando se utilizan en estas poblaciones, deberían ser confirmados por otro AANs con distinta diana o por cultivo, con lo que su rentabilidad diagnóstica disminuiría²⁷⁰.

Tipificación

A diferencia de la mayoría de las especies bacterianas, la población de *N. gonorrhoeae* tiene una estructura no-clonal, con infecciones mixtas y una extensa recombinación en la naturaleza²⁷¹. La gran variabilidad genética tanto intrínseca, como extrínseca debido a su gran capacidad de adquisición de ADN, da lugar a una gran diversidad en los genotipos y fenotipos del microorganismo. En base a estas variaciones, se han establecido distintos sistemas de tipificación que se utilizan con fines epidemiológicos.

En el siguiente esquema pueden verse clasificados los métodos empleados en la tipificación de *Neisseria gonorrhoeae*.

Métodos fenotípicos:

- a) Patrones de resistencia
- b) Lectinas
- c) Auxotipo
- d) Serotipo y Serovar
- e) Combinación Auxotipo/Serovar

Métodos genotípicos:

- a) Métodos basados en los patrones en gel de electroforesis:
 - i) Análisis del contenido de plásmidos
 - ii) Polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción (RFLP)
 - iii) Ribotyping
 - iv) Opa Typing

- v) Análisis de restricción de ADN ribosomal amplificado (ARDRA)
 - vi) Otros métodos basados en PCR
- b) Métodos basados en la secuenciación del ADN
- i) Análisis de la secuencia de la longitud total o ampliada de porB
 - ii) Análisis de la secuencia multiantígeno de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST)
 - iii) Tipificación de la secuencia multilocus (MLST)

Métodos fenotípicos:

Patrones de resistencia

Las cepas generalmente se describen por su patrón de sensibilidad a Penicilina-Tetraciclinas (fenotipo penicilin-tetraciclín resistente). Los fenotipos Penicilin-tetraciclín resistentes, incluyen penicilin-resistentes (PenR), tetraciclín resistentes (TetR), resistencias cromosómicas a Penicilina y Tetraciclina (MRNG), productoras de betalactamasa (PPNG), resistencia plasmídica a Tetraciclina (TRNG), resistencia plasmídica a Tetraciclina y Penicilina (PP/TR) y aislamientos sensibles a Penicilina y Tetraciclina (Susc). PPNG y TRNG pueden tener resistencia cromosómica a Tetraciclina (PPNG,TetR) y Penicilina (TRNG, PenR), respectivamente. La resistencia intermedia o resistencia a otros agentes antimicrobianos, se añade al fenotipo de resistencia Penicilina-Tetraciclina. Por ejemplo, un aislamiento PPNG con resistencia a Ciprofloxacina (CipR) se designaría PPNG, CipR.

Lectinas

Son proteínas naturales que reaccionan con los azúcares, permitiendo detectar variaciones en la composición de carbohidratos de la pared celular y demostraron utilidad en el estudio de pequeños brotes²⁷²⁻²⁷⁵.

Auxotipo

Se basa en la existencia de diferentes defectos genéticos que bloquean reacciones en la biosíntesis de prolina, metionina, arginina, hipoxantina, etc. Estos requerimientos nutricionales se han identificado mediante la técnica de "auxotipo"²⁷⁶. Es una técnica engorrosa descrita por Carifo y Catlin (1973) basada en la capacidad de crecimiento de las cepas en un medio químicamente definido y su posterior clasificación, en función de su capacidad de crecimiento en ausencia de ciertos aminoácidos, purinas, pirimidinas u otros nutrientes específicos²⁷⁷. Las cepas se denominan según sus requisitos. Por ejemplo, las cepas que no pueden crecer en el medio químicamente definido carente de Prolina, se denominan Pro⁻, y sin Arginina, Arg⁻, etc.

Las cepas sin requisitos se denominan "prototróficas" o "tipo salvaje"¹⁵.

Se han asociado determinados auxotipos con determinados patrones de resistencia a los antibióticos, resistencia al efecto bactericida del suero normal, con determinadas presentaciones clínicas de la enfermedad, como mayor proporción de uretritis asintomáticas en varones o más probabilidad de bacteriemia, etc. El auxotipo AHU- se ha asociado con la IGD (Li y Dillon 1995)^{278,279}. Las cepas AHU- se han

descrito como más sensibles a Penicilina y a Tetraciclinas²⁸⁰⁻²⁸² y las cepas Pro- se han asociado a mayor resistencia a Quinolonas^{283,284}.

El auxotipo es muy estable tras numerosos subcultivos, y en la transmisión paciente-paciente, por lo que constituyó durante años una buena herramienta epidemiológica²⁸⁵. Hay estudios que consideran que el auxotipo Prototrófico y el Pro- deberían incluirse en un mismo grupo, ya que cuando se estudian parejas y grupos o redes de relaciones sexuales, se observa inestabilidad en esta característica²⁸⁶. Los auxotipos son estables en la transmisión natural, excepto los requerimientos de Prolina²⁸⁷.

Serotipo y Serovar

Se basa en las variaciones de la principal proteína de membrana externa (Proteína I, o porina)²⁸⁸. Hay dos clases estructurales que se designan IA e IB. Las moléculas de la proteína IA contienen los antígenos que caracterizan el serotipo WI (según la nomenclatura sueca), y la proteína IB, los que caracterizan los serotipos WII y WIII²⁸⁹. Cualquier aislado de *N. gonorrhoeae* expresan una subclase. Dentro de cada subclase hay variaciones antigénicas que permiten dividir en serovariedades²⁹⁰.

Cada serovar se designa por su tipo de proteína I y un número basado en su patrón de coagulación Ej IA-4¹⁵.

Se ha asociado a los serotipos IA con mayor sensibilidad a Penicilina, Ampicilina, Tetraciclina, Eritromicina, Cefoxitina y Cefuroxima²⁹¹⁻²⁹³ y al IB-5/7 con sensibilidad disminuida²⁹³.

Combinación Auxotipo/Serovar (A/S)

Combina ambos métodos proporcionando mayor discriminación entre cepas que con un sistema solo.

En cada comunidad se encuentran simultáneamente un número relativamente grande de clases A/S de *N. gonorrhoeae* (más de 50), aunque sólo unas pocas son las predominantes y persisten meses. Otras clases aparecen de forma intermitente o sólo una vez y no aparecen nuevamente. En la aparición de casos tiene relevancia los trabajadores del sexo, drogadictos y la importación por viajes¹⁵.

Métodos genotípicos:

Caracterización de ADN plasmídico

Caracterización de ADN cromosómico:

- i) Determinación del polimorfismo de un locus único
- ii) Determinación del polimorfismo de múltiples loci
- iii) Determinación del polimorfismo de la totalidad del genoma

Para la caracterización del ADN se han empleado distintos métodos de análisis. Unos se basan en patrones de bandas de ADN por electroforesis en gel, y otros en la secuenciación total o parcial del ADN.

Los métodos genotípicos proporcionan mayor discriminación de las cepas y se ha usado en la investigación de brotes y para identificar parejas de contactos

sexuales. Se recomienda en la gonorrea, por lo menos en las áreas geográficas de baja prevalencia²⁴⁷.

Métodos basados en los patrones en gel de electroforesis:

Análisis del contenido de plásmidos

Los plásmidos se han clasificado en base a su fenotipo, peso molecular o secuencias de ADN.

Se han estudiado los plásmidos crípticos, conjugativos, así como los que contienen determinantes de resistencia, como pueden ser el plásmido conjugativo con el determinante *tetM* y la familia de los plásmidos productores de β -Lactamasas²⁹⁴.

El análisis de plásmidos por si solo tiene una bajo poder de discriminación. Cuando se añade al A/S aumenta la discriminación, pero sólo en las cepas PPNG²⁹⁵.

Polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción RFLP

Los métodos más antiguos digerían el genoma completo mediante endonucleasas de restricción de alta frecuencia de corte y una posterior separación de los fragmentos de ADN obtenidos por electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE). Es laborioso y de difícil interpretación²⁹⁴.

Posteriormente se introdujo la electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE)²⁹⁶. En éste método el genoma bacteriano completo se digiere mediante endonucleasas de cortes infrecuentes, produciéndose grandes fragmentos de ADN (de 5-10 Mbp) que se separan en un gel mediante electroforesis de campo pulsado, en función de su tamaño. Como resultado se obtienen pocas bandas que son fácilmente comparables.

La tipificación de endonucleasas de restricción permite la diferenciación entre aislamientos pertenecientes a la misma serovariedad, pero técnicamente es complicada, difícil de interpretar y lenta.

El PFGE es más discriminatorio que auxotipado o serotipado, siendo de utilidad en estudios epidemiológicos^{273,297,298}.

Ribotipo

Analiza los genes ARNr. El ADN cromosómico se digiere mediante enzimas de restricción. Los fragmentos de restricción obtenidos se hibridan mediante sondas ARNr específicas. El poder discriminatorio de ésta técnica es bajo, menor que el de el PFGE^{294,299}.

Opa tipado

La **tipificación Opa** se basa en la amplificación mediante PCR e identificación de fragmentos de restricción obtenidos mediante digestión con endonucleasas de restricción de corte frecuente TaqI y HhaI, de una familia de 11 genes *opa* distintos, y altamente variables, para dar un *opa*-tipo. Los fragmentos se separan mediante electroforesis en gel y se visualizan los patrones de bandas. Es útil en estudios de transmisión de la gonorrea a corto plazo. La familia de los 11 *opa* genes evoluciona

tan rápidamente, que sólo es útil para establecer contactos y cadenas cortas de transmisión³⁰⁰. Los genes *opa* de *N. gonorrhoeae* parecen diversificarse primariamente a través de recombinación intergénica, que se produciría en las infecciones mixtas con distintas cepas³⁰¹.

La tipificación **Opa** es una herramienta útil que ha demostrado un alto poder de discriminatorio³⁰², mejor que A/S^{303,304}.

Análisis de restricción ADN ribosomal amplificado (ARDRA)

Variante del ribotipo. Se amplifica por PCR un fragmento del gen que comprende parte del gen ADNr 16S, la región espaciadora 16S-23S y parte del gen ADNr 23S. El producto amplificado se separa mediante electroforesis en gel para su visualización³⁰⁵.

Otros métodos basados en PCR

Polimorfismo de la longitud de los fragmentos amplificados (**AFLP**)^{306,307} tiene un alto grado de reproducibilidad. Se ha utilizado en el estudio de "grupos core". La **rep-PCR** (PCR basada en la secuencia de elementos repetitivos de la célula completa), **AP-PCR** (PCR cebada arbitrariamente), **RAPD** (Amplificación aleatoria del ADN polimórfico), **VNTR** (número variable de repeticiones en tándem) y **MLVA** (Análisis del número variable de repeticiones en tándem multilocus). Estos métodos no se han popularizado debido a su nivel de discriminación insuficiente, su laboriosidad y poca accesibilidad²⁹⁴.

Métodos basados en la secuenciación del ADN

Análisis de la secuencia de la longitud total o ampliada de *porB*

Se basa en el análisis de la secuencia de ADN de un fragmento extenso o la totalidad del gen *porB*. Este gen codifica la proteína PorB que es la diana de la determinación del serovar. Es muy discriminatorio y reproducible^{255,294}. Tiene el problema de que no existe una base de datos internacional para el gen completo o un fragmento extenso, y no está estandarizada²⁹⁴.

Se han descrito otros métodos basados en la tipificación *porB* pero que no han tenido demasiada difusión³⁰⁸.

Análisis de la secuencia multiantígeno de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST)

Está basado en la secuenciación los fragmentos internos variables de dos loci altamente polimórficos, *porB* (490 bp) y *tbpB* (390 bp) que codifican dos proteínas de membrana externa variables, Por y TbpB (subunidad β de la proteína fijadora de transferrina)³⁰⁹. Los aislados tipificados con este método tienen un identificador compuesto por dos números que corresponden a las secuencias de los dos loci en el orden *por-tbpB*.

Tiene un alto poder discriminatorio y reproducibilidad y dispone de una base de datos pública (<http://www.ng-mast.net>)²⁹⁴. Tiene menor poder de resolución que Opa-typing, por lo que en algunas ocasiones puede requerir un subtipado con otro método³⁰⁹.

Tipificación de la secuencia multilocus (MLST)

MLST basado en la secuenciación de varios genes. Es muy discriminatoria³¹⁰.

El poder discriminador de los distintos métodos de tipificación se mide mediante el índice de Simpson de la biodiversidad (DI). Entre los métodos clásicos el más discriminador es A/S (DI 0,928). De los métodos más modernos el ID más elevado los presentaron las técnicas de PFGE (ID 0,997) y Opa-tipo (0,996)³⁰⁵.

Estudios de sensibilidad antimicrobiana

La técnica de referencia para el estudio de la sensibilidad en *N. gonorrhoeae* es la dilución en agar GC libre de cisteína y suplementado con factores de crecimiento X y V y con diluciones de los distintos antibióticos^{311,312}. Este método es laborioso, pero permite el estudio simultáneo de varias cepas, siendo adecuado para centros de referencia y trabajos de investigación. Sin embargo, para los laboratorios clínicos es una técnica engorrosa y se suelen utilizar técnicas como el E-test y el disco-placa, que han sido estandarizadas por el "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" y el European Committee on Antimicrobial susceptibility testing (EUCAST)³¹³⁻³¹⁶.

Se han publicado estudios comparativos entre las distintas técnicas que las avalan como buenas alternativas a la dilución en agar, siempre que se sigan escrupulosamente las recomendaciones de los comités de estandarización³¹⁷⁻³¹⁹.

También se ha comparado el método de microdilución en caldo, que suele emplearse en los sistemas automáticos, obteniéndose buenos resultados³²⁰.

Los métodos moleculares de detección de determinantes de resistencia están desarrollándose de forma prometedora, pero aún no están comercializados ni implementados en los laboratorios diagnósticos²⁶⁸.

En Escocia, Palmer *et al.* estudiaron la relación entre el genotipo realizado por NG-MAST y la resistencia, encontrando que las cepas con la misma secuencia, tienen una alta homogeneidad en su patrón de resistencia. Se obtuvo una concordancia entre el genotipo y la categoría de resistencia/susceptibilidad a los antibióticos del 98,1%. Si se comprueba que esta correlación se mantiene entre aislamientos de distintas procedencias geográficas y que perdura en el tiempo, sería posible, con cierto grado de fiabilidad, predecir el patrón de sensibilidad consultando el resultado correspondiente a dicho genotipo en un banco de datos³²¹.

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana se deben a falta de acceso del antibiótico a la diana, y a alteraciones de la misma.

La falta de acceso, es consecuencia de la disminución en la penetración, mecanismos de expulsión activa o de la destrucción del antibiótico.

Estos mecanismos se adquieren como consecuencia de mutaciones del propio microorganismo o de adquisición de material genético a partir de otras especies. Los determinantes de resistencia pueden situarse a nivel cromosomal o plasmídico. La resistencia cromosómica se diferencia de la plasmídica en que se produce y se propaga de forma gradual. Se produce por transformación, y una resistencia clínicamente relevante, suele requerir múltiples transferencias. La adquisición de

genes mediada por plásmidos y su implicación en la resistencia se conoce desde 1978³²². Se produce por conjugación y requiere un plásmido conjugativo que transporte los determinantes de resistencia.

Resistencia a Sulfamidas

Las sulfamidas fueron los primeros antimicrobianos activos frente a *N. gonorrhoeae*. Actúan inhibiendo la síntesis del ácido fólico. El Trimetoprim y el Sulfametoxazol producen un bloqueo secuencial en la síntesis del tetrahidrofolato. El Trimetoprim sólo, no es activo frente a *N. gonorrhoeae*.

Las resistencia se produce por dos mecanismos, la hiperproducción de ácido paraaminobenzoico y por mutaciones del gen **folP** que codifica una enzima dihidropteroato sintetasa de menor afinidad por el antibiótico³²³.

Resistencia a Penicilinas

La resistencia a Penicilina puede ser cromosómica o plasmídica. La resistencia cromosómica se puede deberse a tres mecanismos, alteración de la diana, expulsión activa y disminución de la permeabilidad de la membrana externa.

La diana de los antibióticos β -lactámicos son las PBP (Penicillin binding proteins). La PBP2 está codificada por el gen **penA** y su mutación produce una PBP alterada de menor afinidad por la Penicilina^{324,325}.

Más recientemente, se ha visto que una mutación única en un aminoácido del gen **ponA** que codifica la PBP1, disminuye la afinidad a Penicilina confiriéndole un nivel intermedio de resistencia. Cuando además de **ponA**, está presente el gen **penC**, se produce una resistencia de alto nivel^{240,326}. Se ha descrito que **penC** es una mutación del gen **pilQ** que codifica el oligómero PilQ que forma un poro en la membrana externa por el que pasan los antibióticos al periplasma³²⁷.

Otro mecanismo de resistencia a Penicilina es la expulsión activa del antibiótico³²⁸. El gen **mtrR** codifica una unidad transcripcional que consta de tres genes concatenados (**mtrCDE**) y un regulador transcripcional (MtrR) que reprime la expresión de los genes **mtrCDE**. Este sistema codifica la proteína MtrCDE que es la bomba de expulsión de *N. gonorrhoeae*. La mutación del gen hace que se incremente la expresión de estas bombas, confiriendo resistencia a diversos antibióticos, detergentes y colorantes³²⁹⁻³³¹.

La disminución de la permeabilidad es el tercer mecanismo de resistencia cromosómico. Las porinas permiten la difusión de moléculas hidrofílicas a través de la membrana externa. Las mutaciones **penB** en la PIB afectan a la zona de constricción del poro y reducen la permeabilidad de la porina a antibióticos hidrofílicos Penicilina y Tetraciclina^{330,332}, sin embargo, para que este mecanismo produzca un fenotipo resistente, requiere también la existencia de mutación del gen **mtrR**.

La resistencia plasmídica a Penicilina está mediada por genes extracromosómicos transferibles, gen **bla_{TEM-1}**, que codifican la producción de una β -lactamasa tipo TEM-1 que hidroliza el anillo β -lactámico, inactivando el antibiótico. Mientras que las resistencias cromosómicas requieren varias mutaciones para expresarse, esta resistencia se adquiere en un solo paso y es del alto nivel³³³.

Los primeros plásmidos caracterizados en 1977 fueron de 4,4 y 3,2 MD^{293,333-335}, pero desde entonces se han ido describiendo plásmidos de distintos tamaños³³⁶⁻³⁴¹.

La resistencia plasmídica puede transferirse por conjugación desde el *N. gonorrhoeae* a otras especies de *Neisseria*, incluyendo a *N. meningitidis*³⁴².

Se han identificado también cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de *bla*_{TEM-135} en varios países. Se temió que el gen *bla*_{TEM-1}, a través del gen *bla*_{TEM-135}, pudiera transformarse en una β -lactamasa de espectro extendido que pudiera degradar todas las Cefalosporinas, sin embargo comparando la CMI de las Cefalosporinas en las cepas con el alelo *bla*_{TEM-135}, con las *bla*_{TEM-1}, no se han encontrado diferencias^{343,344}.

Resistencia a Tetraciclinas.

La resistencia a Tetraciclinas puede ser cromosómica, por mutaciones en los genes *mtrR*, *penB* o *rspJ*, y por plásmidos con el determinante *tetM*.

La resistencia plasmídica, de alto nivel (TRNG), se produce por la expresión de la proteína TetM codificada por el determinante *tetM*. Este determinante es muy frecuente en microorganismos presentes en el tracto genital como *Streptococcus sp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Enterococcus sp.* y *Gardnerella vaginalis*, pudiendo adquirirlo *N. gonorrhoeae* a partir de ellos³⁴⁵. Se ha asociado a dos tipos de plásmidos conjugativos diferentes, el holandés y el americano y sus respectivos determinantes *tetM* también presentan algunas diferencias³⁴⁶. Este mecanismo permite a los ribosomas recuperar la síntesis proteica que había bloqueado la Tetraciclina.

La resistencia cromosómica asociada a mutaciones en los genes *mtrR* y *penB*, al igual que en la Penicilina, se debe a mecanismos de expulsión activa y a disminución de la permeabilidad respectivamente³⁴⁷. La resistencia asociada al gen *rspj* se produce por una mutación puntual única. Este gen codifica la proteína ribosómica S10 y cuando existe la mutación se altera la estructura, disminuyendo la afinidad de la Tetraciclina por la proteína ribosómica^{348,349}.

La mayoría de las cepas resistentes a Tetraciclina tienen simultáneamente resistencia plasmídica y cromosómica.

Resistencia a Espectinomicina y otros Aminoglucósidos.

La resistencia a Espectinomicina supuso un problema en los años 80 por su uso masivo, en el ejército estadounidense, en la guerra de Corea, donde alcanzó el 6,1% de resistencia de alto nivel³⁵⁰ y el 8,9% de Tailandia en 1994-1995. Actualmente, la resistencia a Espectinomicina es rara. La sensibilidad es prácticamente del 100% y sólo se notifican casos esporádicos. Incluso en países como Corea o Japón donde se ha usado como fármaco de primera línea durante años, no se notifican cepas resistentes^{351,352}.

La resistencia de alto nivel a Espectinomicina es por una mutación puntual C1192T en los genes **ARNr 16S**^{353,354} o en la proteína ribosomal S5 codificada por el gen *rpsE*^{355,356}. La alteración de S5 probablemente desestabilice la unión de la Espectinomicina al ARNr 16S³⁵⁷. En las cepas resistentes (Spec^R), se ha observado una mayor expresión de factores de elongación EF-Tu y Ts y de proteínas ribosomales

L7/L12 que podrían actuar como mecanismo compensatorio de la síntesis proteica inhibida por el antibiótico³⁵⁸.

Se han utilizado otros Aminoglucósidos en el tratamiento de la gonococia fundamentalmente Kanamicina y Gentamicina. En Malawi, los programas de control recomiendan desde 1993 el uso de Gentamicina en dosis única de 240 mg, seguida de Doxicilina 100 mg 2 veces/día durante 7 días. Aunque no existen criterios de interpretación de resistencia, se han usado como puntos de corte ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$, muy susceptible; 8-16 $\mu\text{g/ml}$, moderadamente susceptible, y ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$, como poco susceptible³⁵⁹. A pesar de su uso continuado en Malawi, la susceptibilidad a Gentamicina se ha mantenido por encima del 95% por lo que siguen apoyando esta recomendación³⁶⁰.

Ante la aparición de multirresistencias a nivel mundial, otros países han visto la necesidad de buscar alternativas terapéuticas, valorando entre ellas el tratamiento con Gentamicina. En Europa el 95% de las cepas tiene una CMI entre 4 y 8 $\mu\text{g/ml}$ ³⁶¹. Una revisión sistemática de la literatura efectuada recientemente por Hathorn *et al.*, encuentra índices de curación entre el 62-98%, desaconsejando su uso como tratamiento empírico, al no superar el 95%, haciendo también hincapié en la falta de datos respecto a la dosis óptima y la respuesta en infecciones extragenitales³⁶².

Resistencia a Quinolonas.

Las dianas de las Quinolonas son la DNA girasa y la topoisomerasa IV, que son esenciales para la replicación del ADN³⁶³. La DNA girasa tiene dos subunidades GyrA y dos GyrB, codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB* y la topoisomerasa IV, tiene dos subunidades ParC y dos ParE, codificadas por los genes *parC* y *parE*. Las mutaciones en *gyrA* y *parC* son el principal mecanismo de resistencia en las Quinolonas³⁶⁴⁻³⁶⁶. Una única mutación de *gyrA* produciría un aumento de la CMI con niveles de 0,03-0,13 $\mu\text{g/ml}$, mientras que con dos mutaciones se alcanzarían niveles $\geq 0,13$ $\mu\text{g/ml}$. Las mutaciones en *gyrB* y en *parE* no parecen tener relevancia en la resistencia a Quinolonas³⁶⁴. Cuando se producen mutaciones en *gyrA* y en *parC* se produce resistencia de alto nivel^{283, 297, 365, 367-371}.

Además de las mutaciones en *gyrA* y *parC*, en el nivel de resistencia a Quinolonas están implicados otros mecanismos que afectan a la penetración del fármaco o a su expulsión activa^{372, 373}.

Las alteraciones en PorB1b por mutaciones en *porB1* pueden contribuir, junto con otros mecanismos, a la resistencia a Quinolonas por disminución de la captación, aunque por sí solas, no producen resistencia clínica³⁶⁴.

En cuanto a los distintos sistemas de expulsión, el sistema mtrCDE no está implicado en la expulsión de Quinolonas; las Quinolonas son un sustrato pobre para la bomba del sistema NorM; y el sistema FarAB se dedica a la expulsión de ácidos grasos. Por lo tanto, el mecanismo de expulsión tiene poca importancia en la resistencia a Quinolonas, produciendo resistencias de bajo nivel³⁶⁴.

La resistencia a Quinolonas era baja (0,3-2,3%) hasta 1995. Entre 1995 y 1998 se elevaron desde el 6,9 al 13,2%³⁷⁰. Muchos países comunicaron un aumento de la resistencia de alto nivel³⁷⁴⁻³⁷⁶, lo que condujo a cambios en las recomendaciones terapéuticas³⁷⁷. También se rebajaron los puntos de corte establecidos debido a numerosos fallos terapéuticos a las dosis recomendadas³⁷⁸.

Resistencia a Macrólidos

Los Macrólidos actúan sobre el ribosoma inhibiendo la síntesis proteica. Los mecanismos de resistencia a Macrólidos pueden ser por alteración de la diana ARNr 23S por mutaciones de la misma, o por alteraciones asociadas a metilasas y también por un mecanismo de expulsión activa por sobreexpresión del sistema de bombas de expulsión.

Las mutaciones específicas de la diana **ARNr 23S** producen resistencia a Eritromicina y Azitromicina. El nivel de resistencia es variable dependiendo del número de alelos con la mutación^{357,379}.

Las **ARNr metilasas** están codificadas por los genes *ermF* o *ermB* transportados por transposones conjugativos. En ausencia de otro mecanismo, confieren resistencia de alto nivel a Eritromicina (CMI 4-16 µg/ml) y de bajo nivel a Azitromicina (CMI 1-4 µg/ml)^{357,380}.

El gen *mtrR* codifica el MtrR que es represor de la bomba de expulsión multifármaco MtrCDE y sus mutaciones confieren resistencia a Penicilina, Eritromicina y Tetraciclina^{119,329,381,382}. También están implicados en la resistencia otros sistemas de bombas de expulsión como el **MacAB** y el codificado por el gen *mef* que está albergado en un transposón conjugativo^{357,383,384}.

Se ha descrito resistencia a Azitromicina en varios países, incluida España^{385,386}, con resultados difícilmente comparables, debido a la falta de criterios de interpretación del CLSI, y aunque sí existen desde hace varios años en el EUCAST, no existe uniformidad en los criterios de resistencia adoptados en los estudios publicados³⁸⁷⁻³⁸⁹.

Resistencia a Cefalosporinas de amplio espectro

La resistencia a Cefalosporinas se debe principalmente a mutaciones en su diana, la PBP2, aunque también hay mecanismos de expulsión activa por sobreexpresión de la bomba MtrCDE codificada por *mtrR* y de disminución de la penetración por alteraciones en la porina PorB1b, codificada por *penB*, similares a los de la Penicilina³⁹⁰.

Hay varios tipos de alteraciones de las PBP2. Las más importantes son el “mosaicismo” de la PBP2.

En el año 2001 aparecieron las primeras de cepas con CMI a Cefixima >0,5 µg/ml en Fukuoka, Japón³⁹¹, y aunque tenían una CMI a Ceftriaxona incrementada, continuaban siendo sensibles³⁹². Poco después, en 2002 se describió la estructura en **mosaico del gen *penA*** codificador de la PBP2, en aislamientos clínicos de *N. gonorrhoeae* con sensibilidad disminuida a las Cefalosporinas orales³⁹³. El gen *penA* era diferente de los de las cepas sensibles y algunas regiones de este gen eran muy parecidas a regiones equivalentes de otras especies de *Neisseria* (*N. subflava*, *N. flavescens* o *N. perflava/sicca*)³⁹²⁻³⁹⁵. Esta estructura en mosaico del gen *penA* confiere disminución de la sensibilidad a Penicilinas y Cefalosporinas³⁹². *N. gonorrhoeae* adquiere estas regiones por transformación y posterior recombinación con fragmentos de genes *penA* de *Neisseria* sp. de orofaringe^{392,393}.

En 2006, Tanaka describió el aislamiento de una cepa con sensibilidad disminuida a Ceftriaxona y además múltiples mutaciones de resistencia, en el gen *ponA*, *mtrR*, *penB*, *gyrA* y *parC*, que le conferirían un fenotipo multirresistente³⁹⁴.

La primera cepa con resistencia de alto nivel a Ceftriaxona se aisló en Japón en el año 2009 (publicada en 2011), con una CMI de 2 µg/ml (cepa H041; NG-MAST 4220)^{396,397}. En 2012 se detectaron cepas resistentes en España y Francia (cepa F89; NG-MAST 1407)^{398,399}.

Se pensaba que la sensibilidad disminuida o la resistencia, especialmente a Cefixima, se debía a tres mutaciones en el *penA* que codificarían una PBP2 con tres aminoácidos sustituidos, pero se ha comprobado que por si solas tienen poco efecto en el aumento de la CMI, y que requieren otras mutaciones adicionales “compensatorias” o “estabilizantes”. También se ha descrito la alteración N512Y en la PBP2 en mosaico, que conlleva disminución de la sensibilidad a Cefalosporinas, sin afectar a la Penicilina^{357,400}.

Ni el polimorfismo del gen *pilQ* que codifica la secretina de membrana externa PilQ, ni las mutaciones de *ponA*, parecen estar implicados en la resistencia a las Cefalosporinas de amplio espectro⁴⁰¹.

La aparición de resistencia ha dado lugar a que las recomendaciones se hayan decantado por el uso de Ceftriaxona, en lugar de Cefixima que es menos eficaz, el uso de dosis más altas, y la asociación con un segundo fármaco⁴⁰².

Resistencia a múltiples antibióticos

Dentro de las estrategias de manejo de la gonorrea, se consensuó en un comité internacional de expertos de reconocidos prestigio (JW. Tapsall, F. Ndowa, DA. Lewis y M. Unemo), establecer 3 grupos de antibióticos en función de su uso o recomendación y definir categorías de multirresistencia en función del número y grupo de antibióticos afectado.

La categoría I de antibióticos, serían los que se recomiendan habitualmente en la gonorrea: Cefalosporinas de amplio espectro parenterales y orales, y Espectinomicina.

La categoría II estaría formada por fármacos que están usándose menos o que se plantea dar un uso más extenso (Penicilinas, Fluoroquinolonas, Azitromicina, Aminoglucósidos y Carbapenémicos)

La categoría III serían antibióticos que se han relegado o considerado inadecuados: Cloranfenicol y Tianfenicol, Tetraciclinas, Rifampicina, Cotrimoxazol y Eritromicina.

Se ha propuesto la denominación de cepas multirresistentes, “*multidrug-resistant N. gonorrhoeae*” (**MDR-NG**) para aquellos aislamientos resistentes a un antibiótico de la categoría I y dos o más de la categoría II.

Las cepas extremadamente resistentes, “*extensively drug-resistant N. gonorrhoeae*” (**XDR-NG**) son resistentes a dos o más antibióticos la categoría I y tres o más de la II⁴⁰³.

Se han notificado dos tipos de cepas extremadamente resistentes, las aisladas en Japón (cepa H041)^{397,404}, y las aisladas en Francia y España (cepa F89)^{398,399,405}. Estas cepas tienen nuevos *penA* en mosaico, con cuatro y una sustituciones

adicionales respectivamente, que confieren a las PBP2 estructuras secundarias alteradas que impedirían la unión de Cefalosporinas y Penicilina^{357,406}.

En Europa durante 2009-2010 hubo predominio del clon multirresistente G1407⁴⁰⁷, que actualmente parece estar en declive en varios países⁴⁰⁸.

Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas han ido variando con el tiempo en respuesta a la aparición y diseminación de resistencias. Tras la aparición de cepas productoras de β -lactamasas y de cepas resistentes de alto nivel a Tetraciclinas, parecía que las Quinolonas eran la alternativa perfecta, por su administración oral, alta concentración en tejidos y escasas alergias y efectos secundarios. En 1993 los CDC recomendaron su uso en dosis única oral para la gonorrea no complicada. Poco después comenzar a utilizarse, fueron apareciendo resistencias y notificándose fallos terapéuticos. En 2007 los CDC desaconsejaron su uso en la infección gonocócica, quedando disponibles solo las Cefalosporinas.

En 2010, tras la aparición de los primeros casos de sensibilidad disminuida a Cefalosporinas, para tratar de frenar la aparición y diseminación de cepas resistentes, los CDC recomendaron la terapia dual con Cefalosporinas de amplio espectro orales o parenterales y un segundo fármaco, Azitromicina o Doxiciclina. Pero las CMI de Cefixima fueron elevándose progresivamente y se notificaron fallos terapéuticos con Cefixima⁴⁰⁹ y otras Cefalosporinas orales en varios países. Por este motivo, los CDC en 2012 desaconsejaron el uso de Cefalosporinas orales en la gonorrea⁴⁰² y se propuso una pauta dual de Ceftriaxona y Azitromicina.

Actualmente, los CDC en sus recomendaciones de junio de 2015 indican para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada cervical, uretral o rectal 250 mg de Ceftriaxona IM en dosis única, junto con 1 g de Azitromicina oral⁴¹⁰. En el Reino Unido se recomienda la misma pauta pero con dosis de Ceftriaxona de 500 mg⁴¹¹.

En caso de alergia a Azitromicina se recomienda, como segundo fármaco, la Doxiciclina 100 mg 2 veces al día, 7 días⁴¹⁰.

En caso de alergia a Cefalosporinas, recomiendan pautas alternativas aún en evaluación como:

Gemifloxacina 320 mg P.O. + Azitromicina 2 g P.O.

Gentamicina 240 mg IM + Azitromicina 2 g P.O.

Espectinomomicina 2 g IM (en función de su disponibilidad).

Para la gonococia faríngea recomiendan Ceftriaxona 250 mg IM + Azitromicina 1 g P.O.⁴¹⁰. En la gonococia faríngea recomienda realizar siempre prueba de curación, ya que con estas pautas se han descrito fallos terapéuticos⁴¹².

Con vistas a un futuro próximo, se están evaluando otras opciones terapéuticas. Dentro de las estrategias, se ha propuesto aumentar las dosis de Ceftriaxona a 1-2 gramos IM en dosis única. Las dosis de Cefixima no pueden aumentarse por su intolerancia y no hay otras Cefalosporinas orales adecuadas⁴¹¹.

También se están estudiando nuevas formulaciones de Azitromicina que permitan la tolerancia de dosis más altas⁴¹¹.

La Espectinomicina no parece que vaya a ser una alternativa a largo plazo por su pobre eficacia en infecciones faríngeas, su falta de disponibilidad en muchos países y la rápida aparición de resistencia cuando se usa masivamente⁴¹¹.

Respecto a la Gentamicina, se ha usado en algunos países sin aparecer resistencias, pero no se dispone de puntos de corte y no se sabe de su eficacia en infecciones faríngeas y anorrectales^{359,360}.

El Ertapenem también se ha propuesto, aunque en las cepas con mosaicismo se ha visto que las CMI son más elevadas que en las cepas sensibles, lo indica que ya existiría algún mecanismo de resistencia⁴¹³.

La Tigeciclina tiene alta eficacia in vitro, pero no hay datos de su comportamiento en estas infecciones, ni con cepas multirresistentes⁴¹¹.

Otras alternativas en evaluación son, las combinaciones de Ceftriaxona o Azitromicina con Fosfomicina⁴¹⁴.

Se están investigando nuevos fármacos como la Solitromicina, un nuevo Fluoroketólido (CEM-101) oral, más potente que Eritromicina, con alta actividad in vitro también en cepas resistentes a Cefalosporinas XDR y MDR, aunque en cepas resistentes a Azitromicina presenta una CMI alta, y probablemente tenga resistencia cruzada con ella⁴¹⁵. También se están desarrollando nuevos inhibidores de la topoisomerasa, como el Vertex aminobenzimidazol (VT12-008911) que presenta alta eficacia in vitro incluso en cepas XDR⁴¹⁶, o el ETX0914, una Espiropyrimidinetrióna que inhibe la topoisomerasa II por distinto mecanismo que las Quinolonas, sin presentar resistencia cruzada con ellas.

Prevención

En la lucha contra la gonococia y especialmente en el momento actual, en que la aparición de cepas resistentes a todos los tratamientos convencionales, hace presagiar que pueda convertirse en una enfermedad intratable, son esenciales las medidas preventivas. Tiene una importancia transcendental la promoción de la salud sexual, proporcionando información y programas de educación sexual de calidad, para la población general, y especialmente en las escuelas. Es importante mejorar estas estrategias, especialmente las dirigidas a los jóvenes, para que desde un principio disfruten de una vida sexual sana.

Es necesario conocer las conductas de riesgo e intentar reducir las. Para ello, es preciso realizar una buena historia sexual, sin juicios de valor, aconsejando medidas preventivas dirigidas a las conductas de riesgo individuales. Haciendo énfasis en el uso de preservativos y en los controles rutinarios⁴¹⁰. Para poder llevar a cabo una buena historia sexual, es necesario un abordaje especial, respetuoso y empático en la entrevista con el paciente. Sería muy conveniente incluir estas técnicas de entrevista en los programas de formación continuada, ya que actualmente estas habilidades no se proporcionan en la formación académica de los profesionales.

Los métodos barrera como el uso de preservativo siguen siendo la mejor herramienta preventiva en la lucha contra la gonorrea¹²⁵. Los preservativos masculinos, bien utilizados, son muy eficaces en la prevención. Los condones femeninos parecen ser eficaces, aunque se dispone de pocos datos. Pueden usarse en el sexo anal receptivo, pero se desconoce su eficacia. También los diafragmas

pueden proteger frente a la gonorrea, aunque usados conjuntamente con el preservativo masculino, no incrementan la eficacia de este último.

Otros métodos, como la contracepción hormonal, los espermicidas, lavados y duchas vaginales post-exposición, son ineficaces e incluso pueden incrementar el riesgo⁴¹⁰.

Otra estrategia en la prevención es el tratamiento precoz y eficaz de los casos sintomáticos y la detección de las infecciones asintomáticas.

Es necesario que los médicos tengan la formación adecuada y estén familiarizados con los síntomas de la enfermedad y que establezcan un diagnóstico y un tratamiento precoz y adecuado, a ser posible en el mismo punto de atención⁴¹⁸. Es fundamental garantizar el seguimiento de los pacientes diagnosticados, para ello debe asegurarse la coordinación entre niveles, para lo que es necesario el trabajo coordinado de equipos de atención primaria, especializada, unidades de ITS y si es preciso, de trabajadores sociales y ONGs. La historia clínica electrónica unificada, o al menos accesible, entre Atención primaria y especializada o la elaboración de sesiones y protocolos conjuntos, suponen herramientas de mejora importantes en esta relación.

Debe interrogarse al paciente sobre sus posibles contactos para estudiarlos y tratarlos, y cuando no sea factible, hacerles llegar el tratamiento o la prescripción, y las recomendaciones oportunas a través del caso detectado⁴¹⁰, y así poder romper las redes de transmisión.

Los métodos de cribado en la población sexualmente activa, que aunque en la población general no tienen una razón coste/beneficio adecuada y no se recomiendan, si tienen alta rentabilidad cuando se aplican en grupos de riesgo, como consultas de ITS, colectivos HSH, personas que ejercen la prostitución, contactos, etc⁴¹⁹.

Dentro de las estrategias de prevención, tienen una importancia fundamental los mecanismos y estructuras que permiten obtener la información adecuada que conduce a la planificación de estas medidas. En este sentido, en el Principado de Asturias, la Dirección de Salud Pública fomentó la creación de Centros de Referencia Regionales, entre ellos el CRAN, destinados a obtener información de calidad sobre determinados patógenos causantes de enfermedades transmisibles, y a su vez dar apoyo al resto de laboratorios de Asturias. La puesta en funcionamiento del CRAN supuso la coordinación entre la red de laboratorios ya existente y los servicios de Salud Pública. Proporcionó soporte técnico en las pruebas de referencia no disponibles en los laboratorios, y desarrolló un sistema de control de calidad, mediante controles externos, comprobación de resultados y creación de un archivo de cepas disponible para estudios complementarios o verificaciones. El CRAN a su vez remite las cepas al ISCIII para su tipificación y la información de retorno, complementa la ya obtenida en el SIM, lo que permite caracterizar y cuantificar los nuevos diagnósticos y monitorizar su tendencia, herramientas indispensables para evaluar la magnitud de la infección y para disponer de indicadores de alerta en los brotes, completando así la información requerida para los programas de vigilancia y control.

Vacunas

Se ha probado el uso de distintas estructuras de *N. gonorrhoeae* como posibles antígenos para el desarrollo de vacunas. Se han investigado vacunas frente a PorB y TbpA/B, con pili purificados, con un epitopo oligosacárido, con la nitrito reductasa

AniA, o con las bombas de expulsión MtrE^{420,421}. Por el momento, solo se han producido respuestas parciales frente a cepas homólogas, pero no frente a heterólogas. El desarrollo de vacunas en *N. gonorrhoeae* es difícil debido a su gran variabilidad antigénica y no parece haber expectativas de que se consiga en un futuro próximo⁴²².

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de este estudio fueron múltiples. Por un lado, el objetivo principal fue conocer la frecuencia y tendencia poblacional de la infección gonocócica en el Principado de Asturias y las características epidemiológicas más relevantes en nuestro entorno.

El conocimiento de la infección gonocócica es fundamental por diversos motivos. Cuando la infección no se trata o se producen fallos terapéuticos puede tener complicaciones importantes para la salud. En la mujer puede ser causa de infertilidad o de embarazos ectópicos. En el varón puede ser causa de estenosis uretral e infertilidad. También pueden producirse infecciones graves secundarias a la diseminación de la infección. Los recién nacidos de madres infectadas tienen un riesgo elevado de tener una infección ocular grave que puede conducir a la ceguera.

Por otro lado, la infección gonocócica incrementa el riesgo de transmisión del VIH.

Por último, mientras una persona infectada permanezca más tiempo sin tratamiento, más posibilidades tiene de transmitir la infección a otras personas.

Los subobjetivos del estudio fueron:

1. Estudiar las características que presentan los pacientes diagnosticados de infección gonocócica para poder identificar posibles factores o prácticas de riesgo asociados e identificar las dianas para las estrategias de prevención.
2. Estudiar las características de los aislamientos de *N. gonorrhoeae*. Conocer la distribución, tipificación, perfil de sensibilidad, emergencia de resistencias y evolución de las cepas circulantes en Asturias, a lo largo de los últimos 25 años.
3. Evaluar las técnicas utilizadas en los laboratorios que forman parte de la red de diagnóstico, y estudiar el nivel de concordancia entre los resultados obtenidos en los distintos niveles.
4. Mejorar la calidad de los laboratorios mediante la implantación de un programa de control de calidad externo.
5. Facilitar el procesamiento de los datos obtenidos y la elaboración de informes, para disponer de forma eficiente de una información de calidad, que además de su explotación dentro de la red formada por las unidades de ITS, los laboratorios de área, el CRAN y el ISCIII, permita completar los datos del SIM, para su posterior integración a nivel nacional, europeo o mundial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sistema Informático

Para el almacenamiento y posterior explotación de los datos se consideró necesaria la creación de una herramienta informática que además de esto, facilitara la gestión y manejo de los registros epidemiológicos y microbiológicos del Centro Regional de Referencia de Neisserias (CRAN), así como los recibidos de los centros remitentes y del Centro de Referencia Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y que elaborara los informes de resultados para los centros remitentes.

Se realizó una aplicación informática, basada en Microsoft® Office Access 2003 (Microsoft corporation, Redmond, Washington, EEUU). Se desarrolló una aplicación que consta de tres grandes bloques. El primer bloque, se diseñó para albergar la base de datos de *N. gonorrhoeae*, para lo cual se crearon tablas con las distintas variables y formularios para facilitar la introducción de los datos. El segundo bloque es similar al anterior, pero destinado a los datos de *N. meningitidis* y otras especies de *Neisseria*. El tercer bloque está formado por un formulario que da acceso a las distintas consultas que se quieran efectuar sobre la base de datos.

Universo de Trabajo

El universo y muestra de este trabajo comprende la totalidad de las cepas con identificación presuntiva de *N. gonorrhoeae* recibidas o aisladas por el CRAN entre 1986 y 2010, las cepas empleadas en el control de calidad, y las encuestas epidemiológicas correspondientes a los aislamientos de *N. gonorrhoeae* efectuados entre 1986 y 2010.

Aislados

Aislados de *N. gonorrhoeae*

Se estudiaron un total de 846 cepas aisladas a partir de muestras clínicas procesadas en los laboratorios clínicos de 8 áreas sanitarias del Principado de Asturias entre 1986 y 2010. Las muestras correspondían a pacientes atendidos en todos los hospitales y centros de Atención Primaria del sistema sanitario público de Salud y de 2 consultas de ITS situadas en Oviedo y Gijón, respectivamente, las 2 ciudades con mayor población del Principado.

Cepas de Referencia y Control de Calidad

Las cepas de Referencia y los criterios empleados en el control de calidad de los medios y de las pruebas de sensibilidad se describen en la tabla siguiente:

Microorganismo	CEPA	Criterio de calidad	PROCEDENCIA
Agar chocolate			
<i>N. gonorrhoeae</i>	19424	Crecimiento excelente	ATCC*
<i>N. meningitidis</i>	13090	Crecimiento excelente	ATCC
<i>H. influenzae</i>	35056	Crecimiento excelente	ATCC
Agar Thayer-Martin, Martin-Lewis, New York City			
<i>N. gonorrhoeae</i>	19424	Crecimiento Bueno a Excelente	ATCC
<i>N. meningitidis</i>	13090	Crecimiento Bueno a Excelente	ATCC
<i>N. lactamica</i>	23970	Crecimiento Bueno a Excelente	ATCC
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	Crecimiento Inhibido	ATCC
<i>Escherichia coli</i>	25922	Crecimiento Inhibido	ATCC
<i>Proteus mirabilis</i>	29906	Crecimiento Inhibido	ATCC
<i>Candida albicans</i>	10231	Crecimiento Inhibido	ATCC
E-test			
<i>N. gonorrhoeae</i>	49226	Valor de CMI en el rango establecido.	ATCC

* ATCC, American Type Culture Collection. Rockville, EU

Transporte, Recepción y Procesamiento de las cepas

Parte de las cepas se aislaron a partir de muestras clínicas en el propio CRAN. Estas muestras procedían de las consultas o unidades de hospitalización para las que estaba asignado directamente este laboratorio, y entre los que se encuentra una consulta específica de ITS. Las muestras genitales fueron recogidas en las propias consultas o unidades mediante torundas de alginato cálcico o rayón, utilizando como medio de transporte el medio de Stuart (Deltalab, Barcelona, España). Las muestras se inocularon en medios no selectivos, Agar chocolate (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU), y selectivos, Agar Martin Lewis modificado (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU), y se incubaron a 35-37 °C en atmósfera húmeda enriquecida con un 5% de CO₂, durante 48-72 horas, revisando los cultivos diariamente. Las colonias sospechosas se aislaron en un medio no selectivo y se procedió a su identificación siguiendo el mismo procedimiento que para las cepas remitidas de otros laboratorios.

Las cepas aisladas en los distintos centros sanitarios fueron remitidas al CRAN mediante un sistema de transporte propio del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). En los laboratorios de origen, las cepas aisladas con identificación presuntiva de *N. gonorrhoeae*, se sembraron en tubos o placas de agar chocolate, con la técnica habitual de cada centro. Los cultivos recientes así obtenidos, fueron remitidos a nuestro laboratorio. A su llegada se efectuó inmediatamente una resiembra de cada cepa en placa de agar chocolate y se incubó 24 horas a 35-37 °C en atmósfera húmeda enriquecida con un 5% de CO₂.

Pruebas de identificación y confirmación

Identificación presuntiva

Se basó en la morfología de la colonia (color grisáceo) en aislados procedentes de un medio selectivo, la tinción de Gram (diplococos Gram negativos), prueba de la oxidasa líquida o en tiras de papel (positiva) y la prueba de la catalasa con peróxido de hidrógeno al 3% (positiva).

En aislamientos procedentes de medios no selectivos, para la identificación presuntiva se requirió una prueba adicional bioquímica o enzimática, ej. la prueba del superoxol, con peróxido de hidrógeno al 30%, que es muy fuerte positiva (+++) en *N. gonorrhoeae*.

Para la diferenciación de *N. gonorrhoeae* de otras especies de *Neisseria* y géneros relacionados, se incluyeron opcionalmente otras pruebas: temperatura de crecimiento, patrones de crecimiento en medios de cultivo sólidos, DNAsa, prueba de elongación celular y susceptibilidad a la Colistina.

Morfología de la colonia: En agar Chocolate tras incubación de 24 horas en atmósfera con 5% de CO₂. *N. gonorrhoeae* forma colonias de color grisáceo (entre rosado y café) que varían en tamaño de 0,5 a 1 mm. Las cepas AHU (precisan arginina, hipoxantina y uracilo) pueden ser más pequeñas 0,25 mm³¹⁰.

Tinción de Gram: En un portaobjetos se emulsionan 1-2 colonias en agua destilada. Se dejan secar, se fijan pasándolos por una llama sin sobrecalentarlos y se tiñen mediante la tinción de Gram. Posteriormente se observan al microscopio con inmersión a 1000x. Interpretación: se considera sugestivo de *N. gonorrhoeae*, la observación de diplococos Gram negativos en forma de granos de café⁴²³.

Prueba de Oxidasa: Detección de Citocromo oxidasa. Se utilizaron dos técnicas, la primera, mediante reactivo "Pathotec® CO (Remel Inc, Lenexa, EEUU) (Cytochrome Oxidase)". Se extienden 1-2 colonias sobre las tiras reactivas y se observa el cambio de color tras 30 segundos. Si la zona inoculada vira a azul se considera Positiva. La reacción en caso de *N. gonorrhoeae* debe ser positiva. Se utilizaron como controles de calidad de esta prueba *Pseudomonas aeruginosa* (resultado positivo) y Enterobacterias (resultado negativo). Todas las especies del género *Neisseria* tienen actividad oxidasa.

En la segunda prueba, oxidasa líquida, se empleó reactivo de Kovac (solución al 1% (p/vol) de N,N,N',N'-tetrametil-p-dihidroclorofenilendiamina) (Sigma-Aldrich, San Luis, EEUU), con el que se impregnó un trozo de papel de filtro, sobre el que posteriormente se extendió la colonia a estudiar. Transcurridos 30 segundos se observó la zona de la extensión. Interpretación: Se considero una reacción positiva la aparición de una zona violeta en el lugar de la extensión, y negativa, cuando no se produjo cambio de coloración. *N. gonorrhoeae* produce una reacción muy intensa⁴²⁴.

Prueba de la Catalasa: Reactivo de Peróxido de Hidrógeno a 3%. Se añadió el reactivo sobre una colonia depositada en un portaobjetos. Interpretación: Se consideró positiva la aparición de burbujeo y negativa la ausencia del mismo. Todas las especies del género *Neisseria*, excepto *Neisseria elongata* presentan actividad catalasa.

Prueba del Superoxol: Igual que la anterior pero utilizando el Peróxido de Hidrógeno al 30%. *N. gonorrhoeae* produce una reacción muy positiva (explosiva 4+) e instantánea, mientras que el resto de especies de *Neisseria* producen la reacción tras unos segundos^{425,426}.

Temperatura de crecimiento: Crecimiento a 35-37 °C en Agar sangre (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU) o Agar Chocolate. Ausencia de crecimiento a 22 °C y a 42 °C.

Patrones de crecimiento en medios de cultivo:

Crecimiento en Agar chocolate.

Crecimiento en Agar Thayer Martin o similares.

Ausencia de crecimiento en Agar Nutriente (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Reino Unido) a 35 °C.

Ausencia de crecimiento en Agar McConkey (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU).

DNAsa: Se utilizaron placas comerciales de agar DNAsa con verde de metilo (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU). Las placas se inocularon haciendo una estría con la colonia sospechosa. Las placas inoculadas se incubaron a 35-37 °C en atmósfera aerobia durante 18-24 horas. Interpretación. Se consideró positiva la aparición de un halo incoloro alrededor de la estría. *N. gonorrhoeae* da una prueba negativa. Esta prueba sirve para la diferenciación de *Moraxella catarrhalis* que posee actividad DNAsa⁴²⁷.

Elongación celular: Sirve para diferenciar la especie relacionada *Kingella denitrificans*. Se inoculó una placa de chocolate con el organismo a estudiar, haciendo una extensión uniforme. En el centro de la extensión se colocó un disco de 10 UI de Penicilina (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Reino Unido). Las placas inoculadas se incubaron a 35-37 °C en atmósfera húmeda enriquecida con un 5% de CO₂ durante 18-24 horas. Tras la incubación se cogieron con un asa las colonias del borde de inhibición, se extendieron en un porta y se realizó una tinción de Gram, observando la morfología. *Kingella denitrificans* presenta morfología bacilar, mientras que *N. gonorrhoeae* mantiene la morfología de diplococo⁴²⁸.

Susceptibilidad a la Colistina: A partir de un cultivo reciente, se realizó una suspensión bacteriana en caldo Mueller Hinton (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU), con una turbidez similar al patrón 0,5 de MacFarland. Con esta suspensión se inoculó una placa de agar chocolate GC de forma uniforme con ayuda de un hisopo estéril. Se aplicó un disco de 10 µg de Colistina (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Reino Unido) y se incubó a 35-37 °C en atmósfera húmeda enriquecida con 5% de CO₂ durante 18-24 horas. Tras la incubación se examinó la placa a simple vista, observando la producción o no, de un halo de inhibición alrededor del disco. Interpretación: "Susceptible": aparición de un halo de inhibición ≥10 mm. "Resistente": crecimiento bacteriano hasta el borde del disco. Las cepas de *N. gonorrhoeae* son resistentes a Colistina⁴²⁹.

Identificación definitiva

Se realizó con las pruebas de la identificación presuntiva más una o más técnicas que demuestren los patrones de utilización de carbohidratos, ej. APINH

(BioMerieux, Marcy-l'Etoile, Lyon, Francia), características inmunológicas o perfiles enzimáticos de los microorganismos. Siempre que fue posible se utilizaron dos métodos distintos (ej. utilización de carbohidratos e inmunológico para su identificación).

Prueba de producción de ácido a partir de carbohidratos. Se utilizaron dos medios comerciales que aglutinan varias pruebas, el Api NH y el RapidID NH system.

Api® NH (BioMerieux, Marcy-l'Etoile, Lyon, Francia): Son 10 microtubos con substratos deshidratados para realizar 12 pruebas de identificación (reacciones enzimáticas o fermentación de azúcares). Las reacciones producidas durante la incubación se detectan mediante cambios colorimétricos. Usa un inóculo ajustado al patrón nº 4 de McFarland, a partir de Thayer Martin, Agar Chocolate, Agar sangre o New York City Medium. Se realiza a partir de subcultivos incubados en atmósfera enriquecida con CO₂, durante 18-24 horas a 36 °C ± 2 °C. Las galerías inoculadas se incuban 60-75 minutos a 36 °C en atmósfera aerobia.

Estudia 13 pruebas: 4 reacciones de fermentación (glucosa, fructosa, maltosa y sacarosa), 8 reacciones enzimáticas (Ornitina decarboxilasa, Ureasa, Lipasa, Fosfatasa Alcalina, β-Galactosidasa, Prolina Arilamidasa, γ-Glutamil Transferasa y producción de Indol) y detección de penicilinas.

Los resultados esperados para *N. gonorrhoeae* con estas pruebas de identificación son los siguientes:

Prueba	Resultado
Acidificación de la Glucosa	Positivo (97% de cepas)
Acidificación de la Fructosa	Negativo
Acidificación de la Maltosa	Negativo
Acidificación de la Sacarosa	Negativo
Ornitina decarboxilasa	Negativo
Ureasa	Negativo
Lipasa	Negativo
Fosfatasa alcalina	Negativo
β-Galactosidasa	Negativo (la única especie de <i>Neisseria</i> con actividad β-Galactosidasa es <i>N. lactamica</i>)
Prolina Arilamidasa	Positivo (99% de cepas)
γ-Glutamil Transferasa	Negativo
Producción de Indol	Negativo

Los códigos de interpretación aceptados para *N. gonorrhoeae* siguiendo las instrucciones del fabricante son el 1000 y 1001.

RapID™ NH System (Remel Inc, Lenexa, EEUU): combina pruebas de utilización de carbohidratos, métodos enzimáticos y pruebas bioquímicas convencionales, como el ONPG, en un micrométodo. El reactivo incluye un medio de inoculación (KCl, 6 g; CaCl₂, 0,5 y FeCl₂, 0,01 g por litro de agua, con pH final de 6,8). En este medio se realiza una suspensión del microorganismo ajustado al patrón nº 3 de McFarland. Cada pocillo de la galería con el reactivo deshidratado se inocula con 0,1 ml de esta suspensión. Las galerías se incuban en atmósfera aerobia a 35 °C durante 4 horas. La interpretación de las reacciones se realiza mediante un cambio de color. Las pruebas que incluye son:

Prueba	Resultado
Prolina aminopeptidasa	Positivo
5-γ-glutamilaminopeptidasa	Negativo
β-D-Galactosidasa (ONPG)	Negativo
Degradación de glucosa	Positivo
Degradación de sacarosa	Negativo
Hidrólisis de ester de ácidos grasos	Negativo
Hidrólisis de la resazurina	Negativo
Fosfatasa	Negativo
Ornitina decarboxilasa	Negativo
Ureasa	Negativo
Reducción de Nitratos	Negativo
Producción de Indol	Negativo

Criterios de Identificación de cepas de *N. gonorrhoeae*

Los criterios que utilizaron para Identificar las cepas como *N. gonorrhoeae* fueron:

- Gram: Diplococos Gram negativos
- Oxidasa: Positiva
- Catalasa: Positiva
- Superoxol: Positivo
- Producción de ácido a partir de la glucosa, pero no de la maltosa.
- Seroagrupamiento.

Tipificación

Serotipado

Permite la clasificación serológica en serogrupos y serovariedades. Se realizó por una técnica de coagulación frente a la proteína externa de membrana PI.

Clasificación utilizada. Se utilizó la clasificación de Bygdeman⁴³⁰.

Seroagrupación

Reactivo: Phadebact GC serovar test (MKL Diagnostic, Sollentuna, Suecia), que seroagrupa los tipos WI (proteína IA) y WII/III (proteína IB)⁴³¹.

Se hizo una suspensión de las colonias a estudio en 0,5 ml de suero salino fisiológico. Se calentó en agua hirviendo durante 5 minutos, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. En una tarjeta de aglutinación se enfrentó una gota de la suspensión con cada uno de los reactivos (WI y WII/III), se mezclaron mediante un asa y se realizó una ligera rotación durante un minuto. Interpretación de resultados: Resultado positivo, aparición de una aglutinación visible a simple vista. Resultado negativo, ausencia de aglutinación.

Los gonococos que tienen la proteína AI se clasifican como serogrupo WI, y los que tienen la proteína IB, como serogrupo WII/WIII.

Serovariedad

Coagulación con anticuerpos monoclonales individuales frente a la PI específica. Esta técnica se realizó en el ISCIII.

Auxotipado

El auxotipado de las cepas fue realizado por ISCIII mediante el método de Catlin^{277,285}.

NG-MAST

Se utilizó como sistema de tipificación a partir de 2010. Esta técnica fue realizada en el ISCIII.

Determinación de la sensibilidad antibiótica

Método de la sensibilidad antimicrobiana

La sensibilidad a los distintos antibióticos se investigó por dos métodos. En el CRAN se estudió la producción de β -Lactamasa mediante el método de la hidrólisis de la Cefalosporina cromogénica Nitrocefina (Nitrocefina®, Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Reino Unido)⁴³² y la sensibilidad a Penicilina, Ceftriaxona, Tetraciclina, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Eritromicina, Azitromicina y Espectinomicina por E-Test (todos ellos de BioMerieux, Marcy-l'Etoile, Lyon, Francia)^{317,319}. Posteriormente las muestras se remitieron al ISCIII que estudió la producción de β -lactamasas por el método acidométrico, y la sensibilidad a Penicilina, Espectinomicina, Tetraciclina, Cefoxitina, Ceftriaxona, y Ciprofloxacina mediante CMI en agar.

Determinación de la CMI por E-Test

El inóculo bacteriano se obtuvo a partir de un cultivo puro y reciente de *N. gonorrhoeae*. Se realizó una suspensión de microorganismos en caldo Mueller Hinton, hasta alcanzar una turbidez similar a la del patrón 0,5 de McFarland (1×10^8 UFC/ml). Con 100 μ l de esta suspensión se inocularon las placas de agar chocolate. Tras la inoculación se colocaron las tiras de E-test (dos tiras por cada placa). A continuación las placas se incubaron 18-24 horas a 35-37 °C y atmósfera húmeda con 5% de CO₂. Transcurrido este tiempo se procedió a la lectura e interpretación de los resultados.

Determinación de la CMI en agar

Se realizó en el Laboratorio de Referencia del ISCIII.

Criterios de Interpretación de la CMI

Para interpretar los resultados de las pruebas de sensibilidad se utilizaron los criterios definidos por el “*Clinical & Laboratory Standards Institute*” (CLSI) en su documento CLSI 2015. Vol. 34 No.1. Table 2F. *N. gonorrhoeae* M02 y M07³¹³. Este documento no incluye los criterios de interpretación de la sensibilidad a Azitromicina, por lo que para este antibiótico se han utilizado los criterios del “*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*” (EUCAST) descritos en el documento EUCAST Clinical breakpoints Table v. 5. 2015-01-01³¹⁶. La sensibilidad al cloranfenicol se valoró desde un punto de vista epidemiológico, para ello se han utilizado los criterios empleados por otros autores en estudios similares (Tzelepi E. et al. 2010)⁴³³. La siguiente tabla recoge los criterios empleados en este estudio.

Criterios de Interpretación de CMI en μ g/ml				
Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente	Criterio Adoptado
Penicilina	$\leq 0,06$	0,12-1	≥ 2	CLSI 2015. Vol. 34 No.1. Table 2F. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> M02 y M07 ³¹³
Ceftriaxona	$\leq 0,25$	-	-	
Cefoxitina	≤ 2	4	≥ 8	
Ceftazidima	$\leq 0,5$	-	-	
Tetraciclina	$\leq 0,25$	0,5-1	≥ 2	
Ciprofloxacina	$\leq 0,06$	0,12-0,5	≥ 1	
Espectinomicina	≤ 32	64	≥ 128	
Azitromicina	$\leq 0,25$	-	$> 0,5$	EUCAST Clinical breakpoints Table v. 5.1 2015-01-01 ³¹⁶
Eritromicina	$\leq 0,5$	-	$> 0,5$	EUCAST clinical MIC breakpoints – macrolides. Table v 0.6 2007-05-14 ⁴³⁴
Cloranfenicol	$< 0,25$	0,25- < 2	≥ 2	Tzelepi E. et al. 2010 ⁴³³

Concordancia de los estudios de sensibilidad

Se efectuaron estudios de concordancia entre laboratorios. Dado que los laboratorios periféricos utilizaron una metodología muy variada, tanto entre los distintos centros, como a lo largo del tiempo, y el estudio individual de cada uno de ellos proporcionaba un número muy escaso de datos, se limitó el estudio a la comparación de los resultados del CRAN efectuados mediante E-Test y el método de referencia, CMI en agar, efectuado por el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

Se compararon los valores numéricos de la CMI obtenidos utilizando como unidad de medida el número de diluciones de diferencia entre ambos valores.

También se compararon las categorías de interpretación de la sensibilidad obtenidas, utilizando los criterios de "International Standard Organization" (ISO)⁴³⁵.

Se utilizaron las siguientes definiciones para la representación y evaluación de los resultados:

- ❖ Concordancia esencial "*Essential agreement*" (**EA**): Valor de CMI de la técnica de referencia \pm 1 dilución.
- ❖ Concordancia categórica "*Category agreement*" (**CA**): Igualdad en la categoría interpretativa (S, I, R).
 - Discrepancias en la Interpretación "*Error rates*" (**ER**):
 - Error menor "*Minor error*" (**MiE**):
 - ◆ Resultado de referencia "R" o "S" y el comparado "I"
 - ◆ Resultado de referencia "I" y el comparado "R" o "S"
 - Error mayor "*Major error*" (**ME**): Resultado de Referencia "S" y el comparado "R" (falsa resistencia)
 - Error muy mayor "*Very major error*" (**VME**): Resultado de referencia "R" y el comparado "S" (falsa sensibilidad).

Análisis de plásmidos

El análisis de plásmidos se realizó en el Centro de Referencia ISCIII a las cepas productoras de β -lactamasas.

Conservación de las cepas

El mantenimiento de las cepas se realizó en función del tiempo deseado de conservación, a corto plazo, durante el tiempo de procesamiento de los distintos estudios, y a largo plazo, para su almacenamiento y archivo definitivo.

A corto plazo (máximo 2 semanas). Congeladas a -20 °C en caldo de Tripticasa soja (Difco, Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EEUU) con 20% de glicerol (Sigma-Aldrich, San Luis, EEUU)⁴³⁶.

A largo plazo: Congelación a -70 °C o con nitrógeno líquido de una suspensión bacteriana densa en caldo tripticasa soja con 20% de glicerol⁴³⁶.

Liofilización y mantenimiento de las ampollas en nevera (4-10 °C) o en congelador a -20 °C⁴³⁷⁻⁴³⁹.

Torunda de algodón seca (Deltalab, Barcelona, España) con inóculo bacteriano denso, congeladas en tubo estériles a -70 °C.

Envío de las cepas a Centro de Referencia del ISCIII (Majadahonda).

Se realizan subcultivos en agar chocolate a partir de las cepas congeladas. Las placas se incuban a 35 °C en atmósfera húmeda enriquecida con 5% de CO₂ durante 18-24 horas. Una vez incubadas y comprobado que el crecimiento es correcto, se introducen en un contenedor de envío de material biopeligroso (Esdesla S.L., Oviedo, España) y se remiten al centro de Referencia del ISCIII, mediante un transporte especializado autorizado (World Courier, España).

Variables analizadas y sus fuentes.

Las variables estudiadas pueden dividirse en varios grupos:

- Datos administrativos de identificación de la muestra y del paciente.

Estos datos proceden de los sistemas informáticos de Gestión de los distintos laboratorios y de los formularios de petición. Las variables incluidas son: Número de muestra del laboratorio peticionario, número de muestra del laboratorio de Referencia, Número de muestra del CRAN, Historia clínica del paciente, Fecha de nacimiento, Hospital, Área Sanitaria.

- Datos epidemiológicos.

Proceden de la encuesta epidemiológica y son cumplimentados por el médico responsable del paciente a partir de la historia clínica o de la anamnesis. Las variables que incluye este grupo son:

Sexo, edad, localización de la infección, fecha de toma de la muestra, coinfecciones, profesión, lugar de residencia, lugar de contagio, motivo de consulta, tipo de clínica, duración de los síntomas, tratamientos previos, ITS previas, uso de medios profilácticos, orientación sexual, tipo de relación, número de contactos, sintomatología en la pareja y práctica o uso de la prostitución.

- Datos del laboratorio remitente:

Sistema de identificación utilizado, detección directa (Gram, biología molecular), técnicas utilizadas en la determinación de la sensibilidad, fabricante, producción de β -lactamasa y resultados de las pruebas de sensibilidad. Estos datos son aportados por los laboratorios peticionarios en la ficha de vigilancia epidemiológica, en el apartado correspondiente a "determinaciones efectuadas en el laboratorio remitente".

- Resultados del CRAN:

Son variables correspondientes a los resultados de las pruebas efectuadas en el CRAN, registradas en la ficha "F.MED-MIC-06-INF 0108". Las variables estudiadas son: color de la colonia, producción de pigmento, tamaño, consistencia, crecimiento en Thayer Martin, crecimiento a 22 °C en agar Chocolate, crecimiento en agar nutriente, crecimiento en agar McConkey, crecimiento en agar Chocolate a 42 °C, producción de pigmento marrón en Muller Hinton a temperatura ambiente, tinción de Gram de la colonia, oxidasa, catalasa, prueba del superoxol, DNasa, elongación celular, susceptibilidad a la Colistina, reducción de nitratos, reducción de nitritos, polisacárido

de sucrosa, hidrólisis de la tributirina, Api NH, Rapid NH, serogrupo, identificación definitiva, producción de β -Lactamasa, sensibilidad a Azitromicina, Benzilpenicilina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Eritromicina, Espectinomomicina y Tetraciclina.

- Resultados del Centro Nacional de Referencia ISCIII:

Las variables incluidas en este grupo son: Viabilidad de la cepa, contaminación, producción de β -lactamasa, auxotipo, serogrupo, serovariedad, tipificación por secuencia multiantígeno NG-MAST (porB y tbpF), análisis de plásmidos, CMI a Penicilina, Tetraciclina, Cefoxitina, Ceftazidima, Espectinomomicina, Ceftriaxona, Cefixima y Ciprofloxacina.

Ocupación y sectores de la economía

En el análisis de la ocupación de los pacientes se ha basado en la clasificación nacional de ocupación CNO-2011, a la que se ha añadido el grupo “pasivos”, para encuadrar a las personas sin actividad económica.

Clasificación de la Ocupación CNO-2011⁴⁴⁰:

1. Directores y gerentes.
2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales.
3. Técnicos profesionales de apoyo.
4. Empleados contables y administrativos, y otros empleados de oficina.
5. Trabajadores de los servicios de restauración personales, protección y vendedores.
6. Trabajadores cualificados del sector agrario y pesquero.
7. Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción.
8. Operadores de instalaciones de maquinaria y montadores.
9. Ocupaciones elementales.
0. Ocupaciones militares.

Para el análisis del **sector económico de actividad** se ha utilizado la siguiente clasificación:

- 1) **Sector primario**: el que obtiene productos directamente de la naturaleza
 - a) sector agrícola (origen vegetal)
 - b) sector ganadero (origen animal)
 - c) sector pesquero (del mar)
 - d) sector forestal (del bosque)
 - e) sector minero (de la corteza terrestre)
- 2) **Sector secundario**: el que transforma materias primas en productos terminados o semielaborados.
 - a) sector industrial

- b) sector energético
 - c) sector de la construcción
- 3) **Sector terciario** o sector servicios. Es el que no produce bienes, sino servicios
- a) sector transportes
 - b) sector comunicaciones
 - c) sector comercial
 - d) sector turístico
 - e) sector sanitario
 - f) sector educativo
 - g) sector financiero
 - h) sector de la administración
 - i) otros servicios no incluidos en los anteriores (aquí se ha incluido la prostitución y el proxenetismo)

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos obtenidos en este trabajo se ha llevado a cabo con ayuda de los programas IBM SPSS (IBM Armonk, Nueva York, EEUU) y Microsoft Office Excel (Microsoft corporation, Redmond, Washington, EEUU), mediante la aplicación de la prueba de X^2 el Test exacto de Fisher y el coeficiente de correlación de Pearson r , según los datos que se querían comparar. La comparación de proporciones, y comparaciones de medias de variables continuas, como la edad se analizaron con la pruebas de z.

La relación de la resistencia con serotipos, serovariedades y auxotipos, se analizó por X^2 . Se calculó el número de aislamientos necesario para tener una significación estadística con $p < 0,05$. El número mínimo de cepas necesario para las distintas determinaciones fue el siguiente: para la β -lactamasa ≥ 43 , para la resistencia global a Penicilina ≥ 24 ; para la resistencia cromosómica a Penicilina ≥ 53 ; para la resistencia a Tetraciclina ≥ 20 ; para la resistencia a Ciprofloxacina ≥ 12 ; para la resistencia a Azitromicina ≥ 20 , para la resistencia a Cloranfenicol ≥ 21 y para la resistencia a Eritromicina ≥ 11 . Para los serotipos, serovariedades o auxotipos con menor número de aislamientos, no se puede alcanzar significación estadística.

Control de calidad

Para la evaluación y mejora de la calidad de los laboratorios remitentes, y de los circuitos de envío de cepas y de información, se estableció un programa de control de calidad externo basado en la normativa ISO. Este programa consistió en el envío a los laboratorios periféricos, de cepas de *Neisseria* o microorganismos relacionados, para su identificación, pruebas de sensibilidad y comentarios oportunos. Estas cepas se estudiaron simultáneamente el CRAN y en el laboratorio de referencia del ISCIII.

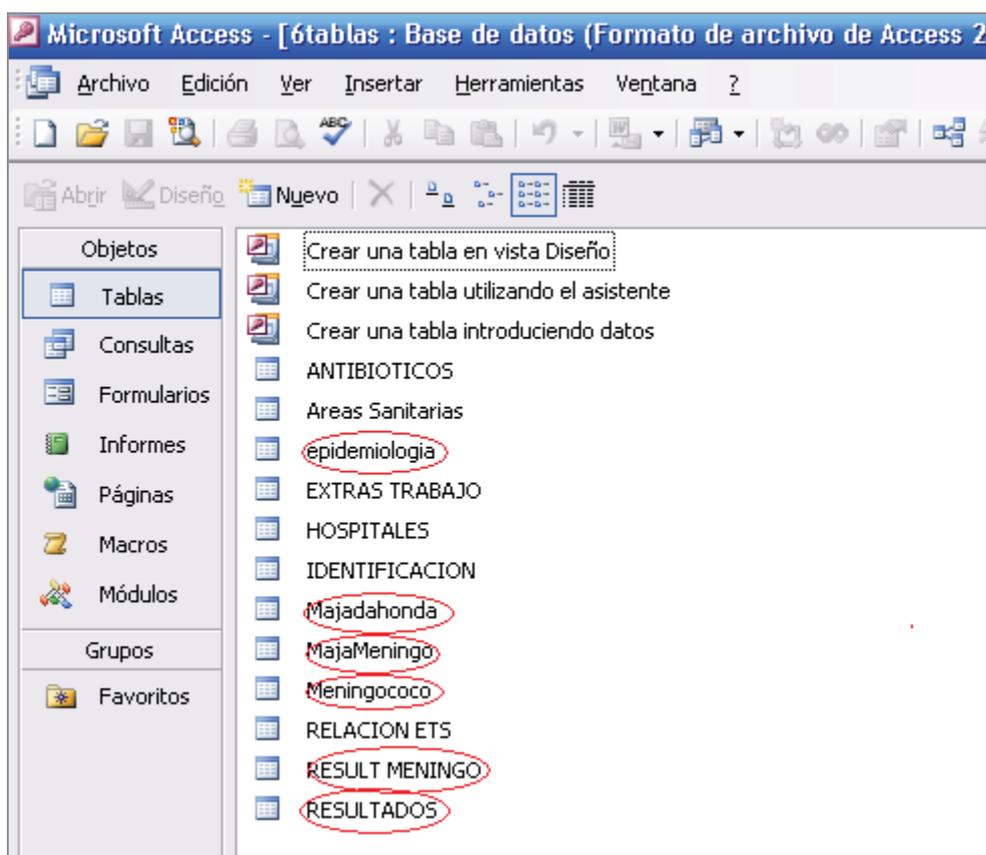
El transporte de las cepas y el envío de la información se hicieron por los mismos circuitos establecidos para los aislados de pacientes, pero en sentido inverso.

Con la información obtenida de cada control, se elaboró un informe que se envió a todos los participantes. En el informe se analizaron los resultados de los laboratorios, las distintas técnicas empleadas y los comentarios efectuados; se incluyeron los resultados de los dos laboratorios de referencia y se elaboró una discusión basada en el análisis de los datos, junto con sugerencias de mejora de los problemas detectados y una breve recopilación bibliográfica relacionada con el tema. Los datos de los laboratorios participantes fueron tratados de forma anónima.

RESULTADOS

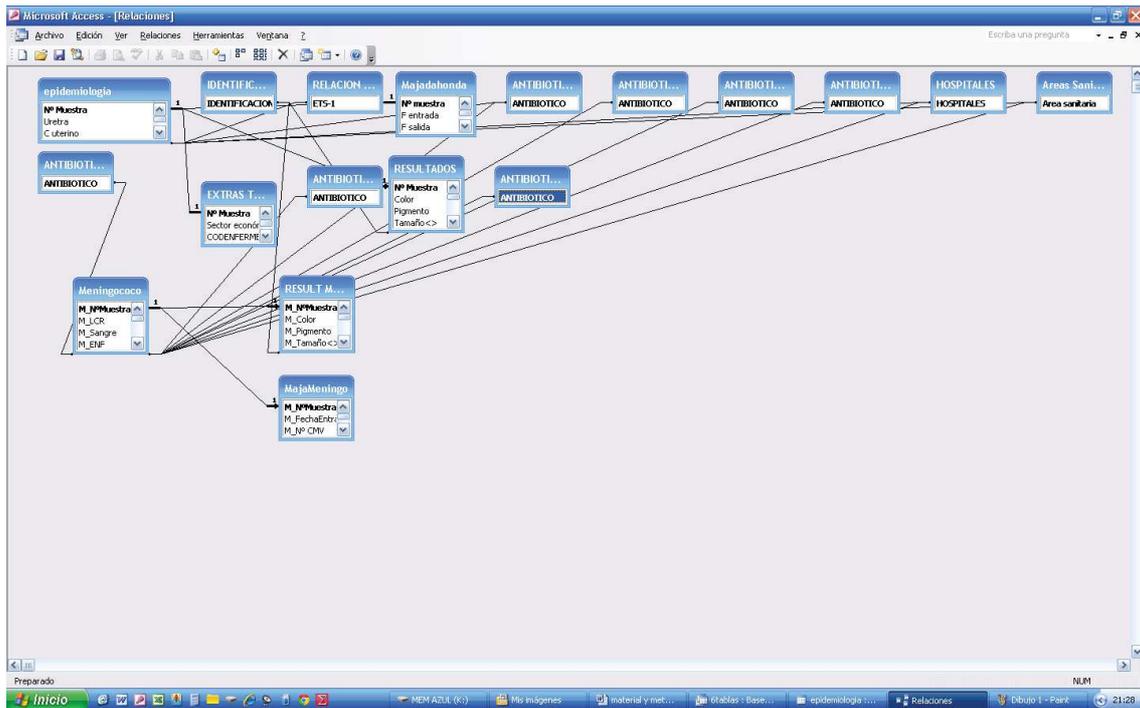
Sistema informático

Para su realización se crearon 12 tablas, de las cuales 6 eran tablas principales, y 6 tablas auxiliares, creadas para facilitar la introducción correcta y uniforme de datos como antibióticos, áreas sanitarias, hospitales, o para facilitar o agrupar algunos de los datos obtenidos y facilitar así su explotación.



De las 6 tablas principales, 3 se destinaron a los datos relativos a *N. gonorrhoeae* (tablas epidemiología, RESULTADOS y Majadahonda) y 3 se destinaron a los datos de *N. meningitidis* y resto de *Neisseria spp.*, remitidas al CRAN (tablas Meningococo, RESULT MENINGO y MajaMeningo).

Se establecieron las interrelaciones de las distintas tablas entre sí para su correcto funcionamiento.



La tabla “Epidemiología” recoge 113 campos/variables, como se observa en las imágenes, que corresponden a los datos proporcionados en la encuesta epidemiológica que se recibe con cada aislamiento de *N. gonorrhoeae*.

	Nombre del campo	Tipo de datos	
?	Nº Muestra	Texto	
	Uretra	Sí/No	Localización uretra
	C uterino	Sí/No	Localización cuello uterino
	Recto	Sí/No	Localización recto
	Faringe	Sí/No	Localización faringe
	Conjuntiva	Sí/No	Localización conjuntiva
	Otros	Texto	Especificar
	Desconocido	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Fecha de toma de la muestra	Fecha/Hora	dd/mm/aaaa
	C trachomatis	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	M hominis	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	U urealyticum	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Sífilis	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Infección VIH	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Otras	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	especificar otras	Texto	Especificar
	Nombre	Texto	
	Apellidos	Texto	
	Nº Historia	Texto	
	HOSPITALES	Texto	
	Area sanitaria	Texto	
	Nº cepas de cotactos	Texto	
	Fecha de envío de la muestra	Fecha/Hora	dd/mm/aaaa
	Sexo	Texto	
	Edad	Número	Edad en años
	Profesión	Texto	Especificar
	Lugar de Residencia	Texto	
	Lugar de Contagio (país)	Texto	
	Ciudad-población	Texto	
	Síntomas	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Contacto sospechoso	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Control	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	Clínica actual	Texto	Especificar
	Comienzo/días	Número	Días desde el comienzo de la clínica actual
	Tratamiento	Texto	
	Tiempo desde el tratamiento	Número	Tiempo transcurrido desde el tratamiento expresado en meses. Si >
	1M ATB1	Texto	
	1M ATB2	Texto	
	1M ATB3	Texto	
	1M ATB4	Texto	
	1M ATB5	Texto	
	3M ATB1	Texto	
	3M ATB2	Texto	
	3M ATB3	Texto	
	3M ATB4	Texto	
	3M ATB5	Texto	
	6M ATB1	Texto	
	6M ATB2	Texto	
	6M ATB3	Texto	
	6M ATB4	Texto	
	6M ATB5	Texto	
	ETS	Texto	
	Tiempo desde la ETS	Número	En meses
	ETS 1M G-1	Texto	ETS 1 MES, GERMEN 1
	ETS 1M G-2	Texto	ETS 1 MES, GERMEN 2
	ETS 1M G-3	Texto	ETS 1 MES, GERMEN 3
	ETS 1M G-4	Texto	ETS 1 MES, GERMEN 4
	ETS 1M G-5	Texto	ETS 1 MES, GERMEN 5
	ETS 3M G-1	Texto	ETS 3 MES, GERMEN 1
	ETS 3M G-2	Texto	ETS 3 MES, GERMEN 2
	ETS 3M G-3	Texto	
	ETS 3M G-4	Texto	
	ETS 3M G-5	Texto	
	ETS 6M G-1	Texto	
	ETS 6M G-2	Texto	
	ETS 6M G-3	Texto	
	ETS 6M G-4	Texto	
	ETS 6M G-5	Texto	
	ETS >6M G-1	Texto	
	ETS >6M G-2	Texto	
	ETS >6M G-3	Texto	
	ETS >6M G-4	Texto	

ETS >6M G-4	Texto	
ETS >6M G-5	Texto	
¿Usa Medios Profilácticos?	Texto	
Especificar medios profilácticos	Texto	
Sus relaciones sexuales	Texto	1 = heterosexuales; 2 = homosexuales; 3=bisexuales; 0 = des
Sus contactos sexuales son	Texto	PF = Pareja fija; PO = Su pareja y Otros; CE= Contactos esporádicos
Nº de parejas al mes	Texto	1= 1-2 parejas; 3-5= 3-5 parejas; M5= Más de 5 parejas
Síntomas en la pareja	Texto	SI= SI, NO= NO; NS= NO SABE
¿Practica la Prostitución?	Texto	
¿Usa de ella?	Texto	
Cultivo- Sistema de identificación	Texto	
Detección directa	Texto	
Sensibilidad-técnica realizada	Texto	
Fabricante/distribuidor	Texto	
AZ<>	Texto	
PC Azitromicina remitente	Número	Punto de corte de Azitromicina del remitente
Azitromicina remitente	Texto	
PG<>	Texto	
PC Benzilpenicilina remitente	Número	Punto de corte de Benzilpenicilina del remitente
Benzilpenicilina Remitente	Texto	
TX<>	Texto	
PC Ceftriaxona remitente	Número	Punto de corte de Ceftriaxona del remitente
Ceftriaxona remitente	Texto	
CI<>	Texto	
PC Ciprofloxacino remitente	Número	Punto de corte de Ciprofloxacino del remitente
Ciprofloxacino remitente	Texto	
CL<>	Texto	
PC Cloranfenicol remitente	Número	Punto de corte de Cloranfenicol del remitente
Cloranfenicol remitente	Texto	
EM<>	Texto	
PC Eritromicina remitente	Número	Punto de corte de Eritromicina del remitente
Eritromicina Remitente	Texto	
SC<>	Texto	
PC Espectinomicina remitente	Número	Punto de corte de Espectinomicina del remitente
Espectinomicina remitente	Texto	
TC<>	Texto	
PC Tetraciclina remitente	Número	Punto de corte de Tetraciclina del remitente
Tetraciclina remitente	Texto	
Betalactamasa-reactivo remitente	Texto	
Betalactamasa-resultado remitente	Texto	P (positivo); N (negativo); X (no realizado)
Nº Cepario	Texto	Los números antiguos de cepas no conservadas comenzarán por XX- :
▶ ANOTACIONES	Texto	

La tabla “RESULTADOS” recoge 80 campos/variables correspondientes a los estudios microbiológicos efectuados en el CRAN. Las imágenes siguientes detallan estas variables.

Nombre del campo	Tipo de datos	
Nº Muestra	Texto	
Color	Texto	
Pigmento	Texto	
Tamaño <>	Texto	< ó >
Tamaño	Número	
Consistencia	Texto	
Crecimiento en Tayer Martin	Texto	
Crecimiento 22°C en Chocola	Texto	
Crecimiento en Nutrient Agar	Texto	
Crecimiento en Mac Conkey	Texto	
Crecimiento 42°C en Chocola	Texto	
Pigmento Marrón en MH TªA	Texto	
Gram	Texto	
Oxidasa	Texto	
Catalasa	Texto	
Superoxol	Texto	
DNASA	Texto	
Elongación celular	Texto	
Susceptibilidad a Colistina	Texto	
Reducción del Nitrato	Texto	
Reducción de Nitrito	Texto	
Polisacarido de Sucrosa	Texto	
Hidrólisis de la Tributirina	Texto	
API NH	Texto	Especificar el número del código
RAPID NH	Texto	Especificar el número del código
Serogrupo Neisseria gonorrhoeae	Texto	
Serogrupo Neisseria meningitidis	Texto	
Identificación	Texto	
Producción de betalactamasa	Texto	
G-AZ <>	Texto	
G-Azitromicina Punto de Corte	Número	
G-Azitromicina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-PG <>	Texto	
G-Benzilpenicilina Punto de Corte	Número	
G-Benzilpenicilina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-TX <>	Texto	
G-Ceftriaxona Punto de Corte	Número	
G-Ceftriaxona Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-CI <>	Texto	
G-Ciprofloxacino Punto de Corte	Número	
G-Ciprofloxacino Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-CL <>	Texto	
G-Cloranfenicol Punto de Corte	Número	
G-Cloranfenicol Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-EM <>	Texto	
G-Eritromicina Punto de Corte	Número	
G-Eritromicina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-SC <>	Texto	
G-Espectinomicina Punto de Corte	Número	
G-Espectinomicina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
G-TC <>	Texto	
G-Tetraciclina Punto de Corte	Número	
G-Tetraciclina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-PG <>	Texto	
M-Benzilpenicilina Punto de Corte	Número	
M-Benzilpenicilina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-CTX <>	Texto	
M-Cefotaxima Punto de Corte	Número	
M-Cefotaxima Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-TX <>	Texto	
M-Ceftriaxona Punto de Corte	Número	
M-Ceftriaxona Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-CI <>	Texto	
M-Ciprofloxacina Punto de Corte	Número	
M-Ciprofloxacina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-CL <>	Texto	
M-Cloranfenicol Punto de Corte	Número	
M-Cloranfenicol Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-RI <>	Texto	
M-Rifampicina Punto de Corte	Número	
M-Rifampicina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-SU <>	Texto	
M-Sulfadiazina Punto de corte	Número	
M-Sulfadiazina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
M-TC <>	Texto	
M-Tetraciclina Punto de Corte	Número	
M-Tetraciclina Interpretación	Texto	S= Sensible; I= Intermedio; R= Resistente; M= Moderadamente sensible
Fecha de salida del Informe	Fecha/Hora	
Firmado	Texto	
OBSERV-RESULT	Texto	

La tabla Majadahonda recoge 31 variables/campos, correspondientes a los resultados recibidos del Centro Nacional de Referencia ISCIII.

	Nombre del campo	Tipo de datos	
🔍	Nº muestra	Texto	
	F entrada	Fecha/Hora	dd/mm/aaaa
	F salida	Fecha/Hora	dd/mm/aaaa
	Nº CNV	Texto	Nº de registro del CNV de Majadahonda
	M no crecida	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	M contaminada	Sí/No	SI= Señalar; NO= Dejar en blanco
	betalactamasa	Texto	P (positivo); N (negativo); X (no realizado)
	Auxotipo	Texto	
	seogrupo	Texto	
	Plásmidos	Texto	
	PG-MAJ <>	Texto	
	CMI penicilina	Número	
	TC-MAJ <>	Texto	
	CMI Tetraciclina	Número	
	FOX-MAJ <>	Texto	
	CMI Cefoxitina	Número	
	CAZ-MAJ <>	Texto	
	CMI Ceftazidima	Número	
	SC-MAJ <>	Texto	
	CMI Espectinomicina	Número	
	TX-MAJ <>	Texto	
	CMI Ceftriaxona	Número	
	CI-MAJ <>	Texto	
	CMI Ciprofloxacina	Número	
	PG-MAJ-INTER	Texto	
	TC-MAJ-INTER	Texto	
	FOX-MAJ-INTER	Texto	
	CAZ-MAJ-INTER	Texto	
	SC-MAJ-INTER	Texto	
	TX-MAJ-INTER	Texto	
▶	CI-MAJ-INTER	Texto	

La tabla “Meningococo” recoge 74 campos/variables, como se observa en las imágenes, que corresponden a los datos proporcionados en la encuesta epidemiológica que se recibe con cada aislamiento de *N. meningitidis*.

Nombre del campo	Tipo de datos	
M_NºMuestra	Texto	Número de muestra
M_LCR	Si/No	Muestra LCR
M_Sangre	Si/No	Muestra Sangre
M_ENF	Si/No	Muestra Exudado Nasofaríngeo
M_Otros	Texto	Otras muestras especificar
M_Fecha toma	Fecha/Hora	Fecha de recogida de la muestra
M_Fecha envío	Fecha/Hora	Fecha de envío de la muestra
M_Nombre	Texto	Nombre
M_Apellidos	Texto	Apellidos
M_NºHistoria	Texto	Nº de Historia Clínica
M_Hospital	Texto	Hospital
M_Area Sanitaria	Texto	Area Sanitaria
M_Contactos	Texto	Nº de cepas de los contactos
M_Sexo	Texto	Sexo
M_Edad	Número	Edad en años
M_Residencia	Texto	Localidad de Residencia
M_Meningitis	Texto	Clínica de Meningitis
M_Sepsis	Texto	Clínica de Sepsis
M_MenYSepsis	Texto	Clínica de Meningitis y Sepsis
M_Portador	Texto	Portador Asintomático
M_ClinOtros	Texto	Otra clínica (especificar)
M_TtoPrevio	Texto	Tratamiento previo
M_AtbPrevio1	Texto	Antibiótico previo 1
M_AtbPrevio2	Texto	Antibiótico previo 2
M_AtbPrevio3	Texto	Antibiótico previo 3
M_TtoActual	Texto	Tratamiento Actual
M_AtbActual1	Texto	Antibiótico actual 1
M_AtbActual2	Texto	Antibiótico actual 2
M_AtbActual3	Texto	Antibiótico actual 3
M_Quimioprofilaxis	Texto	Quimioprofilaxis
M_AtbQuimio1	Texto	Antibiótico quimioprofilaxis 1
M_Recuperado	Texto	Recuperado
M_Exitus	Texto	Exitus
M_Caso	Texto	Tipo de caso
M_Brote	Texto	Información del Brote
M_Observaciones	Texto	Observaciones ficha Meningococo
M_CultIdentRemit	Texto	Sistema de Cultivo/Identificación del Remitente
M_GramRemit	Texto	Gram/Visualización directa del Remitente
M_DetAgReact	Texto	Reactivo para la Detección de Antígeno del Remitente
M_DetAgResultado	Texto	Resultado de detección del antígeno del Remitente
M_SerogReact	Texto	Reactivo de Serogrupo del Remitente
M_SerogResultRemit	Texto	Serogrupo. Resultado del remitente
M_SensTecnica	Texto	Técnica empleada para sensibilidad del Remitente
M_SensFabricante	Texto	Fabricante/Proveedor de las pruebas de sensibilidad
M_Amp_<>Remit	Texto	Ampicilina <>
M_PC_Amp_Remit	Número	Punto de Corte de Ampicilina
M_Amp_InteRemit	Texto	Interpretación de Ampicilina
M_PG_<>Remit	Texto	Penicilina G <>
M_PG_PC_Remit	Número	Punto de corte de Penicilina G
M_PG_InteRemit	Texto	Interpretación de PenicilinaG
M_CTX_<>Remit	Texto	Cefotaxima <>
M_PC_CTX_Remit	Número	Punto de corte de Cefotaxima
M_CTX_InteRemit	Texto	Interpretación de Cefotaxima
M_TX_<>_Remit	Texto	Ceftriaxona <>
M_PC_TX_Remit	Número	Punto de corte de Ceftriaxona
M_TX_InteRemit	Texto	Interpretación de Ceftriaxona
M_CI_<>_Remit	Texto	Ciprofloxacina <>
M_PC_CI_Remit	Número	Punto de cotre de Ciprofloxacina
M_CI_InteRemit	Texto	Interpretación de Ciprofloxacina
M_CL_<>_Remit	Texto	Cloranfenicol <>
M_PC_CL_Remit	Número	Punto de corte de Cloranfenicol
M_CL_InteRemit	Texto	Interpretación de Cloranfenicol
M_RI_<>_Remit	Texto	Rifampicina <>
M_PC_RI_Remit	Número	Punto de corte de Rifampicina
M_RI_InteRemit	Texto	Interpretación de Rifampicina
M_SU_<>_Remit	Texto	Sulfadiazina <>
M_PC_SU_Remit	Número	Punto de corte de Sulfadiazina
M_SU_InteRemit	Texto	Interpretación de Sulfadiazina
M_TC_<>_Remit	Texto	Tetraciclina <>
M_PC_TC_Remit	Número	Punto de corte de Tetraciclina
M_TC_InteRemit	Texto	Interpretación de Tetraciclina
M_BL_ReactRemit	Texto	Reactivo de Beta-Lactamasa
M_Nº_Ceparío	Texto	Nº cepa de Meningococo

La tabla “RESULT MENINGO” recoge 55 campos/variables correspondientes a los estudios microbiológicos efectuados en el CRAN para *N. meningitidis* y el resto de *Neisseria spp.* exceptuando *N. gonorrhoeae*. Las imágenes siguientes detallan estas variables.

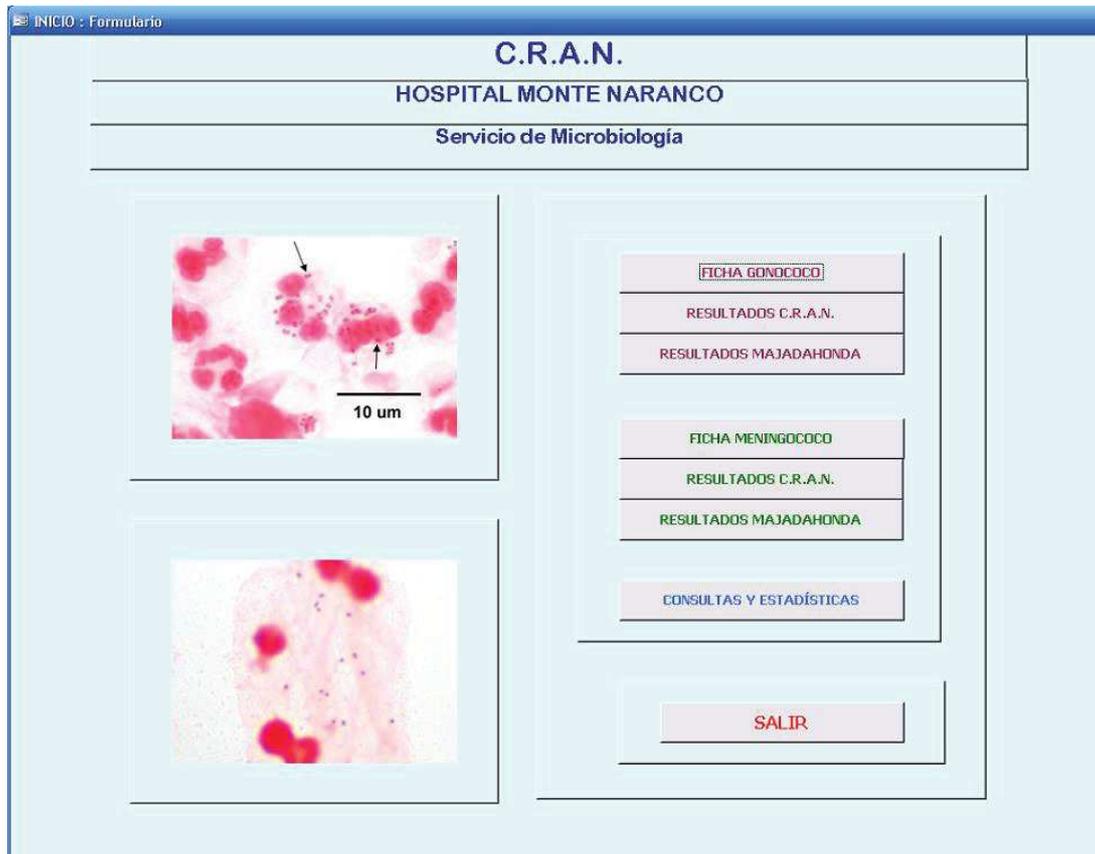
	Nombre del campo	Tipo de datos
🔍	M_NºMuestra	Texto
	M_Color	Texto
	M_Pigmento	Texto
	M_Tamaño<>	Texto
	M_Tamaño	Número
	M_Consistencia	Texto
	M_Crece en TM	Texto
	M_Crece a 22 Choco	Texto
	M_Crece Nutrient	Texto
	M_Crece MK	Texto
	M_Crece 42 Choco	Texto
	M_Marron MH TA	Texto
	M_Gram	Texto
	M_Oxidasa	Texto
	M_Catalasa	Texto
	M_Superoxol	Texto
	M_DNASA	Texto
	M_Elongación celular	Texto
	M_Colistina	Texto
	M_Nitrato	Texto
	M_Nitrito	Texto
	M_Sucrosa	Texto
	M_Tributirina	Texto
	M_APINH	Texto
	M_RAPID NH	Texto
	M_Serogrupo	Texto
	M_Identificación	Texto
	M_BL	Texto
	M_PG_<>	Texto
	M_PC_PG	Número
	M_PG_Inter	Texto
	M_CTX_<>	Texto
	M_PC_CTX	Número
	M_CTX_Inter	Texto
	M_TX_<>	Texto
	M_PC_TX	Número
	M_TX_Inter	Texto
	M_CI_<>	Texto
	M_PC_CI	Número
	M_CI_Inter	Texto
	M_CL_<>	Texto
	M_PC_CL	Número
	M_CL_Inter	Texto
	M_RI_<>	Texto
	M_PC_RI	Número
	M_RI_Inter	Texto
	M_SU_<>	Texto
	M_PC_SU	Número
	M_SU_Inter	Texto
	M_TC_<>	Texto
	M_PC_TC	Número
	M_TC_Inter	Texto
	M_FechaSalida	Fecha/Hora
	M_Firmado	Texto
	M_ObservResul	Texto

La tabla MajaMeningo recoge 24 campos/variables, correspondientes a los resultados de las pruebas efectuadas en el Centro Nacional de Referencia ISCIII.

Nombre del campo	Tipo de datos
M_NºMuestra	Texto
M_FechaEntrada_Mj	Fecha/Hora
M_Nº CMV	Texto
M_SEROGRUPO_Mj	Texto
M_SEROTIPO_Mj	Texto
M_SUBTIPO_Mj	Texto
M_SU_<>_Mj	Texto
M_SU_PC_Mj	Número
M_RI_<>_Mj	Texto
M_RI_PC_Mj	Número
M_CI_<>_Mj	Texto
M_CI_PC_Mj	Número
M_PG_<>_Mj	Texto
M_PG_PC_Mj	Número
M_AMP_<>_Mj	Texto
M_AMP_PC_Mj	Número
M_CTX_<>_Mj	Texto
M_CTX_PC_Mj	Número
M_TX_<>_Mj	Texto
M_TX_PC_Mj	Número
M_NC	Sí/No
M_CONT	Sí/No
M_Observaciones_Mj	Texto
M_FechaSalida_Mj	Fecha/Hora

Para hacer la aplicación más amigable para el usuario, facilitar los accesos entre las distintas partes del programa, acceder al mismo e introducir fácilmente los datos, se crearon formularios a modo de “pantallas” de acceso o introducción de datos.

El primer formulario o pantalla se trata de un formulario autoejecutable al que se accede mediante un icono de acceso directo, instalado en el escritorio, o en otro directorio o carpeta, si así se desea. Así se accede a la pantalla de inicio del programa, que hemos llamado en la aplicación “Menú Principal” y que es la que vemos a continuación.



Esta pantalla dispone de 7 botones que permiten el acceso al resto de pantallas de introducción de datos, consultas y estadísticas, y un octavo botón que permite la salida de la aplicación.

La siguiente Pantalla/Formulario que hemos denominado en la aplicación "Ficha Gonococo", está destinada a la introducción y consulta de los datos correspondientes a la Ficha Epidemiológica del Gonococo. Los datos introducidos, pertenecen a la tabla "Epidemiología"

La pantalla tiene el aspecto que se ve en la siguiente imagen.

FICHA DE VIGILANCIA INFECCION GONOCOCICA

DATOS DE LA MUESTRA	DATOS DEL PACIENTE
Nº Muestra: <input type="text" value="017-10-GE"/>	Nombre: <input type="text" value="SOLEDAD"/>
Localización: <input type="checkbox"/> Uretra <input type="checkbox"/> C. uterino <input type="checkbox"/> Recto <input type="checkbox"/> Faringe <input type="checkbox"/> Conjuntiva <input type="checkbox"/> Otros: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Desconocido	Apellido: <input type="text" value="TAMAYO"/>
Fecha de toma de la muestra: <input type="text" value="17/10/1989"/>	Nº Historia: <input type="text"/>
Otras infecciones asociadas en el mismo paciente: <input type="checkbox"/> C. trachomatis <input type="checkbox"/> M. hominis <input type="checkbox"/> Infección VIH <input type="checkbox"/> U. urealyticum <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> Otras: <input type="text"/> específica: <input type="text"/>	Hospital: <input type="text" value="H. V. Nuevo Madrid"/>
	Área sanitaria: <input type="text" value="E. 2101"/>
	Fecha de envío de la muestra: <input type="text"/>
	Nº contactos: <input type="text"/>

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Sexo: <input type="text" value="Femenino"/>	Edad: <input type="text" value="22"/>	Ocupación: <input type="text" value="INSTITUCION"/>
Lugar de Residencia: <input type="text" value="GUON"/>	Lugar de Contagio (país): <input type="text" value="España"/>	Ciudad-población: <input type="text" value="GUON"/>
Matrícula de consulta: <input type="text" value="EPI"/>	Situación: <input type="checkbox"/>	Comienza/fin: <input type="text" value="6"/>
Tratamiento previo: <input type="text" value="NO"/>	Tempo desde el tratamiento:	<input type="text" value="1 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text" value="3 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text" value="6 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ETS previa: <input type="text"/>	Tempo desde la ETS:	<input type="text" value="1 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text" value="3 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text" value="6 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text" value"=""/> >6 mes"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"> </input>
¿Usa Mecos Profilácticos?: <input type="checkbox"/>	¿Especificar medios profilácticos: <input type="text"/>	
Sus relaciones sexuales: <input type="text" value="Desconocido"/>	Sus contactos sexuales: <input type="text" value="PD Su pareja y otros"/>	Nº de parejas al mes: <input type="text"/>
¿Practica la Prostitución?: <input type="checkbox"/>	¿Usa de ella?: <input type="text" value="S"/>	Sinomas en la pareja: <input type="text"/>
Observaciones: <input type="text"/>		

DETERMINACIONES REALIZADAS EN EL LABORATORIO REMITENTE

Cultivo: Sistema de identificación: <input type="text"/>	Devección directa: <input type="text"/>	
Sensibilidad: antimicrobializada: <input type="text"/>	Fabricante/celador: <input type="text"/>	
PC Amoxicilina sensible: <input type="text"/>	PC Benzpenicilina sensible: <input type="text"/>	PC Cefalazona sensible: <input type="text"/>
PC Ciplofloxacina sensible: <input type="text"/>	PC Cloranfenicol sensible: <input type="text"/>	PC Eritromicina sensible: <input type="text"/>
PC Espectinomicina sensible: <input type="text"/>	PC Tetraciclina sensible: <input type="text"/>	
Biotransformación reactiva (amf): <input type="text"/>	Biotransformación reactiva (p): <input type="text"/>	

Esta pantalla está dividida en cuatro partes. La primera de ellas está destinada a la introducción de los datos relativos a la muestra en la que se efectuó el aislamiento. Recoge la identificación de la muestra, la localización, la fecha de toma de la muestra y las ITS concomitantes en el paciente.

FICHA DE VIGILANCIA INF

DATOS DE LA MUESTRA

Nº Muestra:

Localización:
 Uretra C. uterino Recto Faringe
 Conjuntiva Otros: Desconocido

Fecha de toma de la muestra:

Otras infecciones asociadas en el mismo paciente:
 C. trachomatis M. hominis Infección VIH
 U. urealyticum Sífilis Otras: específica:

La segunda parte está destinada a los datos de filiación del paciente.

INFECCION GONOCOCICA

DATOS DEL PACIENTE

Nombre

Apellidos

Nº Historia

Hospital:

Área sanitaria:

Fecha de envío de la muestra

Nº cepas de contactos

Los datos que se incluyen en este apartado son el nombre, apellidos, Número de Historia Clínica, Área Sanitaria de procedencia, la fecha en que se envía la muestra, y el número de cepas de los contactos sexuales, si los hubiera. Para los campos de Hospital y área sanitaria, se incluyeron menús desplegables, para facilitar la introducción de los datos y su homogeneidad.

La tercera parte sirve para la introducción de los datos epidemiológicos, edad, sexo, profesión, lugar de residencia, ciudad y país donde tuvo lugar el contagio, el motivo de consulta, la clínica, el número de días transcurrido desde el comienzo de la sintomatología, en tratamiento previo, el tiempo transcurrido desde el tratamiento, los antimicrobianos recibidos en los últimos 1, 3, 6 o más meses, las ITS previas, el tiempo transcurrido desde las mismas, los microorganismos causantes de las ITS de los últimos 1, 3, 6 o más meses, el uso de medidas, el tipo de medidas, la orientación sexual, el tipo de contactos sexuales, el número de parejas sexuales al mes, la existencia de síntomas en la pareja, la práctica de la prostitución, el uso de la prostitución y un campo libre para los distintos comentarios.

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Sexo: Edad: Profesión:

Lugar de Residencia: Lugar de Contagio (país): Ciudad-población:

Motivo de consulta: Síntomas Contacto sospechoso Control

Clinica actual: Comienzo/días:

Tratamiento previo: Tiempo desde el tratamiento:

1 mes	<input type="text"/>				
3 mes	<input type="text"/>				
6 mes	<input type="text"/>				

ETS previa: Tiempo desde la ETS:

1 mes	<input type="text"/>				
3 mes	<input type="text"/>				
6 mes	<input type="text"/>				
>6 mes	<input type="text"/>				

¿Usa Medios Profilácticos?: Especificar medios profilácticos:

Sus relaciones sexuales: Sus contactos sexuales: Nº de parejas al mes: Síntomas en la pareja:

¿Practica la Prostitución?: ¿Usa de ella?: Observaciones:

Se crearon instrucciones para optimizar la introducción de datos, de modo que en función de determinados resultados, ej. "Tratamiento previo: NO", el cursor se desplace automáticamente al siguiente bloque de campos, saltando aquellos como tiempo desde el tratamiento, o tipo de antibióticos, que no se requieren en este caso.

Se incluyeron menús desplegables con respuestas codificadas para homogeneizar las respuestas y facilitar la introducción de los datos en los campos sexo, tratamiento previo, antimicrobianos, ITS previa, tipo de ITS, Uso de medios profilácticos, Orientación sexual, Tipo de contactos sexuales, nº de parejas al mes, la existencia de síntomas en la pareja, la práctica de la prostitución y el uso de la prostitución.

Aquí vemos un ejemplo de estos menús desplegables.

1 mes

3 mes

6 mes

>6 mes

desde la ETS

Especificar medios profilácticos

Sus contactos sexuales

¿Usa de ella?:

Observaciones:

- Candida albicans
- Chlamydia trachomatis
- Condilomas acuminados
- Donovanosis (Calymmatobacterium granulomatis)
- EPI sin/especificar
- Gardnerella vaginalis
- H. ducreyi (chancro blando)
- Ladillas

La cuarta parte de la pantalla está destinada al registro de las pruebas efectuadas en el laboratorio de Microbiología remitente de la muestra. Incluye los campos cultivo/sistema de identificación, Detección directa, Técnica utilizada en la sensibilidad, fabricante/distribuidor, CMI e interpretación de Azitromicina, Ciprofloxacina, Espectinomicina, Penicilina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Ceftriaxona y Eritromicina, reactivo/método de detección de β -lactamasa, resultados de la β -lactamasa, y finalmente un campo para el número asignado al aislamiento dentro del archivo de cepas.

En los campos destinados a las CMI de los distintos antibióticos se incluyeron menús desplegables para facilitar la introducción correcta de los datos.

Finalmente se creó una barra de herramientas y desplazamiento, con botones para acceder a las distintas pantallas del mismo registro, para crear un registro nuevo, buscar un registro ya existente, para imprimir directamente el “informe epidemiológico” correspondiente al registro activo en ese momento, o para volver al menú principal.

El segundo formulario/pantalla es el que se ha denominado en el programa “Ficha Meningococo”, y es muy similar al anterior. Su utilidad es la introducción y consulta de los datos correspondientes a la Ficha Epidemiológica del Meningococo. Los datos introducidos corresponden a la tabla “Meningococo”.

El aspecto de la pantalla es el siguiente:

Microsoft Access - [Meningococo]

FICHA DE VIGILANCIA DE LA INFECCION MENINGOCOCICA

DATOS DE LA MUESTRA		DATOS DEL PACIENTE	
Nº Muestra	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>
Localización:	<input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> ENF Otros (especificar) <input type="text"/>	Apellidos	<input type="text"/>
Fecha de toma de la muestra	<input type="text"/>	Nº Historia Clínica	<input type="text"/>
Fecha de envío de la muestra	<input type="text"/>	Hospital	<input type="text"/>
		Área Sanitaria	<input type="text"/>
Nº muestra de los contactos <input type="text"/>			
DATOS EPIDEMIOLOGICOS			
Sexo	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>
Cuadro Clínico:		Lugar de residencia <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Meningitis	<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Meningitis y Sepsis	<input type="checkbox"/> Portador asintomático
Otros (especificar) <input type="text"/>			
Tratamiento Previo	<input type="text"/>	(especificar)	<input type="text"/>
Tratamiento actual	<input type="text"/>	(especificar)	<input type="text"/>
Quimioprofilaxis	<input type="text"/>	(especificar)	<input type="text"/>
Evolución:	<input type="text"/>	Exitus	<input type="text"/>
Tipo de caso	<input type="text"/>	Información del Brote	<input type="text"/>
		Observaciones <input type="text"/>	
DETERMINACIONES EFECTUADAS EN EL LABORATORIO REMITENTE			
Cultivo. Sistema de identificación	<input type="text"/>	Detección Directa. Visualización en Gram directo	<input type="text"/>
Detección de Ag. por Aglutinación. Reactivo utilizado	<input type="text"/>	Resultado	<input type="text"/>
Serogrupo. Reactivo utilizado	<input type="text"/>	Resultado	<input type="text"/>
Sensibilidad. Técnica realizada	<input type="text"/>	Fabricante/Distribuidor	<input type="text"/>
Ampicilina	<input type="text"/>	Benzilpenicilina	<input type="text"/>
Ceftriaxona	<input type="text"/>	Ciprofloxacina	<input type="text"/>
Rifampicina	<input type="text"/>	Sulfadiazina	<input type="text"/>
Detección de B-Lactamasa. Reactivo		Resultado	<input type="text"/>
Nº Cepa	<input type="text"/>		

Registro: de 3
Número de muestra

Este formulario consta también de 4 partes con una distribución muy similar al anterior.

La primera parte está dedicada a los datos de la muestra: número de muestra, tipo de muestra, fecha de la toma y fecha de envío.

Microsoft Access - [Meningococo]

FICHA DE VIGILANCIA DE LA I

DATOS DE LA MUESTRA	
Nº Muestra	<input type="text"/>
Localización:	<input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> ENF Otros (especificar) <input type="text"/>
Fecha de toma de la muestra	<input type="text"/>
Fecha de envío de la muestra	<input type="text"/>

La segunda parte recoge los datos del paciente, nombre, apellidos, número de Historia Clínica, Hospital, Área Sanitaria y número de muestras de los contactos. Los campos de Hospital y Área Sanitaria disponen de menús desplegables similares a los del formulario anterior.

A INFECCION MENINGOCOCICA

DATOS DEL PACIENTE

Nombre

Apellidos

Nº Historia Clínica

Hospital

Area Sanitaria

Nº muestra de los contactos

La tercera parte recoge los datos epidemiológicos sexo, edad, lugar de residencia, tipo de cuadro clínico, si hubo tratamiento previo, con qué antibióticos, si está actualmente con tratamiento, con qué antibióticos, si se hizo quimioprofilaxis, con qué, la evolución clínica, el tipo de caso, información sobre el brote en su caso, y un campo para las observaciones o comentarios.

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Sexo Edad Lugar de residencia

Cuadro Clínico: Meningitis Sepsis Meningitis y Sepsis Portador asintomático Otros (especificar)

Tratamiento Previo (especificar)

Tratamiento actual (especificar)

Quimioprofilaxis (especificar)

Evolución: Recuperado Exitus

Tipo de caso Información del Brote Observaciones

Se han elaborado instrucciones para la optimización de la introducción de datos, saltando aquellos campos innecesarios en función del registro previo. Ej. Si el “tratamiento previo” es “no”, al introducir este resultado se salta al campo “tratamiento actual”, omitiendo tener que pasar innecesariamente por los campos correspondientes a los “antibióticos utilizados previamente”.

Se incluyeron menús desplegables para facilitar el registro y homogeneizar los resultados en los campos “sexo”, “meningitis”, “sepsis”, “meningitis y sepsis”, “portador asintomático”, “tratamiento previo”, “tratamiento actual”, “quimioprofilaxis”, “especificar antibiótico”, “recuperado”, “Exitus” y tipo de caso.

La cuarta parte contiene los datos correspondientes a las pruebas efectuadas en el laboratorio de Microbiología remitente de la cepa. Los campos que recoge son: “Cultivo. Sistema de Identificación”, “Detección directa”, “Detección de Antígenos. Reactivo utilizado”, “Resultado”, “Serogrupo. Reactivo utilizado”, “Resultado”, “Sensibilidad. Técnica utilizada”, “Resultado”, “Fabricante/Distribuidor”, “Ampicilina”, “Ceftriaxona”, “Rifampicina”, “Penicilina”, “Ciprofloxacina”, “Sulfadiazina”, “Cefotaxima”, “Cloranfenicol”, “Tetraciclina”, “Detección de β -lactamasa. Reactivo”, “Resultado” y finalmente un campo destinado al nº del archivo de cepas.

Los campos correspondientes a los valores de CMI y a su interpretación, se dotaron de menús desplegables para facilitar la introducción de las respuestas válidas para cada campo.

DETERMINACIONES EFECTUADAS EN EL LABORATORIO REMITENTE

Cultivo. Sistema de identificación Detección Directa. Visualización en Gram directo

Detección de Ag. por Aglutinación. Reactivo utilizado Resultado

Serogrupo. Reactivo utilizado Resultado

Sensibilidad. Técnica realizada Fabricante/Distribuidor

Ampicilina Benzilpenicilina Cetotaxima

Ceftriaxona Ciprofloxacina Cloranfenicol

Rifampicina Sulfadiazina Tetraciclina

Detección de β -Lactamasa. Reactivo Resultado

Nº Cepa

Finalmente, al igual que en la pantalla “Ficha Gonococo”, se creó una barra de herramientas y desplazamiento, con botones para acceder a las distintas pantallas del mismo registro, buscar un registro ya existente, para crear un registro nuevo, para imprimir directamente el “informe epidemiológico” correspondiente al registro activo en ese momento, o para volver al menú principal.

Registro: de 3

Los dos formularios/pantallas siguientes, denominados en la aplicación “Resultados CRAN.”, uno para *N. gonorrhoeae* y otro para *N. meningitidis* y resto de *Neisseria spp*, son muy similares, por lo que se describirán conjuntamente, detallando las diferencias. Las imágenes de ambas pantallas aparecen a continuación.

Microsoft Access - [RESULTADOS]

Nº Muestra

**RESULTADOS DEL CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS
PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN**

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
Color	<input type="text"/>	Superoxol	<input type="text"/>
Pigmento:	<input type="text"/>	DNASA	<input type="text"/>
Tamaño:	<input type="text"/> mm.	Elongación celular	<input type="text"/>
Consistencia:	<input type="text"/>	Susceptibilidad a Colistina:	<input type="text"/>
Crecimiento en Tayer Martin:	<input type="text"/>	Reducción del Nitrato	<input type="text"/>
Crecimiento 22°C en Chocolate	<input type="text"/>	Reducción de Nitrito	<input type="text"/>
Crecimiento en Nutrient Agar	<input type="text"/>	Polisacárido de Sucrosa	<input type="text"/>
Crecimiento en Mac Lonkey	<input type="text"/>	Hidrólisis de la Inbutirna	<input type="text"/>
Crecimiento 42°C en Chocolate	<input type="text"/>	API NH	<input type="text"/>
Pigmento Marrón en MH 15A	<input type="text"/>	HAPID NH	<input type="text"/>
Gram	<input type="text"/>	Serogrupo <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<input type="text" value="M"/>
Oxidasa	<input type="text"/>		
Catalasa	<input type="text"/>		

La cepa se identifica como Observaciones

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

E-TEST PARA *N. gonorrhoeae*

ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/I/R/MS
Aztreonam	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Benzilpenicilina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ceftriaxona	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ciprofloxacina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cloranfenicol	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Eritromicina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Espectinomina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tetraciclina	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Producción de β -Lactamasa

Fecha de salida del Informe

Usuario

Registro: de 675

Pantalla/Formulario “Resultados CRAN” para *N. gonorrhoeae*.

Microsoft Access - [RESULT MENINGO]

INFORME DE RESULTADOS

Nº de Muestra

**RESULTADOS DEL CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS
PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN**

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
Color	<input type="text"/>	Superoxol	<input type="text"/>
Pigmento	<input type="text"/>	DNASA	<input type="text"/>
Tamaño (cm)	<input type="text"/>	Elongación celular	<input type="text"/>
Consistencia	<input type="text"/>	Susceptibilidad a la Colistina	<input type="text"/>
Crecimiento en Thayer Martin	<input type="text"/>	Reducción del Nitrato (RAPID NH)	<input type="text"/>
Crecimiento 22°C en Chocolate	<input type="text"/>	Reducción del Nitrito (RAPID NH)	<input type="text"/>
Crecimiento en Nutrient Agar	<input type="text"/>	Polisacárido de la Sucrosa	<input type="text"/>
Crecimiento en Mac Conkey	<input type="text"/>	Hidrólisis de la Tributirina	<input type="text"/>
Crecimiento 42°C en Chocolate	<input type="text"/>	API NH (perfil)	<input type="text"/>
Pigmento marrón en M.H. T ^o A.	<input type="text"/>	RAPID NH (perfil)	<input type="text"/>
Gram	<input type="text"/>	Serogrupo <i>N. meningitidis</i>	<input type="text"/>
Oxidasa	<input type="text"/>	Observaciones	<input type="text"/>
Catalasa	<input type="text"/>		

Se identifica la cepa como:

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

Producción de β-Lactamasa

E-TEST PARA <i>N. meningitidis</i>		
ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/R
Benzilpenicilina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cefotaxima	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ceftriaxona	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ciprofloxacina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cloranfenicol	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rifampicina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sulfadiazina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tetraciclina	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fecha de Salida

Firmado

Menú Inicio

Buscar registro FICHA EPIDEMIOLÓGICA MAJADALONDA

Registra de 2

Pantalla/Formulario "Resultados CRAN" para *N. meningitidis* y otras *Neisseria spp.*

Ambos formularios recogen la información de las pruebas efectuadas en el CRAN. Los datos introducidos en el formulario correspondiente a *N. gonorrhoeae* se incorporan a la tabla "RESULTADOS" y los introducidos en el formulario correspondiente a *N. meningitidis* se incorporan a la tabla "RESULT MENINGO".

Están divididos en tres partes. La primera parte es similar, en ella consta el número de identificación de la muestra.

INFORME DE RESULTADOS

Nº de Muestra

La segunda parte corresponde a los resultados de las pruebas de identificación y tipificación, con los siguientes campos: "Color", "Pigmento", "Tamaño", "Consistencia", "Crecimiento en Thayer Martin", "Crecimiento 22 °C en Chocolate", "Crecimiento en Nutrient Agar", "Crecimiento en Mac Conkey", "Crecimiento 42 °C en Chocolate", Pigmento Marrón en MH a Temperatura ambiente, "Gram", "Oxidasa", "Catalasa", "Superoxol", "DNASA", "Elongación celular", "Susceptibilidad a Colistina", "Reducción de Nitratos", "Reducción de Nitritos", "Polisacárido de Sucrosa", "Hidrólisis de la Tributirina", "API NH", "RAPID NH", "Serogrupo de *N. gonorrhoeae* (sólo en el formulario de *N. gonorrhoeae*)", "Serogrupo de *N. meningitidis* (sólo en el formulario de

N. meningitidis”, “Identificación de la cepa” y finalmente un campo para las observaciones.

Se pone de ejemplo la imagen de la parte correspondiente del formulario de *N. gonorrhoeae*.

RESULTADOS DEL CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACION			
PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
Color	Gris	Superoxol	POSITIVO
Pigmento:	NEGATIVO	DNASA	
Tamaño:	0,5 mm.	Elongación celular	
Consistencia:	USA	Susceptibilidad a Colistina:	RESISTENTE
Crecimiento en Tayer Martin:	POSITIVO	Reducción del Nitrato	NEGATIVO
Crecimiento 22°C en Chocolate		Reducción de Nitrito	POSITIVO
Crecimiento en Nutrient Agar		Polisacarido de Sucrosa	
Crecimiento en Mac Conkey		Hidrólisis de la Tributirina	
Crecimiento 42°C en Chocolate		API NH	1000
Pigmento Marrón en MH T ³ A		RAPID NH	0100
Gram	COCCO GRAM NEGATIVO	Serogrupo Neisseria gonorrhoeae	WII/III
Oxidasa	POSITIVA		
Catalasa	POSITIVA		
La cepa se identifica como <i>N. gonorrhoeae</i>		Observaciones	

La mayoría de los campos disponen de menús desplegables para la ayuda en la introducción de resultados.

Catalasa

La cepa se identifica como

- N. catarrhalis*
- N. cinerea*
- N. elongata*
- N. flavescens*
- N. gonorrhoeae*
- N. lactamica*
- N. meningitidis*
- N. mucosa*

ducción de β-Lactamasa

Ceftriaxona

Ciprofloxacino

La tercera parte de la pantalla está destinada a las pruebas de sensibilidad, contiene campos para la introducción de resultados de β-lactamasa, y de los valores de CMI y su interpretación. Los antibióticos difieren según se trate de un formulario u otro.

El formulario de *N. gonorrhoeae* incluye Azitromicina, Bencilpenicilina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Eritromicina, Espectinomina y Tetraciclina.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

E-TEST PARA *N. gonorrhoeae*

Producción de β -Lactamasa

ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/I/R/MS
Azitromicina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Benzilpenicilina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ceftriaxona	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ciprofloxacino	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cloranfenicol	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Eritromicina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Espectinomina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tetraciclina	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fecha de salida del Informe

Firmado

El formulario de *N. meningitidis* incluye Bencilpenicilina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Rifampicina, Sulfadiazina y Tetraciclina.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

E-TEST PARA *N. meningitidis*

Producción de β -Lactamasa

ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/I/R
Benzilpenicilina:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cefotaxima	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ceftriaxona:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ciprofloxacina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cloranfenicol	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rifampicina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sulfadiazina	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tetraciclina	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Fecha de Salida

Firmado

Todos los campos de esta parte constan de menús desplegables para facilitar la introducción de datos.

Ambos formularios incluyen campos destinados a la fecha de emisión del informe y el nombre del facultativo responsable.

Finalmente, e igual que en el resto de pantallas que hemos visto hasta ahora, se ha creado una barra de herramientas y desplazamiento, con botones para acceder a las distintas pantallas del mismo registro, para crear un registro nuevo, buscar un registro ya existente, para imprimir directamente el “informe de resultados” correspondiente al registro activo en ese momento, o para volver al menú principal.

Registro: de 1 (Filtrado)

Las dos siguientes pantallas/formularios que veremos, permiten la introducción de los datos de los resultados recibidos del Centro Nacional de Referencia ISCIII. La primera de ellas está destinada a los resultados de *N. gonorrhoeae*, y la segunda a *N. meningitidis* y resto de *Neisseria spp.* En la aplicación hemos denominado a estas pantallas “RESULTADOS MAJADAHONDA”.

La pantalla de *N. gonorrhoeae* dispone de campos para las siguientes variables: “número de muestra”, “fecha de entrada”, “Nº del CNV”, “M. no crecida”, “M. contaminada”, “ β -lactamasa”, “Auxotipo”, “Serovariedad”, “Plásmidos”, “CMI Penicilina”, “CMI Tetraciclina”, “CMI Cefoxitina”, “CMI Ceftriaxona”, “CMI Ceftazidima”, “CMI Espectinomina”, “CMI Ciprofloxacina) y “Fecha de salida”. Los resultados registrados en estos campos pasan a la tabla “MajaMeningo”.

Microsoft Access - [Majadahonda]

RESULTADOS DEL LABORATORIO DE MAJADAHONDA

N° muestra: <input type="text"/> F entrada: <input type="text"/> N° CNV: <input type="text"/> M no crecida: <input type="checkbox"/> M contaminada: <input type="checkbox"/> Betalactamasa: <input type="checkbox"/> Auxotipo: <input type="text"/> Serovariedad: <input type="text"/> Plásmidos: <input type="text"/> CMI penicilina: <input type="text"/> CMI Tetracicl: <input type="text"/>	CMI Cefoxitina: <input type="text"/> CMI Ceftriaxona: <input type="text"/> CMI Espectinomycin: <input type="text"/> CMI Ciprofloxacina: <input type="text"/> CMI Ceftazidima: <input type="text"/> F salida: <input type="text"/>	
---	--	--

Registro: 14 de 1 (Filtrado)
Vista Formulario

La pantalla de *N. meningitidis* dispone de campos para las siguientes variables: “número de muestra”, “Fecha Recepción”, “Nº Laboratorio CNV”, “SEROGRUPO”, “Serotipo”, “Subtipo”, “CMI Sulfadiazina”, “CMI Rifampicina”, “CMI Ciprofloxacina”, “CMI Penicilina”, “CMI Ampicilina”, “CMI Cefotaxima”, “CMI Ceftriaxona”, “No crecida”, “Contaminada”, “Observaciones” y “Fecha de salida”. Los resultados registrados en estos campos pasan a la tabla “Majadahonda”.

Microsoft Access - [MajaMeningo]

RESULTADOS DEL LABORATORIO DE MAJADAHONDA

Número de Muestra: <input type="text"/>	Fecha Recepción: <input type="text"/>
	Nº Laboratorio (CNV): <input type="text"/>

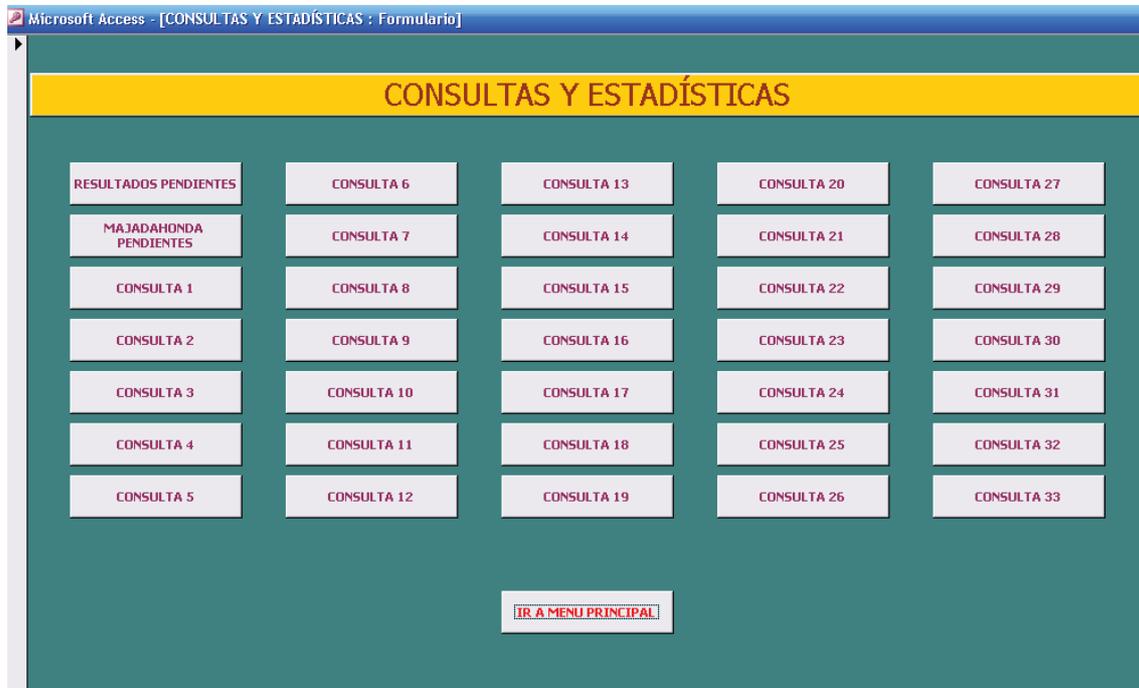
LABORATORIO DE REFERENCIA DE MENINGOCOCOS

SEROGRUPO: <input type="text"/> SEROTIPO: <input type="text"/> SUBTIPO: <input type="text"/> Antibiograma (CMI, µg/ml) Sulfadiazina: <input type="text"/> Rifampicina: <input type="text"/> Ciprofloxacina: <input type="text"/> Penicilina: <input type="text"/> Ampicilina: <input type="text"/> Cetotaxima: <input type="text"/> Ceftriaxona: <input type="text"/>	No crecida: <input type="checkbox"/> Contaminada: <input type="checkbox"/> Observaciones: <input type="text"/> Fecha de salida: <input type="text"/>
--	---

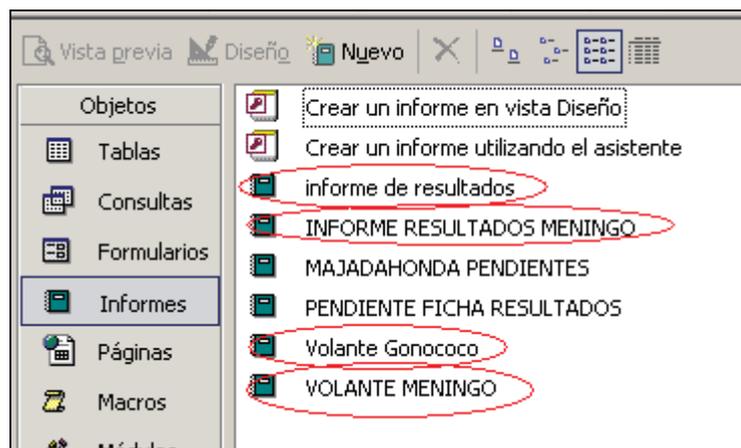
Registro: 14 de 1 (Filtrado)
Vista Formulario

Ambas pantallas disponen de una barra de desplazamiento rápido similar a las que hemos visto en el resto de las pantallas.

Finalmente, la última pantalla/formulario, permite el acceso directo a las estadísticas o consultas que deseemos tener programadas. Los distintos botones permiten al acceso a cada consulta o estadística, y existe también un botón que nos permite el retorno al menú principal.



Finalmente se crearon 4 tipos de Informe, denominados “Informe de Resultados”, “INFORME RESULTADOS MENINGO”, Volante Gonococo, y “VOLANTE MENINGO”



Para ello se utilizaron plantillas de los documentos realizadas con Microsoft® Word 2002. Se usó la plantilla del documento “F.MED-MIC-06-DNG 0108” para el informe “Volante Gonococo”. Como puede verse, este informe es la “Ficha de Vigilancia de La Infección Gonocócica”, cuyos datos se encontraban en la tabla “Epidemiología”.

CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS

FICHA DE VIGILANCIA DE LA INFECCION GONOCOCICA

NOTA: Se ruega rellenar una ficha por cada cepa enviada.

DATOS DE LA MUESTRA	DATOS DEL PACIENTE
N.º MUESTRA _____	Nombre _____
Localización:	Apellidos _____
Uretra <input type="checkbox"/> C. uterino <input type="checkbox"/> Recto <input type="checkbox"/> Faringe <input type="checkbox"/>	Nº Historia Clínica _____
Conjuntiva <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/>	Hospital _____
Fecha de toma de la muestra _____	Área Sanitaria _____
Otras infecciones asociadas en el mismo paciente:	Fecha de envío de la muestra _____
C. trachomatis <input type="checkbox"/> M. hominis <input type="checkbox"/>	
U. urealyticum <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/>	

Si envía cepas de los contactos sospechosos, especificar el n.º de muestra _____

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

SEXO: V H NC EDAD (años) PROFESION _____

LUGAR DE RESIDENCIA _____

LUGAR DE CONTAGIO: ESPAÑA (sitio estado) EXTRANJERO (sitio país)

MOTIVO DE LA CONSULTA: SINTOMAS CONTACTO SOSPECHOSO CONTROL

CLINICA ACTUAL _____ Desde cuando (días)

TRATAMIENTO PREVIO: NO SI Hace 1 m. (Especificar) _____
 3 m. (Especificar) _____
 6 m. (Especificar) _____

ETS PREVIA NO SI Hace 1 m. (Especificar) _____
 3 m. (Especificar) _____
 6 m. (Especificar) _____

USA MEDIOS PROFILACTICOS: NO SI (Especificar) _____

SUS RELACIONES SEXUALES SON: HETEROSEXUALES HOMOSEXUALES BISEXUALES

SUS CONTACTOS SEXUALES SON: PAREJA FIJA SU PAREJA Y OTROS

CONTACTOS ESPORADICOS

PAREJAS AL MES (aproximadamente): 1 3-5 > 5

SINTOMAS EN LA PAREJA: SI NO NO SABE

PRACTICA LA PROSTITUCION: SI NO USA DE ELLA: SI NO

DETERMINACIONES EFECTUADAS EN EL LABORATORIO REMITENTE

CULTIVO, SISTEMA DE IDENTIFICACION: _____

DETECCION DIRECTA: _____

SENSIBILIDAD: TECNICA REALIZADA: _____

FABRICANTE / DISTRIBUIDOR: _____

AZITROMICINA _____ BENZILPENICILINA _____ CEFTRIAXONA _____

CIPROFLOXACINO _____ CLORANFENICOL _____ ERITROMICINA _____

SPECTINOMICINA _____ TETRACICLINA _____

DETECCION DE β-LACTAMASA: REACTIVO: _____

POSITIVO NEGATIVO NO REALIZADO

F.MED-MIC-06-DNG 0108

El informe "VOLANTE MENINGO" es muy similar al anterior. Se usa la plantilla F.MED-MIC-06-DNG 0108, que es la "Ficha de vigilancia de la Infección Meningocócica", y sus datos se capturan de la tabla "Meningococo".



SERVICIO DE SALUD
DEL MINISTERIO DE SALUD

HOSPITAL MONTE NARANCO

LABORATORIO DE
MICROBIOLOGIA

CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS

FICHA DE VIGILANCIA DE LA INFECCION MENINGOCOCICA

NOTA: Se ruega rellenar una ficha por cada cepa enviada.

DATOS DE LA MUESTRA	DATOS DEL PACIENTE
N.º MUESTRA _____	Nombre _____
Localización: LCR <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> ENF <input type="checkbox"/> Otra (especificar) <input type="checkbox"/> _____	Apellidos _____
Fecha de toma de la muestra _____	Nª Historia Clínica _____
Fecha de envío de la muestra _____	Hospital _____
	Área Sanitaria _____

Si envía cepas de los contactos sospechosos, especificar el n.º de Nuestra _____

DATOS EPIDEMIOLOGICOS	
SEXO: V <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/>	EDAD <input type="checkbox"/> <small>(años)</small>
LUGAR DE RESIDENCIA _____	
CUADRO CLINICO: MENINGITIS <input type="checkbox"/>	SEPSIS <input type="checkbox"/>
PORTADOR ASINTOMATICO <input type="checkbox"/>	
OTROS <input type="checkbox"/> (especificar) _____	
TRATAMIENTO PREVIO: NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> (Especificar) _____
TRATAMIENTO ACTUAL: NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> (Especificar) _____
QUIMIOPROFILAXIS: NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> (Especificar) _____
EVOLUCION: RECUPERADO <input type="checkbox"/>	
	EXITUS <input type="checkbox"/>
TIPO DE CASO: CASO ESPORADICO <input type="checkbox"/>	
	CASO ASOCIADO A BROTE <input type="checkbox"/> (Información del mismo) _____

DETERMINACIONES EFECTUADAS EN EL LABORATORIO REMITENTE		
CULTIVO. SISTEMA DE IDENTIFICACION: _____		
DETECCION DIRECTA: VISUALIZACIÓN EN GRAM DIRECTO _____		
DETECCIÓN DE AG. POR AGLUTINACION: REACTIVO UTILIZADO _____	RESULTADO _____	
SEROGRUPO: REACTIVO UTILIZADO _____	RESULTADO _____	
SENSIBILIDAD: TECNICA REALIZADA: _____		
FABRICANTE / DISTRIBUIDOR: _____		
AMPICILINA _____	BENZILPENICILINA _____	CEFOTAXIMA _____
CEFTRIAJONA _____	CIPROFLOXACINO _____	CLORANFENICOL _____
RIFAMPICINA _____	SULFADIAZINA _____	TETRACICLINA _____
DETECCION DE β -LACTAMASA: REACTIVO: _____		
	POSITIVO <input type="checkbox"/>	NEGATIVO <input type="checkbox"/>
		NO REALIZADO <input type="checkbox"/>

F.MED-MIC-06-DMG 0108

La plantilla F.MED-MIC-06-INF 0108, que vemos a continuación se utiliza para los informes "Informe de Resultados" e "INFORME RESULTADOS MENINGO". Los datos del primero de ellos se encuentran en la tabla "RESULTADOS" y los del segundo en la tabla "RESULT MENINGO".

HOSPITAL MONTE NARANCO Avda. Dres. Fernández Vega, 107 33012 Oviedo	CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS SERVICIO DE MICROBIOLOGIA - HOSPITAL MONTE NARANCO INFORME DE RESULTADOS	 SERVICIO DE SALUD ASTURIAS
--	---	--

DATOS DE LA MUESTRA N.º MUESTRA: Fecha de toma de la muestra: Fecha de envío de la muestra:	DATOS DEL PACIENTE Nombre: Apellidos: Nº Historia Clínica: Hospital: Área Sanitaria:
---	--

RESULTADOS DEL CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS			
PRUEBAS DE IDENTIFICACION Y TIPIFICACION			
PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
COLOR		SUPEROXOL	
PIGMENTO		DNASA	
TAMANO		ELONGACION CELULAR	
CONSISTENCIA		SUSCEPTIBILIDAD A COLISTINA	
CRECIMIENTO THAYER MARTIN		REDUCCION DEL NITRATO	
CRECIMIENTO 22ºC CHOCOLATE		REDUCCION DEL NITRITO	
CRECIMIENTO NUTRIENT AGAR		POLISACARIDO DE SUCROSA	
CRECIMIENTO MAC CONKEY		HIDROLISIS DE LA TRIBUTIRINA	
CRECIMIENTO 42ºC CHOCOLATE		API NH	
PIGMENTO MARRON M.H. Tª.A.		RAPID NH	
GRAM		SEROGRUPO <i>N. gonorrhoeae</i>	
OXIDASA		SEROGRUPO <i>N. meningitidis</i>	
CATALASA			

Se identifica la cepa como:

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

PRODUCCION DE B-LACTAMASA					
E-TEST PARA <i>N. gonorrhoeae</i>			E-TEST PARA <i>N. meningitidis</i> y otras neisserias		
ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/I/R	ANTIBIOTICO	PUNTO DE CORTE	S/I/R
AZITROMICINA			BENZILPENICILINA		
BENZILPENICILINA			CEFOTAXIMA		
CEFTRIAXONA			CEFTRIAXONA		
CIPROFLOXACINO			CIPROFLOXACINO		
CLORANFENICOL			CLORANFENICOL		
ERITROMICINA			RIFAMPICINA		
SPECTINOMICINA			SULFADIAZINA		
TETRACICLINA			TETRACICLINA		

El responsable del Centro: Fernando Vázquez Valdés

Oviedo, a 21 de diciembre de 2011
F.MED-MIC-06-INF 0108

Como puede verse, este es el informe que emite el CRAN con los resultados de las pruebas de identificación, tipificación y sensibilidad de los aislamientos de *Neisseria spp.* recibidos.

Todos estos informes se realizaron de la misma manera. Se realiza un informe utilizando de fondo la plantilla correspondiente y se van incorporando sobre ella los campos correspondientes de sus respectivos formularios. Se aplica un filtro en la configuración para que coja solamente los datos del registro activo.

Encabezado de página
Detalle

HOSPITAL MONTE NARANCO
Ávda. Dres. Fernández Vega, 107
33012 Oviedo

Área Sanitaria IV

CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS
SERVICIO DE MICROBIOLOGIA – HOSPITAL MONTE NARANCO

INFORME DE RESULTADOS

SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

DATOS DE LA MUESTRA

N.º MUESTRA: **Nº Muestra**
Fecha de toma de la muestra: **Fecha de toma de la**
Fecha de envío de la muestra: **Fecha de envío de la mu**

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: **Nombre**
Apellidos: **Apellidos**
Nº Historia Clínica: **Nº Historia**
Hospital: **HOSPITALES**
Área Sanitaria: **Area sanitaria**

RESULTADOS DEL CENTRO REGIONAL DE REFERENCIA DE NEISSERIAS
PRUEBAS DE IDENTIFICACION Y TIPIFICACION

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
COLOR	Color	SUPEROXOL	Superoxol
PIGMENTO	Pigmento	DNASA	DNASA
TAMAÑO (m.m.)	Tamaño	ELONGACION CELULAR	longación celular
CONSISTENCIA	Consistencia	SUSCEPTIBILIDAD A COLISTINA	ptibilidad a Coli
CRECIMIENTO THAYER MARTIN	imiento en Thayer	REDUCCION DEL NITRATO	ducción del Nitr
CRECIMIENTO 22°C CHOCOLATE	ento 22°C en Ch	REDUCCION DEL NITRITO	ducción de Nitr
CRECIMIENTO NUTRIENT AGAR	imiento en Nutrien	POLISACARIDO DE SUCROSA	sacarido de Suci
CRECIMIENTO MAC CONKEY	imiento en Mac Co	HIDRÓLISIS DE LA TRIBUTIRINA	lisis de la Tribut
CRECIMIENTO 42°C CHOCOLATE	ento 42°C en Ch	API NH	API NH
PIGMENTO MARRON M.H. Tª.A.	into Marrón en M	RAPID NH	RAPID NH
GRAM	Gram	SEROGRUPO <i>N. gonorrhoeae</i>	upo Neisseria gonor
OXIDASA	Oxidasa	SEROGRUPO <i>N. meningitidis</i>	upo Neisseria menir
CATALASA	Catalasa		

Se identifica la cepa como: **Identificación** Serogrupo Neisse

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

PRODUCCION DE β-LACTAMASA **cción de betalac**

Vista del diseño de Informe. El fondo es la plantilla, y los recuadros en negrita los campos insertados, en los que aparecerán los datos del registro correspondiente.

Finalmente se configura el botón "Imprimir del formulario" para que automáticamente imprima el resultado del informe correspondiente al registro en curso.

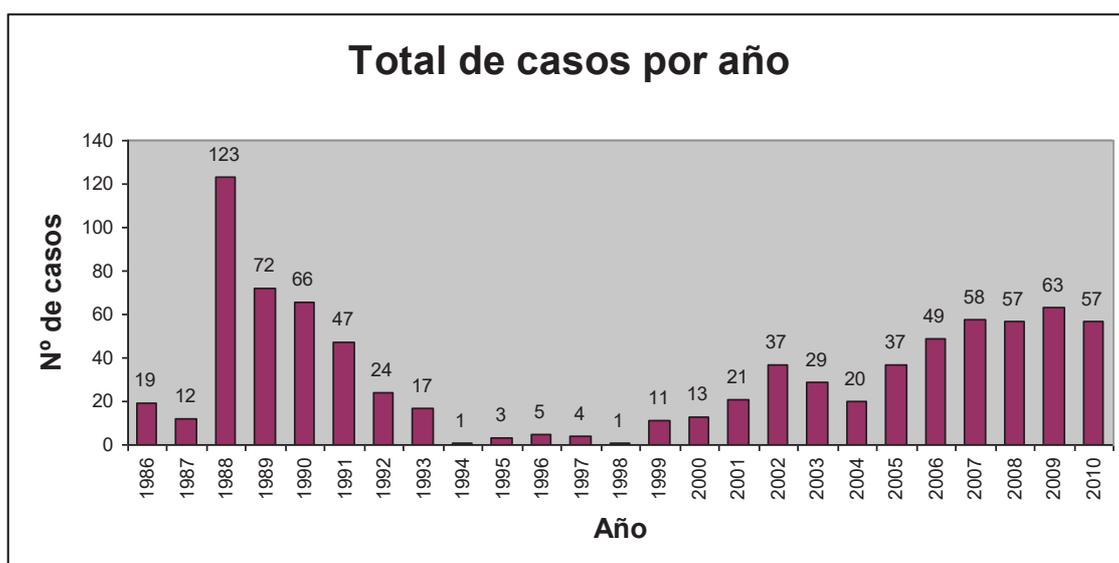


"Detalle de la configuración del botón de Imprimir el informe"

Análisis de las variables epidemiológicas

Distribución por año

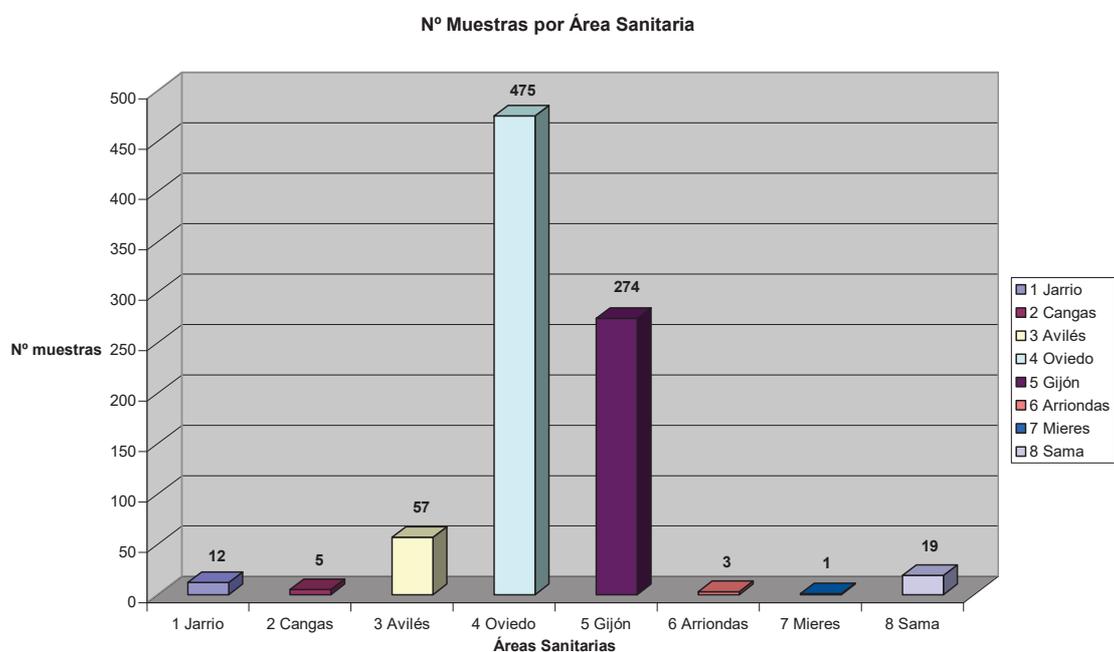
Entre los años 1986 y 2010 se produjeron en Asturias 846 aislamientos de *N. gonorrhoeae*, con la siguiente distribución anual.



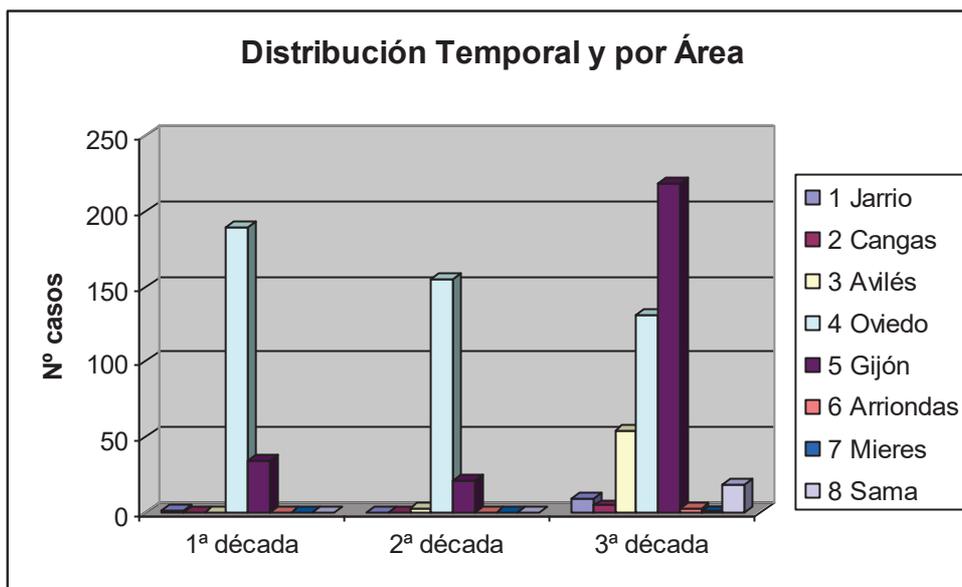
Los casos de infección gonocócica diagnosticados en Asturias fueron disminuyendo de forma progresiva desde finales de la década de los 80 manteniéndose a niveles muy bajos hasta finales de la década de los 90, en que de nuevo aumenta el número de casos, alcanzando el mayor número en 2009 con 63 aislamientos.

Distribución por Área

A continuación se observa la distribución de las muestras en función del Área Sanitaria. El Área Sanitaria 4, correspondiente a Oviedo, fue el que más aislamientos registró, seguido de Gijón y Avilés. El resto de Áreas tuvieron un reducido número de casos en el periodo de estudio.

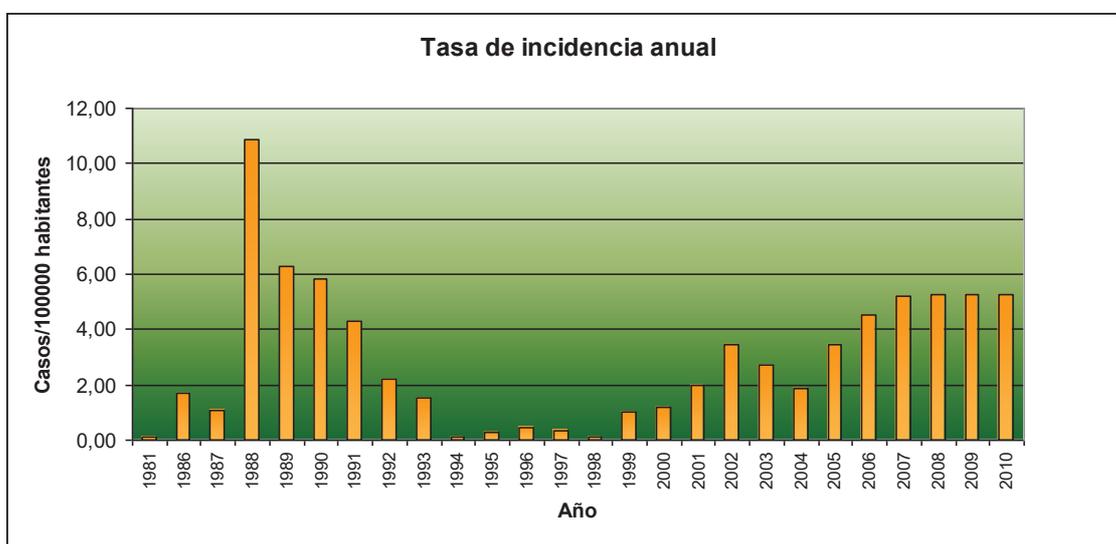


La distribución de casos por Área Sanitaria y año se representa en la gráfica siguiente, en la que se observa como en los primeros años la mayor parte de las muestras se concentraban en el Área Sanitaria 4 de Oviedo, mientras que en la última década se observa una mayor distribución de casos en las distintas Áreas.



Incidencia por Área Sanitaria - Tasas

La tasa de incidencia sigue una distribución parecida a la de los aislamientos, la tasa más elevada se registró en 1988, con 10,89 casos por 100.000 habitantes. A partir de entonces la tasa de incidencia fue descendiendo, manteniéndose entre 1994 y 1998 por debajo de 1/100.000, a partir de entonces fue aumentando, para estabilizarse desde 2007 a 2010 en 5,2 casos/100.000 habitantes.



Tasas por área y año (cálculo de las tasas en función de los datos del SADEI sobre la evolución de la población en las comarcas – Fuente: INE, Padrón Municipal de Habitantes y Censos de Población y Viviendas)

Por Áreas Sanitarias, como puede verse en la siguiente tabla, las mayores tasas se encontraron en el Área 4 de Oviedo a finales de la década de los 80 y principios de los 90, alcanzando la mayor tasa de 33,60 casos/100.000 habitantes en 1988. De los datos del resto de Áreas, destaca el aumento progresivo de tasas en el Área de Gijón, que alcanzó en 2009 11,87 casos/100.000 habitantes.

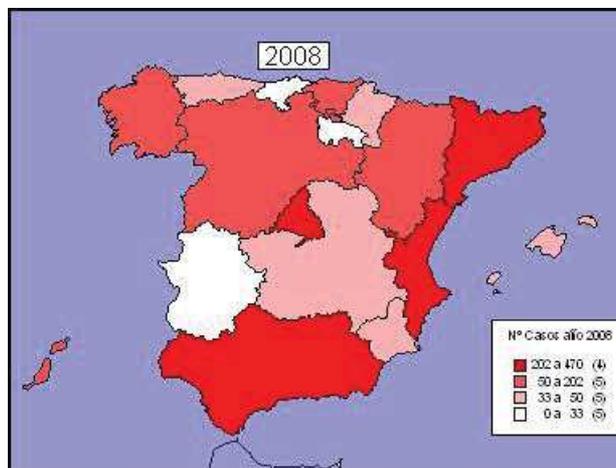
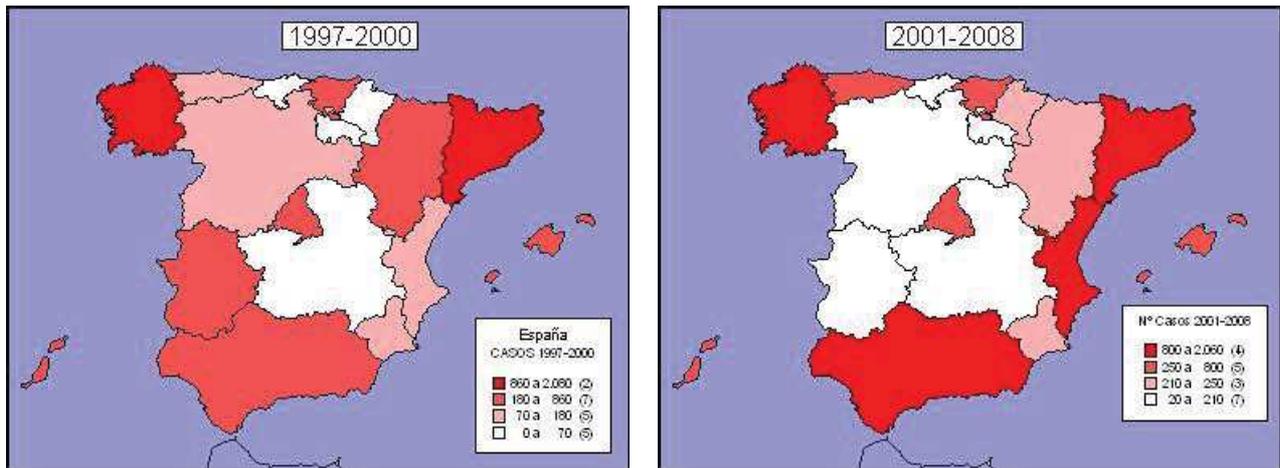
Año	1 Jario	2 Cangas	3 Avilés	4 Oviedo	5 Gijón	6 Arriondas	7 Mieres	8 Sama	Total
1986	0,00	0,00	0,00	6,32	0,00	0,00	0,00	0,00	1,68
1987	0,00	0,00	0,00	3,99	0,00	0,00	0,00	0,00	1,06
1988	2,97	0,00	0,00	33,60	7,05	0,00	0,00	0,00	10,89
1989	0,00	0,00	0,00	18,63	5,28	0,00	0,00	0,00	6,29
1990	0,00	0,00	1,16	20,96	0,35	0,00	0,00	0,00	5,84
1991	0,00	0,00	0,61	14,32	0,70	0,00	0,00	0,00	4,30
1992	0,00	0,00	0,00	7,46	0,35	0,00	0,00	0,00	2,18
1993	0,00	0,00	0,00	5,11	0,34	0,00	0,00	0,00	1,53
1994	0,00	0,00	0,00	0,32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09
1995	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27
1996	0,00	0,00	0,00	0,32	1,38	0,00	0,00	0,00	0,46
1997	0,00	0,00	0,00	0,64	0,70	0,00	0,00	0,00	0,37
1998	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,09
1999	0,00	0,00	0,00	0,64	3,07	0,00	0,00	0,00	1,01
2000	0,00	0,00	3,13	0,96	1,37	0,00	1,27	0,00	1,21
2001	0,00	0,00	1,89	1,91	4,08	0,00	0,00	0,00	1,95
2002	1,84	0,00	2,53	5,07	5,09	0,00	0,00	1,17	3,45
2003	0,00	2,90	1,89	2,50	5,41	0,00	0,00	1,18	2,70
2004	3,78	0,00	0,63	1,24	4,06	0,00	0,00	1,19	1,86
2005	1,91	0,00	1,90	3,08	7,02	0,00	0,00	2,39	3,44
2006	0,00	3,07	5,08	3,97	8,67	1,88	0,00	0,00	4,55
2007	3,90	3,13	2,55	3,35	9,02	3,74	0,00	10,99	5,21
2008	1,96	0,00	8,27	5,09	8,30	0,00	0,00	1,23	5,28
2009	3,96	3,25	1,90	5,32	11,87	0,00	0,00	3,69	5,80
2010	2,01	3,29	4,43	7,36	7,26	0,00	0,00	1,24	5,26

Se observa una tasa bastante mayor en las Áreas IV (Oviedo) y V (Gijón), que en el resto de las Áreas Sanitarias, lo que puede deberse a la localización en éstas, de las dos únicas unidades de ITS de Asturias.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Andalucía	69	71	60	70	69	116	114	153	229	212	226	258	326	294
Aragón	53	60	35	33	12	19	21	21	18	27	52	50	76	81
Asturias	40	45	37	33	20	37	39	22	47	59	58	45	50	63
Baleares	99	108	63	51	66	41	62	40	41	45	42	37	34	21
Canarias	208	202	289	160	121	116	103	55	30	28	163	180	140	198
Cantabria	3	0	5	12	10	9	22	22	19	32	38	24	34	30
Castilla-La Mancha	20	10	24	7	14	8	12	21	13	27	41	36	25	30
Castilla-León	23	20	18	15	9	3	20	20	23	35	38	61	48	47
Cataluña	439	877	251	194	177	175	309	246	280	396	238	231	304	529
C. Valenciana	20	28	31	28	19	39	43	60	138	150	308	470	497	421
Extremadura	284	16	10	10	7	6	5	4	7	10	10	18	13	18
Galicia	714	544	518	295	157	127	126	118	93	93	96	88	73	68
Madrid	221	18	15	30	40	42	63	62	90	132	161	202	164	320
Murcia	18	18	17	18	19	13	18	17	29	45	40	44	43	34
Navarra	2	24	15	17	22	15	30	36	20	24	69	33	29	29
País Vasco	69	61	33	36	17	25	28	22	56	79	107	106	95	114
La Rioja	2	0	3	1	1	5	3	2	7	11	10	12	3	9
Ceuta	23	10	9	7	4	8	4	2	3	5	0	2	0	2
Melilla	45	57	36	28	21	29	47	57	12	13	1	0	0	0
Total Estatal	2352	2169	1469	1045	805	833	1069	980	1155	1423	1698	1897	1954	2306

Número de casos de las regiones españolas. Fuente: Enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

Por número de casos (año 2008) Asturias se encuentra en una situación intermedia, detrás por detrás de la Comunidad Valenciana, Andalucía, Cataluña, Madrid, Canarias, País Vasco, Galicia, Castilla-León y Aragón, y por delante del resto. En los siguientes cuadros podemos ver la situación por número de casos de las distintas comunidades autónomas, a finales de la década de los 90, en la década de los 2000 y finalmente la situación en 2008.



Existen dos tipos de registro de la infección gonocócica. El sistema de declaración microbiológica (SIM), basado en las declaraciones de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* obtenidos por los laboratorios de microbiología, y el sistema EDO, en el que se declaran las infecciones nuevas diagnosticadas. Este último sistema registra exclusivamente el número de casos, sin aportar datos epidemiológicos de los mismos, mientras que la declaración microbiológica se acompaña de una ficha en la que se recogen los datos epidemiológicos esenciales.

Los casos aportados por el SIM en España y su comparación con el sistema EDO se detallan en las siguientes tablas:

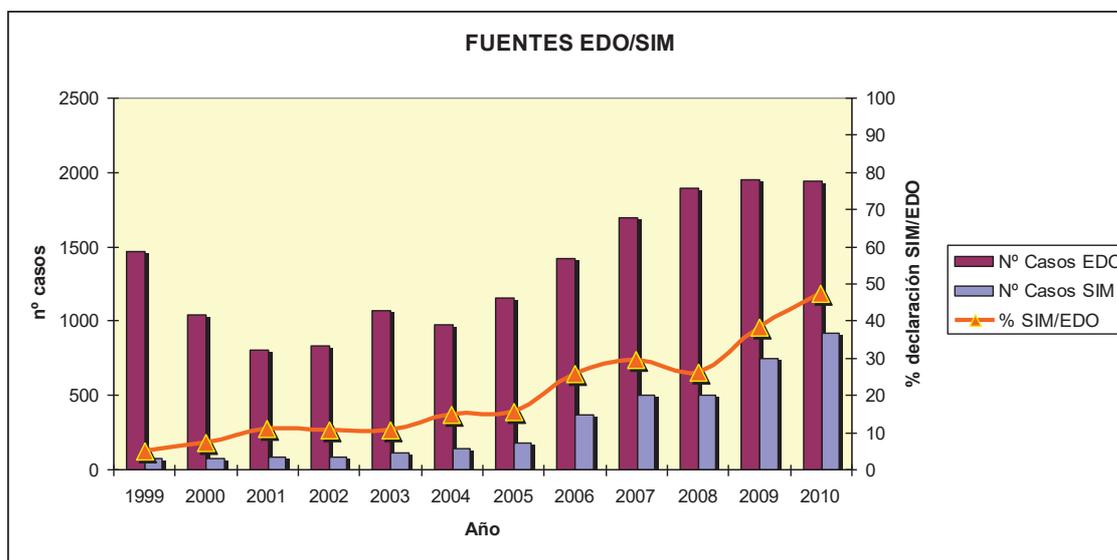
SIM: Declaración dentro del apartado ETS: Gonococia; <i>N. gonorrhoeae</i>												
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>N. gonorrhoeae</i>	74	76	86	87	111	141	177	360	503	498	751	919
Múltiple		0	3	2	1	2	4	5	1			
Total	74	76	89	89	112	143	181	365	504	498	751	919

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº Casos EDO	1469	1045	805	833	1069	980	1155	1423	1698	1897	1954	1944
Nº Casos SIM	74	76	89	89	112	143	181	365	504	498	751	919
% SIM/EDO	5,04	7,27	11,06	10,68	10,48	14,59	15,67	25,65	29,68	26,25	38,43	47,27

Comparación de los datos obtenidos de las declaraciones al sistema EDO y SIM

Es de destacar en este punto, que aunque la declaración microbiológica ha ido aumentando en los últimos años desde el 5,04% de 1999, al 47,27% de 2010 respecto de los casos declarados al sistema de vigilancia epidemiológica EDO, siguen existiendo grandes diferencias numéricas entre ambos sistemas.

En el siguiente histograma podemos apreciar la diferencia entre las barras, que corresponden a los casos declarados en ambos sistemas, y la línea de tendencia, que corresponde a la diferencia porcentual entre ambos.



TASAS DE INCIDENCIA ASTURIAS – OTRAS REGIONES

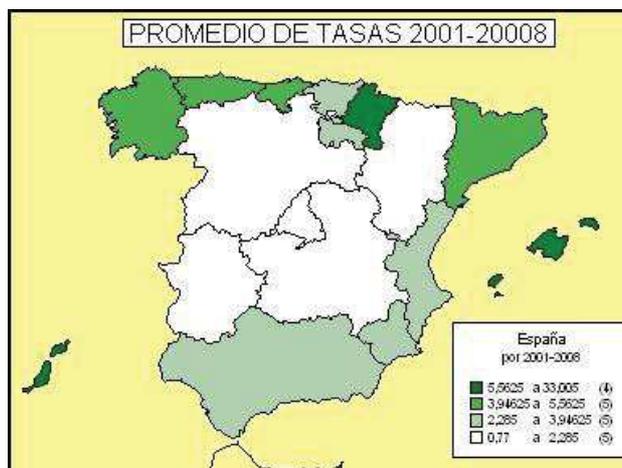
En la siguiente tabla se detallan los las tasas de incidencia por cada 100.000 habitantes, obtenidas a partir de los casos declarados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (EDO).

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Andalucía	0,97	0,99	0,83	0,97	0,95	1,59	1,55	2,08	3,1	2,87	2,88	3,26	4,09	3,66
Aragón	4,5	5,1	2,98	2,82	1,03	1,63	1,81	1,81	1,56	2,33	4,13	3,94	5,97	6,33
Asturias	3,65	4,24	3,51	3,14	1,92	3,56	3,78	2,14	4,6	5,77	5,51	4,29	4,78	6,04
Baleares	13,5	14,66	8,51	6,85	8,82	5,45	8,2	5,27	5,37	5,9	4,14	3,57	3,22	1,96
Canarias	13,49	12,71	18,03	9,9	7,43	7,06	6,22	3,3	1,79	1,67	8,21	8,93	6,85	9,47
Cantabria	0,57	0	0,95	2,28	1,9	1,71	4,13	4,19	3,62	6,09	6,79	4,26	6	5,26
Castilla-La Mancha	1,16	0,59	1,4	0,41	0,81	0,46	0,69	1,2	0,74	1,54	2,14	1,85	1,27	1,51
Castilla-León	0,92	0,8	0,72	0,6	0,36	0,12	0,81	0,82	0,94	1,43	1,54	2,48	1,95	1,92
Cataluña	7,28	14,48	4,15	3,21	2,93	2,9	5,12	4,08	4,64	6,57	3,38	3,24	4,21	7,24
C. Valenciana	0,52	0,71	0,79	0,71	0,48	0,98	1,08	1,51	3,46	3,76	6,5	9,75	10,15	8,47
Extremadura	24,98	1,48	0,92	0,92	0,64	0,55	0,46	0,36	0,64	0,91	0,93	1,67	1,21	1,67
Galicia	26,25	20,03	19,1	10,89	5,8	4,7	4,67	4,38	3,46	3,46	3,54	3,24	2,69	2,51
Madrid	4,44	0,36	0,3	0,6	0,79	0,83	1,25	1,23	1,78	2,61	2,65	3,28	2,63	5,07
Murcia	1,69	1,64	1,54	1,62	1,7	1,16	1,59	1,5	2,54	3,94	2,94	3,18	3,05	2,38
Navarra	0,38	4,54	2,83	3,2	4,13	2,81	5,61	6,72	3,73	4,47	11,56	5,47	4,77	4,73
Pais Vasco	3,25	2,97	1,61	1,77	0,84	1,24	1,39	1,1	2,8	3,95	5,08	5,02	4,50	5,39
La Rioja	0,78	0	1,16	0,39	0,39	1,94	1,17	0,78	2,73	4,29	3,28	3,89	0,96	2,85
Ceuta	31,35	13,79	12,32	9,51	5,4	10,72	5,33	2,64	3,94	6,57	0	2,86	0	2,91
Melilla	76,94	89,57	55,78	42,8	31,68	43,18	69,09	82,75	17,21	18,65	1,48	0	0	0
Total Estatal	5,98	5,51	3,73	2,65	2,04	2,11	2,7	2,47	2,91	3,59	3,84	4,25	4,33	5,07

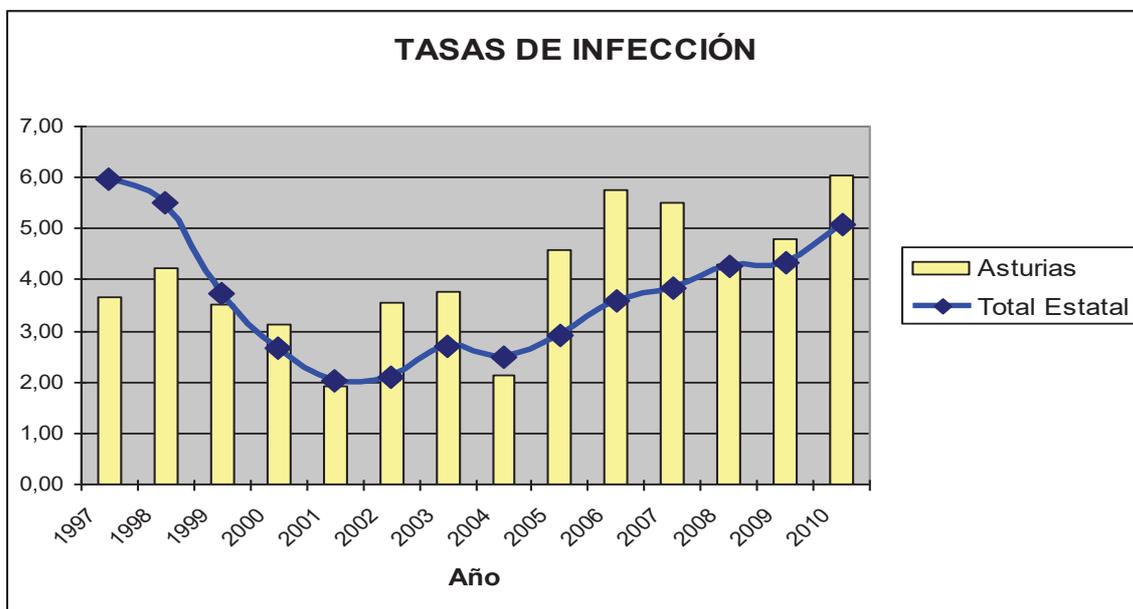
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Las tasas más elevadas por Comunidades Autónomas en 2010 fueron las de Canarias (9,47 casos por 100.000 habitantes), la Comunidad Valenciana (8,47), Cataluña (7,24) y Aragón (6,33). Asturias tuvo una tasa de 6,04 casos/100.000 habitantes, moderadamente superior a la tasa nacional de 5,07/100.000.

La tasa media para Asturias de los periodos 1997-2000 y 2001-2008 no se ha modificado notablemente (3,6 y 3,9 casos por 100.000 habitantes respectivamente). Las modificaciones en otras Comunidades pueden apreciarse en los mapas representativos que aparecen a continuación.

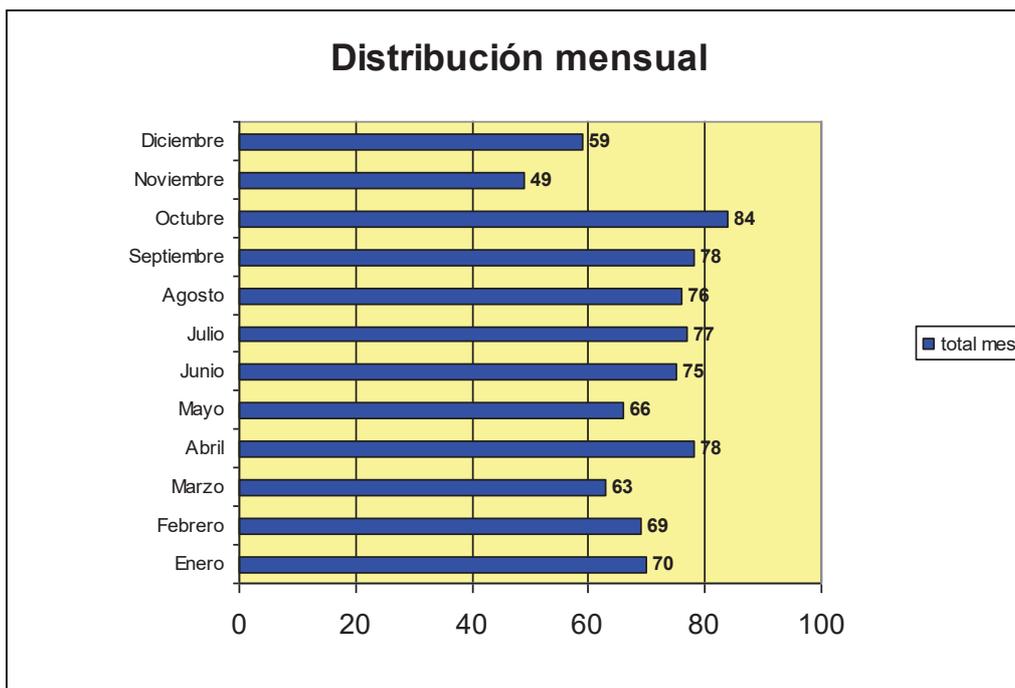


En el siguiente gráfico se detalla la tendencia en la incidencia en Asturias y en el total de España. En el punto de partida 1997 la incidencia en Asturias estaba bastante por debajo de la nacional, de 1999 a 2001 existe bastante paralelismo, y a partir de 2002 parece que la incidencia es mayor que en el resto del territorio nacional, excepto en 2004.

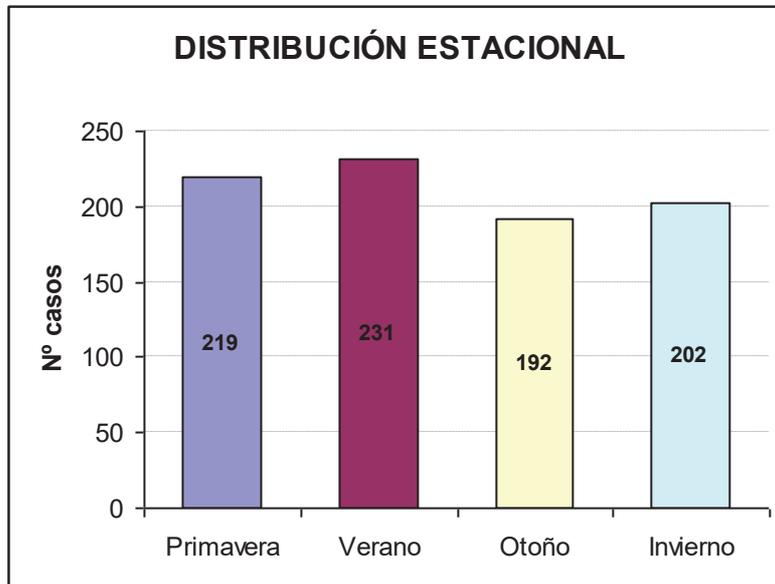


Distribución por meses/estacional

A continuación se detalla la distribución por meses a los aislamientos de *N. gonorrhoeae*. El mayor número de casos se produjo en los meses de octubre (84), abril (78) y septiembre (78). El mes con menos casos fue noviembre (49).

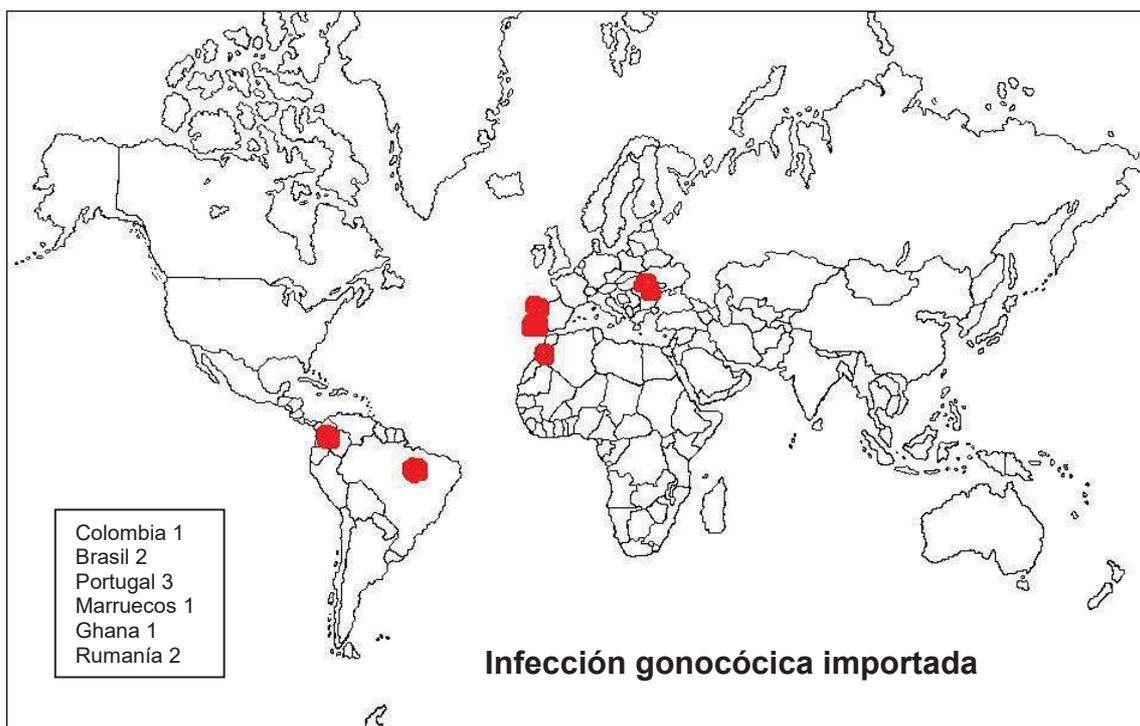


Agrupando los casos por estaciones podemos observar una mayor agregación de los casos en primavera y verano, sin que haya una tendencia destacada de ninguna estación.



País de Contagio

En 10 casos de las 846 infecciones (1,1%), la adquisición de la enfermedad tuvo lugar fuera de España. Los países de adquisición de las infecciones fueron Portugal (2 casos), Brasil (2 casos), Rumanía (2 casos), Colombia (1 caso), Marruecos (1 caso) y Ghana (1 caso).



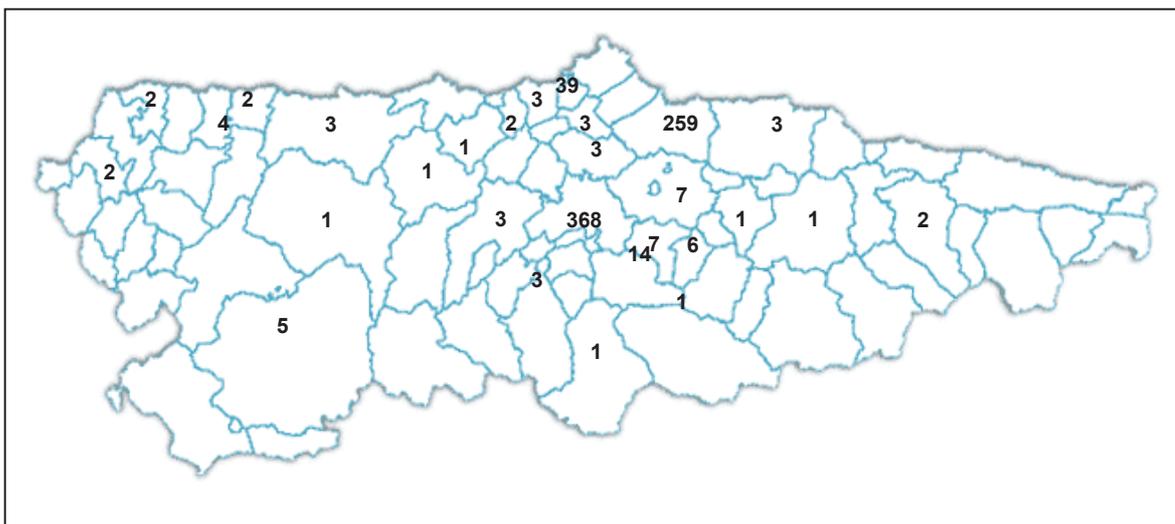
Lugar de Residencia

El lugar de residencia de los pacientes se recoge en la siguiente tabla:

España	757		
<u>Asturias</u> 750			
Aller	1	Avilés	39
Castrillón	3	Coaña	4
Grado	3	Langreo	7
Mieres	14	Nava	1
Piloña	1	Pravia	1
San Martín del Rey Aurelio	6	Siero	7
Tineo	1	Valdés	3
Concejo sin especificar	3		
		Cangas Narcea	de 5
		Corvera	3
		Lena	1
		Navia	2
		Quirós	3
		Soto del Barco	2
		Vegadeo	2
		Cangas de Onís	2
		Gijón	259
		Llanera	3
		Oviedo	368
		Salas	1
		Tapia de Casariego	2
		Villaviciosa	3
<u>Alicante</u>	1		
<u>Santander</u>	1		
<u>Madrid</u>	2		
<u>Sevilla</u>	1		
<u>Sin especificar</u>	2		
Portugal	2		
Paraguay	1		
Desconocido	84		

La mayoría de los pacientes era residentes en Asturias, con una distribución dispersa en el territorio, como puede apreciarse en el siguiente mapa. La mayoría de los pacientes proceden de la zona central de Asturias, que es la más poblada.

Lugar de Residencia



Distribución por edad, sexo, orientación sexual.

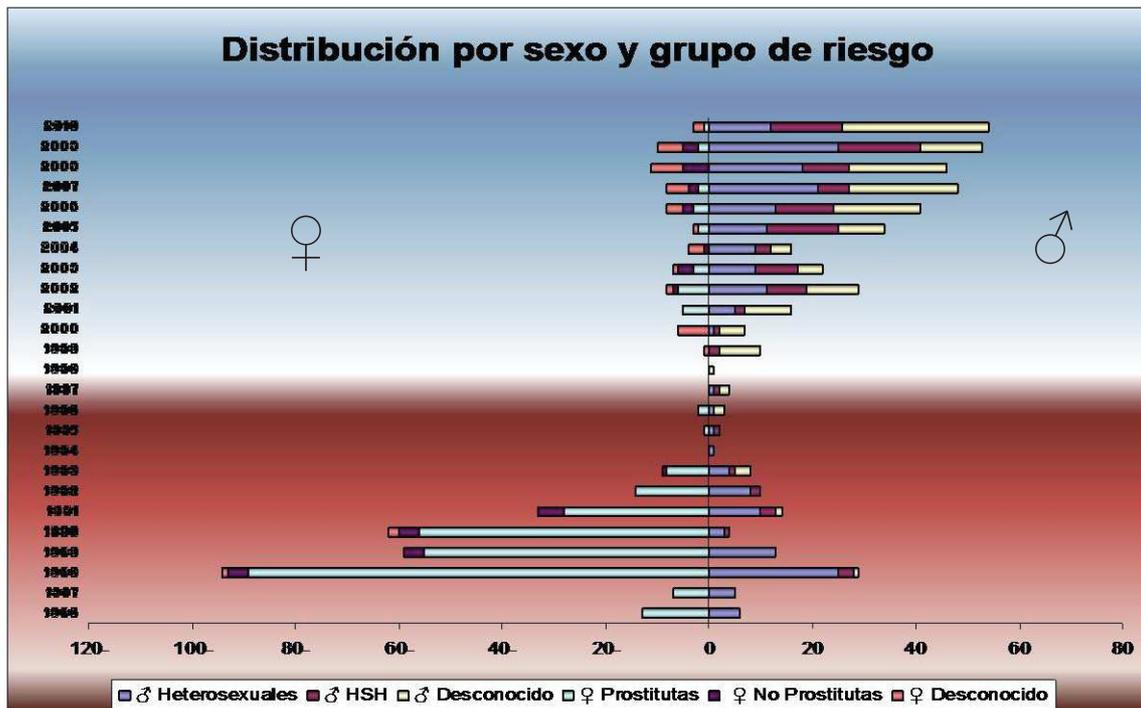
Los aislamientos de *N. gonorrhoeae* correspondieron a 370 mujeres y 476 varones, siendo la relación mujer: hombre de 1:1,28.

Del grupo de mujeres, 293 ejercían la prostitución (79,1%), 34 no la ejercían (9,2%), y en 43 casos (11,6%) se desconoce este dato.

Del grupo de varones, 213 (44,7%) tenían relaciones heterosexuales, 106 (22,2%) mantenían relaciones homosexuales o bisexuales, y en 157 casos (33%) se desconoce el dato.

Año	MUJERES				VARONES			
	Prostitutas	No Prostitutas	Desconoci do	Total mujeres	Heterosexu ales	HSH	Desconoci do	Total varones
1986	13	0	0	13	6	0	0	6
1987	7	0	0	7	5	0	0	5
1988	89	4	1	94	25	3	1	29
1989	55	4	0	59	13	0	0	13
1990	56	4	2	62	3	1	0	4
1991	28	5	0	33	10	3	1	14
1992	14	0	0	14	8	2	0	10
1993	8	1	0	9	4	1	3	8
1994	0	0	0	0	1	0	0	1
1995	1	0	0	1	1	1	0	2
1996	2	0	0	2	1	0	2	3
1997	0	0	0	0	1	1	2	4
1998	0	0	0	0	0	0	1	1
1999	0	0	1	1	0	2	8	10
2000	0	0	6	6	1	1	5	7
2001	5	0	0	5	5	2	9	16
2002	6	1	1	8	11	8	10	29
2003	3	3	1	7	9	8	5	22
2004	0	1	3	4	9	3	4	16
2005	2	0	1	3	11	14	9	34
2006	3	2	3	8	13	11	17	41
2007	2	2	4	8	21	6	21	48
2008	0	5	6	11	18	9	19	46
2009	2	3	5	10	25	16	12	53
2010	1	0	2	3	12	14	28	54
Tot.	293	34	43	370	213	106	157	476

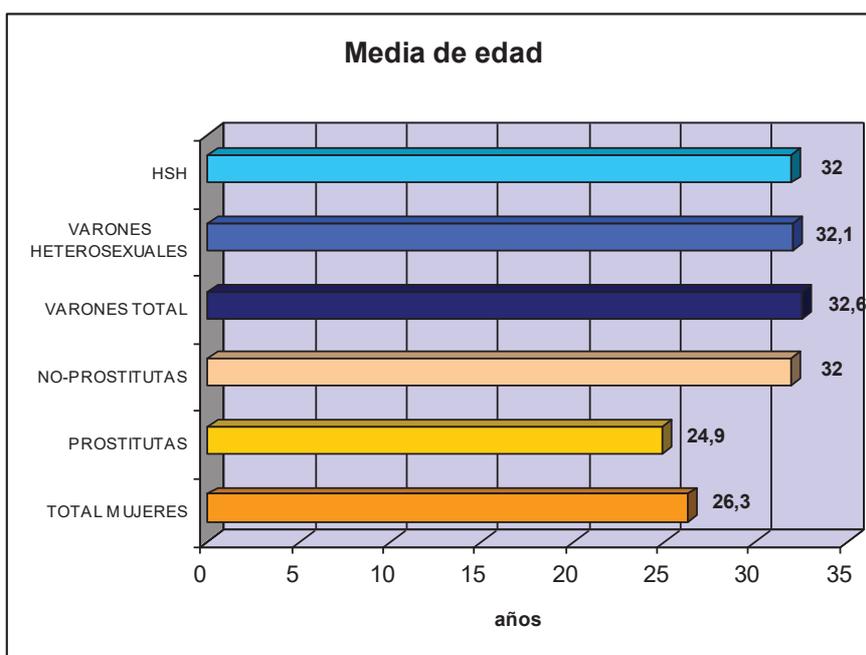
En la siguiente representación gráfica podemos apreciar como en los primeros años la mayoría de los casos se produjeron en mujeres y una gran parte de ellas ejercía la prostitución. Tanto el número global de casos, como la proporción de mujeres fue disminuyendo progresivamente hasta equilibrarse a mediados de la década de los 90. A partir de ese momento y hasta 2010, existe un predominio de varones, con un incremento importante de varones HSH y también del grupo en el que se desconoce la orientación sexual. Antes del año 2000 el grupo de HSH era muy escaso. En el caso de las mujeres, los aislamientos en prostitutas disminuyeron ostensiblemente en la década de los 2000.



La edad de los pacientes oscilaba entre los 13 y los 98 años para los varones, y entre los 14 y 76 en mujeres. Las medias de edad se detallan en la tabla siguiente:

AÑO	Mujeres	Varones	Total
1981	19,0	-	19,0
1986	22,5	39,7	27,9
1987	26,2	28,2	27,1
1988	24,2	31,9	25,9
1989	24,8	28,8	25,6
1990	25,7	30,5	26,0
1991	27,9	31,8	29,1
1992	25,7	34,4	29,9
1993	25,2	30,6	27,6
1994	-	17,0	17,0
1995	42,0	38,5	39,7
1996	-	52,3	52,3
1997	-	38,8	38,8
1998	-	25,0	25,0
1999	76,0	29,2	33,9
2000	26,3	36,6	32,0
2001	23,4	30,7	28,9
2002	27,4	33,3	32,0
2003	23,4	30,1	28,2
2004	48,3	36,2	38,4
2005	27,7	31,9	31,5
2006	29,4	35,0	34,0
2007	30,5	33,7	33,2
2008	33,6	34,8	34,5
2009	33,2	31,1	31,4
2010	34,3	30,5	30,7

La media de edad para el grupo de varones fue de 32,6 años mientras que para las mujeres fue de 26,3. Esta diferencia de medias, fue estadísticamente significativa ($z = -9,17$; $p < 0,01$). Dentro de los subgrupos, la edad media del grupo de prostitutas fue significativamente inferior a la de las “no prostitutas” (24,9 y 32,0 respectivamente) ($z = -3,5$; $p < 0,01$) y dentro de los varones el grupo de HSH tuvo una media de edad ligeramente inferior que el grupo de varones heterosexuales (32,0 y 32,1 respectivamente), aunque la diferencia no fue significativa ($z = -0,4$; $p = 0,68$).

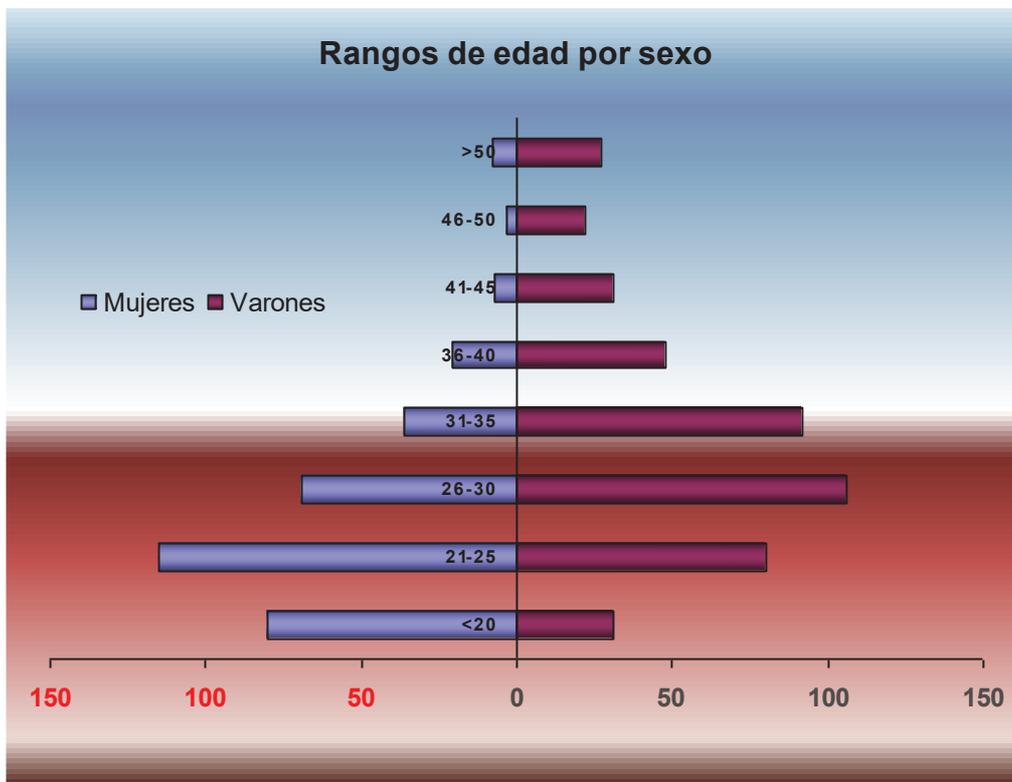


Comparando los datos de las tres décadas del estudio podemos observar como ha ido aumentando la edad media en las mujeres ($z = -4,13$; $p < 0,01$), mientras que en los varones las variaciones no han sido significativas ($z = -0,64$; $p = 0,26$).

		Años 80		Años 90		Años 2000		Total período	
		\bar{x} edad	nº casos						
Mujeres Total		24,3	173	26,8	122	30,2	75	26,3	370
	<i>prostitutas</i>	24,1	164	26,1	109	24,5	24	24,9	293
	<i>no prostitutas</i>	28,5	8	27,8	10	36,0	17	32,0	34
	<i>desconocido</i>	-	1	45,3	3	31,8	34	32,9	43
Varones total		31,6	53	33,1	57	32,6	366	32,6	476
	<i>heterosexuales</i>	31,5	49	32,5	29	32,3	135	32,1	213
	<i>HSH</i>	34,0	3	30,4	11	31,7	84	32,0	106
	<i>desconocido</i>	-	1	36,1	17	33,4	139	33,7	157

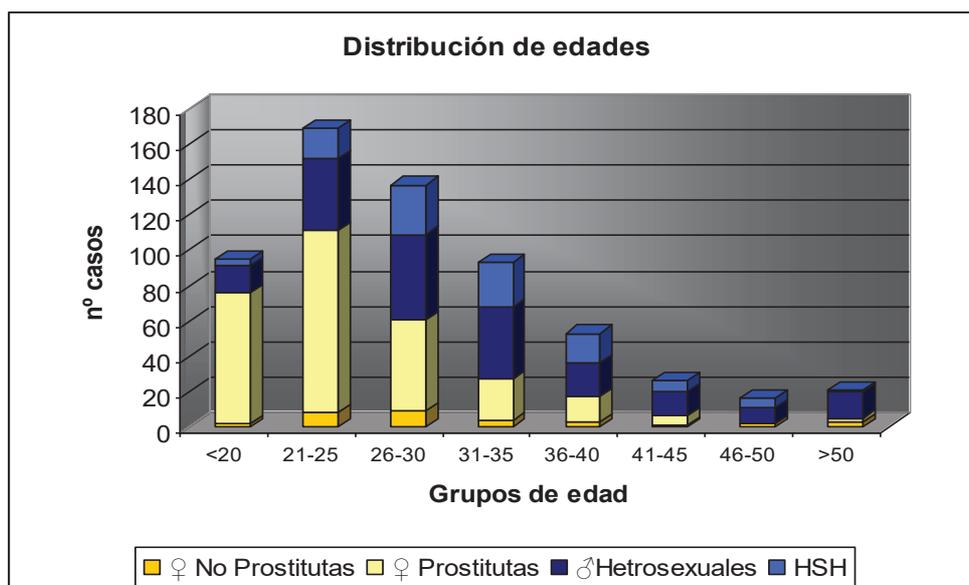
Por rango de edades la mayor parte de los casos se produjeron en pacientes de 21-25 años, seguidos de los de 26-30. Analizándolo por sexo, para mujeres el rango de edad más frecuente fue el de 25-30 años, y en varones, el de 26-30. Por debajo de los 15 años los casos fueron excepcionales, solo un hombre y una mujer. Por encima de los 45 años el número de mujeres fue escaso, solo 11 casos, mientras que los varones fueron 49.

Rango de edad	Mujeres	Varones	Total
<20	80	31	111
21-25	115	80	195
26-30	69	106	175
31-35	36	92	128
36-40	21	48	69
41-45	7	31	38
46-50	3	22	25
>50	8	27	35



La distribución de edades a la largo de las tres décadas del estudio se detalla en la siguiente tabla, distribuida por sexo, ejercicio de la prostitución en mujeres, y orientación sexual en varones.

	Edad	MUJERES				VARONES			
		Mujeres	No prostitutas	Prostitutas	Desconocido	Varones	Heteros.	HSH	Desconocido
AÑOS 80	desc	16	1	14	1	5	4	0	1
	<20	48	1	47	0	2	2	0	0
	21-25	59	1	58	0	11	11	0	0
	26-30	26	3	23	0	17	16	1	0
	31-35	14	1	13	0	8	7	1	0
	36-40	6	0	6	0	4	3	1	0
	41-45	3	1	2	0	1	1	0	0
	46-50	0	0	0	0	1	1	0	0
	>50	1	0	1	0	4	4	0	0
	TOTAL	173	8	164	1	53	49	3	1
AÑOS 90	desc	9	0	9	0	3	1	0	2
	<20	22	0	22	0	3	2	0	1
	21-25	36	3	32	1	6	3	1	2
	26-30	31	5	26	0	18	6	5	7
	31-35	11	1	10	0	13	8	4	1
	36-40	9	1	7	1	6	4	1	1
	41-45	2	0	2	0	3	2	0	1
	46-50	0	0	0	0	2	2	0	0
	>50	2	0	1	1	3	1	0	2
	TOTAL	122	11	109	3	57	29	11	17
AÑOS 2000	desc	6	1	0	5	31	6	3	22
	<20	10	1	5	4	26	11	4	11
	21-25	20	4	13	3	63	27	16	20
	26-30	12	2	3	7	71	26	22	23
	31-35	11	2	1	8	71	26	20	25
	36-40	6	2	1	3	38	12	15	11
	41-45	2	0	1	1	27	11	6	10
	46-50	3	2	0	1	19	6	5	8
	>50	5	3	0	2	20	10	1	9
	TOTAL	75	17	24	34	366	135	92	139
TOTAL	desc	31	2	20	9	39	11	3	25
	<20	80	2	74	4	31	15	4	12
	21-25	115	8	103	4	80	41	17	22
	26-30	69	9	52	8	106	48	28	30
	31-35	36	4	23	9	92	41	25	26
	36-40	21	3	14	4	48	19	17	12
	41-45	7	1	5	1	31	14	6	11
	46-50	3	2	0	1	22	9	5	8
	>50	8	3	2	3	27	15	1	11
	TOTAL	370	34	293	43	476	213	106	157



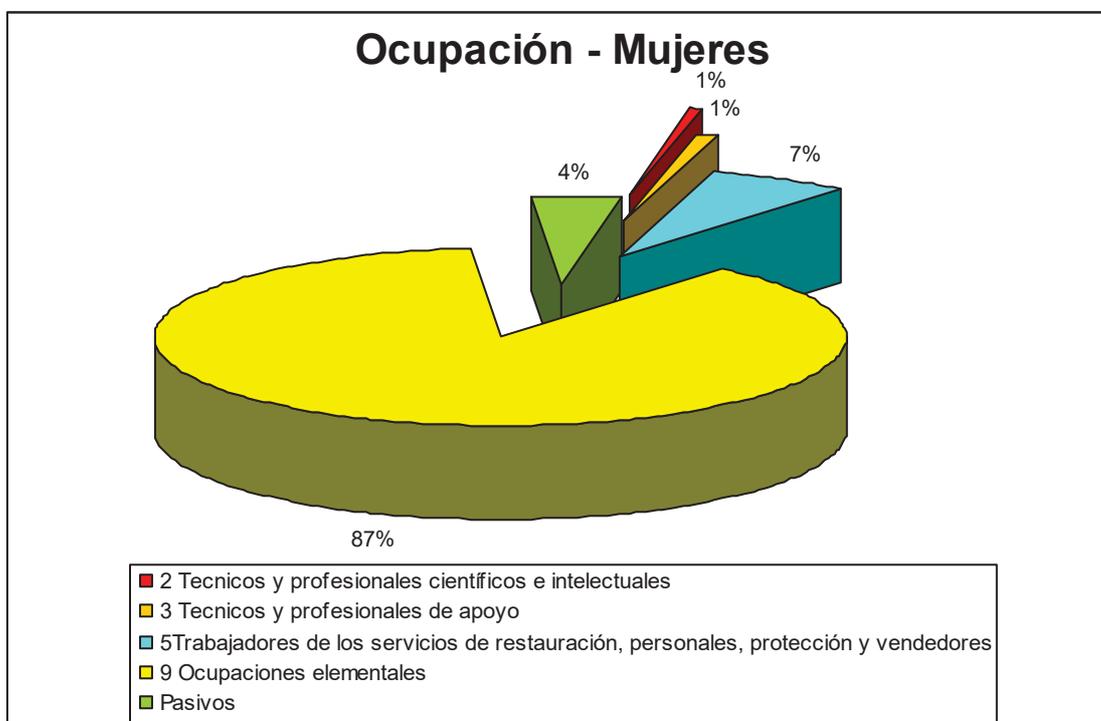
Ocupación y Sector económico de actividad

Los pacientes diagnosticados de gonococia desarrollaban distintas ocupaciones laborales/profesionales.

La "ocupación" en mujeres estaba registrada en 327 encuestas (88%). En 43 casos no constaba este dato. Las ocupaciones en mujeres se recogen en la tabla siguiente:

Ocupaciones en mujeres según CNO-2011	Nº
1 Directores y gerentes	0
2 Técnicos y profesionales científicos e intelectuales ATS (2)	2
3 Técnicos y profesionales de apoyo Técnico de Laboratorio (1), Protésico dental (1), Sanitaria (1)	3
4 Empleados contables y administrativos, y otros empleados de oficina	0
5 Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores Camareras (17), Auxiliares Enfermería (2), Hostelería (2), Esteticien (1)	22
6 Trabajadores cualificados en el sector agrario y pesquero	0
7 Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción	0
8 Operadores de instalaciones de maquinaria y montadores	0
9 Ocupaciones elementales Prostitutas (280), Empleados de hogar/limpieza (4), Labradora (1), Moza de Almacén (1)	286
0 Ocupaciones Militares	0
Pasivos Parados (4), Estudiantes (1), Amas de casa (9)	14
Desconocido	43

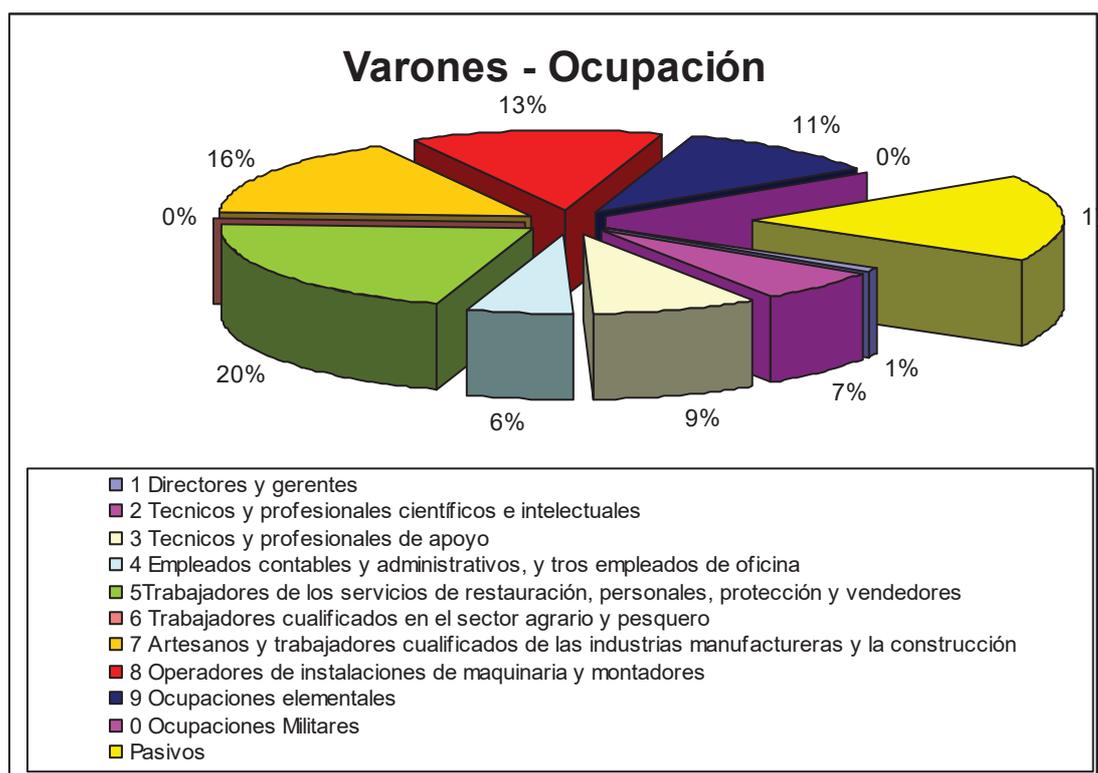
Destaca el grupo 9 de ocupaciones elementales, con 286 pacientes (77%). Este grupo comprenden la prostitución femenina, con 280 casos.



En varones la ocupación sólo se registró en 244 encuestas La ocupaciones en varones se describen en la tabla siguiente:

Ocupaciones en varones según CNO-2011	N°
1 Directores y gerentes Empresarios (2), Director comunicaciones (1)	3
2 Técnicos y profesionales científicos e intelectuales Arquitectos (1), Topógrafos(1), Profesores (8), Especialistas (1), Economistas (1), Psicólogos (1), Periodistas (2), Diseñador gráfico (1)	16
3 Técnicos y profesionales de apoyo Delineantes (1), Ayudantes de veterinaria (1), Representantes comerciales (2), Agentes Comerciales (13), Fisioterapeuta (1), Trabajador social (2), Técnico (1)	21
4 Empleados contables y administrativos, y otros empleados de oficina Empleados de correos (1), Digitalizador (1), Administrativos (8), Funcionarios (2), Telefonista (1), Contable (1)	14
5 Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores Camareros (24), Empleado de discoteca (2), Hostelería (3), Peluqueros (6), Auxiliar de servicios (1), Cooperantes (2), Policías (2), Bomberos (1), Dependientes (5), decorador (1), Vigilantes (2), Bailarín (2)	51

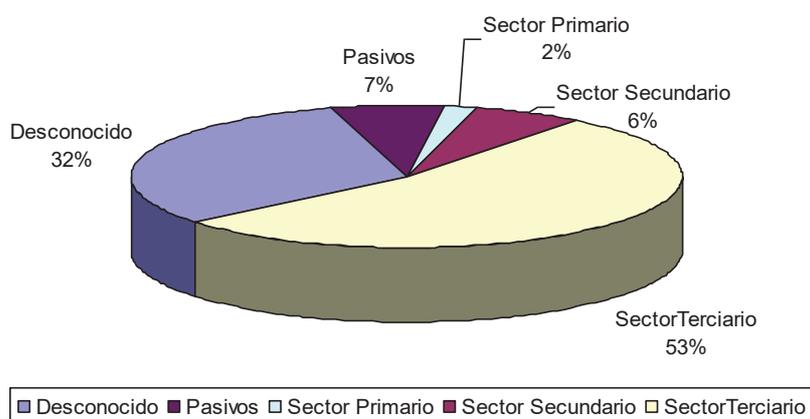
6 Trabajadores cualificados en el sector agrario y pesquero	0
7 Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción Albañiles (11), Carpinteros (2), Fontaneros (1), Pintores/empapeladores (4), Cristaleros (1), Instaladores climatización (1), Capataz (1), Soldadores (3), Caldereros (2), Mecánicos (3), Oficiales (1), Electricistas (3), Carniceros (2), Panaderos (1), Charcutero (1), Carpintero (2)	39
8 Operadores de instalaciones de maquinaria y montadores Metalúrgicos (4), Operario fundición (1), Operarios industriales (4), Montadores (7), Portuarios (1), Marineros (3), Conductores (3), Taxistas (1), Repartidores (1), Camioneros (7)	32
9 Ocupaciones elementales Vendedores ambulantes (2), <u>Proxenetas (8)</u> , <u>Prostituto (1)</u> , Empleados de hogar (2), Cuidador animales (1), Jardinero (1), Agricultor (1), Mineros (4), Peones de la construcción (3), Mozo de almacén (1), Chatarrero (1), Pescador (1)	26
0 Ocupaciones Militares	0
Pasivos Pensionistas (12), Parados (18), Estudiantes (13)	43
Desconocido	232



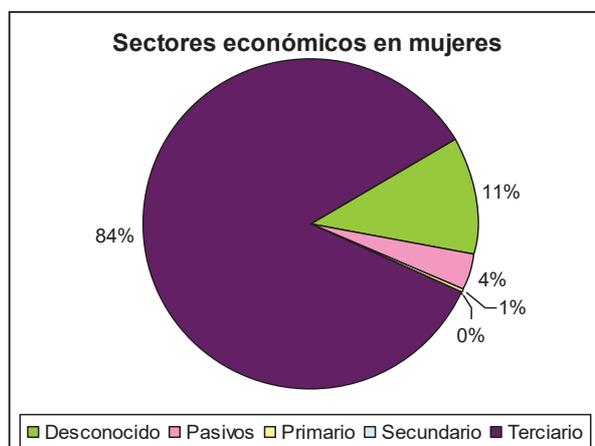
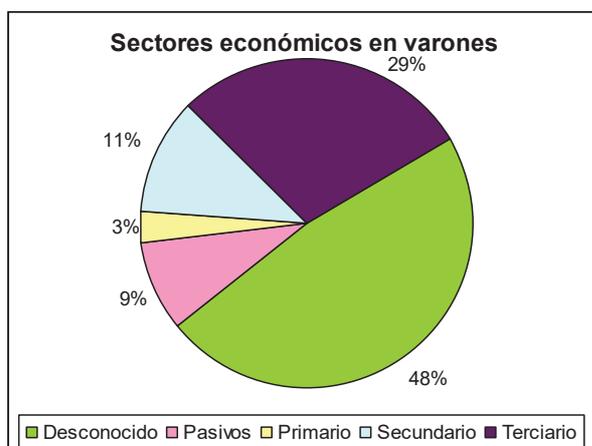
En la siguiente tabla se describe la agrupación de las ocupaciones de los pacientes por sectores de la economía.

	Desconocido	Pasivos	Primario	Secundario	Terciario
Varones	226	43	14	54	139
Mujeres	42	13	2	0	313
Total	268	56	16	54	452

Aproximadamente en un tercio de los casos no se disponía de este dato. El sector económico predominante de los pacientes fue el sector terciario o “sector servicios” al que pertenecían 452 pacientes (53%), seguido de las clases pasivas (7%), el sector secundario (6%), y finalmente el sector primario, al que solo pertenecía el 2% de los pacientes.



Analizando estos resultados en función del sexo destaca, en el grupo de varones, el elevado número de encuestas en las que no se aporta el dato, y en el grupo de mujeres, el elevado porcentaje que pertenecen al sector terciario, en el que están incluidos la prostitución y el proxenetismo.

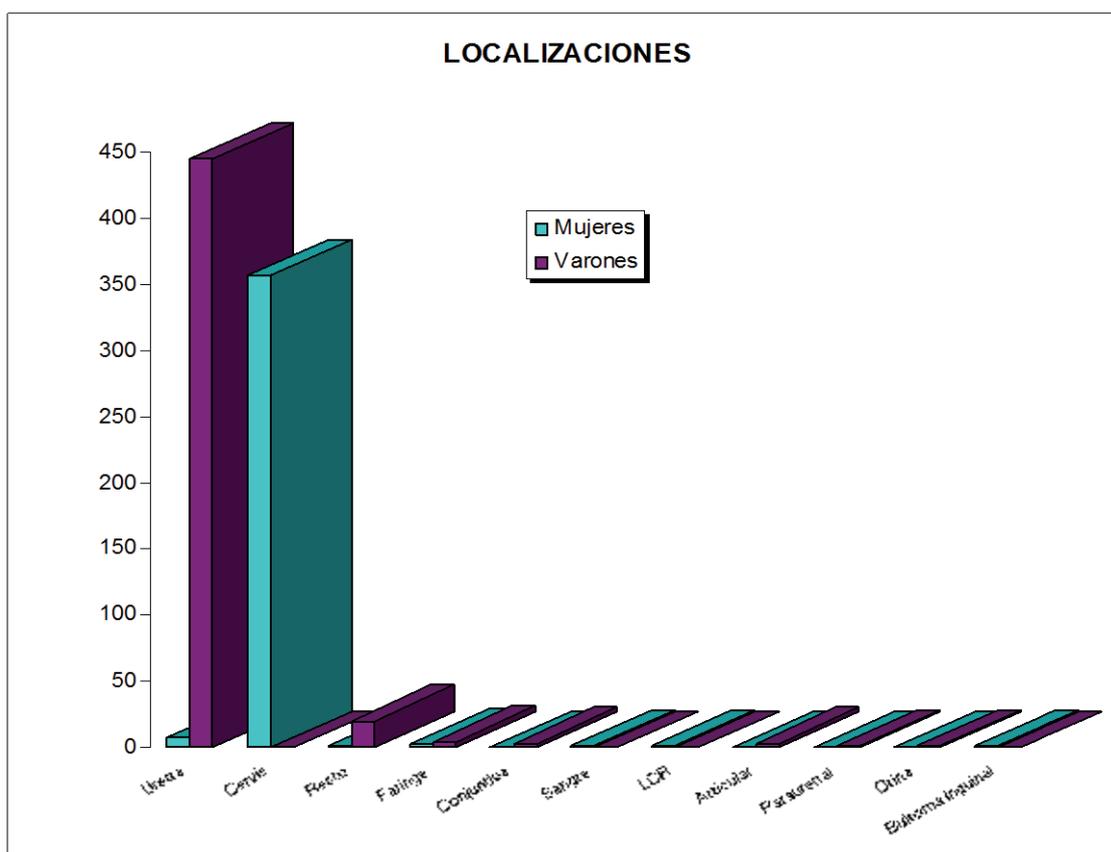


Localización de la infección

La localización de las infecciones se describe en la tabla siguiente.

Localización	Mujeres		Varones		Total	
	total	%	total	%	total	%
Uretra	7	1,9%	445	93,3%	452	53,4%
Cérvix	357	96,5%	0	0%	357	42,1%
Recto	1	0,3%	20	4,2%	21	2,5%
Faringe	2	0,5%	4	0,8%	6	0,7%
Conjuntiva	0	0%	3	0,6%	3	0,4%
Sangre	1	0,3%	0	0%	1	0,1%
LCR	1	0,3%	0	0%	1	0,1%
Articular	0	0%	3	0,6%	3	0,4%
Parauretral	0	0%	1	0,2%	1	0,1%
Orina	0	0%	1	0,2%	1	0,1%
Bultoma inguinal	1	0,3%	0	0,0%	1	0,1%

En el grupo de mujeres la localización cervical fue la más frecuente (96,5%), mientras que en el de varones fue la uretral (93,3%).



Las localizaciones de la infección distribuidas por años fueron las siguientes:

MUJERES							
AÑO	URETRA	CÉRVIX	RECTO	FARINGE	SANGRE	LCR	BULTOMA INGUINAL
1986	1	12	0	0	0	0	0
1987	0	7	0	0	0	0	0
1988	0	94	0	1	0	0	0
1989	1	58	0	0	0	0	0
1990	0	60	1	1	0	0	0
1991	2	31	0	0	0	0	0
1992	0	14	0	0	0	0	0
1993	0	9	0	0	0	0	0
1994	0	0	0	0	0	0	0
1995	0	1	0	0	0	0	0
1996	0	2	0	0	0	0	0
1997	0	0	0	0	0	0	0
1998	0	0	0	0	0	0	0
1999	0	1	0	0	0	0	0
2000	1	5	0	0	0	0	0
2001	0	5	0	0	0	0	0
2002	0	8	0	0	0	0	0
2003	0	7	0	0	0	0	0
2004	1	2	0	0	1	0	0
2005	0	3	0	0	0	0	0
2006	0	7	0	0	0	1	0
2007	0	9	0	1	0	0	0
2008	1	9	0	0	0	0	1
2009	0	10	0	0	0	0	0
2010	0	3	0	0	0	0	0
TOTAL	7	357	1	2	1	1	1

VARONES							
AÑO	URETRA	RECTO	FARINGE	CONJUN.	SINOVIAL	PARAURETRAL	ORINA
1986	6	0	0	0	0	0	0
1987	5	0	0	0	0	0	0
1988	28	1	0	1	0	0	0
1989	13	0	0	0	0	0	0
1990	4	0	0	0	0	0	0
1991	14	0	0	0	0	0	0
1992	10	0	0	0	0	0	0
1993	8	0	0	0	0	0	0
1994	1	0	0	0	0	0	0
1995	2	0	0	0	0	0	0
1996	3	0	0	0	0	0	0
1997	4	0	0	0	0	0	0
1998	1	0	0	0	0	0	0
1999	10	0	0	0	0	0	0
2000	6	0	0	0	1	0	0
2001	15	0	0	0	0	0	0
2002	24	3	1	0	0	1	0
2003	21	1	0	0	0	0	0
2004	16	0	0	0	0	0	1
2005	31	1	2	0	0	0	0
2006	37	2	0	1	1	0	0
2007	46	1	0	1	0	0	0
2008	42	3	0	0	1	0	0
2009	48	5	0	0	0	0	0
2010	50	3	1	0	0	0	0
TOTAL	445	20	4	3	3	1	1

En varones localización rectal ha aumentado significativamente en los últimos años ($p=0,02$). Los tres últimos años del estudio acumulan más de la mitad de los casos de localización rectal. En estos tres últimos años, la infección rectal alcanzó el 7,2% de los casos en varones.

Solamente se objetivaron infecciones simultáneas en más de una localización en tres pacientes. Dos de los casos presentaban infección cervical y faríngea y el otro, uretral y conjuntival.

Otras ITS e infecciones genitales concomitantes

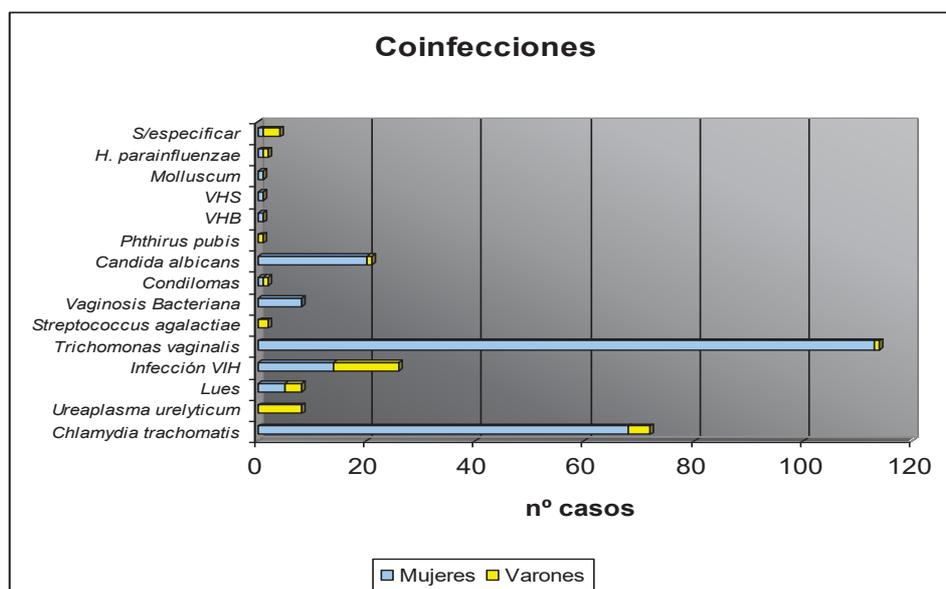
Se analizaron las infecciones detectadas simultáneamente al caso de *N. gonorrhoeae* declarado y su distribución por sexo y año de diagnóstico.

Se registraron un total de 271 infecciones concomitantes (25,4% de los pacientes). Los patógenos asociados más frecuentes fueron *Trichomonas vaginalis* (13,48%), seguidas de *C. trachomatis* (8,51%), Infección VIH (3,07%) y *C. albicans* (2,48%). Las infecciones por *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus sp.*, lúes, vaginosis bacteriana, condilomatosis, Molluscum contagiosum, virus Herpes simplex (VHS) o virus Hepatitis B (VHB), se encontraron con frecuencias inferiores al 1%.

La significación clínica de algunos de los microorganismos encontrados, como *S. agalactiae*, o *Haemophilus parainfluenzae*, es controvertida. No obstante, fueron declarados como infecciones concomitantes por los facultativos responsables, por lo que se han incluido, aunque su valor puede ser objeto de discusión.

De las 271 coinfecciones, 234 fueron en mujeres y 37 en varones. El porcentaje de mujeres con coinfecciones (49%), fue mayor que el de varones (7,1%). La diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Lúes	Infección VIH	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Vaginosis Bacteriana	Condilomas	<i>Candida albicans</i>	<i>Phthirus pubis</i>	VHB	VHS	Molluscum	<i>H. parainfluenzae</i>	Sin especificar	No coinfecciones
Mujeres n=370	68	-	5	14	113	-	8	1	20	0	1	1	1	1	1	189
% en Mujeres	18,38	-	1,35	3,78	30,54	-	2,16	0,27	5,41	0	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	51,08
Varones n=476	4	8	3	12	1	2	-	1	1	1	0	0	0	1	3	442
% en Varones	0,84	1,68	0,63	2,52	0,21	0,42	0	0,21	0,21	0,21	0	0	0	0,21	0,63	92,86
Total n=846	72	8	8	26	114	2	8	2	21	1	1	1	1	2	2	631
% Global	8,51	0,95	0,95	3,07	13,48	0,24	0,95	0,24	2,48	0,12	0,12	0,12	0,12	0,24	0,47	74,59



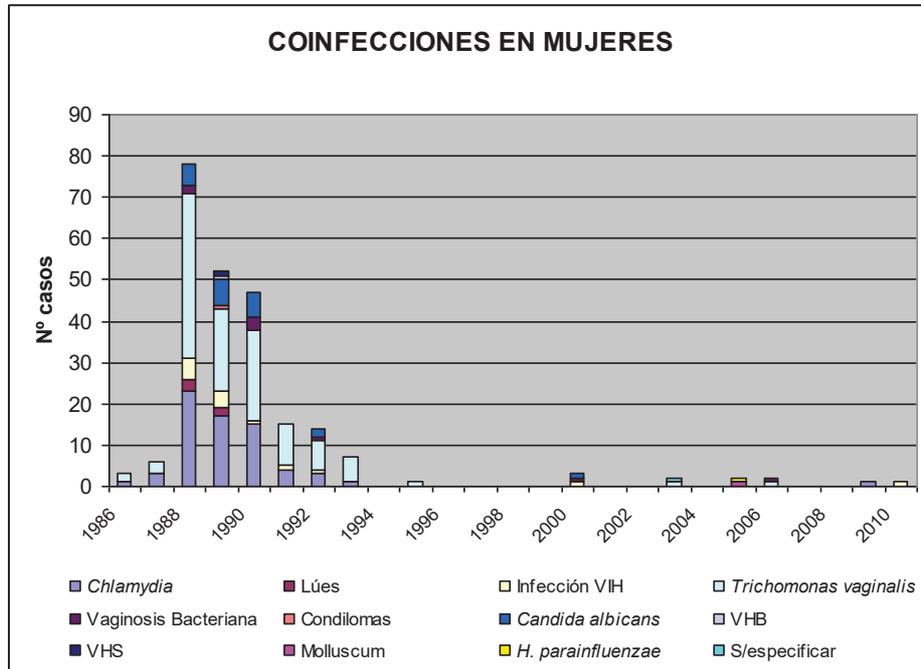
Las coinfecciones detectadas en mujeres a lo largo del periodo se detallan en la siguientes tabla.

COINFECCIONES EN MUJERES													
	No coinfección	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Lúes	Infección VIH	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginosis Bacteriana	Condilomas	<i>Candida albicans</i>	VHB	VHS	Molluscum	<i>H. parainfluenzae</i>	Sin especificar
1986	10	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	2	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	37	23	3	5	40	2	0	5	0	0	0	0	0
1989	23	17	2	4	20	0	1	6	1	1	0	0	0
1990	26	15	0	1	22	3	0	6	0	0	0	0	0
1991	19	4	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	2	3	0	1	7	1	0	2	0	0	0	0	0
1993	3	1	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1996	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	4	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
2001	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2002	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
2004	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2005	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
2006	6	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
2007	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2008	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2009	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	189	68	5	14	113	8	1	20	1	1	1	1	1

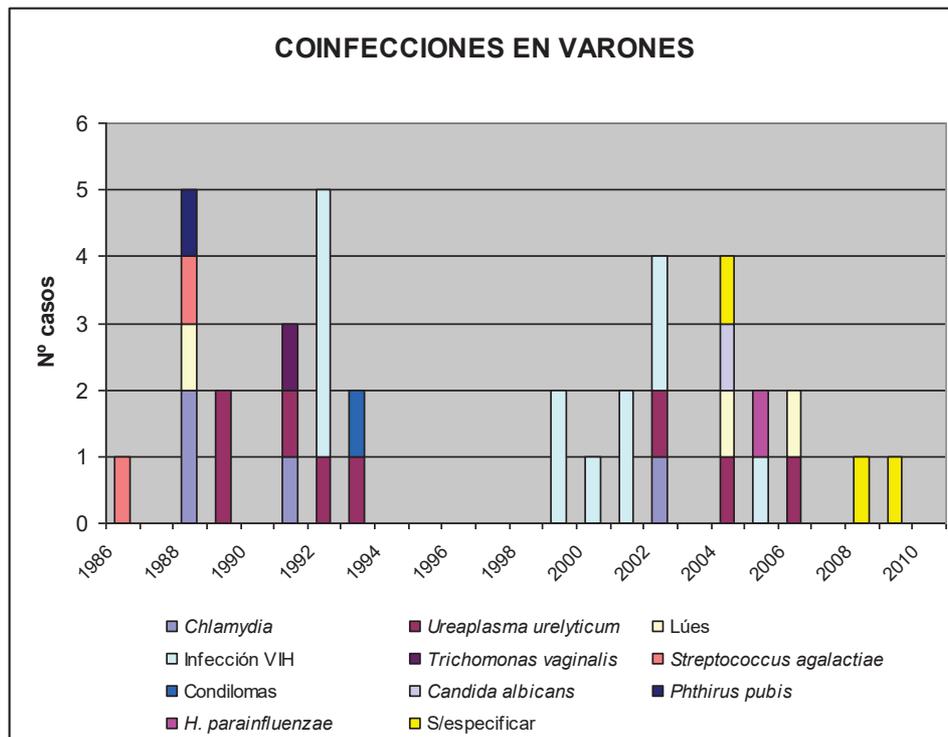
Las coinfecciones en varones, a lo largo del estudio se detallan en la siguiente tabla.

COINFECCIONES EN VARONES												
	No coinfección	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Lúes	Infección VIH	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Condilomas	<i>Candida albicans</i>	<i>Phthirus pubis</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Sin especificar
1986	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
1987	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	25	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
1989	11	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	12	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
1992	5	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0
1993	6	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1994	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1996	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1997	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	8	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2000	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2001	14	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2002	25	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2003	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2004	13	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1
2005	32	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
2006	39	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2007	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2008	45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2009	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2010	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	442	4	8	3	12	1	2	1	1	1	1	3

En la siguiente gráfica puede observarse como la tendencia en mujeres comienza un descenso sostenido en la primera mitad de la década de los noventa, manteniéndose a niveles muy bajos desde entonces.

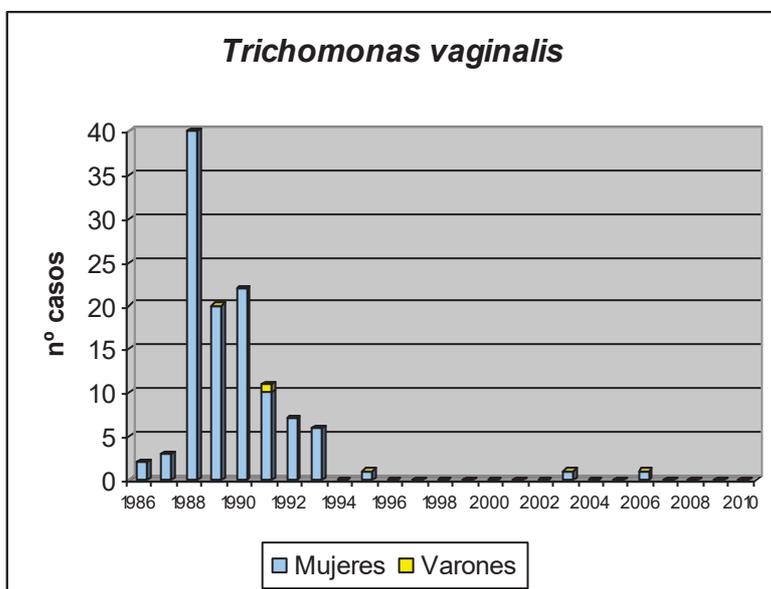


La tendencia de las coinfecciones en varones, como podemos observar en la gráfica siguiente, se mantiene estable, con un número muy reducido a lo largo del estudio.

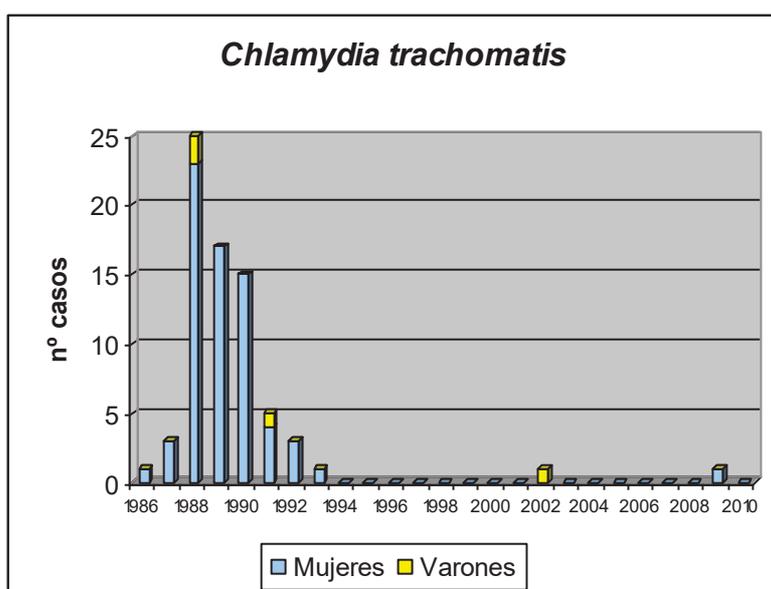


Tendencia de las coinfecciones más frecuentes

La tendencia de las coinfecciones por *T. vaginalis* ha sido claramente descendente desde el inicio del estudio, estabilizándose en niveles muy bajos desde 1994. En la última década supuso el 2,6% en mujeres y no se detectó ningún caso en varones.



La tendencia de las coinfecciones por *C. trachomatis* sigue el mismo patrón descendente que la infección por *T. vaginalis*, estabilizándose a niveles mínimos a partir de 1994. En la última década la coinfección por *C. trachomatis* en mujeres fue del 1,3% y en varones del 0,3%, aunque esta diferencia no es significativa ($p=0,2$).



El resto de las infecciones fueron esporádicas, con un reducido número de casos y no puede apreciarse su tendencia.

En 51 pacientes se encontró más de una infección concomitante que se describen en la tabla siguiente:

Más de una infección concomitante					
Año	Mujeres		Varones		
	Total	Tipo	Total	Tipo	
1986	0	- -	0	-	-
1987	1	CT+TV 1	0	-	-
1988	17	CT+TV+LUES 1 CT+TV 11 CT+VIH 1 LUES+VIH+TV+CA 1 VIH+TV 2 TV+CA 1	1	CT+SB	1
1989	13	CT+LUES 1 CT+TV 5 CT+VHS 1 LUES+VIH+CA 1 VIH+TV 2 CT+TV+VHB 1 CT+TV+CA 1 CT+CA 1	0	-	-
1990	11	CT+TV 6 VIH+TV 1 TV+GV 2 TV+CA 1 CT+GV 1	0	-	-
1991	1	VIH+TV 1	1	CT+TV	1
1992	2	CT+TV 2	0	-	-
1993	1	CT+TV 1	0	-	-
1994	0	- -	0	-	-
1995	0	- -	0	-	-
1996	0	- -	0	-	-
1997	0	- -	0	-	-
1998	0	- -	0	-	-
1999	0	- -	0	-	-
2000	1	CA+GV 1	0	-	-
2001	0	- -	0	-	-
2002	0	- -	0	-	-
2003	0	- -	0	-	-
2004	0	- -	1	LUES+S/E	1
2005	1	MC+PARA 1	0	-	-
2006	0	- -	0	-	-
2007	0	- -	0	-	-
2008	0	- -	0	-	-
2009	0	- -	0	-	-
2010	0	- -	0	-	-
TOTAL	48 (13%)		3 (0,6%)		

CT=Chlamydia trachomatis; TV=Trichomonas vaginalis, VIH=Infección VIH, MC=Molluscum contagiosum, PARA=Haemophilus parainfluenzae, VHS=Virus Herpes Simple, CA=Candida albicans, SB=Streptococcus agalactiae, GV=Vaginosis bacteriana, S/E=No especificado, VHB=Serología de infección por VHB.

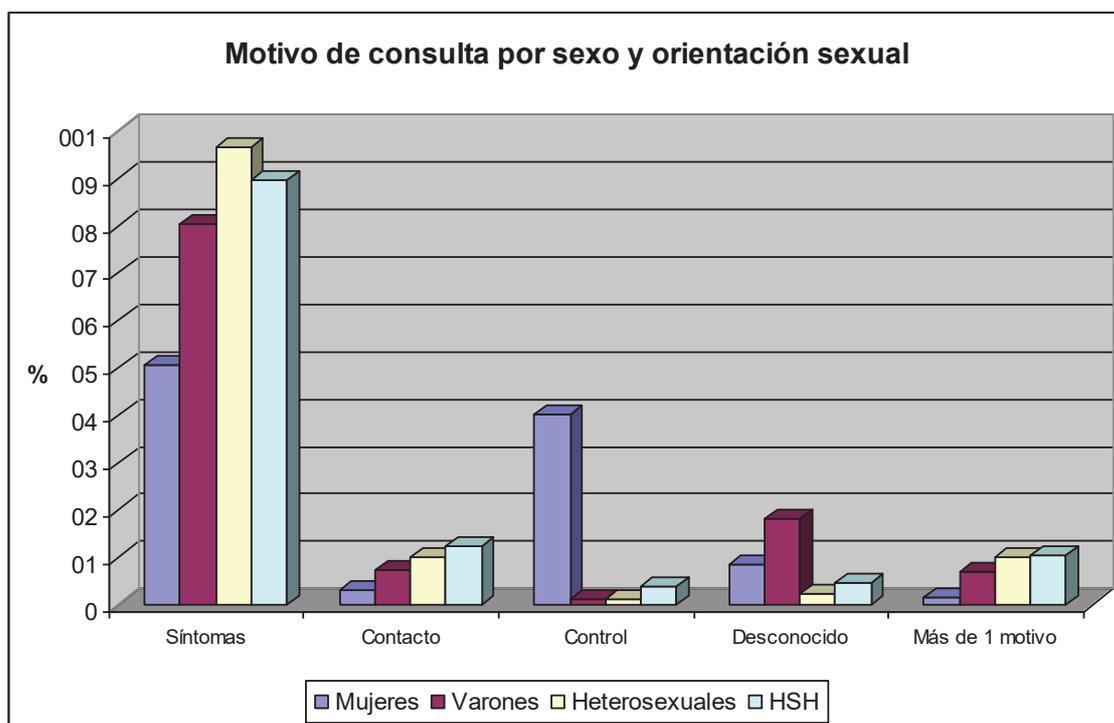
Motivo de Consulta

Los pacientes acudieron a consulta, bien por presentar sintomatología, por haber tenido contactos sexuales sospechosos o por controles periódicos, según se detalla en la siguiente tabla.

	Síntomas		Contacto sospechoso		Control		Desconocido		Más de 1 motivo	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Mujeres	187	50,5	11	2,9	149	40,2	32	8,6	5	1,3
Varones Total	382	80,2	35	7,3	6	1,2	86	18	33	6,9
Heterosexuales	206	96,7	21	9,8	2	0,9	5	2,3	21	9,8
HSH	95	89,6	13	12,2	4	3,7	5	4,7	11	10,3
Varones S/E	81	51,5	1	0,6	0	0	76	48,4	1	0,6
TOTAL	569	67,2	46	5,4	155	18,3	118	13,9	38	4,4

El motivo más frecuente de asistencia a la consulta fue la presencia de sintomatología en el 67% de los pacientes, seguido del control 18% y el 5% por contacto sospechoso. En un 14% de los casos no quedó reflejado el motivo, y un 4% de los pacientes aducía más de un motivo para acudir a la consulta.

En los varones el presentar síntomas como motivo de consulta (80,25%) fue significativamente más frecuente que en las mujeres (50,54%) ($p < 0,001$). Los varones heterosexuales acudieron por sintomatología con mayor frecuencia que los HSH (96,7% y 89,62% respectivamente). Esta diferencia también resultó significativa ($p = 0,009$).



Síntomas y Signos Clínicos

Se analizaron los datos de 688 encuestas en las que se había respondido este apartado, correspondientes a 320 mujeres y 368 varones.

Los síntomas o signos clínicos que presentaban las mujeres fueron los que se describen en la siguiente tabla.

SINTOMATOLOGIA EN MUJERES				
n=320	Casos totales		Como signo o síntoma único	
Leucorrea	168	52,50%	129	40,31%
Cervicitis	50	15,63%	4	1,25%
EIP	41	12,81%	35	10,94%
Exudado cervical	27	8,44%	0	0,00%
Dolor abdominal	9	2,81%	5	1,56%
Vaginitis	7	2,19%	3	0,94%
Bartolinitis	7	2,19%	2	0,63%
Prurito	7	2,19%	3	0,94%
Uretritis	4	1,25%	0	0,00%
Disuria/Tenesmo/Polaquiuria	4	1,25%	3	0,94%
Condilomas	3	0,94%	0	0,00%
Escozor	3	0,94%	1	0,31%
Metrorragias	2	0,63%	0	0,00%
Erupción	3	0,94%	2	0,63%
Faringitis	1	0,31%	1	0,31%
Dispareunia	1	0,31%	0	0,00%
Meningitis	1	0,31%	1	0,31%
Asintomáticas	52	16,25%	-	-
Sin Datos	50			

Aproximadamente el 84% de las mujeres presentaba alguna sintomatología o signo clínico.

Dentro de la encuesta epidemiológica, la descripción de la clínica es un campo libre, lo que conlleva que los resultados obtenidos amalgamen signos y síntomas, con diagnósticos clínicos concretos. Por otro lado, algunos resultados reflejan datos clínicos sugestivos de otras ITS concomitantes, como puede ser la presencia de condilomas.

Más de 97% de los varones presentaba algún tipo de sintomatología. Los síntomas o signos clínicos que presentaban los varones fueron los siguientes:

SINTOMATOLOGÍA EN VARONES								
	Total n=368		Heterosexuales n=201		HSH n=99		Orientación sexual desconocida n=68	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Uretritis (total)	166	45,1%	89	42,2%	23	23,2%	54	79,4%
<i>Uretritis purulenta</i>	61	16,6%	44	20,9%	10	10,1%	7	10,3%
<i>Uretritis no consta</i>	105	28,5%	45	21,3%	13	13,1%	47	69,1%
Supuración S/uretritis	152	41,3%	92	43,6%	57	57,6%	3	4,4%
Disuria	33	9,0%	22	10,4%	8	8,1%	3	4,4%
Escozor	29	7,9%	19	9,0%	10	10,1%	0	0,0%
Picor	11	3,0%	7	3,3%	4	4,0%	0	0,0%
Meatitis	16	4,3%	10	4,7%	5	5,1%	1	1,5%
Erupción	3	0,8%	2	0,9%	1	1,0%	0	0,0%
Artritis	3	0,8%	1	0,5%	0	0,0%	2	2,9%
Estreñimiento	2	0,5%	1	0,5%	1	1,0%	0	0,0%
Rectorragias	2	0,5%	1	0,5%	1	1,0%	0	0,0%
Condilomas	6	1,6%	1	0,5%	5	5,1%	0	0,0%
Dolor	7	1,9%	3	1,4%	3	3,0%	1	1,5%
Faringitis	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
Proctocolitis	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
Diarrea	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
Parauretritis	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
Tenesmo	2	0,5%	0	0,0%	2	2,0%	0	0,0%
Polaquiuria	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%
Adenopatías	2	0,5%	1	0,5%	1	1,0%	0	0,0%
Asintomáticos	9	2,4%	4	1,9%	5	5,1%	0	0,0%
Sin datos	108		12		7		89	

Para poder evaluar los diferentes cuadros descritos, se han agrupado en infecciones asintomáticas, infecciones genitales localizadas, Infecciones genitales complicadas, diseminadas y faríngeas.

	Mujeres	Hombres	Hombres Heterosexuales	HSH
Asintomático	16,5 %	2,5 %	2,0 %	5,2 %
Genital localizada	63,8 %	93,2%	96,0 %	84,5 %
Genital Complicada	18,4%	2,7 %	1,0 %	8,2 %
Diseminada	1 %	1,4 %	1,0 %	1,0 %
Faríngea	0,3 %	0,3 %	0,0 %	1,0 %

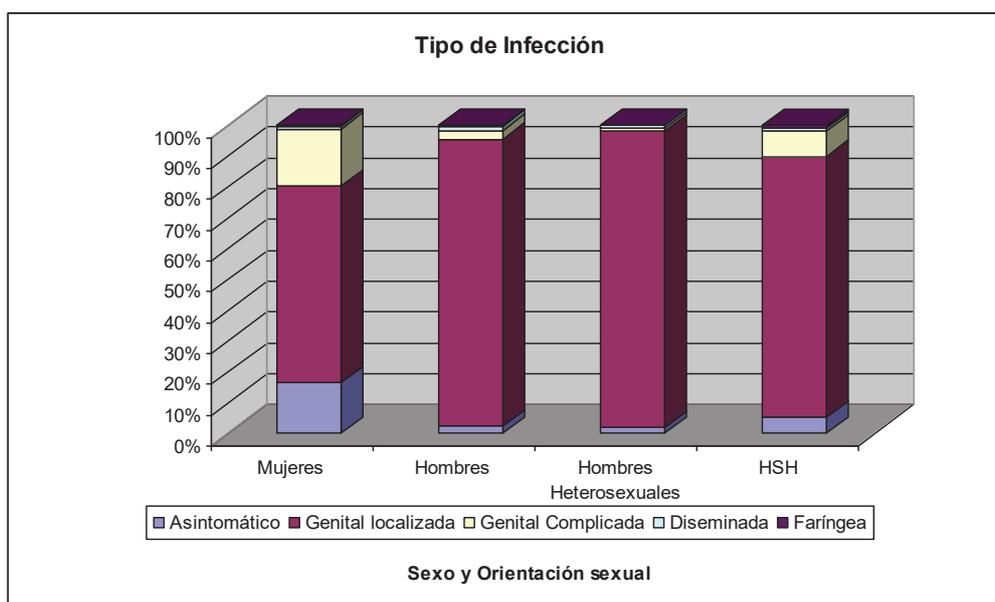
Las infecciones asintomáticas fueron mucho más frecuentes en mujeres (16,5%), que en los varones (2,5%) ($p < 0,01$). En varones, las infecciones asintomáticas fueron más frecuentes en HSH (5,2%) que en heterosexuales (2%), aunque esta diferencia no fue significativa ($z = 1,52$; $p = 0,12$).

De los pacientes con clínica, la presentación más frecuente fue la infección genital localizada. Esta fue significativamente más frecuente en varones (93,2%) que en mujeres (63,8%) ($p < 0,01$). Dentro de los varones fue, significativamente, más frecuente en los heterosexuales (96%) que en los HSH (84,5%) ($p < 0,01$).

La infección complicada, por extensión local de la infección genital (endometritis, bartolinitis, proctocolitis, EIP, parauretritis, etc.) fue significativamente más frecuente en la mujeres (18,4%) que en los varones (2,7%) ($p < 0,01$). Entre los varones estas complicaciones fueron más frecuentes entre los HSH (8,2%) que entre los varones heterosexuales (1%) ($p < 0,01$). La infección genital complicada más frecuente en mujeres fue la EIP 13% seguida de la bartolinitis (2,2%).

La infección gonocócica diseminada fue muy poco frecuente 1,2%. La presentación más frecuente el exantema (2 mujeres y 2 varones), seguido de artritis (3 varones) y finalmente 1 caso de meningitis en una joven de 14 años.

La infección faríngea fue muy poco frecuente (0,3%) con sólo 2 casos, 1 hombre y 1 mujer.



Días desde el comienzo de la sintomatología

La media de días desde el comienzo de la clínica a la obtención del aislamiento fue de 7,2 días, con un rango muy amplio, de 1 a 120 días.

Sexo	Media	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
Mujer	6,4	60	2	8,3
Varón	7,6	120	1	10,2
Total	7,2	120	1	9,7

ITS previas

El antecedente de haber tenido o no una ITS previamente se cumplimentó en 601 pacientes. Se encontraron 362 ITS previas correspondientes a 295 pacientes.

Un 49% de los pacientes había tenido previamente una o más ITS. Las mujeres tuvieron antecedentes de ITS con más frecuencia que los varones ($p < 0,05$). Entre los varones, los HSH también tuvieron ITS previas con mayor frecuencia que los heterosexuales ($p = 0,03$).

	Pacientes con ITS previa	Pacientes sin ITS previa	No consta
MUJER	191 (60,3%)	126	53
HOMBRE TOT	104 (36,6%)	180	192
<i>HOMBRE HETEROSEXUAL</i>	<i>59 (31,6%)</i>	<i>129</i>	<i>25</i>
<i>HSH</i>	<i>39 (44,8%)</i>	<i>48</i>	<i>19</i>
<i>HOMBRE ORIENT. DESCON.</i>	<i>6 (66,7%)</i>	<i>3</i>	<i>148</i>
TOTAL	295 (49,1%)	306	245

El tiempo transcurrido desde las ITS se detalla en la siguiente tabla.

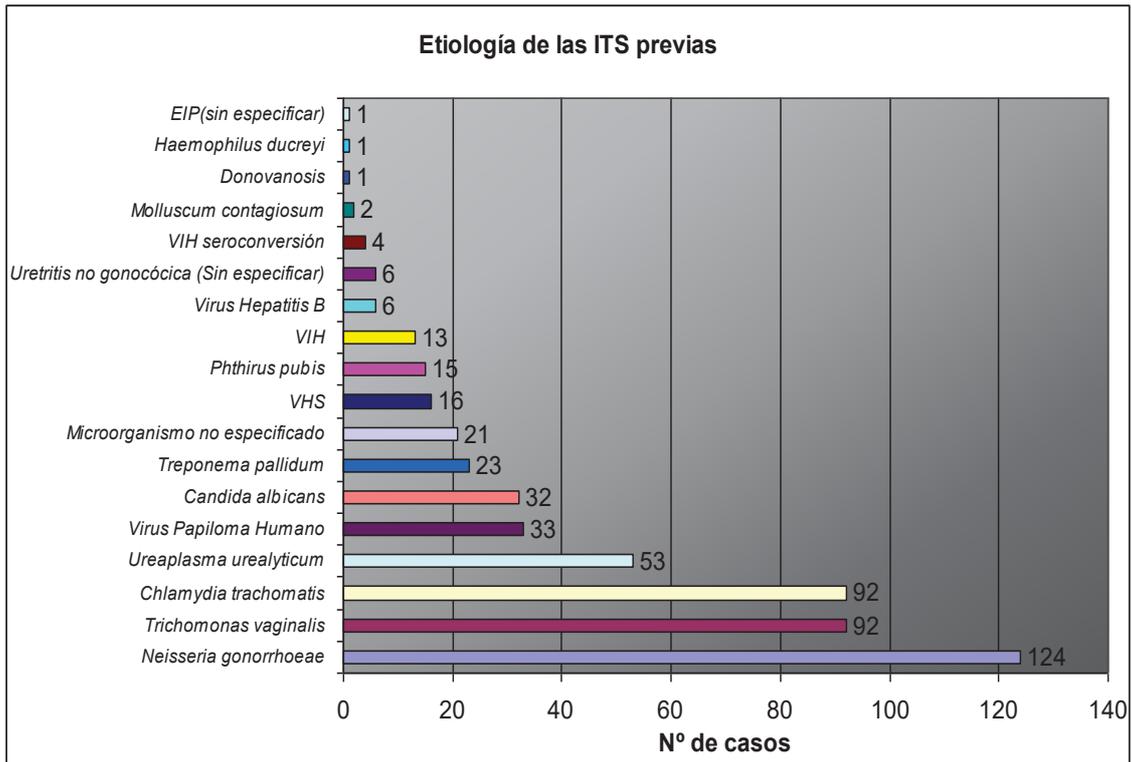
	1 MES	3 MESES	6 MESES	>6 MESES	NO CONSTA
MUJER	68	52	34	30	7
HOMBRE TOT	14	12	18	40	20
<i>HOMBRE HETEROSEXUAL</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>11</i>	<i>23</i>	<i>9</i>
<i>HSH</i>	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>7</i>	<i>14</i>	<i>9</i>
<i>HOMBRE ORIENT. DESCON.</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>3</i>	<i>2</i>
TOTAL	82	64	52	70	27

193 de las ITS previas estaban producidas por un único agente (53%), 120 por dos (33%), 36 por tres (10%), 10 por cuatro (3%) y 3 por cinco agentes (<1%).

	N° de microorganismos identificados en los episodios previos					Total ITS
	1	2	3	4	5	
MUJER	115	105	33	9	3	265
HOMBRE TOTAL	78	15	3	1	0	97
HOMBRE HETEROSEXUAL	49	7	1	0	0	57
HOMBRE SEXO CON HOMBRE	28	7	1	1	0	37
HOMBRE ORIENTACIÓN DESCONOCIDA	1	1	1	0	0	3
TOTAL	193	120	36	10	3	362

En las ITS previas, el microorganismo más frecuente fue *N. gonorrhoeae* con 124 casos (14,7%), seguido de *T. vaginalis* y *C. trachomatis* con 92 casos cada una (10,9%).

Microorganismo	Varones		Mujeres		Total	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	41	8,6%	83	22,4%	124	14,7%
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	0,4%	90	24,3%	92	10,9%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10	2,1%	82	22,2%	92	10,9%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	3	0,6%	50	13,5%	53	8,6%
Virus Papiloma Humano	14	2,9%	19	5,1%	33	6,3%
<i>Candida albicans</i>	0	0,0%	32	8,6%	32	3,9%
<i>Treponema pallidum</i>	11	2,3%	12	3,2%	23	3,8%
Virus Herpes simple	8	1,7%	8	2,2%	16	2,5%
<i>Phthirus pubis</i>	13	2,7%	2	0,5%	15	2,7%
VIH	10	2,1%	3	0,8%	13	1,9%
Virus Hepatitis B	3	0,6%	3	0,8%	6	1,5%
Uretritis no gonocócica (Sin especificar)	6	1,3%	0	0,0%	6	1,1%
VIH seroconversión	3	0,6%	1	0,3%	4	0,8%
<i>Molluscum contagiosum</i>	0	0,0%	2	0,5%	2	0,7%
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1	0,2%	0	0,0%	1	0,7%
EIP (sin especificar microorganismo)	0	0,0%	1	0,3%	1	0,5%
Donovanosis	0	0,0%	1	0,3%	1	0,2%
Microorganismo no especificado	6	1,3%	15	4,1%	21	2,5%



En 117 pacientes se habían documentado infecciones previas por *N. gonorrhoeae*, y en 6 de ellos, en más de una ocasión (124 infecciones previas por *N. gonorrhoeae* en total).

Se comparó la producción de β -Lactamasa y la sensibilidad a Quinolonas de las cepas de los pacientes con infecciones de repetición por *N. gonorrhoeae* con las de los que no las tuvieron, para saber si las cepas correspondientes a los pacientes con infecciones recurrentes o recidivantes, eran o no, más resistentes. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Infección previa por <i>N. gonorrhoeae</i>	Producción de β -Lactamasa			Susceptibilidad a Quinolonas		
	β L +	β L -	No consta	S	R	No consta
Si	11 (11%)	84 (88%)	29	13 (62%)	8 (38%)	103
No	75 (12%)	555 (88%)	92	226 (55%)	187 (45%)	309

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la producción de β -lactamasa o en la susceptibilidad a Quinolonas entre los pacientes que habían tenido una infección previa por *N. gonorrhoeae* y el resto de los pacientes ($p=0,9$ y $p=0,5$ respectivamente).

Tratamientos previos recibidos

En antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico previo se había registrado en 606 encuestas. De estos pacientes, 56 (6,6%) habían recibido algún antibiótico.

TRATAMIENTO PREVIO	SI TRATAMIENTO		NO TRATAMIENTO		NO CONSTA
	nº	%	nº	%	nº
MUJERES	12	3,2%	295	79,7%	63
VARONES	44	9,2%	255	53,6%	177
<i>HSH</i>	<i>8</i>	<i>7,5%</i>	<i>81</i>	<i>76,4%</i>	<i>17</i>
<i>VARONES HETEROSEXUALES</i>	<i>32</i>	<i>15,0%</i>	<i>164</i>	<i>77,0%</i>	<i>17</i>
Total	56	6,6%	550	65,0%	240

La mayoría de los tratamientos (87%) se habían recibido en el mes previo.

MESES TRANSCURRIDOS DESDE EL TRATAMIENTO	1M	3M	6M
MUJERES	8	2	1
VARONES	24	2	0
<i>HSH</i>	<i>8</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>VARONES HETEROSEXUALES</i>	<i>20</i>	<i>2</i>	<i>0</i>
TOTAL	39	4	2

Los antibióticos que habían recibido previamente los pacientes, agrupados por familias, fueron los siguientes:

Antibióticos recibidos previamente	Nº de tratamientos
Quinolonas Ciprofloxacina 18 Rosoxacina 4 Norfloxacina 1 Ácido Pipemídico 1	24
Tetraciclinas Minociclina 6 Tetraciclina 1 Oxitetraciclina 1 Doxiciclina 2	10
Cefalosporinas Ceftriaxona 3 Cefuroxima 1	4
Penicilinas Oxacilina 1 Amoxicilina/ácido clavulánico 2 Amoxicilina/Probenecid 2 Penicilina Benzatina 2	7
Nitroimidazoles Tinidazol 6 Econazol 1 Metronidazol 2	9
Aminoglucósidos Espectinomicina 3	3
Macrólidos Claritromicina 1 Azitromicina 1	2
Monobactámicos Aztreonam 1	1
Anfenicoles Cloranfenicol 1	1

Los antibióticos que se habían utilizado previamente, con mayor frecuencia pertenecían al grupo de las Quinolonas.

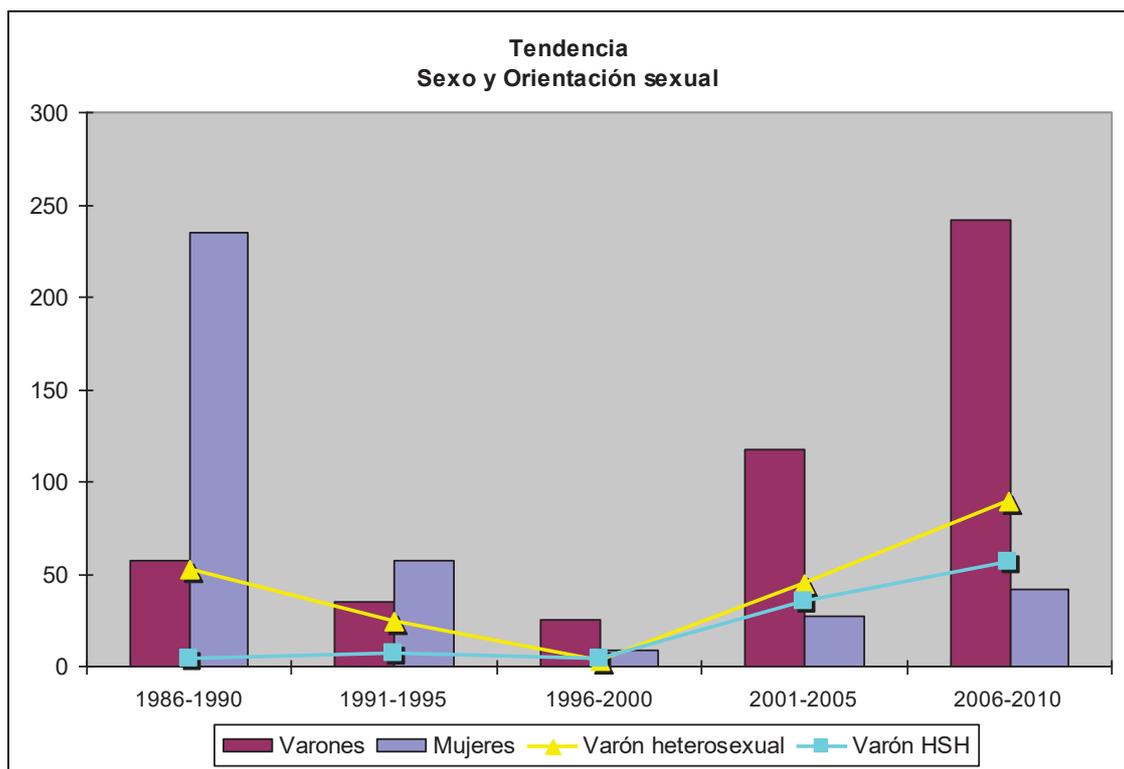
Sexo y orientación sexual

De las 370 mujeres, 314 (85%) eran heterosexuales, 1 bisexual (0,2%) y en 55 casos (15%) no se conocía la orientación sexual. De los 476 varones, 213 (45%) eran heterosexuales, 96 (20%) homosexuales, 10 (2%) bisexuales y en 157 (33%) casos se desconocía la orientación sexual.

Teniendo en cuenta solo las encuestas contestadas, casi la totalidad de las mujeres (99,6%) eran heterosexuales. Mientras que en los varones el 67% era heterosexual y el 33% era homo o bisexual (HSH).

Periodo	Varones				Mujeres				Total
	Hetero	HSH	NC	Varón Total	Hetero	Homo/bisex.	NC	Mujer Total	
1986-1990	52 91%	4 7%	1 2%	57	226 96%	1 <1%	8 3%	235	292
1991-1995	24 69%	7 20%	4 11%	35	47 82%	0	10 18%	57	92
1996-2000	3 12%	4 16%	18 72%	25	0	0	9 100%	9	34
2001-2005	45 38%	35 30%	37 32%	117	22 81%	0	5 19%	27	144
2006-2010	89 37%	56 23%	97 40%	242	19 45%	0	23 55%	42	284
TOTAL	213 45%	106 22%	157 33%	476	314 85%	1 <1%	55 15%	370	846

Si analizamos la tendencia de los casos en función del sexo y la orientación sexual, a lo largo del estudio, podemos observar una clara disminución de los casos en mujeres, y un aumento en varones, en los que ha aumentado notablemente el porcentaje de HSH, que ha pasado del 7% en el primer periodo, al 23% en el último.



Se analizaron otros factores de riesgo como el número de parejas, tipo de relaciones, la presencia de síntomas en la pareja, el ejercicio o uso de la prostitución y el empleo de medidas profilácticas, en función del sexo y la orientación sexual. El grupo de mujeres no se desagregó en función de la orientación sexual, ya que en su práctica totalidad eran heterosexuales.

	Mujeres		Varones							Total	
			VarónTot.		Heterosexual		HSH		N.C.		
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº		
Nº de parejas (n=588)											
1-2	31	10	124	46	86	47	34	40	4	155	26
3-5	4	1	129	47	92	50	37	44	0	133	23
>5	281	89	19	7	5	3	14	16	0	300	51
No consta	54	-	204	-	30	-	21	-	153	258	-
Tipo de Relación (n=613)											
Pareja fija	27	8	64	22	40	20	24	27	0	91	15
Su pareja y otros	214	67	94	32	73	36	20	23	1	308	50
Contactos esporádicos	77	24	137	46	90	44	44	50	3	214	35
No consta	52	-	181	-	10	-	18	-	153	207	-
Síntomas en la pareja (n=495)											
SI	48	19	44	18	29	18	14	19	1	92	19
No	32	12	79	33	49	31	29	39	1	111	22
No sabe	175	69	117	49	82	51	31	42	4	292	59
No consta	115	-	236	-	53	-	32	-	151	351	-
Practica la prostitución (n=595)											
SI	293	90	1	0	0	0	1	1	0	294	49
NO	34	10	267	100	166	100	93	99	8	301	51
No consta	43	-	208	-	47	-	12	-	149	251	-
Utiliza la prostitución (n=290)											
SI	10	23	97	39	93	54	1	1	3	107	37
NO	33	77	150	61	79	46	69	99	2	183	63
No Consta	327	-	229	-	41	-	36	-	152	556	-
Uso de medidas profilácticas n=582)											
SI	43	14	33	12	15	8	15	19	3	76	13
NO	267	86	239	88	168	92	65	81	6	506	87
No Consta	60	-	204	-	30	-	26	-	148	264	-

Número de parejas sexuales

El número de encuestas que contestaron este apartado fue de 588.

Se estudió el número de parejas sexuales de los pacientes, agrupándolos en los que habían tenido 1-2 parejas en el último mes, 3-5 parejas, o más de 5. Los resultados fueron los siguientes:

	Nº de parejas sexuales			
	1-2	3-5	>5	NO CONSTA
MUJER	31 (10%)	4 (1%)	281 (89%)	54
VARÓN TOTAL	124 (46%)	129 (47%)	19 (7%)	204
<i>HOMBRE HETEROSEXUAL</i>	86 (47%)	92 (50%)	5 (3%)	30
<i>HSH</i>	34 (40%)	37 (44%)	14 (16%)	21
<i>HOMBRE ORIENT. DESCON.</i>	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	153
TOTAL	155 (26%)	133 (23%)	300 (51%)	258

De los pacientes estudiados, aproximadamente la mitad referían tener más de 5 parejas sexuales, un 26% 1-2 parejas, y el 23% entre 3 y 5.

El número de parejas sexuales fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres ($p < 0,05$). Dentro del grupo de varones, el número de parejas es mayor en el grupo de HSH, aunque las diferencias sólo son significativas para el grupo de 5 o más parejas.

Tipo de relaciones

El número de encuestas que contestaron este apartado fue de 613. Se estudió el tipo de relación del paciente con sus contactos sexuales. En la mitad de los casos, los pacientes referían tener además de su pareja, otros contactos sexuales. El 35% tenían solo contactos esporádicos y tan solo el 15%, declararon tener una pareja fija.

Estudiando el tipo de relación en función del sexo y la orientación sexual, se observó que mientras que entre las mujeres el tipo más frecuente es “su pareja y otros” (67%), en los varones eran más frecuentes los “contactos esporádicos”, especialmente en el grupo de los HSH (44% y 50% respectivamente).

	Tipo de Relaciones						
	Pareja fija		Su pareja y otros		Contactos esporádicos		NO CONSTA
MUJER	27	8%	214	67%	77	24%	52
VARÓN TOTAL	64	22%	94	32%	137	46%	181
<i>HOMBRE HETEROSEXUAL</i>	40	20%	73	36%	90	44%	10
<i>HSH</i>	24	27%	20	23%	44	50%	21
<i>HOMBRE ORIENT. DESCON.</i>	0	0%	1	25%	3	75%	153
TOTAL	91	15%	308	50%	214	35%	233

Síntomas en la pareja

De las 495 encuestas contestadas para este apartado, en 92 (18,6%) se afirmaba que existían síntomas, en 111 (22,4%) no existían, y desconocían la situación de la pareja en 292 casos (59%).

La presencia de síntomas en la pareja no presenta grandes diferencias cuando se analiza por sexo u orientación sexual ($p=0,8$), pero sí es más frecuente en el grupo de varones que no evidencien síntomas en sus parejas ($p<0,01$) y en el grupo de mujeres, que lo desconozcan ($p<0,01$).

	Síntomas en la pareja							
	SI		NO		NO SABE		NO CONSTA	
MUJER	48	18,8%	32	12,5%	175	68,6%	115	
VARÓN TOTAL	44	18,3%	79	32,9%	117	48,8%	236	
<i>HOMBRE HETEROSEXUAL</i>	29	18,1%	49	30,6%	82	51,3%	53	
<i>HSH</i>	14	18,9%	29	39,2%	31	41,9%	32	
<i>HOMBRE ORIENT. DESCON.</i>	1	16,7%	1	16,7%	4	66,7%	151	
TOTAL	92	18,6%	111	22,4%	292	59,0%	351	

Práctica de la prostitución

El número de encuestas que contestaron a este apartado fue de 595. Globalmente casi la mitad de los pacientes (49%) declararon ejercer la prostitución, pero cuando se analiza por sexo, podemos observar que excepto un paciente HSH, el resto eran mujeres, entre las cuales el ejercicio de la prostitución supuso el 90% de los casos.

	Ejerce la prostitución		No ejerce la prostitución		NO CONSTA
MUJER	293	90%	34	10%	43
VARON	1	0%	267	100%	208
<i>VARON HETEROSEXUAL</i>	0	0%	166	100%	47
<i>HSH</i>	1	1%	93	99%	12
<i>VARON S/E)</i>	0	0%	8	100%	149
TOTAL	294	49%	301	51%	251

Uso de la prostitución

El apartado relativo al uso de la prostitución se respondió en 290 encuestas. Un 37% de los pacientes era usuario de la prostitución. En el análisis por sexo, los

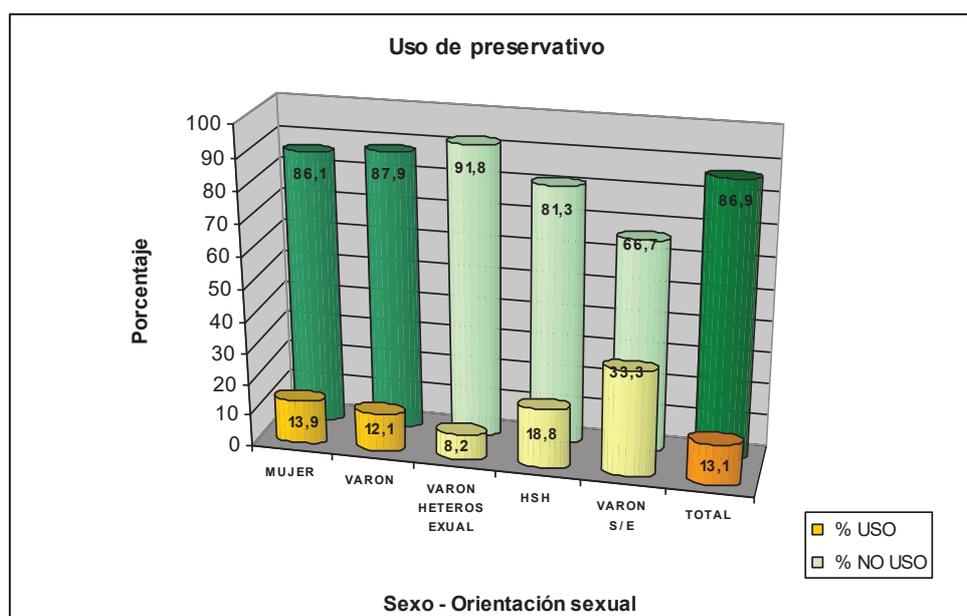
varones usaban la prostitución con más frecuencia que las mujeres ($p < 0,01$). Dentro de los varones, los heterosexuales usaban la prostitución más que los HSH ($p < 0,01$).

	Utiliza la prostitución		No utiliza la prostitución		NO CONSTA
MUJER	10	23%	33	77%	327
VARON	97	39%	150	61%	229
<i>VARON HETEROSEXUAL</i>	93	54%	79	46%	41
<i>HSH</i>	1	1%	69	99%	36
<i>VARON S/E)</i>	3	67%	2	33%	152
TOTAL	107	37%	183	63%	556

Uso de medidas profilácticas

En número de encuestas contestadas en este apartado fue de 582. Sólo en el 13% de los pacientes afirmaba utilizar medidas profilácticas. Todos ellos hacían referencia al preservativo como método utilizado. No se obtuvieron diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p = 0,7$), aunque, dentro de los varones, sí hubo un uso significativamente mayor del preservativo en HSH (19%) que en varones heterosexuales (8%) ($p = 0,01$).

	USO DE PRESERVATIVO		NO USO DE PRESERVATIVO		NO CONSTA
MUJER	43	14%	267	86%	60
VARON	33	12%	239	88%	204
<i>VARON HETEROSEXUAL</i>	15	8%	168	92%	30
<i>HSH</i>	15	19%	65	81%	26
<i>VARON S/E)</i>	3	33%	6	67%	148
TOTAL	76	13%	506	87%	264



Tendencia en el uso de las medidas profilácticas

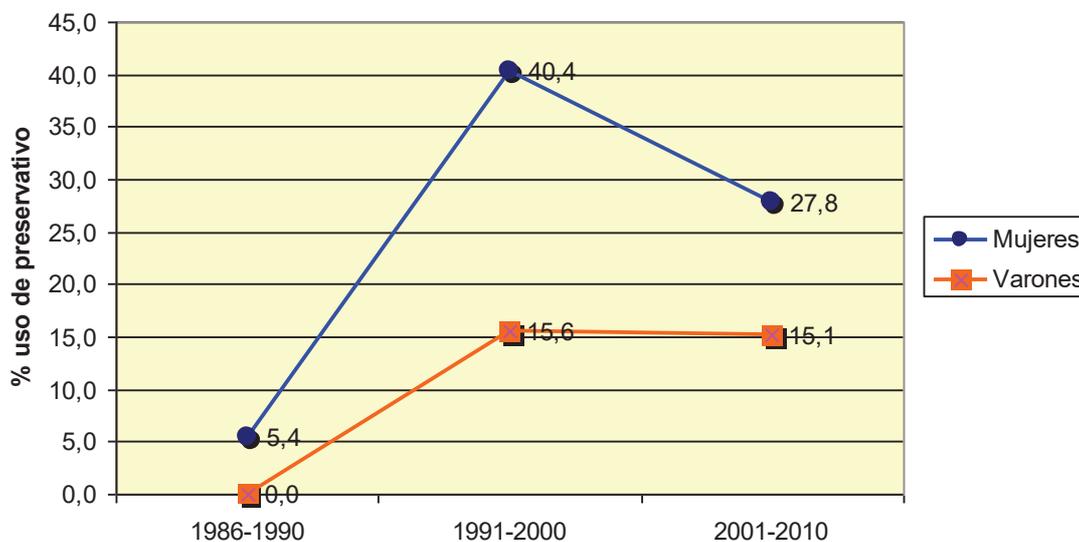
A lo largo de los años del estudio, los hábitos de los pacientes en cuanto al uso de medidas profilácticas han ido variando.

Años	Uso del preservativo											
	Mujeres				Varones				Total			
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO				
1986-1990	12	5%	210	95%	0	-	55	100%	12	4%	265	96%
1991-1995	21	40%	31	60%	4	15%	23	85%	25	32%	54	68%
1996-2000	0	-	0	-	1	20%	4	80%	1	20%	4	80%
2001-2005	8	44%	10	56%	13	21%	48	79%	21	27%	58	73%
2006-2010	2	11%	16	89%	15	12%	109	88%	17	12%	125	88%
TOTAL	43	14%	267	86%	33	12%	239	88%	76	13%	506	87%

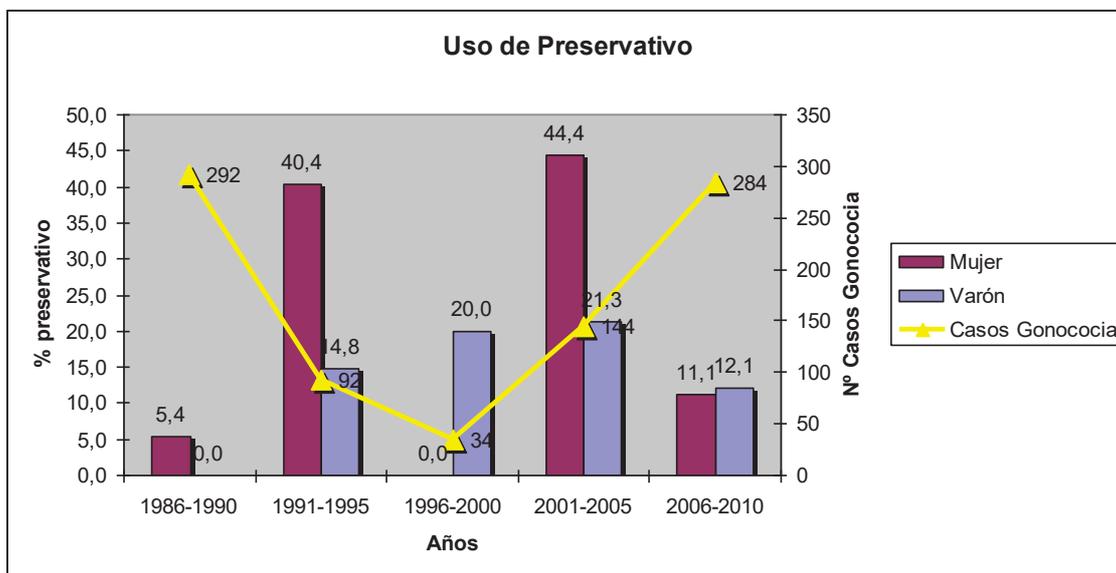
El porcentaje del uso del preservativo era muy bajo al inicio del estudio (4,3%), incrementándose posteriormente hasta el periodo 2001-2005 (32%), para descender de forma importante en el periodo 2006-2010 (12%).

En los últimos años el descenso en el uso del preservativo ha sido más acusado en el grupo de las mujeres, que incluso ha descendido a niveles inferiores a los varones en el último quinquenio del estudio, aunque esta diferencia no es significativa ($p=0,9$).

Tendencia del uso del preservativo



Al estudiar la evolución en el uso del preservativo y la aparición de casos de gonococia se observa que el incremento del uso del preservativo de los años noventa, se relaciona con un marcado descenso de los casos. Igualmente, en la última década la disminución en el uso de las medidas profilácticas se corresponde con un importante ascenso de los casos.



Se relacionó el uso de las medidas profilácticas con otros factores de riesgo como el número de parejas sexuales, el tipo de relaciones, la presencia de síntomas en la pareja, y el ejercicio o uso de la prostitución para establecer posibles relaciones entre los mismos.

Uso del preservativo y número de parejas sexuales

El número de encuestas contestadas en este apartado fue de 582. Relacionando el uso del preservativo y el número de parejas sexuales, se observó que el grupo que tenía entre 3 y 5 parejas sexuales hacía un uso significativamente menor de las medidas profilácticas que el resto ($p=0,01$). Para el grupo de varones se mantienen la diferencias significativas para el grupo de 3-5 parejas ($p=0,01$), mientras que en el de mujeres, las diferencias entre grupos no son significativas.

Nº de parejas	Uso del preservativo											
	Mujeres		Varones		Total							
	SI	NO	SI	NO	SI	NO						
1-2	3	11%	27	90%	17	15%	93	85%	20	14%	120	86%
3-5	0	0%	4	100%	7	6%	108	94%	7	6%	112	94%
>5	40	17%	230	85%	3	18%	14	82%	43	15%	244	85%

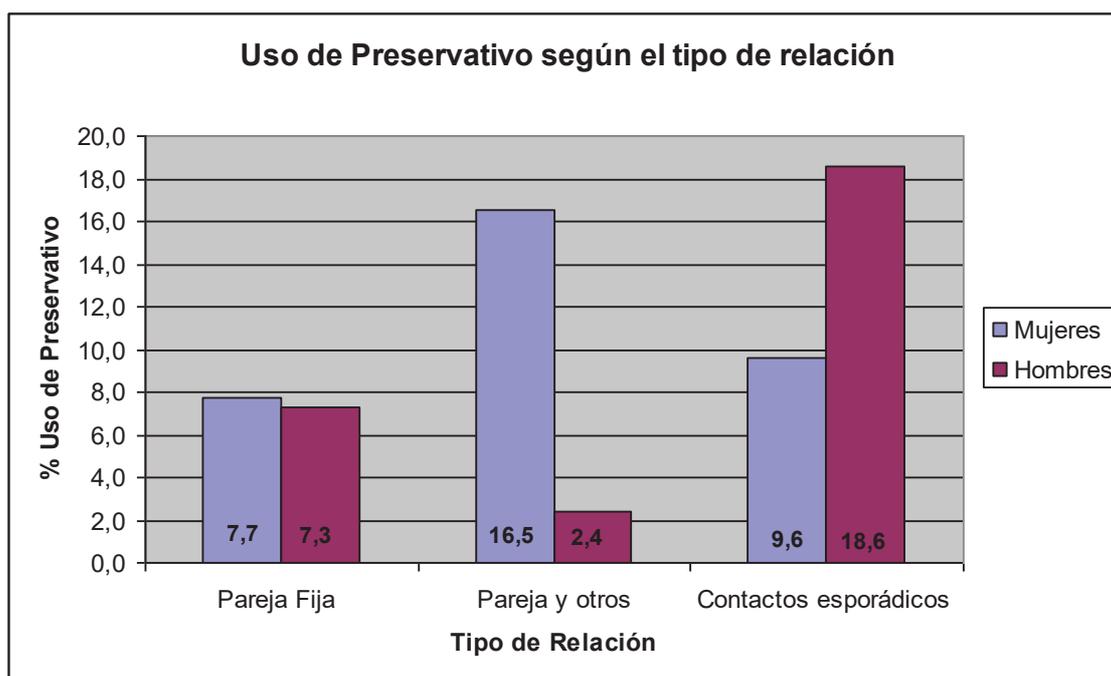
Uso del preservativo y tipo de relaciones

Los datos correspondientes al uso del preservativo y el tipo de relación se contestaron en 557 encuestas. En 289 casos no había constancia de uno o ambos datos por lo que no se evaluaron.

Tipo de Relación	Uso del preservativo											
	Mujeres		Varones		Total							
	SI	NO	SI	NO	SI	NO						
Pareja Fija	2	8%	24	92%	4	7%	51	93%	6	7%	75	93%
Pareja y otros	34	17%	172	83%	2	2%	82	98%	36	12%	254	88%
Contactos esporádicos	7	10%	66	90%	21	19%	92	81%	28	15%	158	85%

Globalmente el uso mayor de preservativo se produjo en el caso de “contactos esporádicos”, mientras que en el caso de “parejas fijas”, o “pareja y otros”, el porcentaje de uso fue del 7% y 12% respectivamente. Las diferencias globales entre los tres grupos no fueron significativas.

Sin embargo, analizando los datos por sexo, se observó en los varones que el uso del preservativo fue significativamente mayor en el grupo de “contactos esporádicos” ($p < 0,01$), mientras que en el grupo de mujeres, el mayor porcentaje de uso de medidas profilácticas se observó en los casos que además de su pareja habitual tenían otros contactos, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,06$).



Uso del preservativo y síntomas en la pareja

En 452 encuestas se habían contestado ambos apartados. Llama la atención en los datos obtenidos, que se encuentra un mayor uso del preservativo en los casos en los que la pareja no presenta sintomatología, que en los que sí la presenta, aunque las diferencias entre los grupos no resultan significativas.

Síntomas en la pareja	Uso del preservativo					
	Mujeres		Varones		Total	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SI	6 13%	41 87%	0 0%	38 100%	6 7%	79 93%
NO	4 13%	27 87%	9 13%	62 87%	13 13%	89 87%
NO SABE	26 16%	140 84%	16 16%	83 84%	42 16%	223 84%

Uso del preservativo y ejercicio de la prostitución

En 533 encuestas estaban contestados ambos apartados. Dado que el ejercicio de la prostitución fue muy infrecuente en varones, el análisis estadístico se ha realizado globalmente para ambos sexos.

Ejercicio de la Prostitución	Uso del preservativo					
	Mujeres		Varones		Total	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
SI	40 14%	237 86%	0 -	0 -	40 14%	237 86%
NO	3 9%	29 91%	29 13%	195 87%	32 13%	224 88%

No se encontraron diferencias significativas entre el uso del preservativos en pacientes que ejercía la prostitución (14%) y entre los que no la ejercían (13%) ($p=0,8$).

Empleo del preservativo y uso de la prostitución

En cuanto al empleo del preservativo y el uso de la prostitución, 257 encuestas respondían ambos campos. Sólo un 8% del total de pacientes usuarios de la prostitución afirmaban usar preservativo, frente al 13% que afirmaba no usarlo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,8$). Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se estudiaron mujeres y hombre por separado ($p=0,6$ en ambos casos).

Uso de la Prostitución	Uso del preservativo											
	Mujeres				Varones				Total			
	SI		NO		SI		NO		SI		NO	
SI	4	44%	5	56%	3	4%	81	96%	7	8%	86	92%
NO	3	10%	28	90%	18	14%	115	86%	21	13%	143	87%

Métodos de estudio en los centros remitentes

Los sistemas empleados por los laboratorios de origen de las muestras para la detección directa, identificación y estudios de sensibilidad fueron diversos según el laboratorio y la fecha del estudio, por lo que los resultados acumulados de los centros remitentes pueden estar influenciados por la variabilidad en la metodología.

Metodología empleada

Los laboratorios de 7 de las 8 áreas sanitarias utilizaron la metodología descrita a continuación para la detección directa, pruebas de identificación, sensibilidad a antibióticos y producción de β -lactamasa.

Hospital	Detección directa	Identificación	Sensibilidad	β -lactamasa
Jove	No consta	No consta	No consta	No consta
Valle del Nalón	Gram	Api NH	No consta	No consta
HUCA	Gram	Api NH	Disco-Placa	Nitrocefina Cefinasa
San Agustín	Gram	Api NH	Disco-Placa (hasta 2006) E-Test (desde 2006)	Cefinasa
H. Monte Naranco	Gram	Api NH Rapid ID NH	Disco Placa E-Test desde 2005	Nitrocefina
H. Jarrio	No consta	Api NH	No consta	Nitrocefina
Arriondas	Gram	Api NH	Disco Placa	No consta
Cangas	Gram	Panel NHID MicroScan	Disco placa	Nitrocefina
Cabueñes	Gram	Api NH	Sensititre hasta 2007 E-test desde 2007	Cefinasa
Álvarez Buylla	No consta	No consta	No consta	No consta

Características de las cepas

Características fenotípicas

Las características fenotípicas de las cepas aisladas fueron bastante homogéneas.

Características	Nº Cepas	Resultado	nº	%
Color	399	Gris	399	100%
Pigmento	398	No producción	398	100%
Tamaño	400	≤0,5 mm	89	22,2%
		1 mm	278	69,5%
		1,5 mm	4	1%
		2 mm	29	7,2%
Consistencia	400	Lisa	400	100%
Crecimiento en Thayer Martin	397	Positivo	397	100%
Tinción de Gram	259	Diplococos Gram negativos	259	100%
Citocromo-Oxidasa	400	Positiva	400	100%
Catalasa	400	Positiva	400	100%
Superoxol	400	Positivo	399	99,7%
		Negativo	1	0,2%
Susceptibilidad a Colistina	394	Resistente	393	99,7%
		Sensible	1	0,2%
Reducción de Nitratos	397	Negativo	397	100%
Reducción de Nitritos	397	Positivo	395	99,4%
		Negativo	2	0,5%
Api NH (código y pruebas positivas)	406	1100 (Glucosa+, Sacarosa+)	2	0,5%
		1001 (Glucosa+, ProA+)	393	96,8%
		1000 (Glucosa+)	11	2,7%
RapID NH (código y pruebas positivas)	402	1704 (Inaceptable)	1	0,2%
		1100 (Glucosa+, Pro+)	388	96,5%
		0100 (Glucosa+)	12	3%
		1500 (Glucosa+, Pro+, Est+)	1	0,2%

Tipificación

Los resultados correspondientes a la tipificación de las cepas se detallan a continuación.

Tipificación	Cepas estudiadas	Resultado	nº	%
Serogrupos	647	WII/WIII	554	85,6%
		WI	69	10,6%
		WI, WII/WIII	23	3,5%
		No tipable	1	0,1%
Auxotipos	304	Prototrófico	208	68,4%
		- Prolina	45	14,8%
		- Prolina, - Arginina	15	4,9%
		- Arginina	15	4,9%
		- Prolina, - Hipoxantina	6	2,0%
		- Prolina, - Metionina	2	0,7%
		- Prolina, - Arginina, - Hipoxantina, - Uracilo	2	0,7%
		- Metionina	1	0,3%
		- Lisina	1	0,3%
		- Hipoxantina	1	0,3%
		No auxotipable	8	2,6%

La distribución de los distintos auxotipos en función del sexo, ejercicio y uso de la prostitución, orientación sexual, tipo de relación y número de parejas sexuales, se detalla en la siguiente tabla.

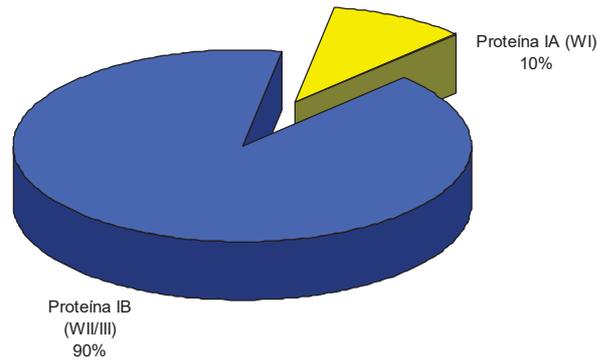
		Prototrófico	P ⁻	A ⁻	H ⁻	M ⁻	L ⁻	P ⁻ A ⁻	P ⁻ H ⁻	P ⁻ M ⁻	P ⁻ A ⁻ H ⁻ U ⁻	N.T.
		n=208	n=45	n=15	n=1	n=1	n=1	n=15	n=6	n=2	n=2	n=8
Mujeres	370	156	38	12	1		1	11	6	2	2	7
Varones	475	52	7	3		1		4				1
<i>Heterosexuales</i>	212	40	5	3		1		4				1
<i>HSH</i>	106	7	1									
Ejercicio de la Prostitución	294	146	36	11	1		1	7	4	2	2	7
No ejercicio de la Prostitución	300	36	3	2				6	2			1
Usuarios Prostitución	107	38	5	5				4				
No usuarios Prostitución	183	13	2	1		1		3	1			
Pareja Fija	91	10	2	1				1	2			
Pareja y otros	308	140	32	12			1	8	4	2	2	7
Contactos esporádicos	213	45	9	2	1	1		5				
1-2 Parejas/mes	155	27	4	2		1		5	2			
3-5 Parejas/mes	133	24	4	2				1				1
>5 Parejas/mes	300	142	34	10	1		1	7	4	2	2	7

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de los distintos auxotipos en los distintos grupos estudiados.

Serogrupos:

Se hizo serotipificación en 712 muestras, de las que 69 (9,7%) correspondían al serogrupo WI (proteína IA) y 643 (92,1%) al serogrupo WII/III (proteína IB), y 19 serogrupo WI, WII/III.

SEROGUPO - EPIPOPOS DE LA PROTEINA A

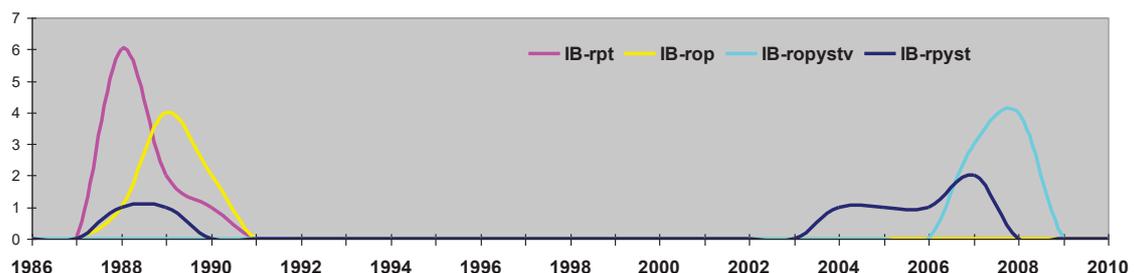
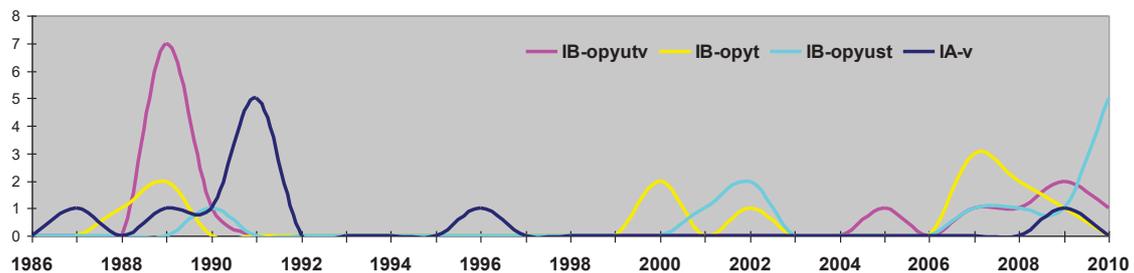
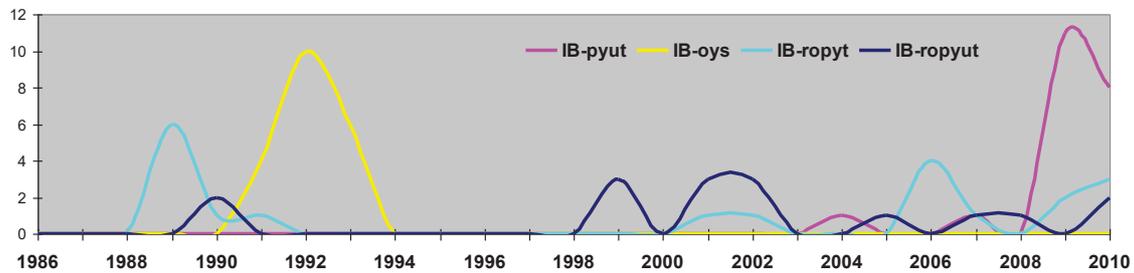
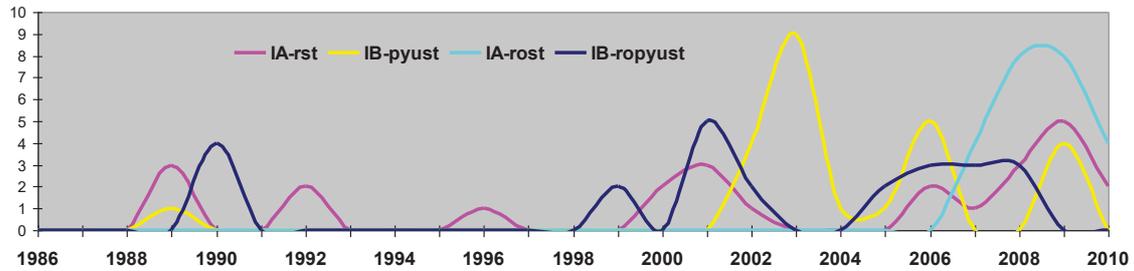
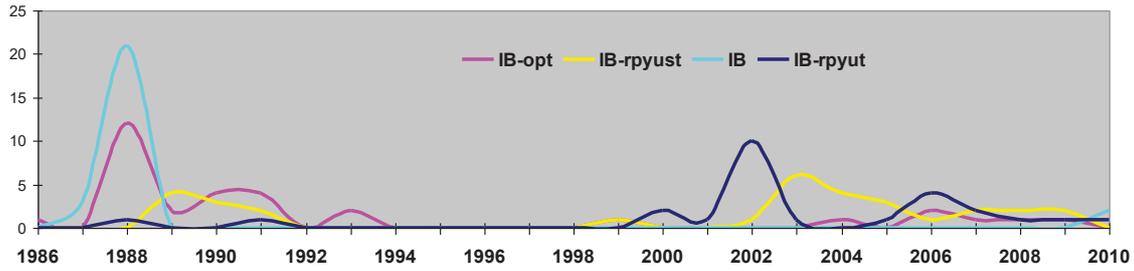
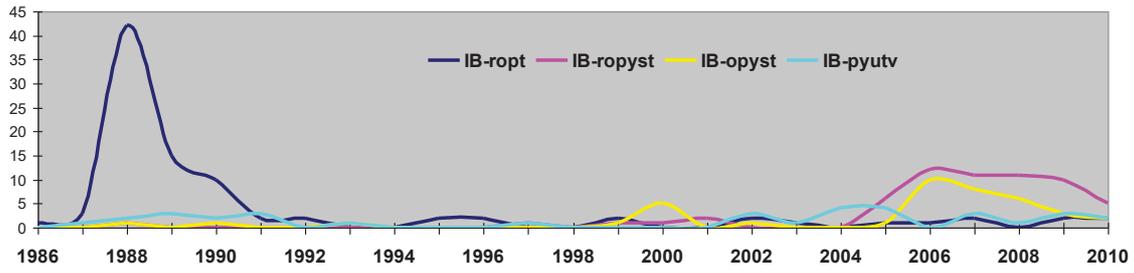


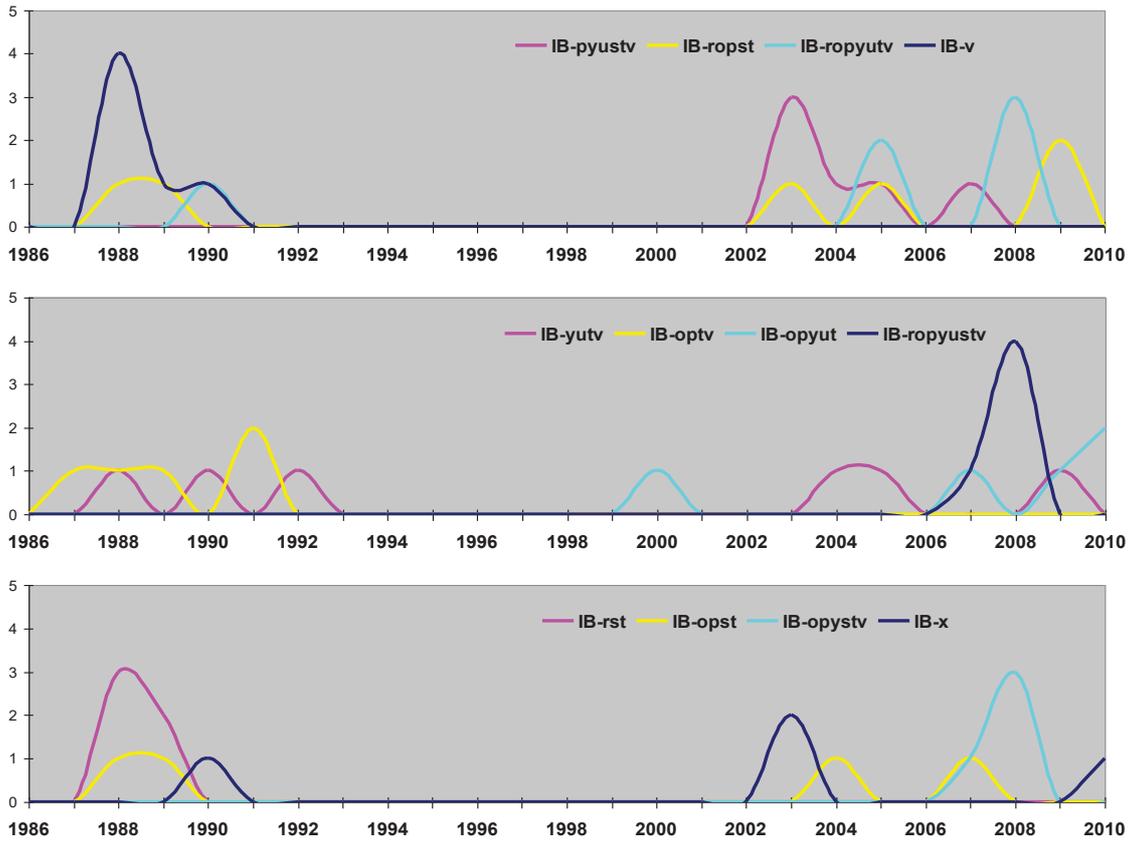
El serogrupo B, fue mucho más frecuente que el A.

Serogrupo IA (n=69)					
serovar	Nº	serovar	Nº	serovar	Nº
IA	1	rot	3	rstv	2
ot	1	rs	2	rt	1
rost	24	rst	25	v	10
Total de serovariedades 9					

Serogrupo IB (n=643)					
serovar	Nº	serovar	Nº	serovar	Nº
IB	30	pyustv	6	roys	1
o	2	pyut	21	rpt	9
opst	4	pyutv	34	rpust	1
opt	32	pytv	3	rpyst	7
optv	5	rop	7	rpyt	3
opyst	40	ropst	6	rpyu	1
opystv	4	ropt	92	rpyust	31
opyt	12	ropust	2	rpyustv	3
opytv	1	roput	2	rpyut	26
opyust	12	roptv	3	rpyutv	1
opyustv	1	ropy	1	rpystv	2
opyut	5	ropyst	61	rs	1
opyutv	14	ropystv	7	rst	5
outv	1	ropyt	20	ryu	2
oys	20	ropytv	2	ryustv	1
oyst	1	ropyu	1	s	1
oyusv	1	ropyust	24	v	6
putv	1	ropyustv	5	yst	1
pystv	2	ropyut	16	yut	1
pyt	1	ropyutv	6	yutv	6
pyust	25	ros	1		
Total de serovariedades 62					

En los siguientes gráficos puede observarse la circulación de las distintas serovariedades a lo largo del estudio, ordenados por frecuencia.



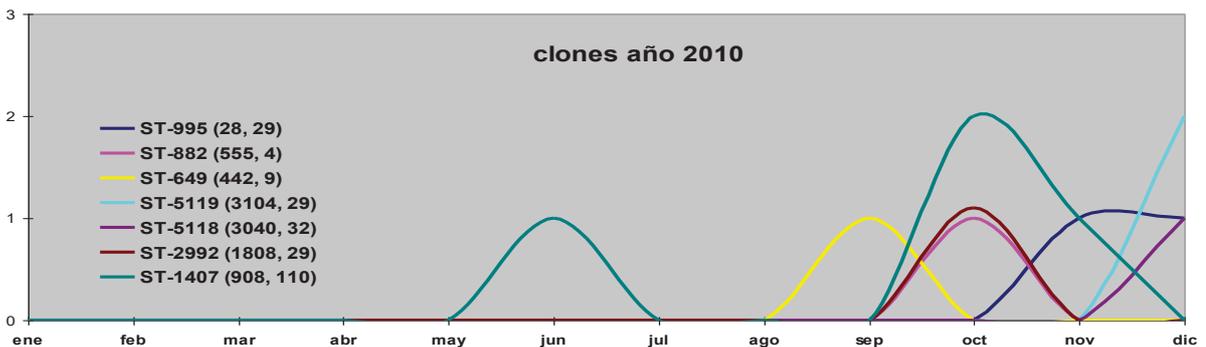


Clones NG-MAST

En el año 2010 se introdujo el NG-MAST como sistema de tipificación y las variedades que se encontraron fueron las siguientes:

Año 2010	
ST-1407 (908, 110)	4
ST-5119 (3104, 29)	2
ST-995 (28, 29)	2
ST-2992 (1808, 29)	1
ST-5118 (3040, 32)	1
ST-649 (442, 9)	1
ST-882 (555, 4)	1

En el siguiente gráfico podemos observar como la mayoría de los casos se encuentran en los meses de octubre a diciembre y que el clon ST-1407 (908, 110), que aparece en junio, origina un pequeño brote entre octubre y noviembre.



Detección de plásmidos

El estudio de plásmidos se efectuó en 52 aislamientos productores de β -lactamasa con los siguientes resultados:

Plásmidos	Nº aislamientos
3,2 MD	13
3,2 MD + 24,5 MD	29
4,5 MD	5
4,5 MD + 24,5 MD	5

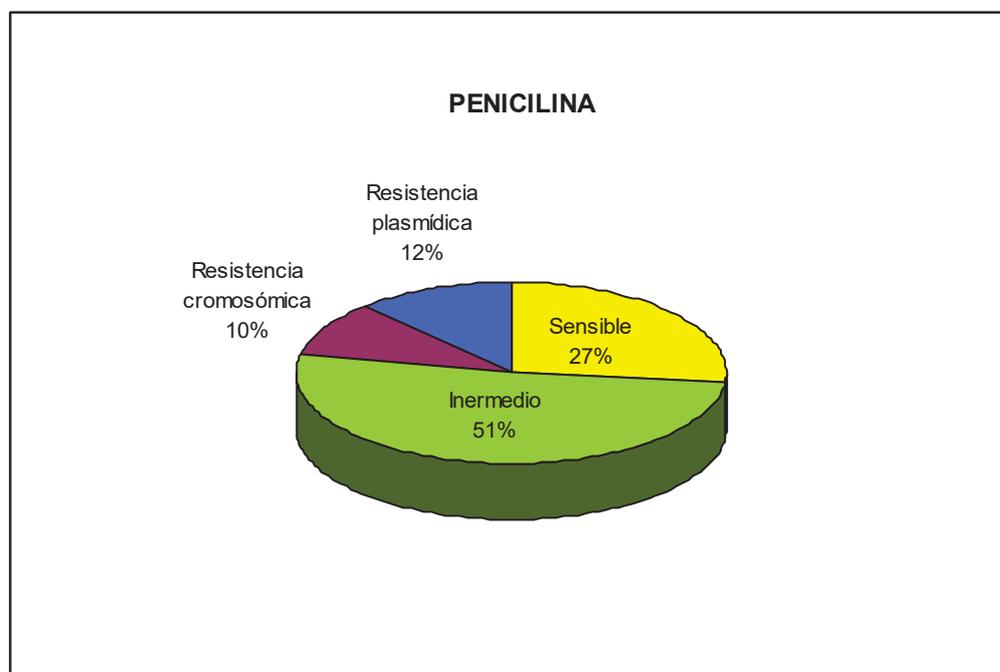
Sensibilidad a Antibióticos

Penicilina

La sensibilidad a Penicilina se estudió en 746 aislados. Un 11,5% de las cepas (86/746) eran productoras de β -lactamasa (resistencia plasmídica).

La resistencia cromosómica (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ y β -lactamasa negativa), fue del 9,5% (71/746).

La resistencia global fue del 21% (157/746). Un 50% de los aislados presentaron una sensibilidad intermedia (375/746), y sólo el 25,8% (193/746) fueron sensibles.



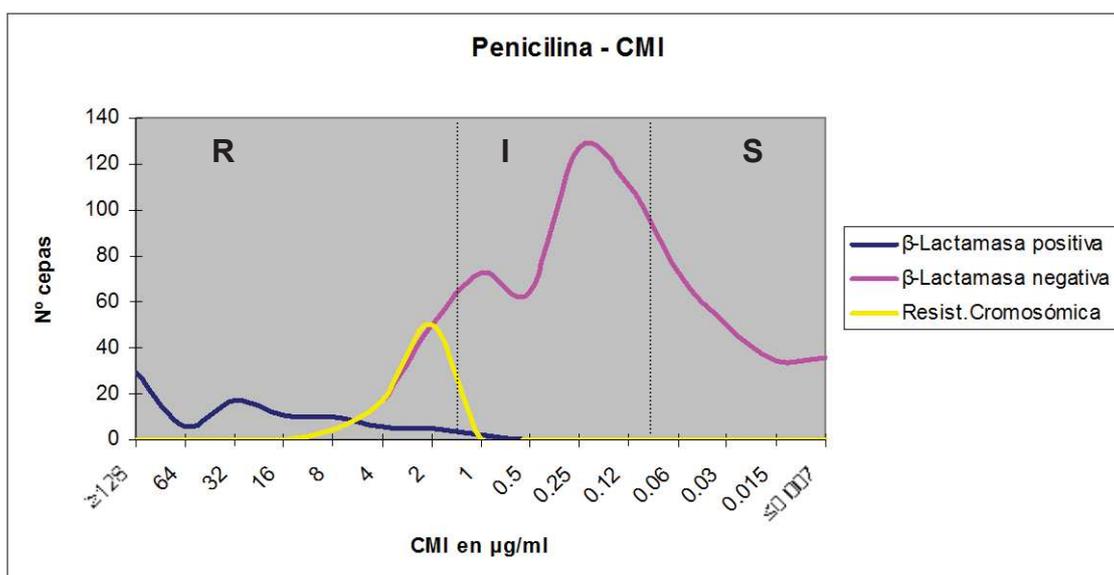
Los resultados de CMI, distribuidos en función de la producción o no de β -lactamasa se expresan en la siguiente tabla:

CMI en µg/ml	Totales n=746	β-lactamasa Positiva n=86	β-lactamasa Negativa n=639	Interpretación
≥128	29	29		Resistente
64	6	6		
32	17	17		
16	11	11		
8	14	10	4*	
4	23	6	17*	
2	55	5	50*	
1	75	2**	73	Intermedio
0,5	64		64	
0,25	127		127	
0,12	111		111	
0,06	73		73	Sensible
0,03	50		50	
0,015	34		34	
≤0,007	36		36	

* Resistencia cromosómica a la Penicilina.

** Cepas productoras de β-lactamasa, resistencia plasmídica aunque su valor de CMI corresponde a una categoría intermedia.

La siguiente gráfica representa el número de cepas para los distintos valores de CMI. En ella puede apreciarse que la mayor parte de las cepas se congregan en la categoría Intermedia de CMI. Los valores más elevados de CMI corresponden a cepas productoras de β-lactamasa y las cepas con resistencia cromosómica tienen valores menos elevados de CMI que las plasmídicas, con una mediana y moda de 2 µg/ml.



Los rangos de CMI de las 746 cepas se encontraban entre ≤0,007 µg/ml y ≥128 µg/ml. Con una CMI₅₀ de 0,25 µg/ml y una CMI₉₀ de 8 µg/ml. Estos mismos parámetros se estudiaron en función de la producción o no de β-lactamasa y de la resistencia

cromosómica. Las cepas productoras de β -lactamasa presentaron los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ más elevados (32 $\mu\text{g/ml}$ y ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente), seguidos de las cepas con resistencia cromosómica (CMI₅₀ 2 $\mu\text{g/ml}$, CMI₉₀ 4 $\mu\text{g/ml}$). Finalmente, los valores más bajos correspondieron a las cepas no productoras de β -lactamasa (CMI₅₀ 0,25 $\mu\text{g/ml}$, CMI₉₀ 2 $\mu\text{g/ml}$).

PENICILINA	Nº cepas	Rango ($\mu\text{g/ml}$)	CMI ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CMI ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Totales	746	$\leq 0,007$ a ≥ 128	0,25	8
β-lactamasa Positiva	86	1 a ≥ 128	32	≥ 128
β-lactamasa Negativa	639	$\leq 0,007$ a 8	0,25	2
Resistencia cromosómica	71	2-8	2	4

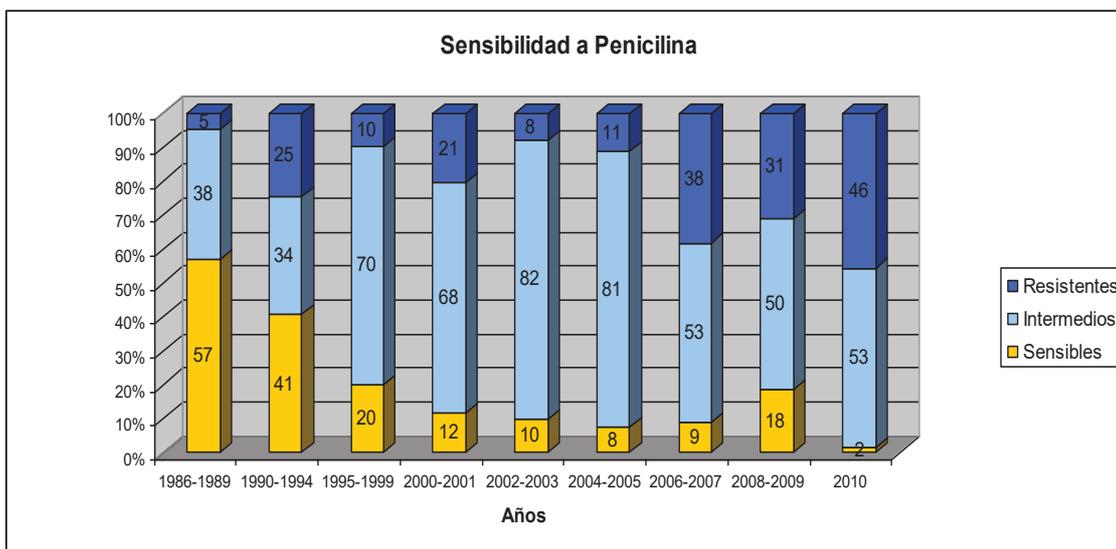
El número de cepas y su distribución en las categorías I, R o S de interpretación de la CMI se estudiaron por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

AÑO	Nº AISLADOS	PENICILINA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	1	2	0	2
1987	12	9	2	1	12
1988	123	70	38	2	110
1989	72	30	32	6	68
1990	66	26	14	4	44
1991	47	14	11	8	33
1992	24	1	9	7	17
1993	17	2	2	7	11
1994	1	0	0	0	0
1995	3	0	2	0	2
1996	5	1	3	0	4
1997	4	1	1	0	2
1998	1	0	0	1	1
1999	11	2	8	1	11
2000	13	1	11	1	13
2001	21	3	12	6	21
2002	37	2	28	4	34
2003	29	4	23	1	28
2004	20	1	14	3	18
2005	37	3	29	3	35
2006	49	1	22	24	47
2007	56	8	32	15	55
2008	57	7	26	24	57
2009	62	15	34	13	62
2010	57	1	30	26	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de tiempo mayores, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellas permitiera una mejor valoración de las variaciones de la sensibilidad a lo largo del tiempo. Se observa en estos resultados una tendencia progresiva en la disminución de la sensibilidad a Penicilina desde un 57% en los años 80, al 2% en 2010, con un pequeño repunte en el periodo 2008-2009.

PENICILINA			
Año	% Sensibles	% Intermedios	% Resistentes
1986-1989	57	39	5
1990-1994	41	34	25
1995-1999	20	70	10
2000-2001	12	68	21
2002-2003	10	82	8
2004-2005	8	81	11
2006-2007	9	53	38
2008-2009	18	50	31
2010	2	52	45

En la siguiente grafica se ve más claramente el descenso del porcentaje de sensibilidad, que hasta 2005 era debido más al incremento de cepas de sensibilidad intermedia que al porcentaje de cepas resistentes. A partir de 2006-2007, se aprecia un incremento claro de las cepas resistentes.

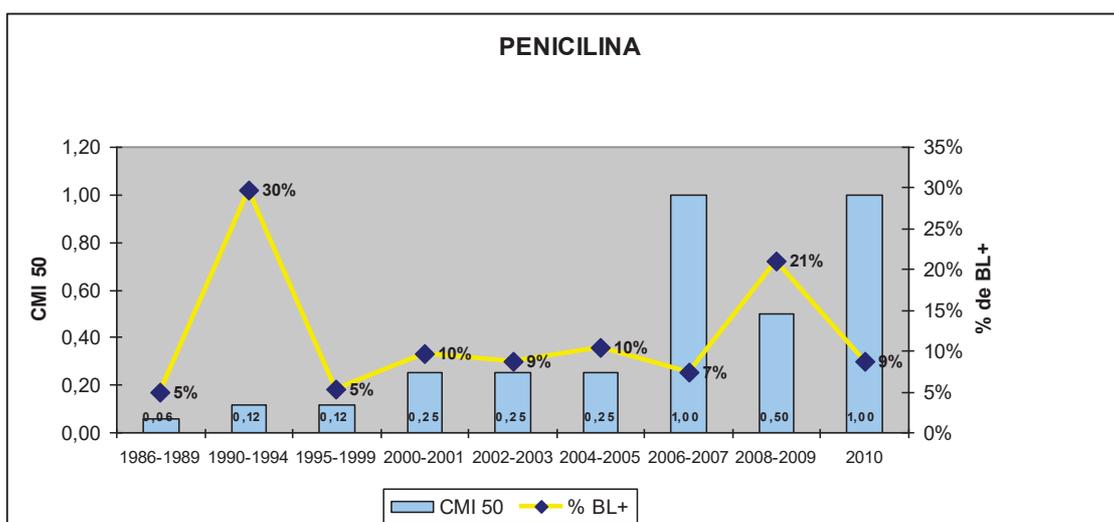


Se estudió la variación de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo y también su variación en función de la producción o no de β-lactamasas.

PENICILINA									
Año	β-lactamasa -			β-lactamasa +			Total		
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº
1986-1989	0,06	0,5	183	128	128	9	0,06	1	192
1990-1994	0,06	0,25	81	8	64	24	0,12	16	105
1995-1999	0,12	1	19	128	128	1	0,12	1	20
2000-2001	0,25	2	31	1	1	3	0,25	4	34
2002-2003	0,25	0,5	57	128	128	5	0,25	1	62
2004-2005	0,25	1	48	128	128	5	0,25	128	53
2006-2007	1	2	95	128	128	7	1	4	102
2008-2009	0,25	2	94	32	128	25	0,5	32	119
2010	1	8	52	32	128	5	1	32	57

Estudiando los datos globales observamos que la CMI₅₀ ha ido aumentando progresivamente a lo largo del tiempo, pasando de un valor de 0,06 µg/ml en los años 80, a 1 µg/ml en 2010. Los valores de CMI₉₀ no presentaron una tendencia clara a lo largo del periodo. Se observan tres picos uno en el periodo 1990-1994, otro en 2004-2005 y finalmente otro desde 2008 hasta la actualidad. Cuando valoramos separadamente las cepas no productoras de β-lactamasa observamos que las variaciones de las CMI₅₀ siguen el mismo patrón que el global de las cepas, mientras que las cepas productoras de β-lactamasa mantienen valores muy elevados durante todo el periodo. En cuanto a la CMI₉₀, presenta igual patrón que la CMI₅₀, un aumento progresivo en las cepas β-lactamasa negativa, y valores elevados con escasas variaciones en las cepas productores de β-lactamasa.

El porcentaje de cepas productoras de β-lactamasa es este periodo pasó del 5% en los años 80, a un gran aumento en el periodo 1990-1995 en que llegó al 30%. Desde entonces se ha venido manteniendo con pequeñas variaciones entorno al 10%, excepto un pico del 21% en 2008-2009.



Cefalosporinas

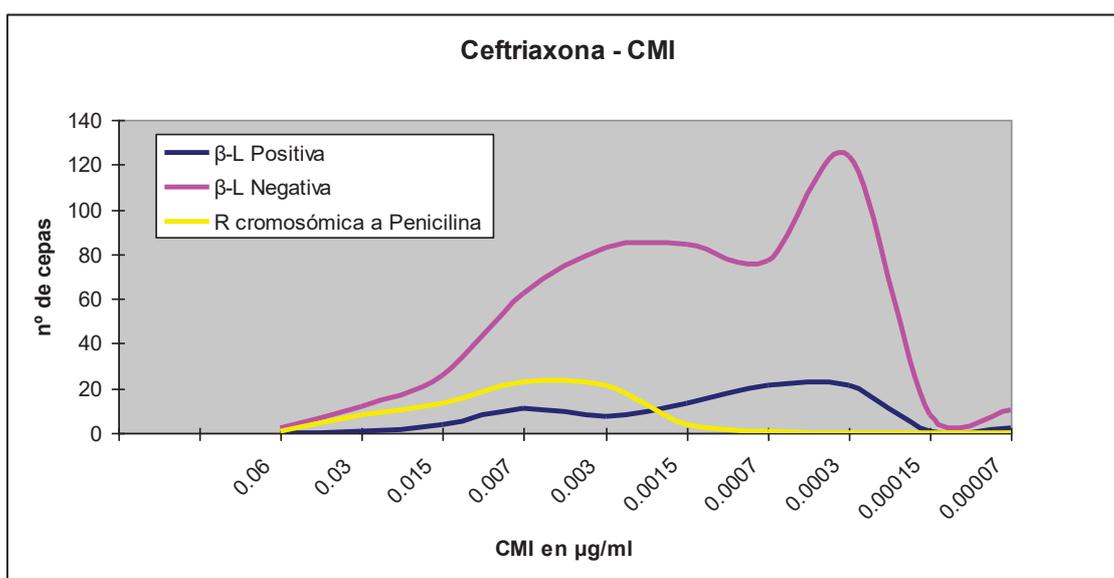
Ceftriaxona

En 582 cepas se estudió la sensibilidad antibiótica frente a Ceftriaxona. Todas las cepas fueron "Sensibles" (CMI $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$). Los resultados de la CMI obtenidos, distribuidos en función de la producción de β -lactamasa de las cepas, o de la Resistencia cromosómica a la Penicilina, se resumen en la siguiente tabla.

CMI en $\mu\text{g/ml}$	Totales n=582	β -lactamasa Positiva n=81	β -lactamasa Negativa n=488	Resistencia cromosómica a Penicilina n=71	Interpretación
0,06	2	0	2	1	Sensibles
0,03	13	1	12	8	
0,015	31	4	26	13	
0,007	73	11	62	23	
0,003	95	7	83	21	
0,0015	98	13	84	4	
0,0007	100	21	77	1	
0,0003	148	21	124	0	
0,00015	10	1	8	0	
0,00007	12	2	10	0	

En 13 de las cepas se desconocía el resultado de la prueba de β -lactamasa.

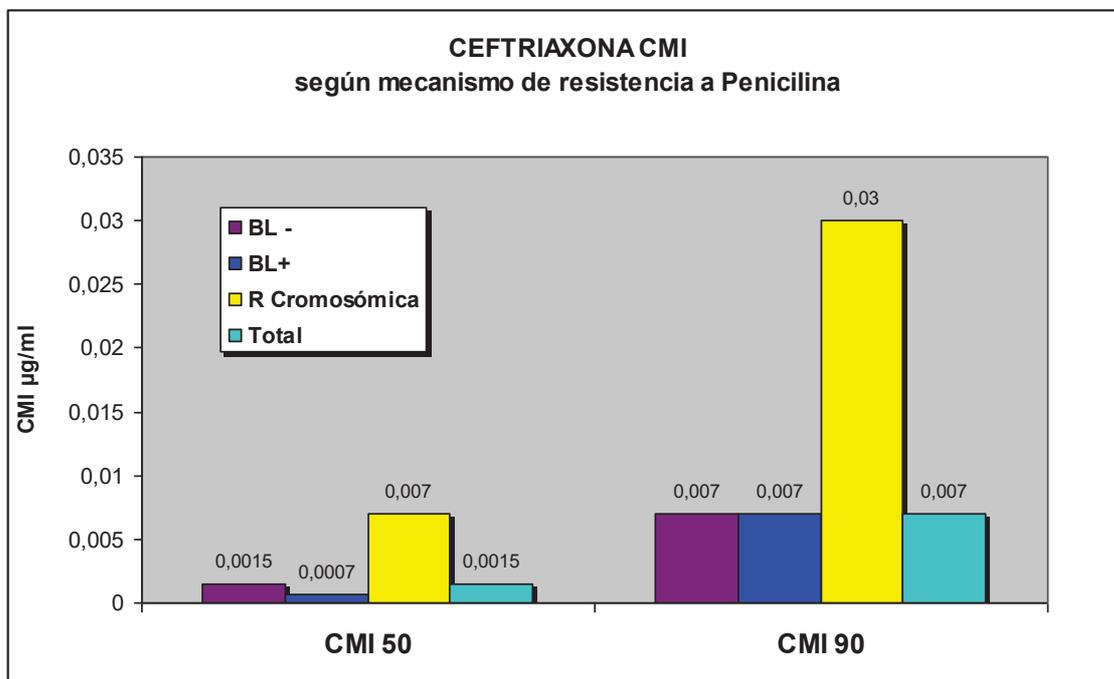
La siguiente gráfica representa el número de aislamientos para los distintos valores de CMI. En ella podemos observar como las cepas con resistencia cromosómica a Penicilina se agrupan en los valores de CMI más elevados.



El Rango de CMI, así como los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ desagregados en función de la producción o no de β-lactamasa y de la resistencia cromosómica a Penicilina se recogen en la siguiente tabla.

Ceftriaxona	Nº cepas	Rango (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
Totales	582	≤0,00007 a 0,06	0,0015	0,007
β-lactamasa Positiva	81	≤0,00007 a 0,03	0,0007	0,007
β-lactamasa Negativa	488	≤0,00007 a 0,06	0,0015	0,007
Resistencia cromosómica	38	0,0007 a 0,06	0,007	0,03

Los valores de las CMI de las cepas estudiadas se encontraron entre ≤0,00007 y 0,06. La CMI₅₀ fue de 0,0015 µg/ml y la CMI₉₀ de 0,007 µg/ml. Tanto las cepas productoras de β-lactamasa como las no productoras presentaron valores muy similares de CMI₅₀ y CMI₉₀ (0,0015-0,0007 µg/ml y 0,007µg/ml respectivamente), mientras que las cepas con resistencia cromosómica a Penicilina tuvieron valores más elevados de CMI₅₀ 0,007 µg/ml y de CMI₉₀ 0,03 µg/ml (ambas aumentaron 2 diluciones respecto del total). También se observó en estas cepas un rango más estrecho en los valores de las CMI, no existiendo cepas con valores inferiores a 0,0007 µg/ml.



El número de cepas y su distribución en las categorías I, R o S de interpretación de la CMI se estudiaron por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

AÑO	Nº AISLADOS	CEFTRIAXONA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	0	0	0	0
1987	12	0	0	0	0
1988	123	0	0	0	0
1989	72	48	0	0	48
1990	66	44	0	0	44
1991	47	17	0	0	17
1992	24	16	0	0	16
1993	17	11	0	0	11
1994	1	0	0	0	0
1995	3	2	0	0	2
1996	5	4	0	0	4
1997	4	2	0	0	2
1998	1	1	0	0	1
1999	11	11	0	0	11
2000	13	13	0	0	13
2001	21	21	0	0	21
2002	37	34	0	0	34
2003	29	28	0	0	28
2004	20	18	0	0	18
2005	35	33	0	0	33
2006	49	47	0	0	47
2007	56	55	0	0	55
2008	57	57	0	0	57
2009	62	62	0	0	62
2010	57	56	0	0	56

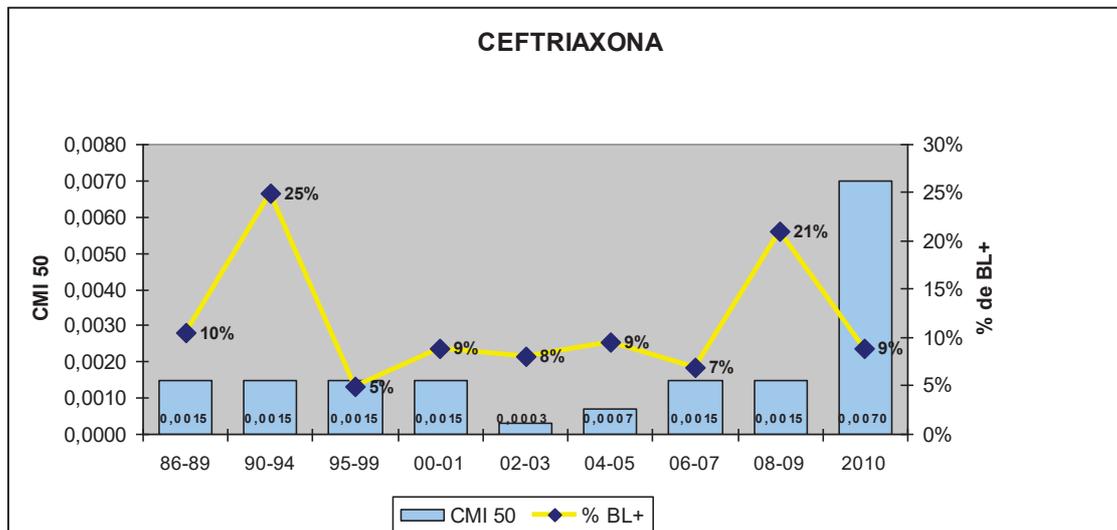
Los datos se agruparon en periodos de tiempo mayores facilitar valoración de las variaciones de sensibilidad a lo largo del tiempo. En el caso de la Ceftriaxona, no se observaron resistencias ni cepas con sensibilidad disminuida en ninguno de los periodos.

CEFTRIAXONA		
Año	% Sensibles	% Resistentes
1986-1989	100	0
1990-1994	100	0
1995-1999	100	0
2000-2001	100	0
2002-2003	100	0
2004-2005	100	0
2006-2007	100	0
2008-2009	100	0
2010	100	0

Se estudió la variación de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo y también su variación en función de la producción o no de β-lactamasas.

CEFTRIAXONA									
Año	β-lactamasa -			β-lactamasa +			Total		
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº
1986-1989	0,0015	0,007	43	0,0015	0,003	5	0,0015	0,007	48
1990-1994	0,0007	0,007	66	0,007	0,015	22	0,0015	0,007	88
1995-1999	0,0015	0,003	19	0,0003	0,0003	1	0,0015	0,003	20
2000-2001	0,0015	0,003	31	1	1	3	0,0015	0,003	34
2002-2003	0,0003	0,003	57	0,0007	0,003	5	0,0003	0,003	62
2004-2005	0,0007	0,007	48	0,0015	0,0015	5	0,0007	0,007	53
2006-2007	0,0015	0,015	95	0,0007	0,0015	7	0,0015	0,007	102
2008-2009	0,0015	0,007	94	0,0007	0,003	25	0,0015	0,007	119
2010	0,007	0,03	52	0,0007	0,0015	5	0,007	0,03	57

Analizando los datos globalmente se aprecia un notable aumento tanto de la CMI₅₀ como de la CMI₉₀ en el año 2010, con un incremento de 4 veces respecto a los valores de los dos últimos periodos.



Desagregando los datos en función de la producción de β-lactamasa, se observa que el incremento de los valores de CMI se produce a expensas de las cepas no productoras de β-lactamasas, mientras que las productoras de β-lactamasas no tuvieron cambios significativos a lo largo del tiempo.

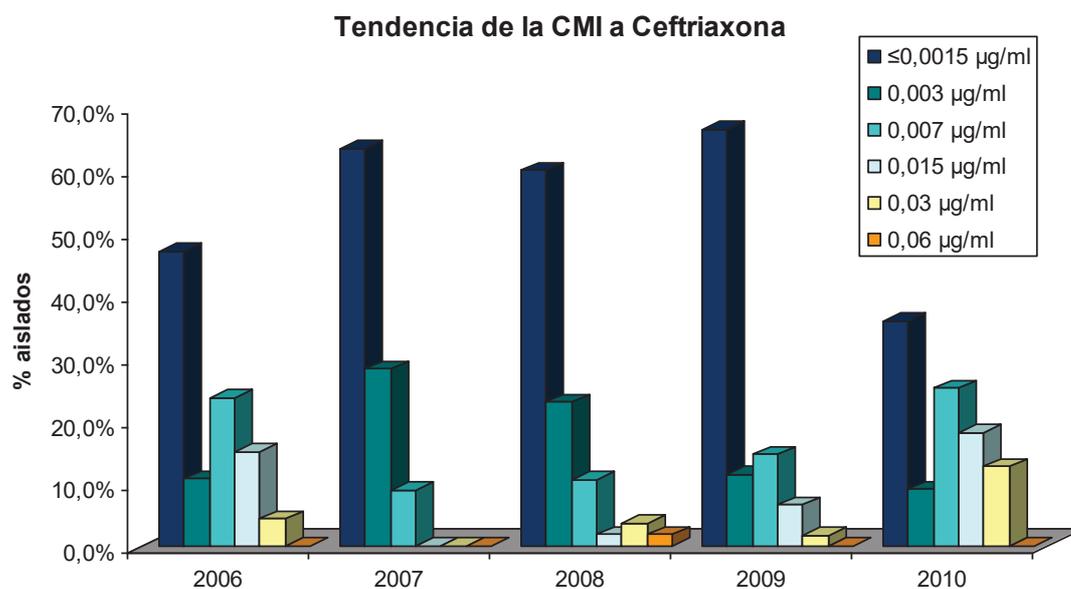
Aunque durante el periodo del estudio no se encontró ninguna cepa resistente ni con sensibilidad disminuida a Ceftriaxona, han ido apareciendo cepas con CMI más elevadas, aunque dentro del rango de sensibilidad. Hasta el año 2000, los aislados con CMI $\geq 0,03$ $\mu\text{g/ml}$, eran prácticamente inexistentes. Entre 2006 y 2010, hubo 12 aislamientos con CMI de $0,03$ $\mu\text{g/ml}$, y 1 de $0,06$ $\mu\text{g/ml}$.

	1989-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010
≤0,0015 µg/ml	65 70,7%	13 28,3%	22 81,5%	112 83,6%	153 54,8%
0,003 µg/ml	20 21,7%	11 23,9%	5 18,5%	12 9,0%	46 16,5%
0,007 µg/ml	5 5,4%	16 34,8%	0 0,0%	7 5,2%	45 16,1%
0,015 µg/ml	1 1,1%	6 13,0%	0 0,0%	2 1,5%	22 7,9%
0,03 µg/ml	1 1,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	12 4,3%
0,06 µg/ml	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 0,7%	1 0,4%

La variación de la CMI a Ceftriaxona en los 5 últimos años del estudio se detalla en la siguiente tabla.

	2006	2007	2008	2009	2010
≤0,0015 µg/ml	22 46,8%	36 63,2%	34 59,6%	41 66,1%	20 35,7%
0,003 µg/ml	5 10,6%	16 28,1%	13 22,8%	7 11,3%	5 8,9%
0,007 µg/ml	11 23,4%	5 8,8%	6 10,5%	9 14,5%	14 25,0%
0,015 µg/ml	7 14,9%	0 0,0%	1 1,8%	4 6,5%	10 17,9%
0,03 µg/ml	2 4,3%	0 0,0%	2 3,5%	1 1,6%	7 12,5%
0,06 µg/ml	0 0,0%	0 0,0%	1 1,8%	0 0,0%	0 0,0%

En 2010 se observa un importante descenso de aislamientos con CMI bajas (≤0,0015 µg/ml) y un mayor agrupamiento de las cepas en los valores más altos (0,015, 0,03 y 0,06 µg/ml).



Cefoxitina

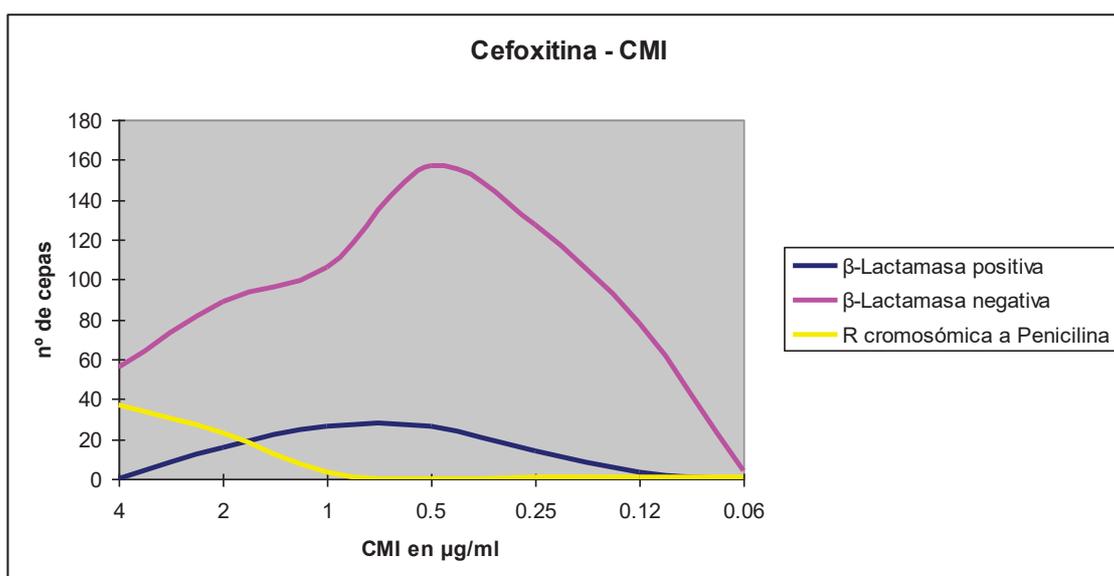
La sensibilidad a Cefoxitina se estudió en 723 aislamientos, de los cuales fueron sensibles ($\text{CMI} \leq 2 \mu\text{g/ml}$) 664 (91,8%), mientras que 59 cepas (8,2%) presentaban una sensibilidad intermedia ($\text{CMI} = 4 \mu\text{g/ml}$). No se encontró ninguna cepa resistente ($\text{CMI} \geq 8 \mu\text{g/ml}$).

Los valores de CMI desagregados en función de la producción, o no, de β -lactamasa, o la resistencia cromosómica a la Penicilina se detallan en la siguiente tabla.

CMI en $\mu\text{g/ml}$	Totales n=723	β -lactamasa Positiva n=85	β -lactamasa Negativa n=617	Resistencia cromosómica a Penicilina n=66	Interpretación
4	58	0	56	37	Sensibles
2	109	16	89	23	
1	133	26	106	3	
0,5	186	26	157	0	
0,25	146	14	127	1	
0,12	87	3	78	1	
0,06	4	0	4	1	

En 21 de las cepas se desconocía el resultado de la prueba de β -lactamasa.

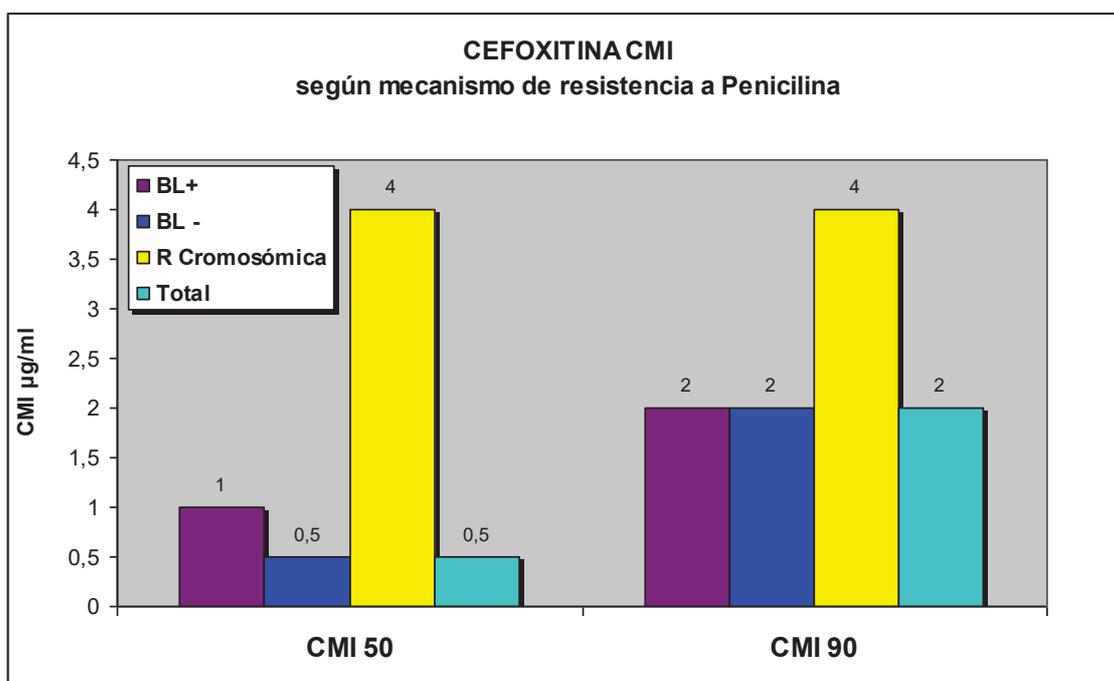
La siguiente gráfica representa el número de cepas para cada valor de CMI.



Al igual que en el caso de la Ceftriaxona, se observa que las cepas con resistencia cromosómica a Penicilina se agrupan en los valores más elevados de la CMI.

Cefoxitina	Nº cepas	Rango (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
Totales	723	0,06 a 4	0,5	2
β-lactamasa Positiva	85	0,12 a 2	1	2
β-lactamasa Negativa	617	0,06 a 4	0,5	2
Resistencia cromosómica	66	0,06 a 4	4	4

Los valores de las CMI de las cepas estudiadas se encontraron entre 0,06 y 4 µg/ml. La CMI₅₀ fue de 0,5 µg/ml y la CMI₉₀ de 2 µg/ml. Tanto las cepas no productoras de β-lactamasa, como las productoras, presentaron valores muy similares de CMI₅₀ y CMI₉₀ (0,5-1 µg/ml y 2 µg/ml respectivamente), mientras que las cepas con resistencia cromosómica a Penicilina tuvieron valores más elevados de CMI₅₀ 4 µg/ml (8 y 4 veces respectivamente), y de CMI₉₀ 4µg/ml (aumentado 2 veces).



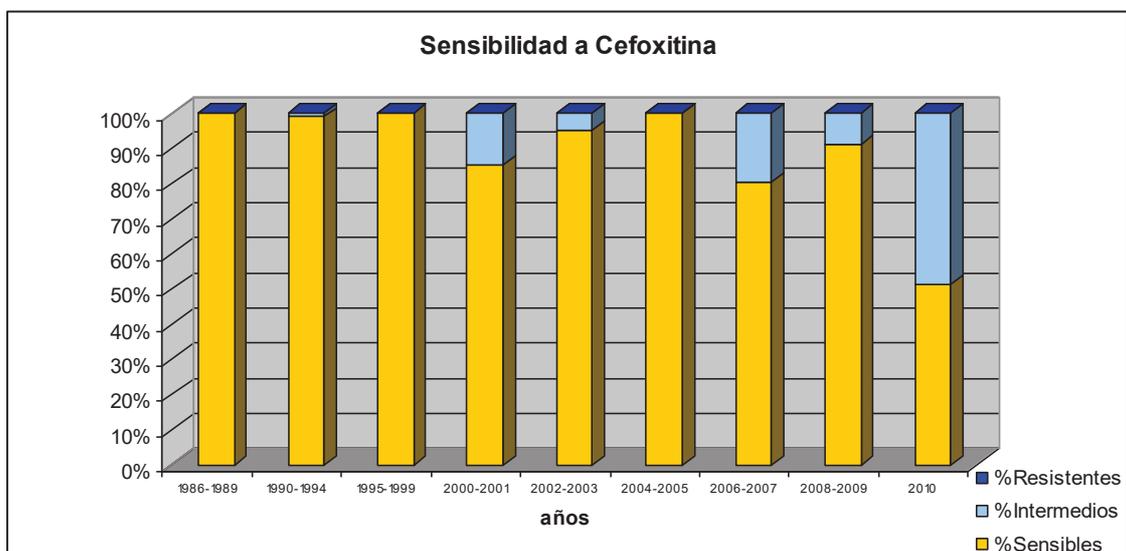
El número de cepas y su distribución en las categorías I, R o S de interpretación de la CMI se estudiaron por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

AÑO	Nº AISLADOS	CEFOXITINA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	2	0	0	2
1987	12	12	0	0	12
1988	123	110	0	0	110
1989	72	68	0	0	68
1990	66	43	1	0	44
1991	47	33	0	0	33
1992	24	17	0	0	17
1993	17	11	0	0	11
1994	1	0	0	0	0
1995	3	2	0	0	2
1996	5	4	0	0	4
1997	4	2	0	0	2
1998	1	1	0	0	1
1999	11	11	0	0	11
2000	13	13	0	0	13
2001	21	16	5	0	21
2002	37	32	2	0	34
2003	29	27	1	0	28
2004	20	18	0	0	18
2005	37	35	0	0	35
2006	49	30	17	0	47
2007	56	52	3	0	55
2008	57	47	6	0	53
2009	62	58	4	0	62
2010	57	21	20	0	41

Los datos se agruparon en periodos de tiempo mayores para facilitar la valoración de las variaciones de sensibilidad a lo largo del tiempo.

CEFOXITINA			
Año	% Sensibles	% Intermedios	% Resistentes
1986-1989	100,0	0,0	0,0
1990-1994	99,0	1,0	0,0
1995-1999	100,0	0,0	0,0
2000-2001	85,3	14,7	0,0
2002-2003	95,2	4,8	0,0
2004-2005	100,0	0,0	0,0
2006-2007	80,4	19,6	0,0
2008-2009	91,3	8,7	0,0
2010	51,2	48,8	0,0

En la siguiente gráfica se observa el gran aumento de las cepas con sensibilidad intermedia en el año 2010.

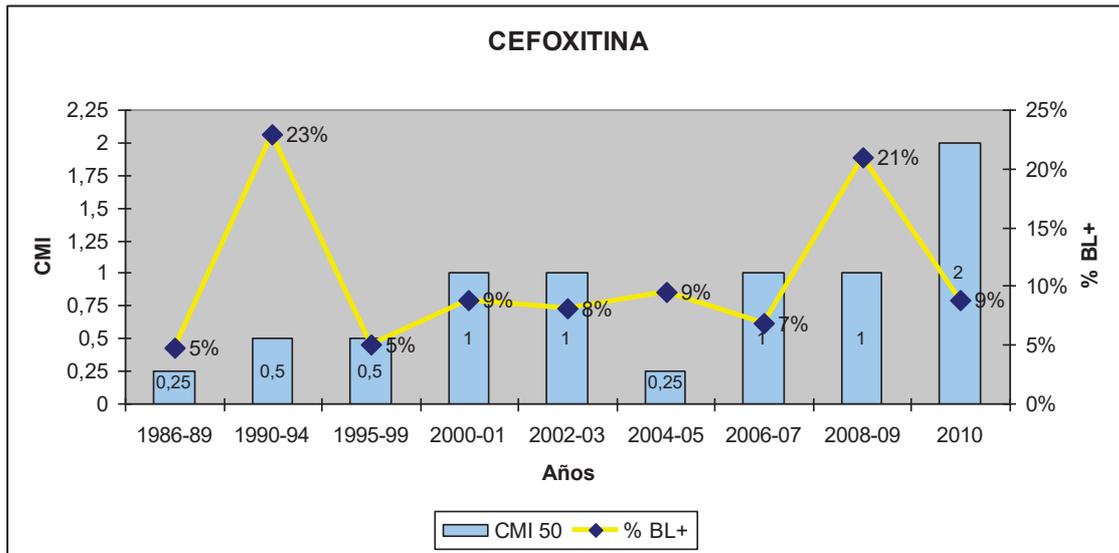


Se estudió la variación de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ a lo largo del tiempo y también su variación en función de la producción o no de β-lactamasas.

CEFOXITINA									
Año	β-lactamasa -			β-lactamasa +			Total		
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Nº
1986-1989	0,25	0,5	183	0,5	1	9	0,25	0,5	192
1990-1994	0,25	1	81	1	2	24	0,5	2	105
1995-1999	0,5	2	19	0,5	0,5	1	0,5	2	20
2000-2001	1	4	31	1	1	3	1	4	34
2002-2003	1	1	57	1	2	5	1	2	62
2004-2005	0,5	2	48	0,5	2	5	0,25	2	53
2006-2007	1	4	95	0,5	2	7	1	4	102
2008-2009	1	4	94	0,5	1	25	1	2	119
2010	4	4	36	1	2	5	2	4	41

Globalmente se observa un incremento progresivo sobre todo de la CMI₅₀ pasando de 0,25 µg/ml en los años 80 a 2 µg/ml en 2010. En cuanto a la CMI₉₀ presentó un ascenso en los años 90, permaneciendo bastante estable desde entonces.

Analizando los datos en función de la β-lactamasa, se observa igual que en el caso de la Ceftriaxona, un mayor incremento en la CMI de las cepas no productoras de β-lactamasa, que incluye las cepas con resistencia cromosómica.



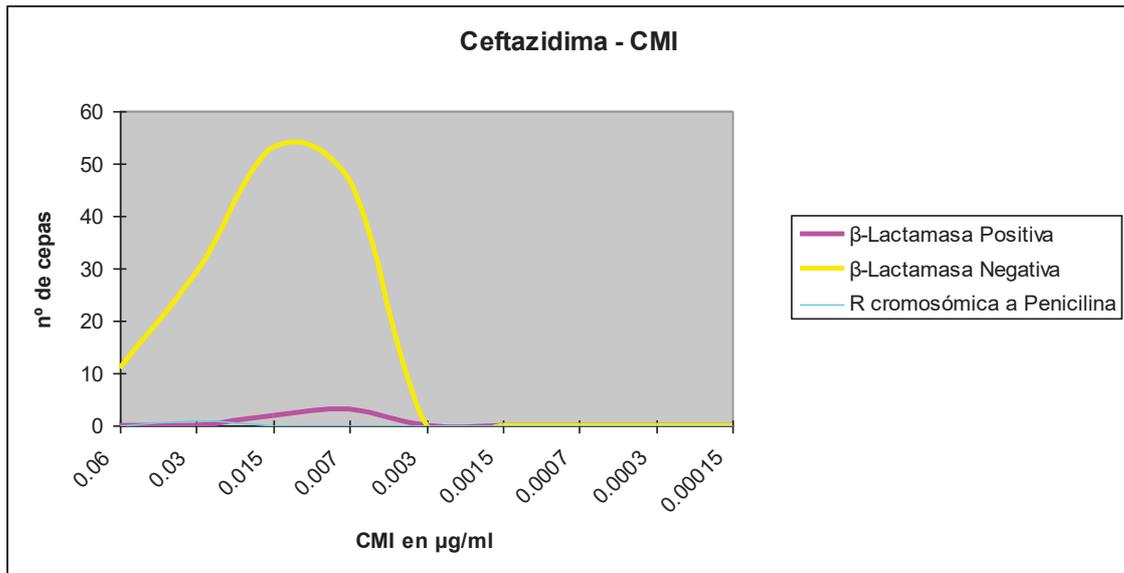
Ceftazidima

La sensibilidad a Ceftazidima se estudió en 161 aislamientos, de los cuales fueron sensibles (CMI \leq 0,5 $\mu\text{g/ml}$) la totalidad de las cepas.

Los datos obtenidos en función de la producción o no de β -lactamasa o la resistencia cromosómica a la Penicilina se detallan en la siguiente tabla:

CMI en $\mu\text{g/ml}$	Totales n=161	β -lactamasa Positiva n=5	β -lactamasa Negativa n=140	R cromosómica a Penicilina n=1	Interpretación
0,06	11	0	11	0	Sensibles
0,03	29	0	29	1	
0,015	55	2	53	0	
0,007	50	3	47	0	
0,003	8	0	0	0	
0,0015	3	0	0	0	
0,0007	3	0	0	0	
0,0003	1	0	0	0	
0,00015	1	0	0	0	

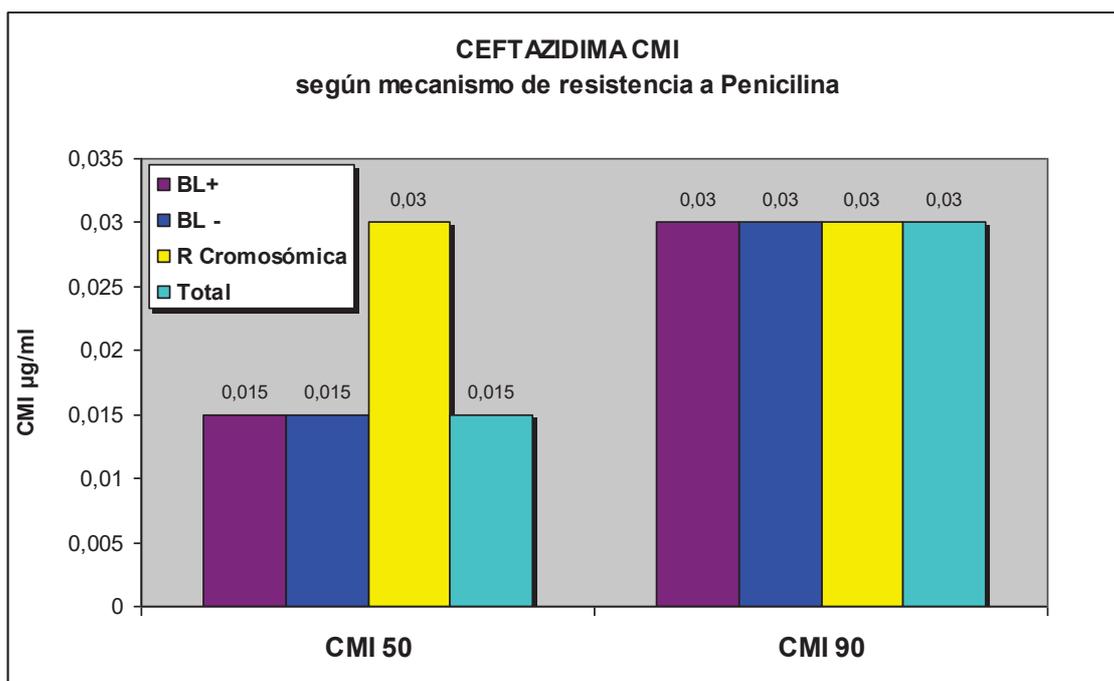
La siguiente gráfica representa el número de aislamientos para los distintos valores de CMI. Se observa que la mayoría de las cepas se concentran en un rango de CMI entre 0,06 y 0,003 $\mu\text{g/ml}$.



El rango de CMI, así como los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ en función de la producción o no de β -lactamasa y de la resistencia cromosómica a Penicilina se recogen en la siguiente tabla.

CEFTAZIDIMA	Nº cepas	Rango ($\mu\text{g/ml}$)	CMI ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CMI ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Totales	161	0,00015- 0,06	0,015	0,03
β -lactamasa Positiva	5	0,03 a 0,007	0,015	0,03
β -lactamasa Negativa	148	0,00015 a 0,06	0,015	0,03
Resistencia cromosómica	1	0,03	0,03	0,03

La sensibilidad a Ceftazidima se ensayó en un pequeño número de cepas y en un intervalo de tiempo corto, comprendido entre 1986 y 1992, lo que limita las conclusiones que se pueden obtener.

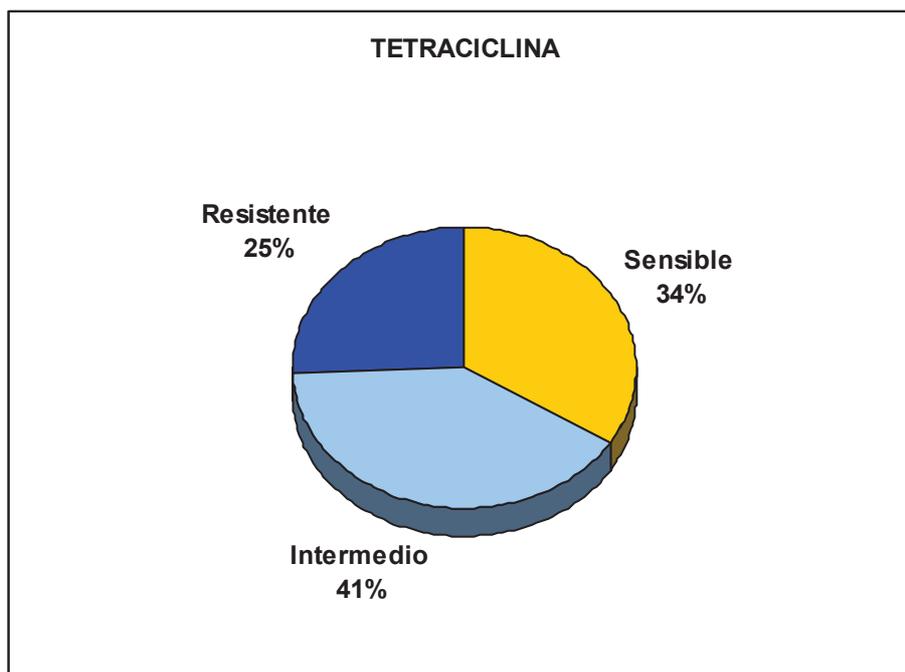


El número de cepas y su distribución en las categorías I, R o S de interpretación de la CMI se estudiaron por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen a continuación.

AÑO	Nº AISLADOS	CEFTAZIDIMA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	2			2
1987	12	12			12
1988	123	110			110
1989	72	20			20
1990	66	0			0
1991	47	16			16
1992	24	1			1

Tetraciclinas

Se estudió la sensibilidad a Tetraciclinas en 746 aislamientos. El 33,9% (253/746) fueron sensibles (CMI \leq 0,25 $\mu\text{g/ml}$), el 40,6% (303/746), presentaron una sensibilidad intermedia (CMI entre 0,5 y 1 $\mu\text{g/ml}$) y el 25,4% (190/746) fueron resistentes (CMI \geq 2 $\mu\text{g/ml}$).

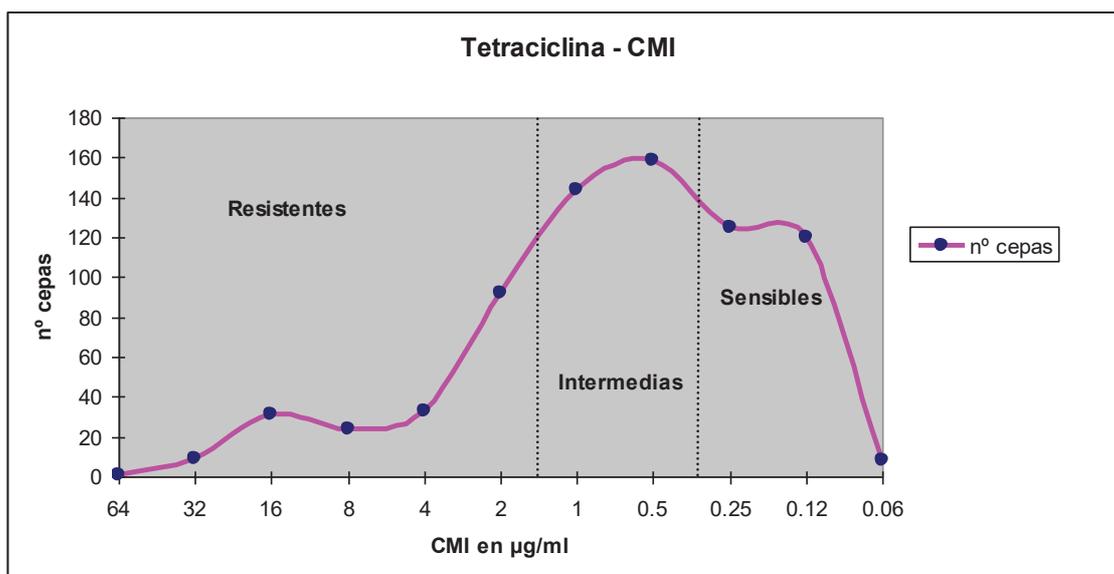


La siguiente tabla recoge los valores de CMI obtenidos, el número de cepas encontrado para cada valor, y su agrupación en categorías de interpretación.

CMI en $\mu\text{g/ml}$	Totales n=746	Interpretación
64	1	Resistentes
32	9	
16	31	
8	24	
4	33	
2	92	
1	144	Intermedias
0,5	159	
0,25	125	Sensibles
0,12	120	
0,06	8	

En el gráfico siguiente, se observa la distribución de las cepas en cada concentración de CMI. En el podemos apreciar que un gran número de cepas se concentran en la categoría intermedia, y que los valores de las cepas sensibles se agrupan también en los valores más elevados del rango de sensibilidad.

El rango de CMI de las 746 cepas se encontraba entre 0,06 $\mu\text{g/ml}$ y 64 $\mu\text{g/ml}$. Con una CMI₅₀ de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ y una CMI₉₀ de 8 $\mu\text{g/ml}$.



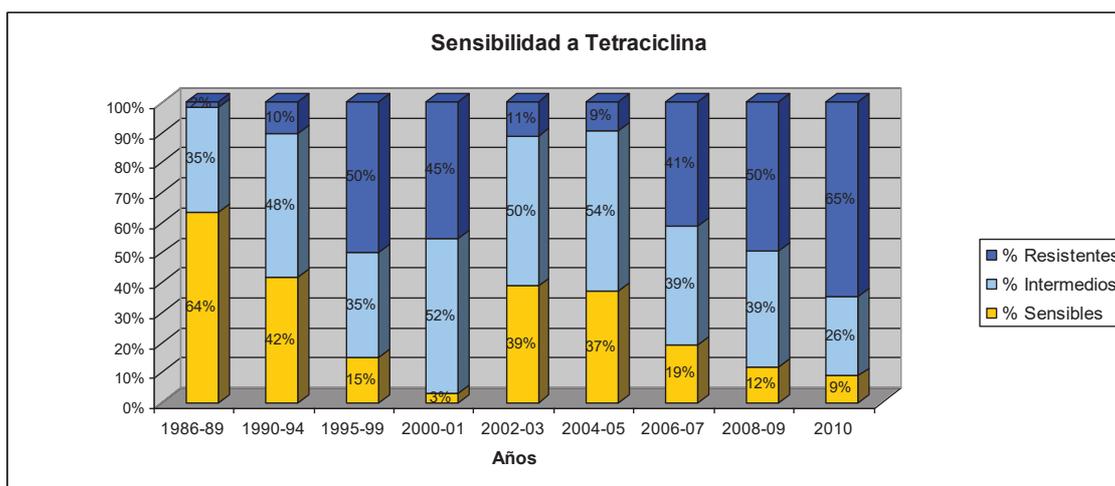
El número de cepas y su distribución en las categorías S, I o R de la CMI, se estudiaron por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente.

AÑO	Nº AISLADOS	TETRACICLINA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	1	1	0	2
1987	12	9	3	0	12
1988	123	77	32	1	110
1989	72	35	31	2	68
1990	66	26	17	1	44
1991	47	12	18	3	33
1992	24	5	11	1	17
1993	17	1	4	6	11
1994	1	0	0	0	0
1995	3	0	2	0	2
1996	5	1	1	2	4
1997	4	0	1	1	2
1998	1	0	0	1	1
1999	11	2	3	6	11
2000	13	0	7	6	13
2001	21	1	10	9	20
2002	37	12	17	5	34
2003	29	12	14	2	28
2004	20	4	12	3	19
2005	37	16	17	2	35
2006	49	4	17	26	47
2007	56	16	24	17	57
2008	57	6	24	27	57
2009	62	8	22	32	62
2010	57	5	15	37	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de tiempo mayores, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellas permitiera una mejor valoración de las variaciones de la sensibilidad a lo largo del tiempo.

TETRACICLINA			
Año	% Sensibles	% Intermedios	% Resistentes
1986-1989	64	35	2
1990-1994	42	48	10
1995-1999	15	35	50
2000-2001	3	53	44
2002-2003	39	50	11
2004-2005	38	53	9
2006-2007	20	40	40
2008-2009	12	39	49
2010	9	26	65

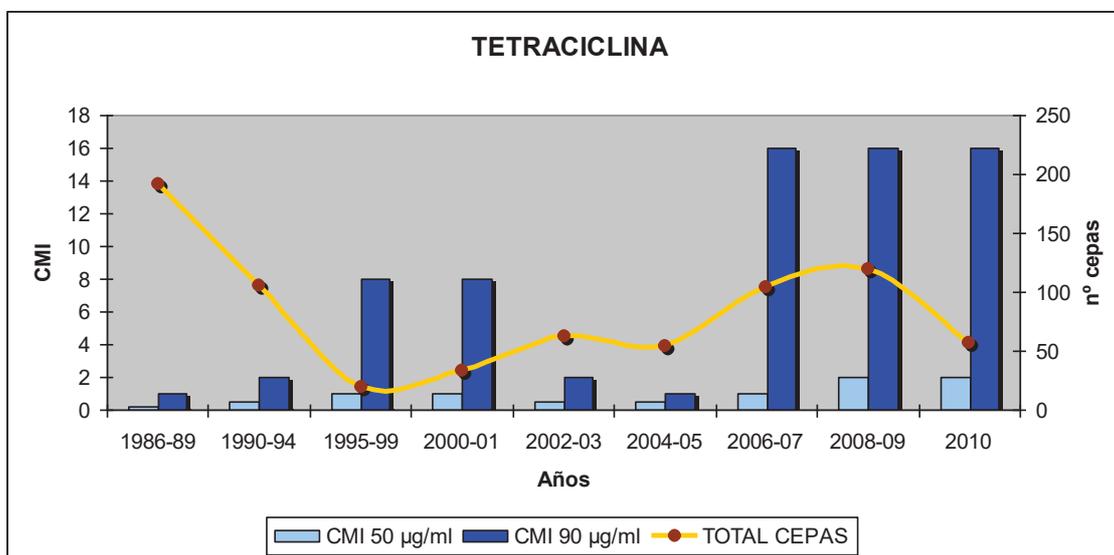
En la siguiente gráfica se observa que la sensibilidad a Tetraciclina fue disminuyendo drásticamente de los años 80 al 200-2001, con una posterior recuperación entre 2002 y 2005, y a partir de entonces un descenso progresivo, encontrándose en 2010, sólo un 9% de cepas sensibles.



Se estudió la variación de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo.

TETRACICLINA			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
1986-1989	0,25	1	192
1990-1994	0,5	2	105
1995-1999	1	8	20
2000-2001	1	8	33
2002-2003	0,5	2	62
2004-2005	0,5	1	54
2006-2007	1	16	104
2008-2009	2	16	119
2010	2	16	57

Si observamos los valores de la CMI₅₀ y CMI₉₀ observamos un aumento progresivo desde los años 80 al periodo 2000-2001, un descenso entre 2002 y 2005 y posteriormente un aumento progresivo hasta 2010.



Aminoglucósidos

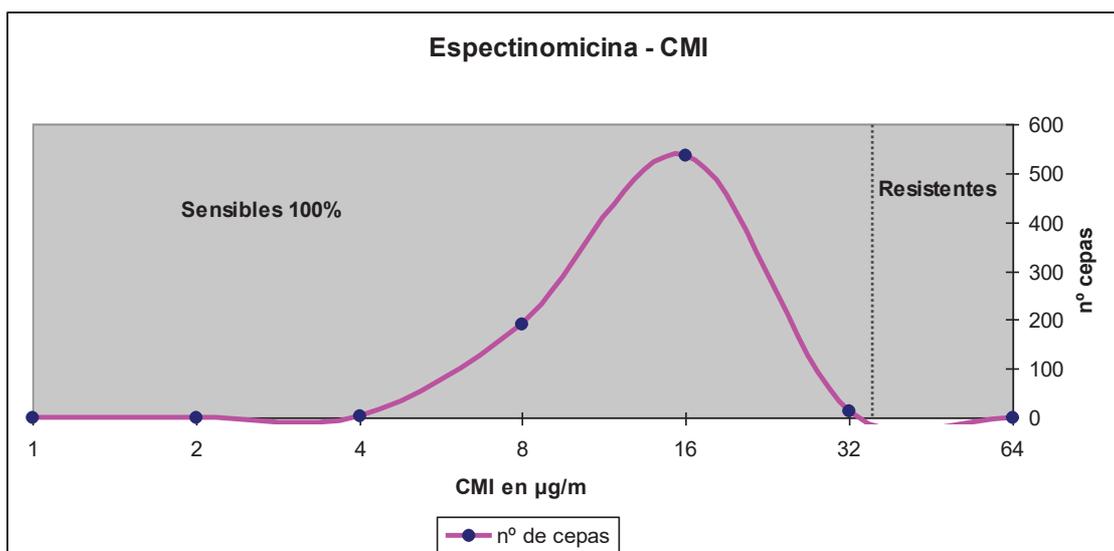
Espectinomicina

La sensibilidad a Espectinomicina se estudió en 745 aislamientos. El 100% de las cepas fueron sensibles a este antibiótico (CMI \leq 32 µg/ml).

Los valores de la CMI, así como el número de cepas que presentaba cada uno a ellos y su agrupación según criterios de interpretación, se recoge en la tabla siguiente.

CMI en µg/ml	Totales n=745	Interpretación
32	13	Sensibles
16	536	
8	192	
4	2	
2	1	
1	1	

El rango de CMI de las 745 cepas se encontraba entre 1 µg/ml y 32 µg/ml. Con una CMI₅₀ de 16 µg/ml y una CMI₉₀ de 16 µg/ml.



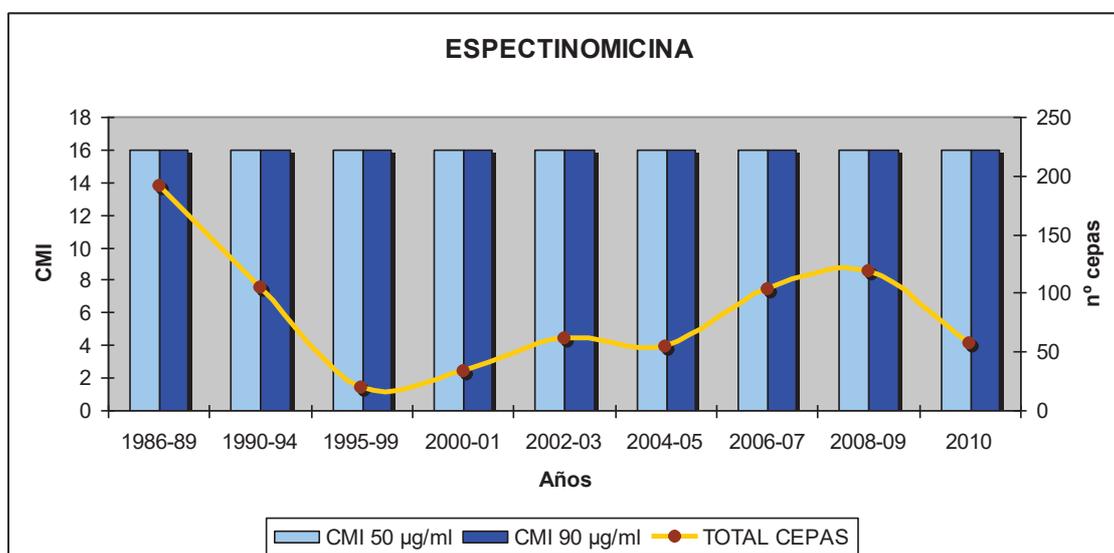
El número de cepas y su distribución en las categorías S, I o R de la CMI se estudiaron según la fecha de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

AÑO	Nº AISLADOS	ESPECTINOMICINA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	0	0	0	2
1987	12	12	0	0	12
1988	123	110	0	0	110
1989	72	67	0	0	67
1990	66	44	0	0	44
1991	47	33	0	0	33
1992	24	17	0	0	17
1993	17	11	0	0	11
1994	1	0	0	0	0
1995	3	2	0	0	2
1996	5	4	0	0	4
1997	4	2	0	0	2
1998	1	1	0	0	1
1999	11	11	0	0	11
2000	13	13	0	0	13
2001	20	20	0	0	20
2002	37	34	0	0	34
2003	29	28	0	0	28
2004	21	19	0	0	19
2005	37	35	0	0	35
2006	49	47	0	0	47
2007	58	57	0	0	57
2008	57	57	0	0	57
2009	62	62	0	0	62
2010	57	57	0	0	57

Se estudió la CMI₅₀ y CMI₉₀ a lo largo de los años. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

ESPECTINOMICINA			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
1986-1989	16	16	191
1990-1994	16	16	105
1995-1999	16	16	20
2000-2001	16	16	33
2002-2003	16	16	62
2004-2005	16	16	54
2006-2007	16	16	104
2008-2009	16	16	119
2010	16	16	57

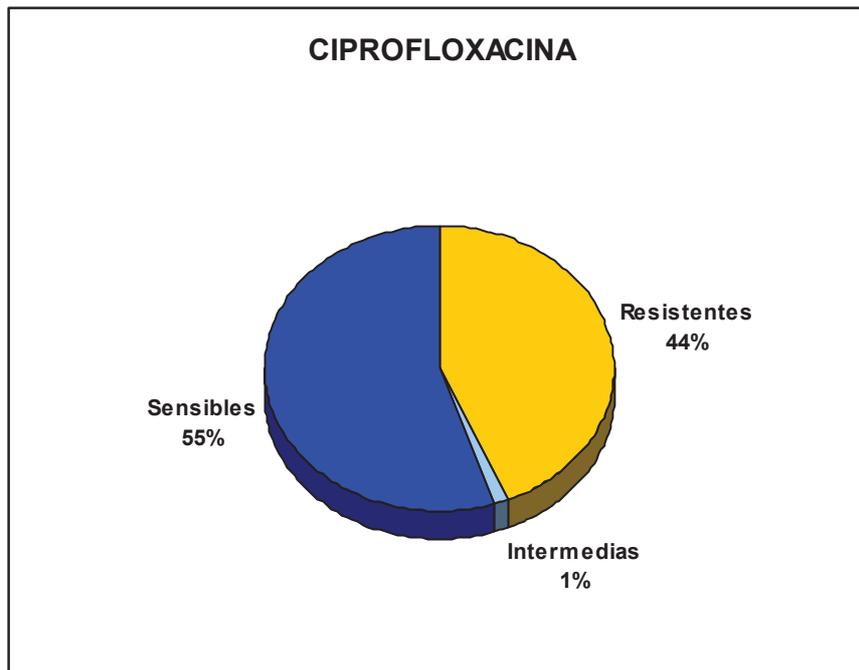
La Espectinomicina se caracterizó por la estabilidad de sus resultados a lo largo de los años. Tanto la CMI₅₀ como la CMI₉₀ presentaron el mismo valor 16 µg/ml, que se mantuvo invariable a lo largo de los años, a pesar de las variaciones en el número de aislamientos.



Quinolonas

Ciprofloxacina

Se estudió la sensibilidad a Ciprofloxacina en 434 aislamientos. La resistencia global (CMI ≥ 1 µg/ml) fue del 44% (189/434). Un 1% de las cepas (6/434) presentó sensibilidad Intermedia (CMI $\geq 0,12$ µg/ml y $\leq 0,5$ µg/ml) y el 55% (239/434) fueron sensibles (CMI $\leq 0,06$ µg/ml).

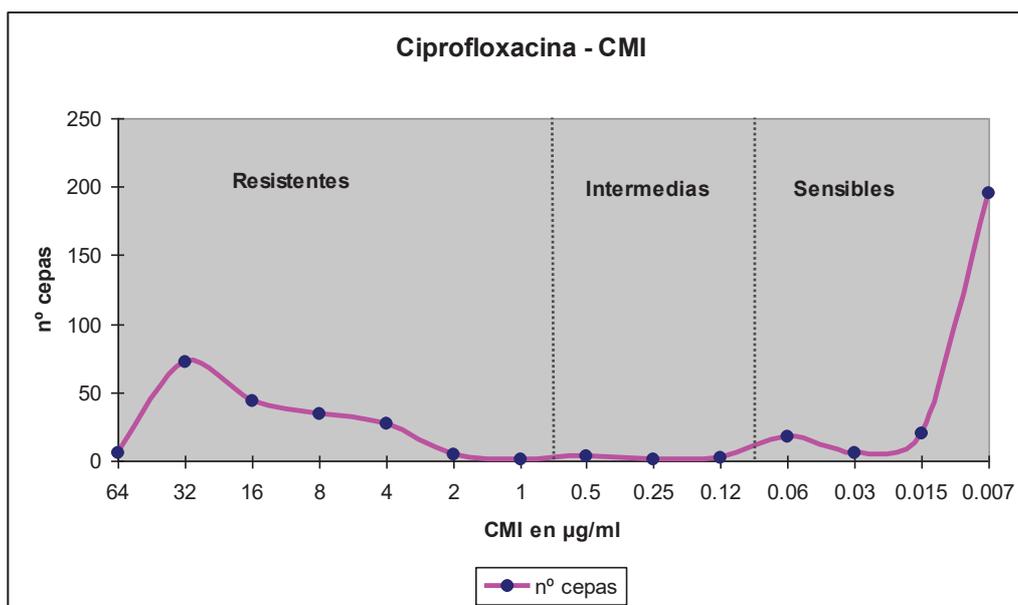


Los resultados de la CMI, el número de cepas para cada valor y su agrupación según interpretación de la CMI, se detallan en la siguiente tabla:

CMI en $\mu\text{g/ml}$	Totales n= 434	Interpretación
64	6	Resistente
32	72	
16	44	
8	34	
4	27	
2	5	
1	1	
0,5	3	Intermedio
0,25	1	
0,12	2	
0,06	18	Sensible
0,03	6	
0,015	20	
0,007	195	

La representación gráfica de los datos nos permite ver que las cepas sensibles presentan valores muy bajos de CMI, y se diferencian claramente de las resistentes, no existiendo prácticamente valores intermedios.

El rango de CMI de las 434 cepas se encontraba entre $\leq 0,007 \mu\text{g/ml}$ y $\geq 64 \mu\text{g/ml}$, con una CMI_{50} de $0,03 \mu\text{g/ml}$ y una CMI_{90} de $32 \mu\text{g/ml}$.



El estudio rutinario de la sensibilidad a Ciprofloxacina no se realizó hasta 1999. Los resultados que se poseen de aislamientos anteriores corresponden a reanálisis.

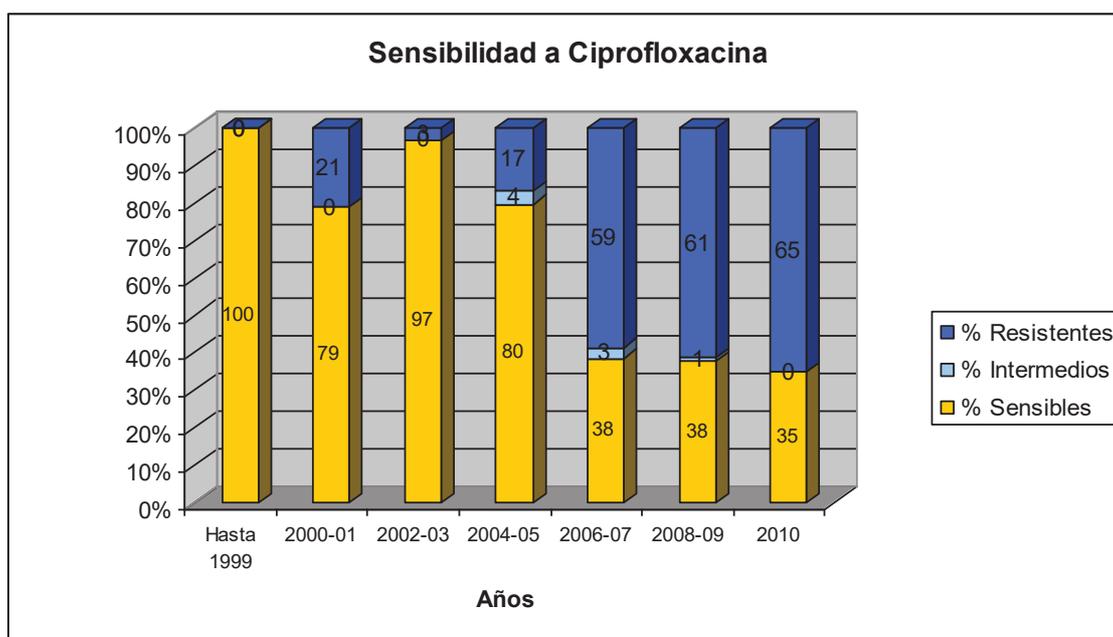
Se estudió el número de aislamientos por categoría de interpretación la CMI y año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

AÑO	Nº AISLADOS	CIPROFLOXACINA			
		S	I	R	TOTAL estudiados
1986	19	0	0	0	0
1987	12	0	0	0	0
1988	123	1	0	0	1
1989	72	0	0	0	0
1990	66	0	0	0	0
1991	47	0	0	0	0
1992	24	0	0	0	0
1993	17	0	0	0	0
1994	1	0	0	0	0
1995	3	0	0	0	0
1996	5	0	0	0	0
1997	4	0	0	0	0
1998	1	0	0	0	0
1999	11	4	0	0	4
2000	13	11	0	2	13
2001	20	15	0	5	20
2002	37	33	0	1	34
2003	29	27	0	1	28
2004	21	16	2	1	19
2005	37	27	0	8	35
2006	49	16	3	28	47
2007	58	24	0	33	57
2008	57	24	0	33	57
2009	62	21	1	40	62
2010	57	20	0	37	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de tiempo mayores, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellas permitiera una mejor valoración de las variaciones de la sensibilidad a lo largo del tiempo.

CIPROFLOXACINA			
Año	% Sensibles	% Intermedios	% Resistentes
Hasta 1999	100,0	0,0	0,0
2000-2001	78,8	0,0	21,2
2002-2003	96,8	0,0	3,2
2004-2005	79,6	3,7	16,7
2006-2007	38,5	2,9	58,7
2008-2009	37,8	0,8	61,3
2010	35,1	0,0	64,9

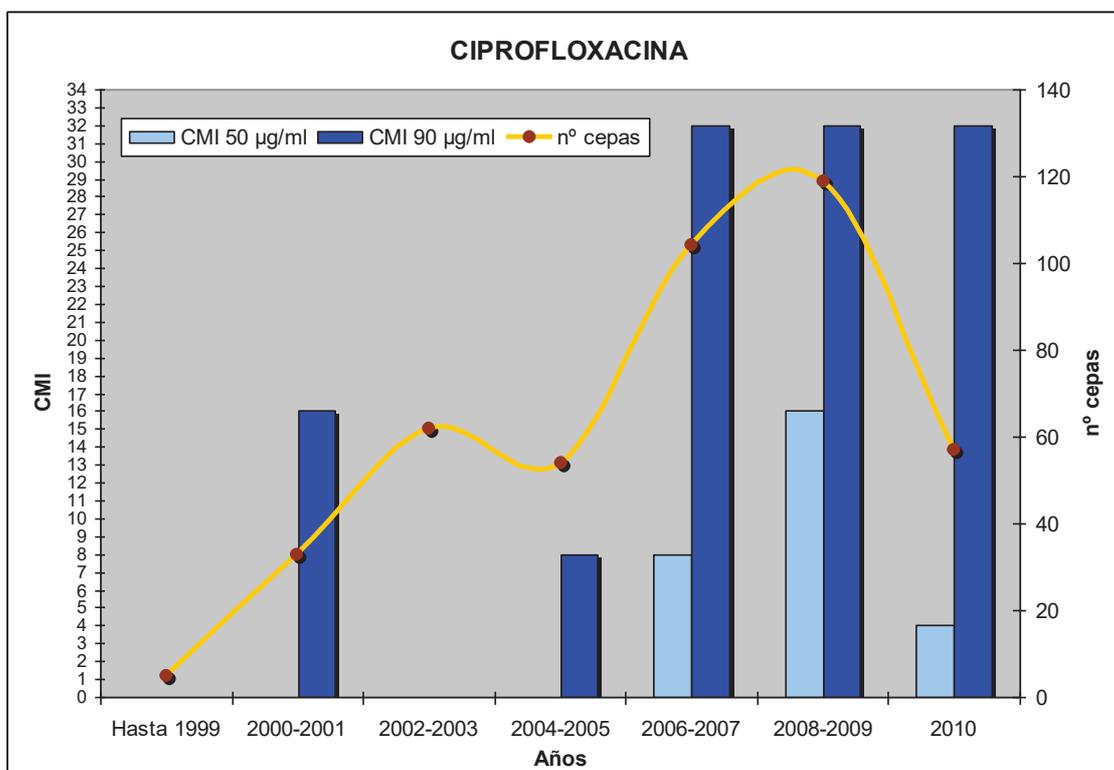
En la representación gráfica podemos ver como se produce la aparición de cepas resistentes el periodo 2000-2001, con un pequeño brote, que supuso una resistencia del 21% en dicho periodo. A partir de 2002 se observa un aumento progresivo de la resistencia, situándose en 2010 en el 65%.



Se estudió la variación de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo.

CIPROFLOXACINA			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
Hasta 1999	0,007	0,007	5
2000-2001	0,015	16	33
2002-2003	0,007	0,007	62
2004-2005	0,007	8	54
2006-2007	8	32	104
2008-2009	16	32	119
2010	4	32	57

En el siguiente gráfico podemos apreciar como la CMI₅₀ se mantiene a valores mínimos hasta 2006, con un fuerte incremento en 2008-2009 y una disminución en 2010. En cuanto a la CMI₉₀, se observa un pico inicial en 2000-2001, con un descenso en 2002-2003, y un nuevo ascenso a partir de 2004, estabilizándose desde 2006 en valores elevados de 32 µg/ml.

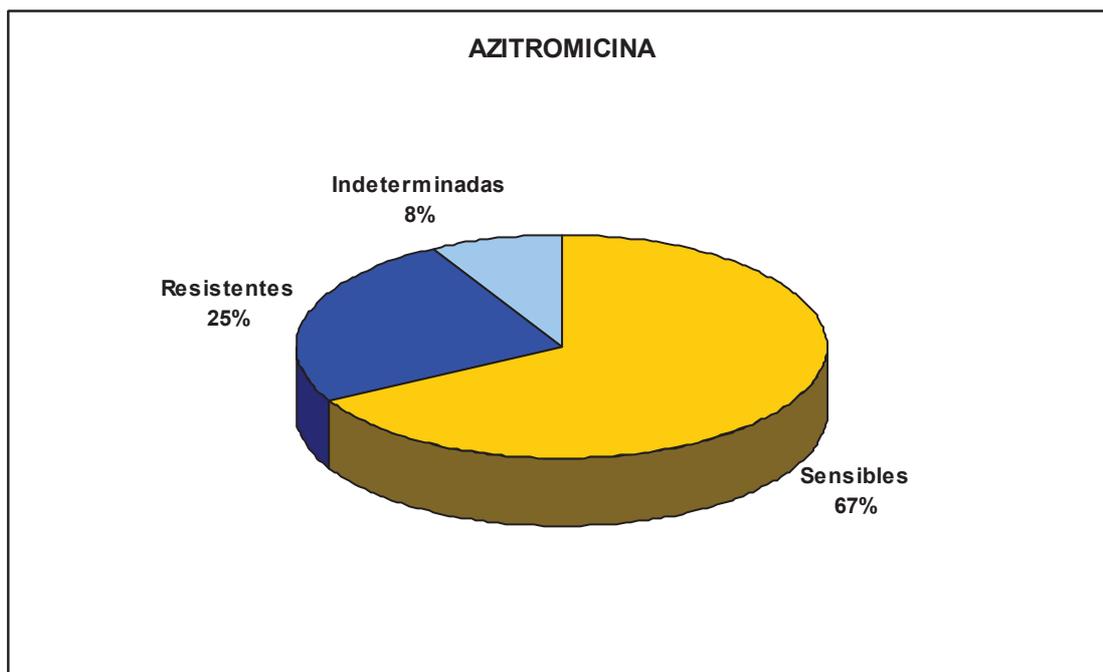


Macrólidos

En el Centro de Referencia de Majadahonda no se estudian sistemáticamente las sensibilidades Azitromicina o Eritromicina, por lo que los resultados a que haremos referencia son los del CRAN, y se realizaron mediante E-test.

Azitromicina

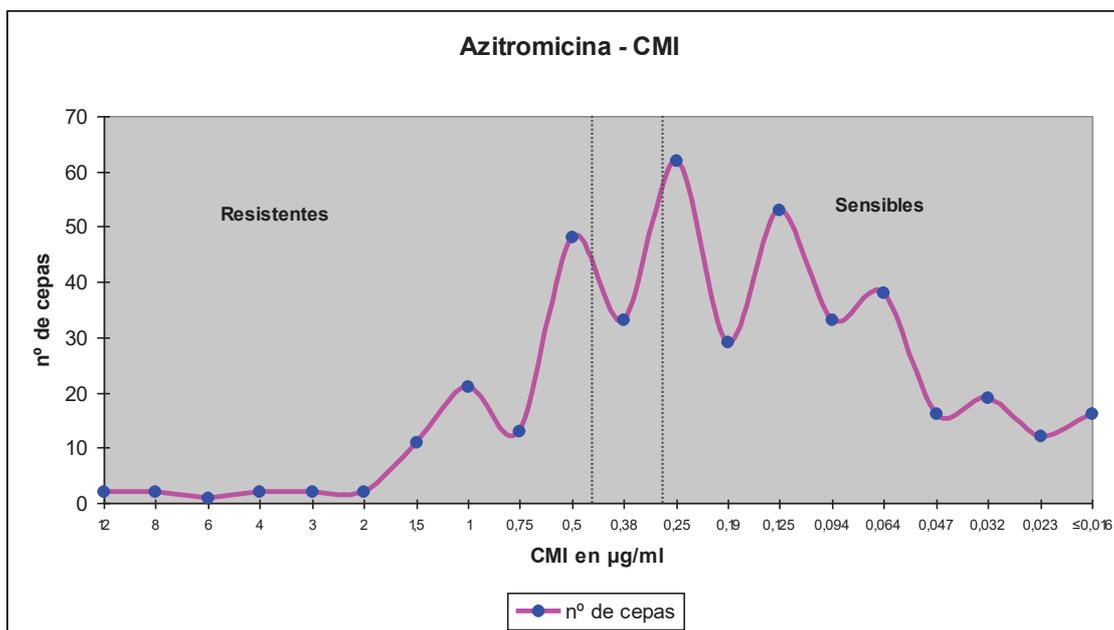
La sensibilidad a Azitromicina se comenzó a estudiar en el año 2001. Se estudió la sensibilidad a Azitromicina en 415 aislamientos. De las cepas estudiadas, 278 (67%), fueron sensibles (CMI ≤ 0,25 µg/ml), 104 (25%), fueron resistentes (CMI > 0,5 µg/ml). No pudieron incluirse 33 cepas (8%) en ninguno de los grupos ya que el valor de su CMI de 0,38 µg/ml, queda indeterminado entre ambas categorías “Sensible” ≤0,25 µg/ml” y Resistente” >5 µg/ml, definidas por el EUCAST.



La siguiente tabla recoge los valores de CMI obtenidos, el número de cepas encontrado para cada valor, y su agrupación en categorías de interpretación.

CMI en µg/ml	Totales n=415	Interpretación
12	2	Resistentes
8	2	
6	1	
4	2	
3	2	
2	2	
1,5	11	
1	21	
0,75	13	
0,5	48	
0,38	33	Indeterminado
0,25	62	Sensibles
0,19	29	
0,125	53	
0,094	33	
0,064	38	
0,047	16	
0,032	19	
0,023	12	
≤0,016	16	

En el gráfico siguiente se observa la distribución de las cepas en cada valor de CMI.



El rango de CMI de las 415 cepas se encontraba entre $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ y 12 $\mu\text{g/ml}$. La CMI₅₀ fue de 0,19 $\mu\text{g/ml}$ y la CMI₉₀ de 1 $\mu\text{g/ml}$.

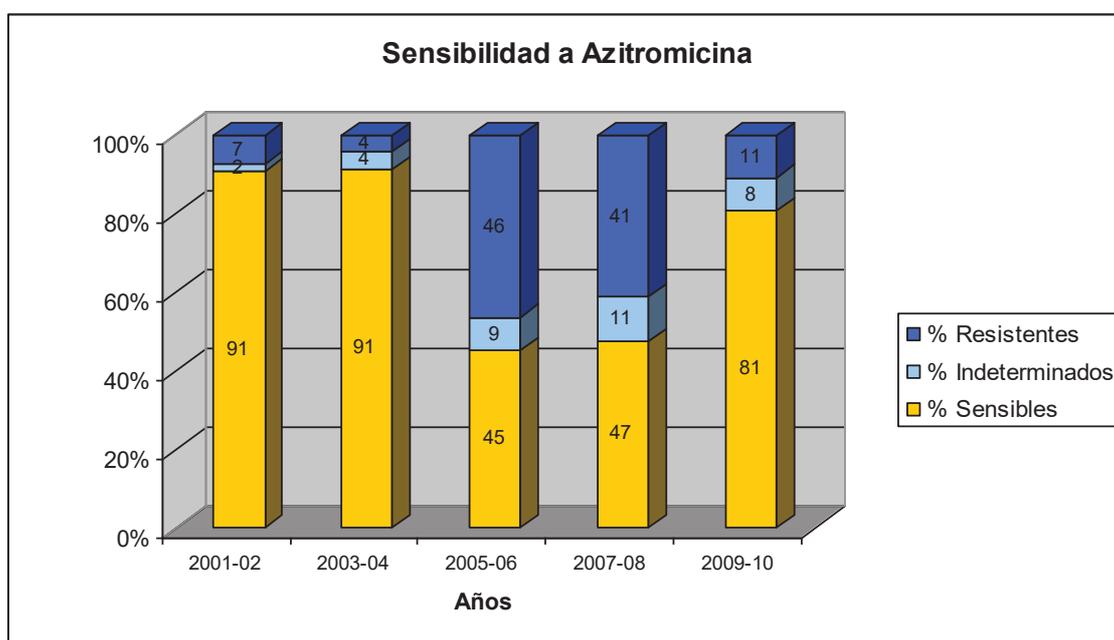
El número de cepas y su distribución en las categorías S, I o R de la CMI, se agruparon por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

AÑO	Nº AISLADOS	AZITROMICINA			
		S	Indeter.	R	TOTAL estudiados
2001	20	15	1	4	20
2002	37	34	0	0	34
2003	29	26	0	2	28
2004	21	16	2	0	18
2005	37	21	3	11	35
2006	49	16	4	27	47
2007	58	20	8	29	57
2008	57	34	5	18	57
2009	62	54	5	3	62
2010	57	42	5	10	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de dos años, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellos permitiera una mejor valoración de las variaciones de sensibilidad a lo largo del tiempo.

AZITROMICINA			
Años	% Sensibles	% Indeterminados	% Resistentes
2001-2002	90,7	1,9	7,4
2003-2004	91,3	4,3	4,3
2005-2006	45,1	8,5	46,3
2007-2008	47,4	11,4	41,2
2009-2010	80,7	8,4	10,9

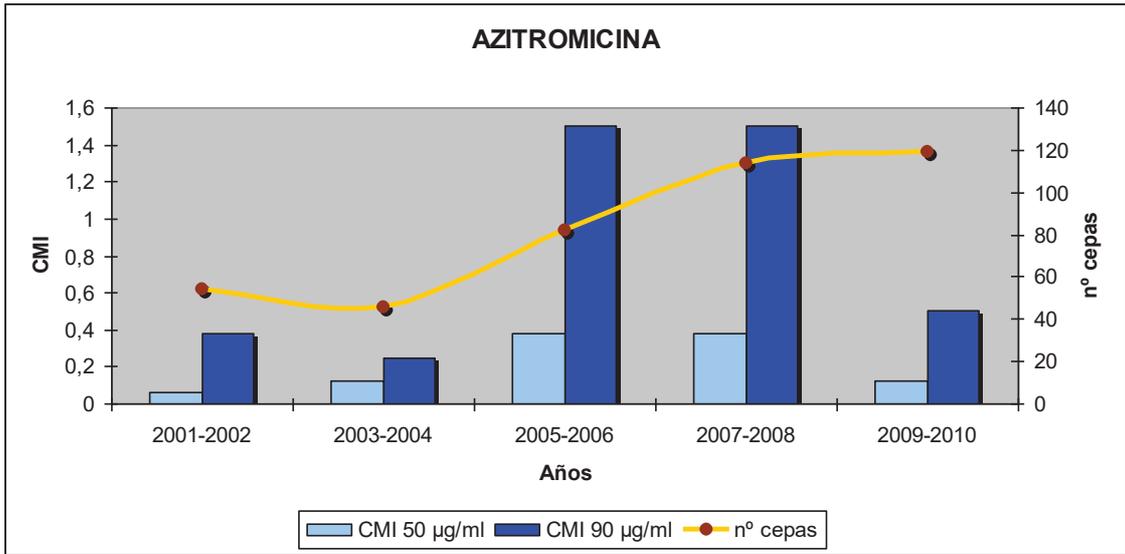
En la siguiente gráfica se observa como la sensibilidad a Azitromicina que era superior al 90% al inicio del estudio se mantuvo hasta 2004. De 2005 a 2008 presentó un fuerte descenso y una posterior recuperación en el periodo 2009-2010 en el que alcanzó una sensibilidad del 80,7%.



Se estudió la variación de los valores de la CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo.

AZITROMICINA			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
2001-2002	0,064	0,38	54
2003-2004	0,125	0,25	46
2005-2006	0,38	1,5	82
2007-2008	0,38	1,5	114
2009-2010	0,125	0,5	119

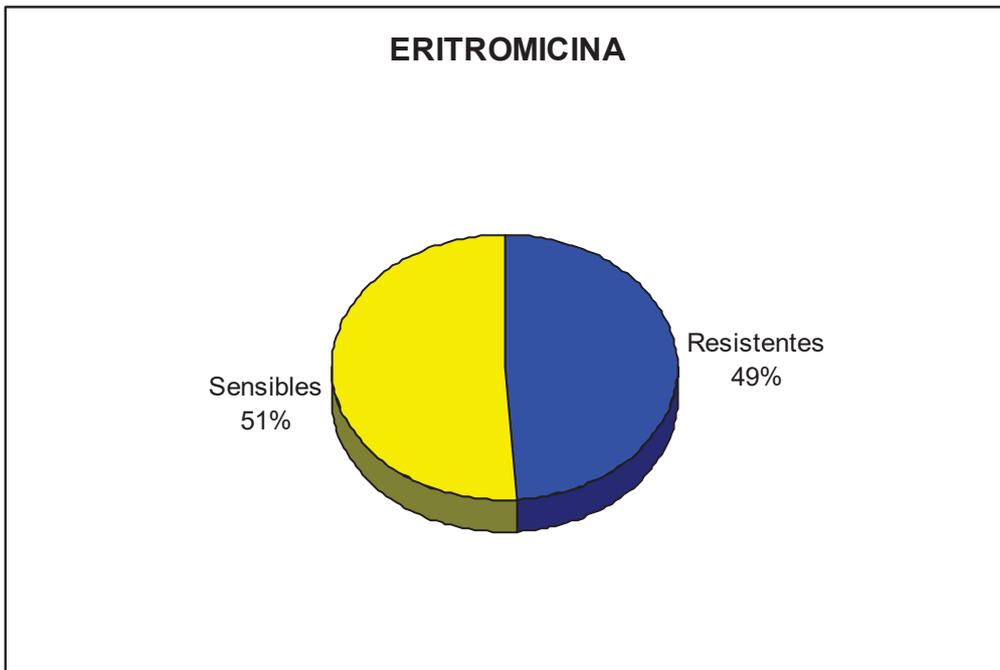
Al igual que ocurría con las categorías de interpretación de la CMI, los valores de las CMI₅₀ y CMI₉₀ tienen un fuerte incremento entre 2005 y 2008, con un marcado descenso en el periodo 2009-2010.



Eritromicina

La sensibilidad a Eritromicina se comenzó a estudiar en el año 2001. Se estudió la sensibilidad a Eritromicina en 404 aislamientos. Aunque no existe criterio de sensibilidad para la Eritromicina ni del CLSI, ni del EUCAST, éste último propone utilizar para detectar resistencia con fines epidemiológicos el punto de corte de $\leq 0,5$ µg/ml como criterio epidemiológico de sensibilidad y $> 0,5$ µg/ml para criterio de resistencia.

De las 404 cepas estudiadas, 207 (51%), fueron sensibles (CMI $\leq 0,5$ µg/ml) y 197 (49%), fueron resistentes (CMI $> 0,5$ µg/ml).

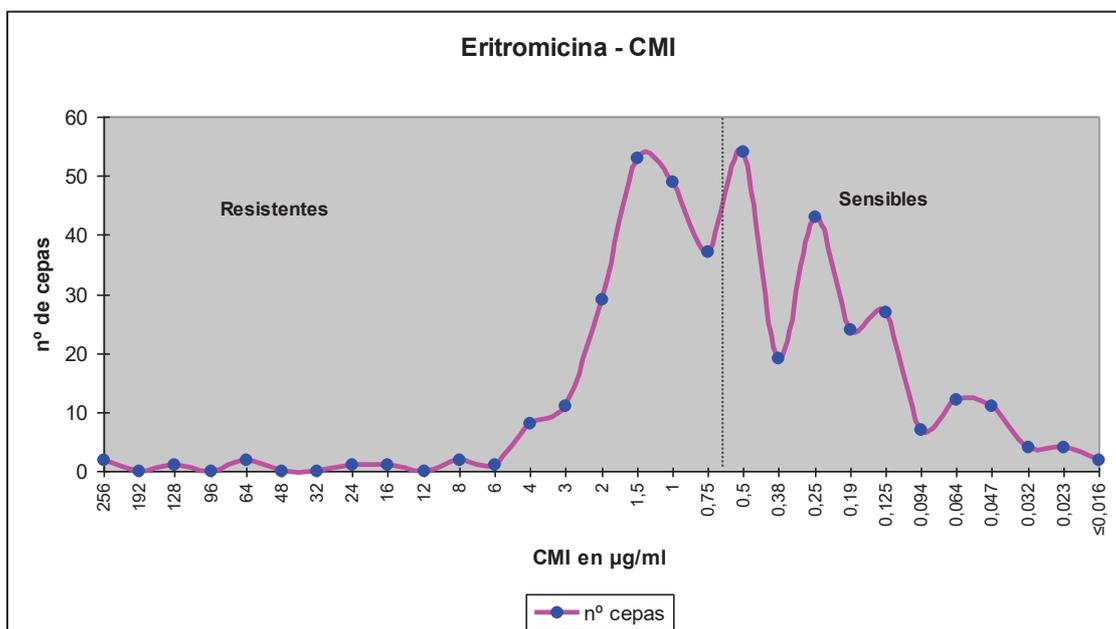


La siguiente tabla recoge los valores de CMI obtenidos, el número de cepas encontrado para cada valor, y su agrupación en categorías de interpretación.

CMI en µg/ml	Totales n=404	Interpretación
256	2	Resistentes*
192	0	
128	1	
96	0	
64	2	
48	0	
32	0	
24	1	
16	1	
12	0	
8	2	
6	1	
4	8	
3	11	
2	29	
1,5	53	
1	49	
0,75	37	
0,5	54	Sensibles*
0,38	19	
0,25	43	
0,19	24	
0,125	27	
0,094	7	
0,064	12	
0,047	11	
0,032	4	
0,023	4	
≤0,016	2	

* La definición de Sensible o Resistente está basada en fines epidemiológicos, no terapéuticos.

En el gráfico siguiente se observa la distribución de las cepas en cada valor de CMI.



El rango de CMI de las 404 cepas se encontraba entre $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ y $\geq 256 \mu\text{g/ml}$. La CMI_{50} fue de $0,5 \mu\text{g/ml}$ y la CMI_{90} de $2 \mu\text{g/ml}$.

El número de cepas y su distribución en las categorías S o R de la CMI, se agruparon por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la siguiente tabla

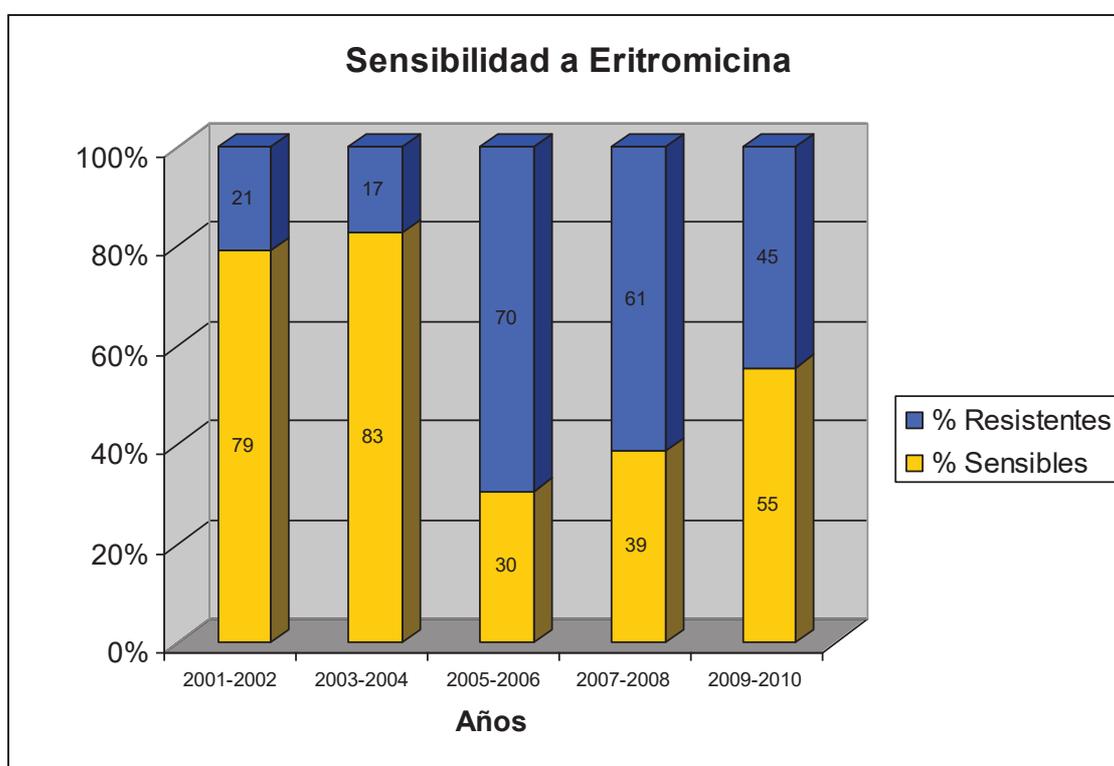
AÑO	Nº AISLADOS	ERITROMICINA		
		S	R	TOTAL estudiados
2001	20	4	6	10
2002	37	30	3	33
2003	29	23	5	28
2004	21	15	3	18
2005	37	15	20	35
2006	49	10	37	47
2007	58	17	40	57
2008	57	27	30	57
2009	62	47	15	62
2010	57	19	38	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de dos años, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellos permitiera una mejor valoración de las variaciones de sensibilidad a lo largo del tiempo.

ERITROMICINA		
Años	% Sensibles	% Resistentes
2001-2002	79,1	20,9
2003-2004	82,6	17,4
2005-2006	30,5	69,5
2007-2008	38,6	61,4
2009-2010	55,5	44,5

En la siguiente gráfica se observa como la sensibilidad a Eritromicina que era inicialmente del 79% se mantuvo con un porcentaje similar hasta 2004.

De 2005 a 2008 presentó un fuerte descenso y una ligera recuperación en el periodo 2009-2010 en el que alcanzó una sensibilidad del 55,5%.

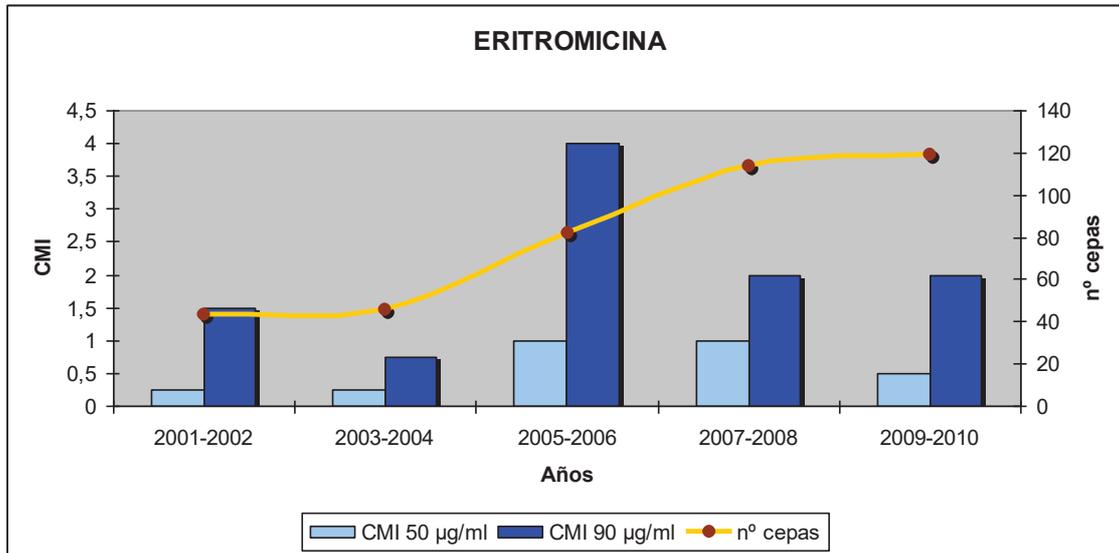


Este patrón es bastante parecido al que se observa en la Azitromicina, aunque la recuperación de la sensibilidad en los últimos años no ha sido tan llamativa.

Se estudió la variación de los valores de la CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo

ERITROMICINA			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
2001-2002	0,25	1,5	43
2003-2004	0,25	0,75	46
2005-2006	1	4	82
2007-2008	1	2	114
2009-2010	0,5	2	119

Al igual que ocurría con las categorías de interpretación de la CMI, los valores de las CMI₅₀ se elevan del 2005-2008 con un ligero descenso en 2010. La CMI₉₀ tienen un incremento más marcado en 2005-2006, con un descenso posterior, que se mantiene hasta 2010.

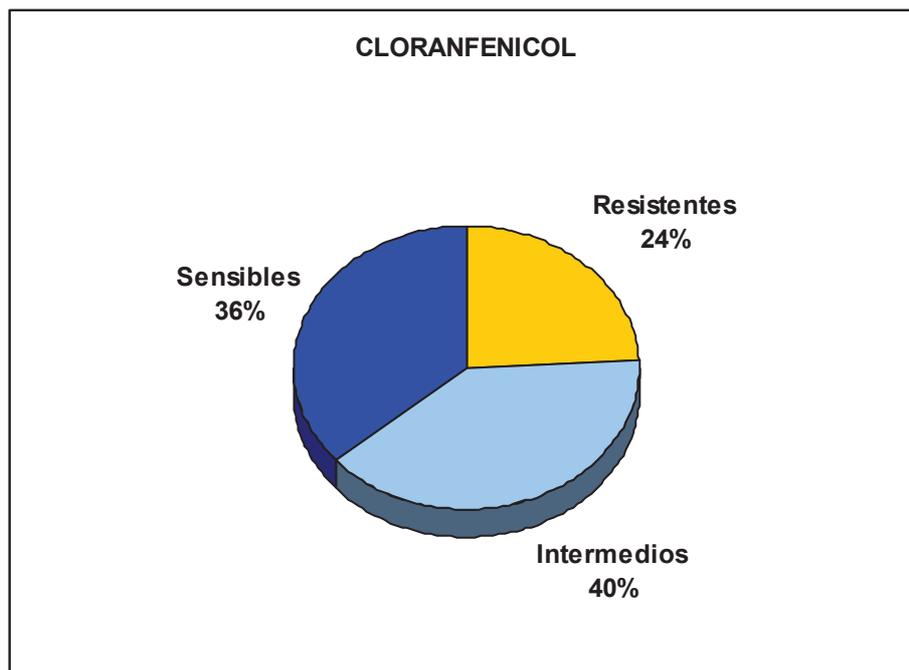


Cloranfenicol

La sensibilidad a Cloranfenicol se comenzó a estudiar en el año 2001.

Al igual que para la Eritromicina, no existe punto de corte, por lo que utilizaremos el empleado en otros estudios epidemiológicos, teniendo en cuenta que este criterio no se utiliza con fines terapéuticos.

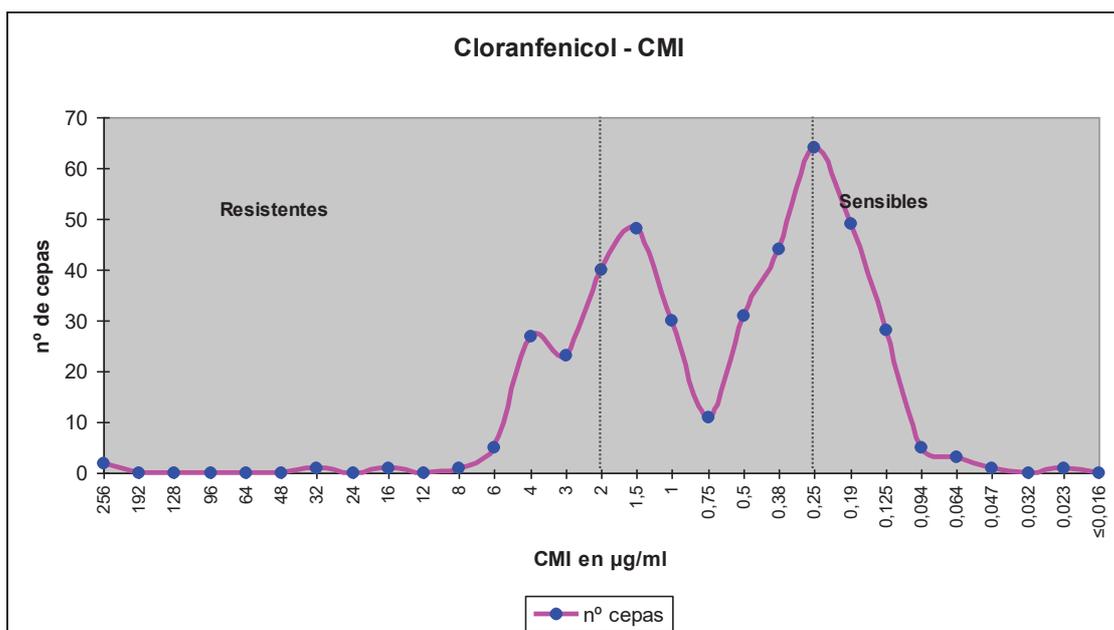
La sensibilidad a Cloranfenicol se estudio en 415 cepas, de ellas, 100 (24%), fueron resistentes (CMI > 2 µg/ml), 151 (36%), fueron sensibles (CMI ≤ 0,25 µg/ml) y 164 cepas (40%) presentaron sensibilidad intermedia (CMI > 0,25 µg/ml y < 2 µg/ml).



La siguiente tabla recoge los valores de CMI obtenidos, el número de cepas encontrado para cada valor, y su agrupación en categorías de interpretación.

CMI en µg/ml	Totales n=415	Interpretación
256	2	Resistentes
192	0	
128	0	
96	0	
64	0	
48	0	
32	1	
24	0	
16	1	
12	0	
8	1	
6	5	
4	27	
3	23	
2	40	
1,5	48	Intermedios
1	30	
0,75	11	
0,5	31	
0,38	44	
0,25	64	Sensibles
0,19	49	
0,125	28	
0,094	5	
0,064	3	
0,047	1	
0,032	0	
0,023	1	
≤0,016	0	

En el gráfico siguiente se observa la distribución de las cepas en cada valor de CMI.



El rango de CMI de las 415 cepas se encontraba entre 0,023 µg/ml y >256 µg/ml. La CMI₅₀ fue de 0,5 µg/ml y la CMI₉₀ de 3 µg/ml.

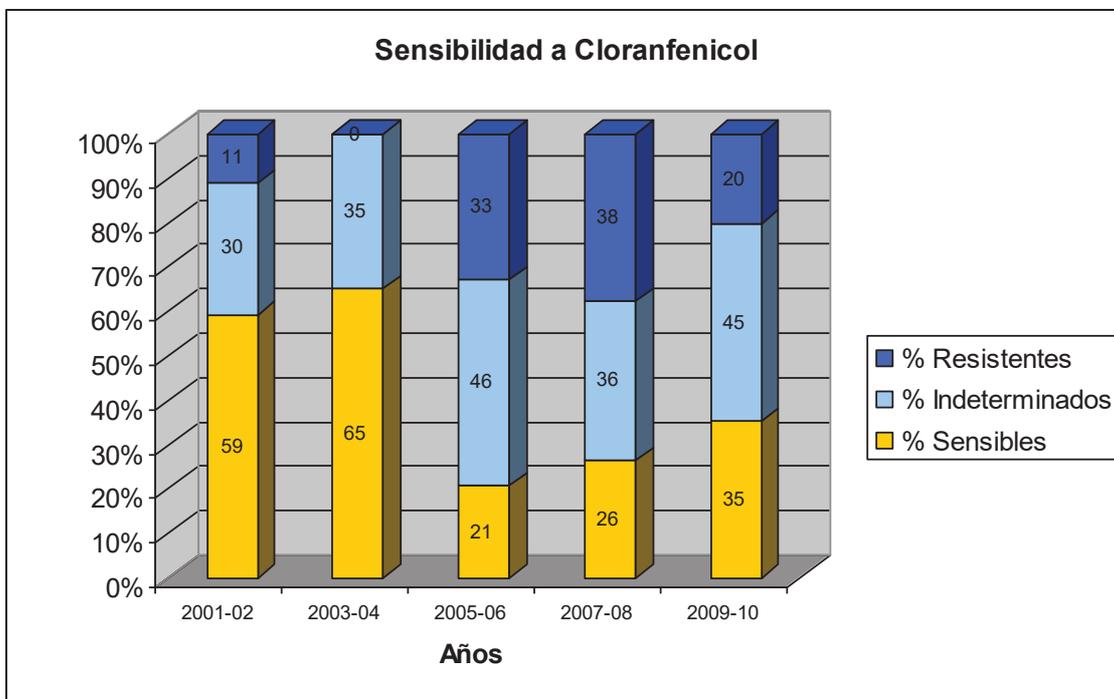
El número de cepas y su distribución en las categorías S, I o R de la CMI, se agruparon por año de aislamiento de la cepa. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

AÑO	Nº AISLADOS	CLORANFENICOL			
		S	I	R	TOTAL estudiados
2001	20	5	11	4	20
2002	37	27	5	2	34
2003	29	18	10	0	28
2004	21	12	6	0	18
2005	37	10	19	6	35
2006	49	7	19	21	47
2007	58	13	21	23	57
2008	57	17	20	20	57
2009	62	23	30	9	62
2010	57	19	23	15	57

Se hicieron agrupaciones en periodos de dos años, para que el número de cepas aisladas en cada uno de ellos permitiera una mejor valoración de las variaciones de sensibilidad a lo largo del tiempo.

CLORANFENICOL			
Años	% Sensibles	% Indeterminados	% Resistentes
2001-2002	59,3	29,6	11,1
2003-2004	65,2	34,8	0,0
2005-2006	20,7	46,3	32,9
2007-2008	26,3	36,0	37,7
2009-2010	35,3	44,5	20,2

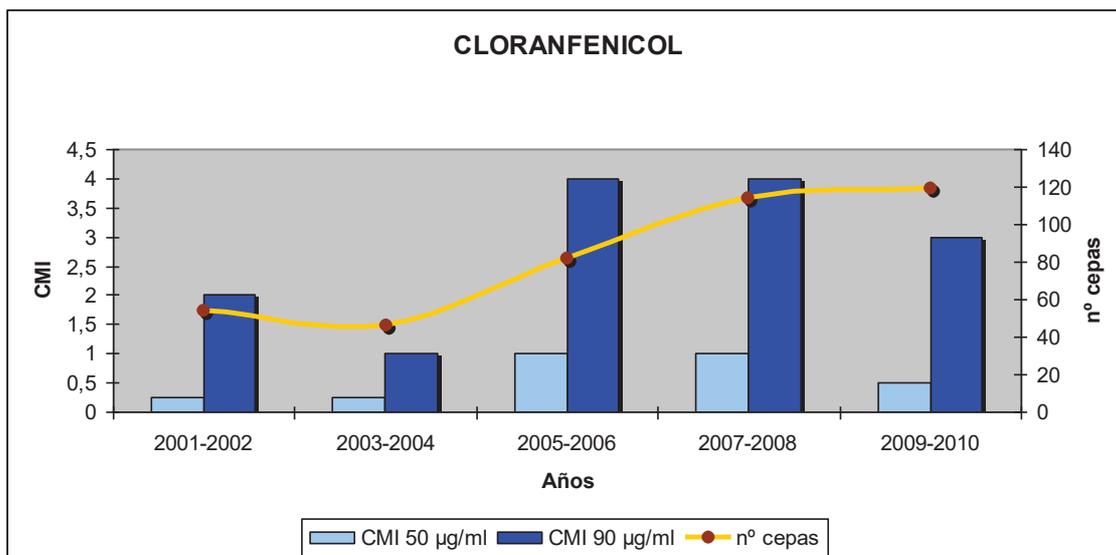
En la siguiente gráfica se observa como la resistencia a Cloranfenicol que era del 11% al inicio del estudio, disminuyó en el periodo 2003-2004, aumentó de 2005 a 2008 y posteriormente disminuyó ligeramente.



Se estudió la variación de los valores de la CMI₅₀ y CMI₉₀ en estos mismos periodos de tiempo.

CLORANFENICOL			
Año	CMI ₅₀ µg/ml	CMI ₉₀ µg/ml	TOTAL CEPAS
2001-2002	0,25	2	54
2003-2004	0,25	1	46
2005-2006	1	4	82
2007-2008	1	4	114
2009-2010	0,5	3	119

Al igual que ocurría con las categorías de interpretación de la CMI, los valores de las CMI₅₀ y CMI₉₀ siguen el mismo patrón con un ligero descenso en el periodo 2003-2004, seguido de un ascenso de 2005 a 2008 y ligero descenso en el periodo 2009-2010.



Concordancia en los estudios de sensibilidad

Se compararon los valores de CMI obtenidos por E-Test y dilución en agar y sus correspondientes categorías de interpretación de la susceptibilidad.

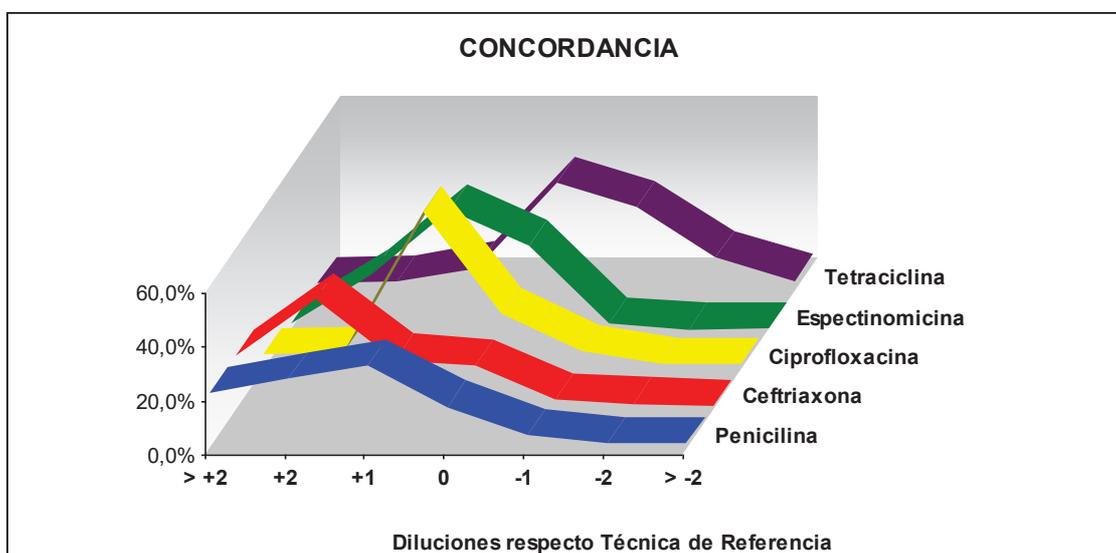
Concordancia de valores

Los resultados comparados de los valores en µg/ml de la CMI se detallan a continuación.

Antibiótico	TOTAL estudios	Valor del la CMI								Acuerdo	
		Diluciones respecto resultado de referencia							EA	%EA	
		> +2	+2	+1	0	-1	-2	> -2			
Penicilina	236	48	61	72	36	11	4	4	119	50,4	
Ceftriaxona	234	46	95	42	37	8	4	2	87	37,2	
Ciprofloxacina	236	13	14	137	48	16	4	4	201	85,2	
Espectinomicina	236	5	48	104	73	5	0	1	182	77,1	
Tetraciclina	231	6	7	19	92	71	28	8	182	78,8	

Esta tabla es similar a la anterior, pero se han calculado los porcentajes de cepas para cada diferencia de dilución respecto del valor de referencia.

Antibiótico	TOTAL estudios	Valor del la CMI								
		Diluciones respecto resultado de referencia							Acuerdo	
		> +2 %	+2 %	+1 %	0 %	-1 %	-2 %	> -2 %	EA	%EA
Penicilina	236	20,3%	25,8%	30,5%	15,3%	4,7%	1,7%	1,7%	119	50,4
Ceftriaxona	234	19,7%	40,6%	17,9%	15,8%	3,4%	1,7%	0,9%	87	37,2
Ciprofloxacina	236	5,5%	5,9%	58,1%	20,3%	6,8%	1,7%	1,7%	201	85,2
Espectinomicina	236	2,1%	20,3%	44,1%	30,9%	2,1%	0,0%	0,4%	182	77,1
Tetraciclina	231	2,6%	3,0%	8,2%	39,8%	30,7%	12,1%	3,5%	182	78,8



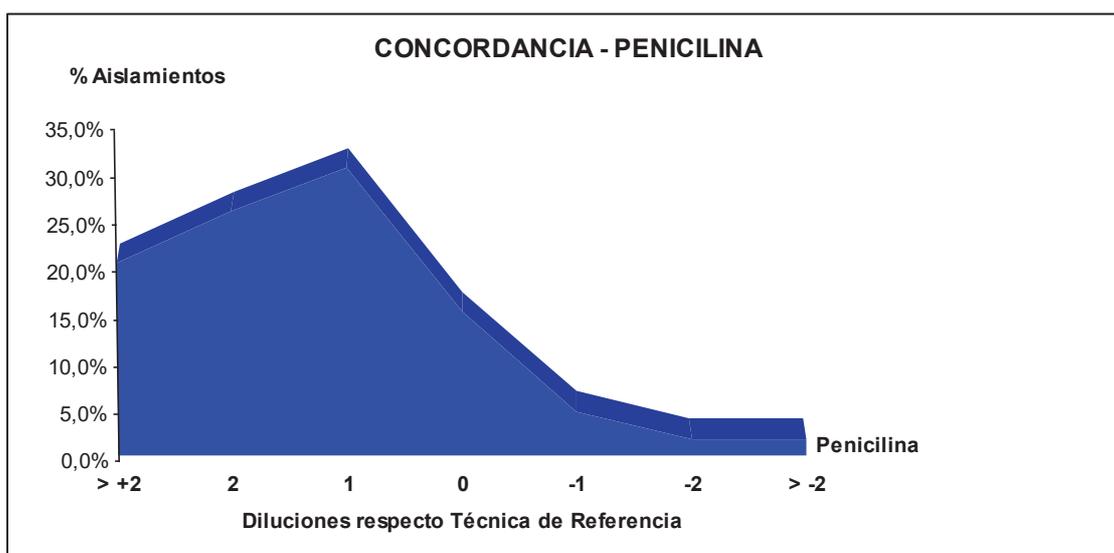
Penicilina

Para la Penicilina el acuerdo esencial fue del 50,4%. Se observa que la mayor parte de los resultados obtenidos están entre +1 y +2 diluciones.

Se calculó la variación del AE aplicando correcciones al valor del E-test de +1, +2, -1 y -2 diluciones, con los siguientes resultados:

Correcciones del valor de CMI por E-test						
	+2d	+1d	0d	-1d	-2d	
AE corregido	<u>76,7%</u>	71,6%	50,4%	21,6%	8,1%	Penicilina

Si se desplazara +1 dilución el resultado, se obtendría un AE de 71,6% y si se desplazara +2 diluciones 76,6%, que es la mayor correlación encontrada. Es decir, con la técnica de E-test se obtienen valores de CMI para Penicilina más bajos, con un error aproximado de +2 diluciones.



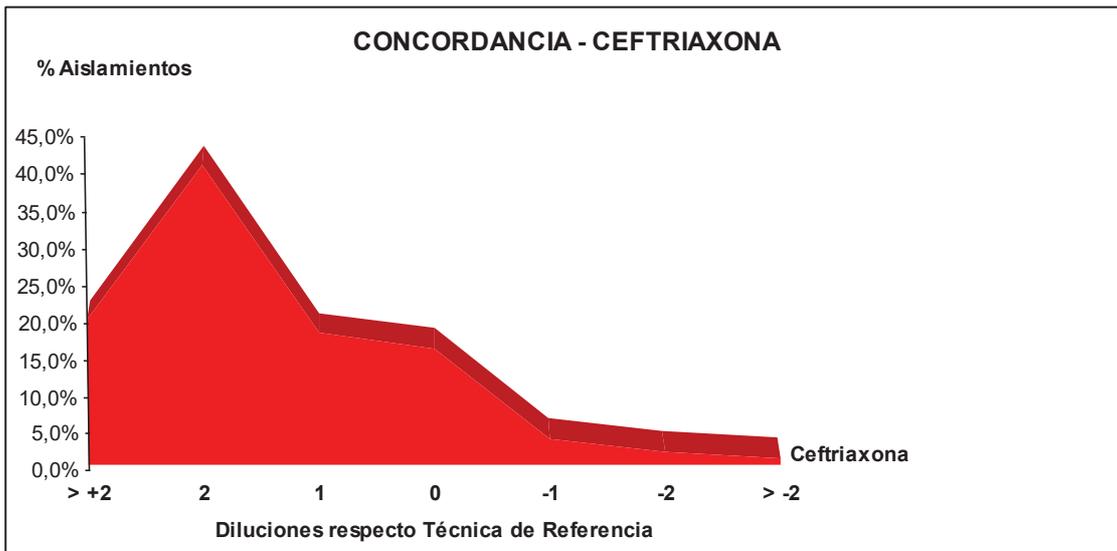
Ceftriaxona

Para la Ceftriaxona el acuerdo esencial fue del 37,2%. Se observa que la mayor parte de los resultados obtenidos están entre +1 y +2 diluciones.

Se calculó la variación del AE aplicando correcciones al valor del E-test de +1, +2, -1 y -2 diluciones, con los siguientes resultados:

Correcciones del valor de CMI por E-test						
	+2d	+1d	0d	-1d	-2d	
AE corregido	<u>78,2%</u>	74,4%	37,2%	20,9%	6,0%	Ceftriaxona

Si se desplazara +1 dilución el resultado, se obtendría un AE de 74,4% y si se desplazara +2 diluciones 78,2%, que es la mayor correlación encontrada. Es decir, con la técnica de E-test se obtienen valores de CMI para Ceftriaxona más bajos, con un error aproximado de +2 diluciones.



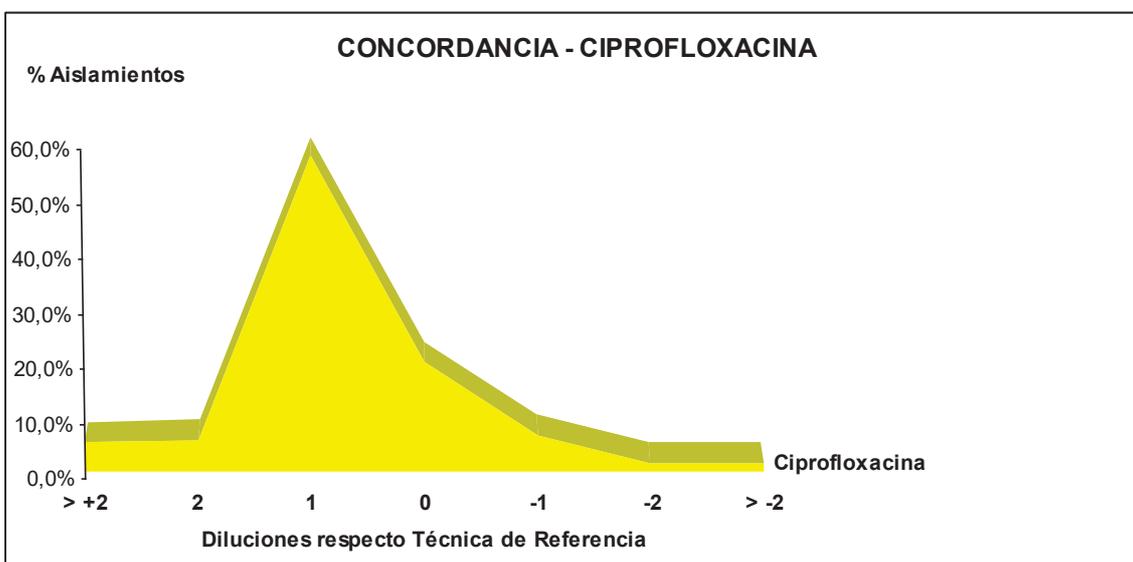
Ciprofloxacina

Para la Ciprofloxacina el acuerdo esencial fue del 85,2%. Se observa que la mayor parte de los resultados obtenidos están entre 0 y +1 diluciones.

Se calculó la variación del AE aplicando correcciones al valor del E-test de +1, +2, -1 y -2 diluciones, con los siguientes resultados:

Correcciones del valor de CMI por E-test						
	+2d	+1d	0d	-1d	-2d	
AE corregido	69,5%	84,3%	<u>85,2%</u>	28,8%	10,2%	Ciprofloxacina

Ninguna de las correcciones mejora los resultados de AE obtenidos, lo que junto con el elevado valor que presenta, indica que existe una alta correlación entre los resultados de CMI de Ciprofloxacina obtenidos por E-test y la técnica de referencia.



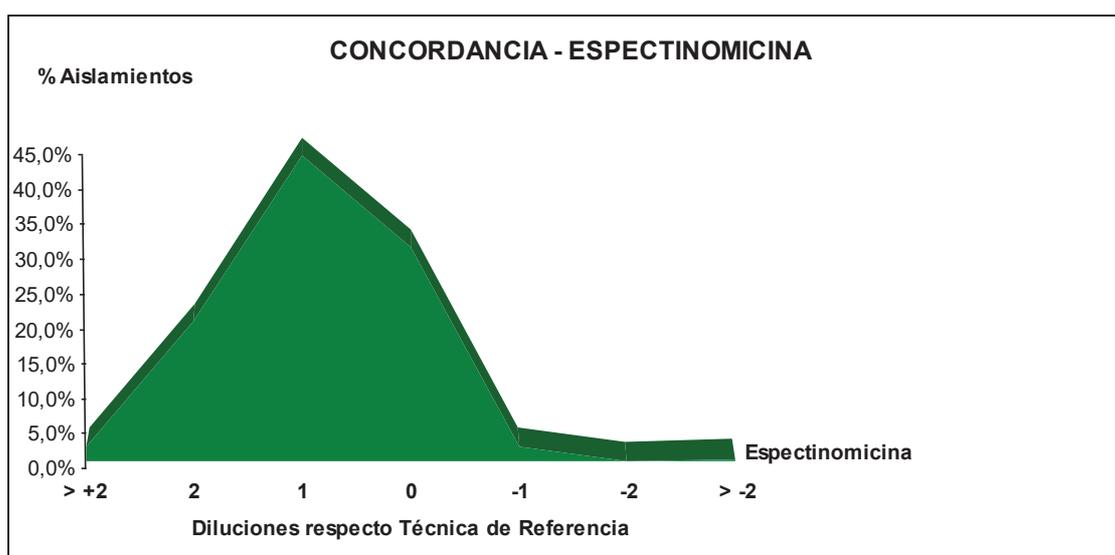
Espectinomicina

Para la Espectinomicina el acuerdo esencial fue del 77,1%. Se observa que la mayor parte de los resultados obtenidos están entre 0 y +1 diluciones.

Se calculó la variación del AE aplicando correcciones al valor del E-test de +1, +2, -1 y -2 diluciones, con los siguientes resultados:

Correcciones del valor de CMI por E-test						
	+2d	+1d	0d	-1d	-2d	
AE corregido	66,5%	95,3%	77,1%	33,1%	2,5%	Espectinomicina

Si se desplazara +1 dilución el resultado, se obtendría un AE de 95,3%, que es la mayor correlación encontrada. Es decir, con la técnica de E-test se obtienen valores de CMI para Espectinomicina ligeramente más bajos, con un error aproximado de +1 diluciones.



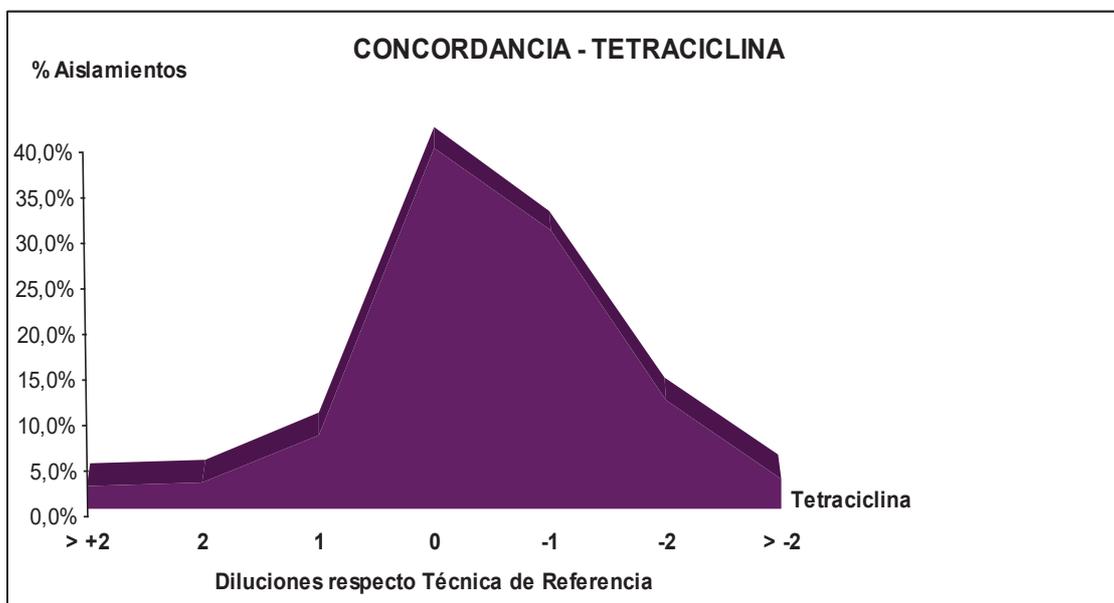
Tetraciclina

Para la Tetraciclina el acuerdo esencial fue del 78,8%. Se observa que la mayor parte de los resultados obtenidos están entre 0 y -1 diluciones.

Se calculó la variación del AE aplicando correcciones al valor del E-test de +1, +2, -1 y -2 diluciones, con los siguientes resultados:

Correcciones del valor de CMI por E-test						
	+2d	+1d	0d	-1d	-2d	
AE corregido	13,9%	51,1%	78,8%	82,7%	46,3%	Tetraciclina

Si se desplazara -1 dilución el resultado, se obtendría un AE de 82,7%, que es la mayor correlación encontrada. Es decir, con la técnica de E-test se obtienen valores de CMI para Tetraciclina más altos, con un error aproximado de -1 diluciones.



Evaluación de la concordancia de valores de CMI

La concordancia mayor la presentó la Ciprofloxacina con un 85,2% seguido de Tetraciclina 78,8%, Espectinomicina 77,1%, Penicilina 50,4% y Ceftriaxona 37,2%.

El estándar de concordancia propuesto por ISO 20776-2:2007 es $\geq 90\%$. Ninguno de los resultados no corregidos alcanzó dicho estándar.

Si aplicamos las correcciones expuestas para cada antibiótico conseguiríamos una concordancia para Penicilina del 76,7%, para la Ceftriaxona del 78,2%, la Ciprofloxacina 85,2%, la Espectinomicina 95,3% y la Tetraciclina del 82,7%.

Con estas correcciones solamente alcanzaría el estándar la Espectinomicina, pero el resto estarían bastante próximos y sería un resultado bastante aceptable, dado que el estándar está definido para sistemas automatizados, y el E-test es una técnica de realización y lectura manual.

Concordancia de Categorías

Los resultados de la comparación de las categorías de susceptibilidad se detallan en la siguiente tabla:

Antibiótico	TOTAL	Categoría (S,I,R)										
		Interpretación de Referencia			Acuerdo		Discrepancias "Error rates"					
		S	I	R	CA	%CA	MiE	%MiE	ME	%ME	VME	%VME
Penicilina	236	22	158	56	142	60,2	90	38,1	0	0,0	4	1,7
Ceftriaxona	234	236	0	0	234	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ciprofloxacina	236	154	5	77	226	95,8	5	2,1	2	0,8	3	1,3
Espectinomicina	236	236	0	0	236	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tetraciclina	231	65	107	59	139	60,2	83	35,9	4	1,7	5	2,2

Existió concordancia absoluta respecto a la categoría de interpretación en el caso de Ceftriaxona y Espectinomicina, ambas con CA del 100%.

Para la Penicilina el CA fue del 60,2%. El error menor fue del 38,1%, el error mayor del 0% y el muy mayor del 1,7%.

Para la Ciprofloxacina el CA fue del 95,8%. El error menor fue del 2,1%, el error mayor del 0,8% y el muy mayor del 1,3%.

Para la Tetraciclina el CA fue del 60,2%. El error menor fue del 35,9%, el error mayor del 1,7% y el muy mayor del 2,2%.

Evaluación de la concordancia de categorías

La mayor concordancia de categorías la presentaron Ceftriaxona y Espectinomicina con el 100%, seguidas de Ciprofloxacina 95,8%, y Penicilina y Tetraciclina, ambas con el 60,2%.

El estándar de concordancia propuesto por ISO 20776-2:2007 es CA \geq 90%. También propone para el Error Mayor (falsa resistencia): \leq 3%, y para el Error Muy Mayor (falsa sensibilidad): \leq 3%.

Ceftriaxona, Espectinomicina y Ciprofloxacina alcanzaron el estándar de concordancia categórica.

Penicilina y Tetraciclina no alcanzaron el estándar.

Todos los antibióticos alcanzaron el estándar para los "errores mayores" y "errores muy mayores".

Resistencia a antibióticos y factores de riesgo

Se investigó la posible relación existente entre la producción de β -lactamasas o resistencia a distintos antibióticos y variables o antecedentes epidemiológicos como sexo, orientación sexual, ejercicio de la prostitución, uso de la prostitución, tratamientos antibióticos previos, ITS previas, tipo de contactos sexuales, número de parejas sexuales, uso de medidas profilácticas.

Se excluyeron del estudio los antibióticos que presentaron una sensibilidad del 100%, como Espectinomina y Ceftriaxona.

Resistencia a Antibióticos y Sexo

La producción de β -lactamasa, y la resistencia a Penicilina, Tetraciclina, Ciprofloxacina, Azitromicina, Eritromicina y Cloranfenicol encontradas en el estudio, se detallan en función del sexo en la siguiente tabla:

	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Mujer	39/301	13,0	43/308	14,0	5/308	1,6	44/308	14,3
Varón	47/424	11,1	114/438	26,0	66/438	15,1	146/438	33,3
S.E.	NS p = 0,4		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Mujer	25/72	34,7	9/66	13,6	23/63	36,5	13/66	19,7
Varón	164/362	45,3	95/349	27,2	174/341	51,0	87/349	24,9
S.E.	NS p = 0,09		p = 0,01		p = 0,03		NS p = 0,3	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo (p > 0,05).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos, en el porcentaje de cepas productoras de β -lactamasa, ni en de la resistencia a Ciprofloxacina y Cloranfenicol. En cambio, los porcentajes de resistencia a Penicilina total, resistencia cromosómica a Penicilina, resistencia a Tetraciclina, Azitromicina y Eritromicina, fueron significativamente superiores en los varones.

Resistencias a Antibióticos y Orientación Sexual

Se estudió la resistencia a los antibióticos en función de la orientación sexual. Únicamente se incluyeron varones, ya que la totalidad de las mujeres se declararon heterosexuales, salvo un caso de bisexualidad.

Los datos correspondientes a varones, distribuidos en heterosexuales y en HSH, se describen en la siguiente tabla:

Varones	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Hetero.	22/182	12,1	44/187	23,5	22/187	11,8	57/187	30,5
HSH	10/98	10,2	25/102	24,5	15/102	14,7	25/102	24,5
S.E.	NS p = 0,8		NS p = 0,8		NS p = 0,4		NS p = 0,2	

Varones	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Hetero.	64/131	48,9	35/130	26,9	55/128	43,0	30/130	23,1
HSH	31/92	33,7	21/89	23,6	48/88	54,5	16/89	18,0
S.E.	p = 0,02		NS p = 0,5		NS p = 0,09		NS p = 0,3	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$).

No se encontraron diferencias significativas en las resistencias antibióticas entre ambos grupos de orientación sexual, excepto para la resistencia a Ciprofloxacina, con mayor porcentaje en el grupo de varones heterosexuales.

Resistencias a Antibióticos y Prostitución

Los datos correspondientes a los porcentajes de resistencia a antibióticos y producción de β -lactamasa, en relación con el ejercicio de la prostitución, se describen a continuación. Se han incluido únicamente mujeres, ya que en varones hubo exclusivamente un caso en el que se declaró el ejercicio de la prostitución.

Prostituta	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	26/232	11,2	26/238	10,9	1/238	0,4	17/238	7,1
No	3/28	10,7	6/29	20,7	3/29	10,3	8/29	27,6
S.E.	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	

Prostituta	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	4/22	18,2	1/22	4,5	6/19	31,6	1/22	4,5
No	8/17	47,1	3/17	17,6	7/17	41,2	5/17	29,4
S.E.	p = 0,05		n.v.		NS p = 0,5		n.v.	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable.

No fueron valorables las diferencias entre ambos grupos para Penicilina, Tetraciclina, Azitromicina, Cloranfenicol y producción de β -lactamasas, por ser insuficiente el número de casos.

No se encontraron diferencias para la Eritromicina, y la resistencia a Ciprofloxacina fue significativamente mayor en el grupo de “no prostitutas”.

Respecto a los usuarios de la prostitución, se obtuvieron los siguientes resultados:

Uso Prostitución	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	7/81	8,6	11/86	12,8	3/86	3,5	16/86	18,6
No	25/165	15,2	51/169	30,2	26/169	15,4	60/169	35,5
S.E.	NS p = 0,1		p = 0,002		p = 0,004		p = 0,005	

Uso Prostitución	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	12/32	37,5	8/31	25,8	13/30	43,3	9/31	29,0
No	67/147	45,6	35/145	24,1	70/144	48,6	30/145	20,7
S.E.	NS p = 0,4		NS p = 0,8		NS p = 0,5		NS p = 0,3	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable.

No se observaron diferencias entre usuarios y no usuarios de la prostitución para la producción de β -lactamasas y las resistencias a Ciprofloxacina, Azitromicina, Eritromicina y Cloranfenicol.

En los usuarios de la prostitución se observaron porcentajes de resistencia significativamente menores en Penicilina (resistencia total, y resistencia cromosómica) y Tetraciclina.

Resistencias a Antibióticos y Tipo de Contacto sexual

Se estudió la proporción de resistencias a los antibióticos y de cepas productoras de β -lactamasa según los tipos de contactos sexuales, agrupados en los que declaraban tener una única pareja sexual fija (PF), los que tenían, además de su pareja, otros contactos sexuales (PO), y los que tenían contactos esporádicos, sin pareja habitual (CE).

Los resultados obtenidos se pueden observar en la siguiente tabla:

	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
PF	9/82	11,0	22/82	26,8	13/82	15,9	27/82	32,9
PO	28/255	11,0	35/262	13,4	8/262	3,1	26/262	9,9
CE	20/172	11,6	36/179	20,1	16/179	8,9	41/179	22,9
S.E.	NS		PF: p = 0,01 PO: p = 0,008 CE: NS p = 0,3		PF: p = 0,007 PO: p = 0,003 CE: NS p = 0,2		PF: p \leq 0,001 PO: p \leq 0,001 CE: p = 0,03	

	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
PF	31/66	47,0	17/65	26,2	30/64	46,9	16/65	24,6
PO	24/54	44,4	11/53	20,8	20/52	38,5	7/53	13,2
CE	42/113	37,2	26/113	23,0	53/110	48,2	23/112	20,5
S.E.	NS		NS		NS		NS	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo (p > 0,05); n.v., no valorable; PF, Pareja Fija; PO, Pareja y otros; CE, Contactos esporádicos.

No se observaron diferencias intergrupales para la producción de β -lactamasas y para las resistencias a Ciprofloxacina, Azitromicina, Eritromicina y Cloranfenicol.

La resistencia a global a Penicilina y la Resistencia cromosómica, fueron mayores significativamente en el caso de "Pareja Fija" y menores en el caso de "Pareja y Otros". La diferencia entre el grupo que tenía contactos esporádicos y el total, no fue significativa.

La resistencia a Tetraciclina fue significativamente superior en el caso de "Pareja Fija" y "Contactos esporádicos" y menor en el caso de "Pareja y Otros" (en este grupo se incluye gran parte de la prostitución).

Resistencias a Antibióticos y número de parejas sexuales

La producción de β -lactamasa y resistencia a antibióticos encontradas, distribuidas en función del número de parejas sexuales de casa caso se detalla a continuación.

	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
1-2	16/129	12,4	30/133	22,6	13/133	9,8	36/133	27,1
3-5	12/118	10,2	28/122	23,0	16/122	13,1	29/122	23,8
>5	28/239	11,7	31/245	12,7	5/245	2,0	21/245	8,6
S.E.	NS		1-2: NS p = 0,09 3-5: NS p = 0,08 >5: p = 0,003		1-2: NS p = 0,1 3-5: p = 0,001 >5: p < 0,001		1-2: p = 0,004 3-5: p = 0,02 >5: p < 0,001	

	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
1-2	42/89	47,2	20/88	22,7	40/88	45,5	18/88	20,5
3-5	43/89	48,3	28/89	31,5	44/89	49,4	20/89	22,5
>5	8/36	22,2	4/36	11,1	12/34	35,3	3/36	8,3
S.E.	1-2: NS p = 0,3 3-5: NS p = 0,2 >5: p = 0,004		1-2: NS p = 0,6 3-5: p = 0,04 >5: p = 0,04		NS		NS	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable; 1-2, 1-2 parejas/mes; 3-5, 3-5 parejas /mes; >5, Más de 5 parejas/mes.

No se observaron diferencias significativas en la producción de β -lactamasas, ni en la resistencia a Eritromicina y Cloranfenicol.

La resistencia global a y la resistencia cromosómica a Penicilina fueron significativamente menores en el grupo con más de 5 parejas sexuales al mes. La resistencia cromosómica fue significativamente más alta en el grupo con 3-5 parejas sexuales al mes.

En la resistencia a Tetraciclinas se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, siendo el porcentaje de resistencia más elevado en el grupo de 1-2 parejas/mes, seguido del de 3-5 parejas. El grupo con más de 5 parejas/mes presentó la menor proporción de cepas resistentes.

En el caso de la Azitromicina se encontró que también el grupo con más de 5 parejas/mes presentaba menor porcentaje de resistencia, y el de 3-5 mayor.

Resistencia a Antibióticos y Uso de medidas Profilácticas

Los datos correspondientes a los porcentajes de resistencia a antibióticos y producción de β -lactamasa, en relación con el uso de medidas profilácticas (preservativo) se describen a continuación.

MP	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	13/65	20,0	12/65	18,5	1/65	1,5	9/65	13,8
No	39/417	9,4	74/430	17,2	34/430	7,9	80/430	18,6
S.E.	p 0,001		NS p = 0,8		NS p = 0,06		NS p = 0,3	

MP	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	6/35	17,1	5/35	14,3	13/34	38,2	4/35	11,4
No	80/182	44,0	45/179	25,1	85/178	47,8	41/179	22,9
S.E.	p = 0,002		NS p =0,1		NS p = 0,3		NS p = 0,1	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, nº de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable; MP, Medidas Profilácticas.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos excepto en el caso de la resistencia a Ciprofloxacina que fue significativamente superior en el grupo que no usaba medios profilácticos, y en el porcentaje de cepas productoras de β -lactamasa que fue significativamente superior en el que sí los usaba.

Resistencias a Antibióticos e ITS previa

Se estudió la posible relación existente entre la resistencia antibiótica y los antecedentes de haber padecido otra ITS previamente, así como con los microorganismos causantes de las mismas.

Los datos encontrados fueron los siguientes:

ITS previa	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	29/251	11,6	41/257	16,0	12/257	4,7	34/257	13,2
No	25/549	10,0	45/258	17,4	21/258	8,1	56/258	21,7
S.E.	NS p = 0,5		NS p = 0,6		NS p = 0,1		NS p = 0,06	

ITS previa	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	30/76	39,5	16/76	21,1	35/76	46,1	16/76	21,1
No	54/147	36,7	33/143	23,1	61/140	43,6	28/143	19,6
S.E.	NS p = 0,6		NS p = 0,7		NS p = 0,7		NS p = 0,7	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, nº de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable.

No se encontraron diferencias significativas entre el hecho de haber padecido una ITS con anterioridad, estudiando conjuntamente todas las etiologías y el porcentaje de resistencias o de producción de β -lactamasas.

Cuando estudiamos separadamente las infecciones previas en función de su etiología obtuvimos los siguientes resultados:

	βL+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	βL+/Tot	%βL+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
NG	11/96	11,5	14/97	14,4	4/97	4,1	14/97	14,4
	NS p = 0,8		NS p = 0,9		n.v.		p = 0,05	
CT	2/64	3,1	2/63	3,2	0/63	0,0	2/63	3,2
	p = 0,01		p = 0,005		n.v.		NS p = 0,06	
TV	12/62	19,4	12/63	19,0	0/63	0,0	2/63	3,2
	p = 0,05		NS p = 0,2		n.v.		NS p = 0,06	
MH	9/56	16,1	9/58	15,5	0/58	0,0	1/58	1,7
	NS p = 0,3		NS p = 0,8		n.v.		p = 0,03	
UU	6/51	11,8	6/47	12,8	1/47	2,1	2/47	4,3
	NS p = 0,9		NS p = 0,7		n.v.		n.v.	
CA	2/29	6,9	2/31	6,5	0/31	0,0	0/31	0,0
	NS p = 0,3		NS p = 0,1		n.v.		n.v.	
VPH	2/27	7,4	4/28	14,3	1/28	3,6	5/28	17,9
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
VIH	3/22	13,6	6/25	24,0	3/25	12,0	6/25	24,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
LUES	0/23	0,0	2/23	8,7	2/23	8,7	1/23	4,3
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
VHS	3/16	18,8	4/16	25,0	1/16	6,3	5/16	31,3
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Pt.P	5/15	33,3	7/15	46,7	2/15	13,3	6/15	40,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	

	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
NG	8/21	38,1	3/22	13,6	6/22	27,3	2/22	9,1
	NS p = 0,7		n.v.		p = 0,05		n.v.	
CT	1/3	33,3	0/3	0,0	1/3	0,0	0/3	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
TV	-	-	-	-	-	-	-	-
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
MH	-	-	-	-	-	-	-	-
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
UU	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
CA	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
VPH	3/11	27,3	3/11	27,3	5/11	45,5	0/11	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		NS p = 0,9	
VIH	5/9	55,6	1/9	11,1	6/9	66,7	3/9	33,3
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
LUES	4/12	33,3	0/11	0,0	7/11	63,3	2/11	18,2
	NS p = 0,5		n.v.		NS p = 0,1		n.v.	
VHS	4/10	40,0	2/10	20,0	3/10	30,0	1/10	10,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Pt.P	8/13	61,5	5/13	38,5	8/13	61,5	2/13	15,4
	NS p = 0,09		n.v.		NS p = 0,1		n.v.	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable; NG, *N. gonorrhoeae*; CT, *Chlamydia trachomatis*; TV, *Trichomonas vaginalis*, MH, *Mycoplasma hominis*; UU, *Ureaplasma urealyticum*; CA, *Candida albicans*; VPH, Condilomas e infecciones por el Virus del Papiloma Humano; VIH; Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana; VHS, Virus Herpes simple; Pt.P, Phthirus pubis (ladillas).

El antecedente de una **infección gonocócica** se asoció a mayor porcentaje de resistencia a Tetraciclinas y Eritromicina. No se observaron diferencias significativas en la producción de β -lactamasas, y resistencia global a Penicilina y Ciprofloxacina. Las diferencias encontradas en los porcentajes de resistencia cromosómica a Penicilina, Azitromicina y Cloranfenicol, no fueron valorables, por tener un número de cepas insuficiente.

La infección por **C. trachomatis** previa se asoció a menor porcentaje de producción de β -lactamasas y menor porcentaje de resistencia global a Penicilina. No hubo diferencias significativas en la resistencia a Tetraciclina y para el resto de los antibióticos, las diferencias no fueron valorables por el escaso número de casos.

En el caso de infección previa por **T. vaginalis**, se observó una proporción de cepas productoras de β -lactamasa significativamente superior que en el total. Para la Tetraciclina y la Penicilina (global), las diferencias no fueron significativas, y para la resistencia cromosómica a Penicilina, no fueron valorables por número de casos insuficiente.

En los aislamientos de pacientes con antecedente de infección por **Mycoplasma hominis** se encontró una resistencia a Tetraciclinas significativamente menor que en el resto. No hubo diferencias significativas para la producción de β -lactamasas o para la resistencia global a Penicilina. Las diferencias para el resto de antibióticos no fueron valorables.

Las infecciones previas por **Ureaplasma urealyticum**, **Candida albicans**, condilomas y otras infecciones por **VPH**, Infección por **VIH**, **Lúes**, Infección por **VHS** e Infestación por **Phthirus pubis**, fueron menos frecuentes que las anteriores, y las diferencias en los porcentajes de resistencia observados, no son valorables por ser el número escaso, o son diferencias no significativas.

Resistencias a Antibióticos y Tratamiento Antibiótico previo

Se estudió la posible relación existente entre la detección de resistencias o producción de β -lactamasas y haber recibido tratamiento antibiótico previamente.

Los datos encontrados fueron los siguientes:

Tratamiento previo	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	29/251	11,6	41/257	16,0	12/257	4,7	34/257	13,2
No	25/249	10,0	45/258	17,4	21/258	8,1	56/258	21,7
S.E.	NS p = 0,6		NS p = 0,08		n.v.		p = 0,006	

Tratamiento previo	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Si	30/76	39,5	16/76	21,1	35/76	46,1	16/76	21,1
No	54/147	36,7	33/143	23,1	61/140	43,6	28/143	19,6
S.E.	p < 0,001		NS p = 0,2		NS p = 0,4		NS p = 0,7	

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, nº de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; S.E., significación estadística; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable.

Estudiados globalmente todos los casos que habían recibido tratamiento previo, encontramos un porcentaje significativamente menor de resistencia a Tetraciclinas y mayor a Ciprofloxacina. Para el resto de los antibióticos no se encontraron diferencias significativas.

Posteriormente estudiamos el porcentaje de resistencias en pacientes con tratamiento antibiótico previo, desagregados en función del grupo de antimicrobiano recibido, con los siguientes resultados:

Tratamiento previo	β L+		Penicilina		Penicilina RC		Tetraciclina	
	β L+/Tot	% β L+	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Imidazoles	0/8	0,0	0/8	0,0	0/8	0,0	0/8	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Tetraciclinas	1/10	10,0	2/10	20,0	1/10	10,0	2/10	20,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Quinolonas	2/25	8,0	11/24	45,8	7/24	29,2	11/24	45,8
	n.v.		p = 0,01		n.v.		p 0,02	
Penicilinas	0/5	0,0	0/5	0,0	0/5	0,0	0/5	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Cefalosporinas	1/5	20,0	1/4	25,0	0/4	0,0	1/4	25,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Macrólidos	1/4	25,0	2/3	66,7	1/3	33,3	1/3	33,3
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Espectinomicina	0/2	0,0	0/2	0,0	0/2	0,0	2/2	100,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Total	5/59	8,5	16/56	28,6	9/56	16,1	17/56	30,4

Tratamiento previo	Ciprofloxacina		Azitromicina		Eritromicina		Cloranfenicol	
	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R	R/Tot	%R
Imidazoles	-	-	-	-	-	-	-	-
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Tetraciclinas	1/1	100,0	1/1	100,0	1/1	100,0	1/1	100,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Quinolonas	17/17	100,0	7/17	41,2	13/17	76,5	6/17	35,3
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Penicilinas	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0	0/1	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Cefalosporinas	2/3	66,7	0/3	0,0	0/3	0,0	0/3	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Macrólidos	1/2	50,0	1/2	50,0	2/2	100,0	0/2	0,0
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Espectinomycinina	-	-	-	-	-	-	-	-
	n.v.		n.v.		n.v.		n.v.	
Total	21/24	87,5	9/24	37,5	16/24	66,7	7/24	29,2

Nota: β L+, Producción, de β -lactamasas; Tot, Total; R, n° de cepas resistentes; RC, Resistencia cromosómica; NS, no significativo ($p > 0,05$); n.v., no valorable.

Los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con Quinolonas, tuvieron significativamente mayor porcentaje de resistencia a Penicilinas y a Tetraciclinas. Para el resto de antibióticos los resultados no fueron valorables. Las diferencias en las resistencias en pacientes que habían recibido antibióticos de otros grupos, no fueron valorables por ser muy pequeño el número de casos.

Resistencias por Auxotipo y serovariedad

Se estudiaron la producción de β -lactamasas y las resistencias a Penicilina y Tetraciclina en función del auxotipo. No se encontró significación estadística ($p \leq 0,5$) para la diferencia en los porcentajes de resistencia o producción de β -lactamasa hallados en los distintos auxotipos.

AUXOTIPO	β -lactamasa +		Penicilina			Tetraciclina	
	%R	n=	%R	%RC	n=	%R	n=
PROTOTROFICO	11	201	11	0	208	7	208
P-	9	45	9	0	45	4	45
A-	20	15	13	0	15	7	15
H-	0	1	0	0	1	0	1
M-	0	1	0	0	1	0	1
L-	100	1	100	0	1	0	1
P-A-	0	12	0	0	15	0	15
P-H-	0	6	0	0	6	0	6
P-M-	0	0	0	0	2	0	2
P-A-H-U-	50	2	50	0	2	0	2
NO AUXOTIPABLE	29	7	25	0	8	13	8
GLOBAL	12	725	21	10	746	25	746

No se estudiaron las diferencias por auxotipo para los Macrólidos y Cloranfenicol y Ciprofloxacina, ya que estas sensibilidades no empezaron a estudiarse hasta el año 2001, y el auxotipo dejó de realizarse en el año 2000.

En el caso de la Ceftriaxona y la Espectinomina, no se incluyeron ya que el 100% de los casos fueron sensibles.

Se estudió la producción de β -lactamasa y resistencia a antibióticos de las distintas serovariedades.

Algunas serovariedades presentaron diferencias significativas respecto del global, tanto en la producción de β -lactamasas, como en la resistencia a los distintos antibióticos. En la siguiente tabla se detallan los porcentajes de producción de β -lactamasa y de resistencia a los antibióticos desagregados por serovariedad. En color rojo se han representado los valores correspondientes a las cepas con mayor resistencia o porcentaje de producción de β -lactamasa que el resto, y cuya diferencia es estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$), y en color azul, las que presentan menor porcentaje de resistencia o producción de β -lactamasas. Los valores en los que las diferencias con el global no fueron estadísticamente significativas se representan en negro.

serovariedad	β-lact.+		Penicilina			Tetraciclina		Ciprofloxa.		Azitrom.		Cloranf.		Eritromicina	
	%βL	n=	%R	%RC	n=	%R	n=	%R	n=	%R	n=	%R	n=	%R	n=
IB-ropt	3	91	3	0	92	10	92	14	14	9	11	0	11	18	11
IB-ropyst	7	58	43	36	61	49	61	81	58	39	57	54	57	68	56
IB-opyst	0	38	35	35	40	40	40	75	36	52	31	58	31	71	31
IB-pyutv	3	33	6	3	34	9	34	43	21	30	20	10	20	35	20
IB-opt	19	31	22	3	32	16	32	43	7	17	6	17	6	50	6
IB-rpyust	0	31	0	0	31	3	31	0	22	24	21	5	21	29	21
IB-	10	29	10	0	30	3	30	20	5	0	5	20	5	20	5
IB-rpyut	0	25	4	4	26	12	26	8	24	18	22	5	22	29	21
IA-rst	48	25	48	0	25	32	25	37	19	12	17	0	17	7	15
IB-pyust	0	25	4	4	25	16	25	13	24	13	24	0	24	54	24
IA-rost	88	24	88	0	24	83	24	79	24	4	24	0	24	17	24
IB-ropyust	0	20	17	17	24	25	24	28	18	28	18	17	18	65	17
IB-pyut	0	21	19	19	21	67	21	76	21	24	21	29	21	86	21
IB-oys	75	20	80	5	20	35	20								
IB-ropyt	5	19	25	20	20	50	20	42	12	17	12	25	12	40	10
IB-ropyut	0	16	0	0	16	31	16	0	11	9	11	9	11	22	9
IB-opyutv	0	14	7	7	14	14	14	50	6	33	6	0	6	33	6
IB-opyt	8	12	8	0	12	58	12	11	9	14	7	14	7	14	7
IB-opyust	0	11	58	58	12	50	12	55	11	64	11	64	11	82	11
IA-v	11	9	10	0	10	10	10	0	1	0	1	0	1	0	1
IB-rpt	0	9	0	0	9	0	9								
IB-rop	14	7	14	0	7	0	7								
IB-ropystv	0	7	43	43	7	71	7	100	7	43	7	86	7	86	7
IB-rpyst	0	6	0	0	7	14	7	20	5	50	4	50	4	75	4
IB-pyustv	0	6	0	0	6	0	6	0	6	0	6	17	6	33	6
IB-ropst	17	6	17	0	6	17	6	100	4	25	4	0	4	0	4
IB-ropyutv	17	6	17	0	6	0	6	0	5	0	5	0	5	20	5
IB-v	0	6	0	0	6	0	6								
IB-yutv	17	6	0	0	6	17	6	33	3	0	3	0	3	33	3
IB-optv	20	5	20	0	5	20	5								
IB-opyut	0	5	60	60	5	60	5	60	5	50	4	75	4	75	4
IB-ropyustv	20	5	60	40	5	60	5	40	5	80	5	20	5	80	5
IB-rst	0	4	0	0	5	0	5								
IB-opst	25	4	25	0	4	0	4	100	2	0	2	0	2	50	2
IB-opystv	0	4	25	25	4	100	4	100	4	25	4	100	4	50	4
Total IA	55	67	52	0	69	45	69	50	52	6	50	0	50	11	47
Total IB	7	623	18	11	643	24	643	43	368	29	350	27	350	52	342
GLOBAL	12	725	21	10	746	25	746	44	434	25	415	24	415	49	404

Nota: %BL, Porcentaje de producción de β-lactamasas; n=, número de casos estudiados; Ciprofloxa., Ciprofloxacina; Azitrom., Azitromicina; Cloranf., Cloranfenicol; %R, Porcentaje de resistencia; %RC, Porcentaje de Resistencia cromosómica.

Se observa que los aislamientos del serotipo A tienen mayor resistencia a la Penicilina ($p < 0,001$), fundamentalmente plasmídica, y a Tetraciclinas ($p < 0,001$), y menor resistencia a Azitromicina ($p < 0,001$), Cloranfenicol ($p < 0,001$) y Eritromicina ($p < 0,001$).

Los aislamientos del serotipo B tienen menor porcentaje de producción de β -lactamasa ($p < 0,001$), tienen una menor resistencia global a Penicilina ($p < 0,001$), aunque la resistencia cromosómica es significativamente superior ($p < 0,001$), y también son menos resistentes a Tetraciclina ($p < 0,001$). Las cepas de este serotipo presentan también mayor resistencia a Azitromicina ($p < 0,001$), Cloranfenicol ($p < 0,001$) y Eritromicina ($p < 0,001$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de resistencia a Ciprofloxacina de ambos serotipos ($p = 0,3$).

Cuando estudiamos las distintas serovariedades observamos serotipos significativamente más resistentes como **IB-ropyst** o **IB-opyst**, con una resistencia significativamente mayor para todos los antibióticos. Esta última serovariedad IB-opyst, fue en la que se detectó la primera resistencia a Quinolonas en España en el año 2000, aunque en nuestro estudio nos consta su presencia desde 1988. Otras serovariedades más resistentes que el resto fueron **IA-rst** ($> R$ a Penicilina), **IA-rost** ($> R$ a Penicilina, Tetraciclina y Ciprofloxacina), **IB-pyut** ($> R$ a Tetraciclina, Ciprofloxacina y Eritromicina), **IB-ropyt** ($> R$ a Tetraciclina) e **IB-opyust** ($> R$ a Eritromicina).

Se encontraron también serovariedades con porcentajes de resistencia significativamente menores que la totalidad. Estas cepas fueron **IB-ropt** ($< R$ a Penicilina, Tetraciclina, Ciprofloxacina y Eritromicina), **IB-pyutv** ($< R$ a Penicilina y Tetraciclina), **IB-rpyust** ($< R$ a Penicilina, Tetraciclina, Ciprofloxacina, Cloranfenicol y Eritromicina), **IB-no aglutinable** ($< R$ a Tetraciclina), **IB-rpyut** ($< R$ a Penicilina, Ciprofloxacina, Cloranfenicol y Eritromicina), **IA-rst** ($< R$ a Eritromicina), **IB-pyust** ($< R$ a Penicilina, Ciprofloxacina y Cloranfenicol), **IA-rost** ($< R$ a Azitromicina, Cloranfenicol y Eritromicina) e **IB-ropyut** ($< R$ a Ciprofloxacina).

Muchas de las serovariedades no tuvieron el número de aislamientos necesario para establecer diferencias con significación estadística.

Características del clon ST-1407

En el año 2010 se aislaron 4 cepas de la variedad NG-MAST ST-1407 (908, 110). Se ha descrito la circulación de este clon en Europa en los últimos años, y a él pertenecen las cepas XRD aisladas en Francia y España. En las siguientes tablas se describen características epidemiológicas, microbiológicas y de sensibilidad antibiótica, relativas a estos cuatro aislamientos.

Datos epidemiológicos	Aislado 1	Aislado 2	Aislado 3	Aislado 4
Fecha aislamiento	10-jun-2010	1-oct-2010	27-oct-2010	3-nov-2010
Área Sanitaria	II Cangas del Narcea	IV Oviedo	V Gijón	I Jario
Edad	20	30	32	28
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón
Localización	Uretra	Uretra	Cérvix	Uretra
Motivo de Consulta	Síntomas	Control	-	Síntomas + Contacto sospechoso
Clínica	Uretritis, Meatitis	No	-	Uretritis supurada
Coinfecciones	No	No	VIH	No
Orientación sexual	-	Homosexual	-	-
Ejercicio de la Prostitución	-	No	-	-
Uso de la prostitución	-	No	-	-
País de Contagio	España	España	España	España

Características Microbiológicas	Aislado 1	Aislado 2	Aislado 3	Aislado 4
Tamaño	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm
Consistencia	lisa	lisa	lisa	lisa
Api NH	1001	1001	1001	1001
RapID NH	1100	1100	1100	1100
Serogrupo	WII/III	WII/III	WII/III	WII/III

Sensibilidad antibiótica - CMI en µg/ml				
	Aislado 1	Aislado 2	Aislado 3	Aislado 4
Penicilina	1 I	1 I	2 R	2 R
Ceftriaxona	0,015 S	0,015 S	0,03 S	0,03 S
Ciprofloxacina	32 R	32 R	16 R	16 R
Espectinomicina	16 S	16 S	16 S	16 S
Tetraciclina	2 R	2 R	2 R	2 R
Azitromicina	0,25 S	0,25 S	0,38 Indeterminado	0,25 R
Producción de β-lactamasa				
	Aislado 1	Aislado 2	Aislado 3	Aislado 4
β-lactamasa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa

Entre las cepas estudiadas no se encontró ninguna del genotipo ST-4220 al que pertenece la cepa multi-resistente H041, aislada mayoritariamente en Japón.

Control de calidad externo

Se realizaron 8 controles de calidad entre los años 2002 y 2012, con los siguientes resultados:

	2002	2003	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cepas de control enviadas	<i>N. cinerea</i>	<i>N. meningitidis</i> C 2b:P1,2,5	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>N. meningitidis</i> C	<i>N. gonorrhoeae</i> IA rost	<i>N. gonorrhoeae</i> WII/WIII	<i>N. meningitidis</i> B
muestras enviadas	10	11	10	10	9	9	9	9
Participación	9 (90%)	10 (91%)	8 (80%)	9 (90%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
muestras viables	6 (66%)	10 (100%)	8 100%	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
Identificación correcta	4 (44%)	10 (100%)	7 (87%)	7 (78%)	9 (100%)	9 (100%)	8 (89%)	9 (100%)
Identificación comercial	9 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
Pruebas adicionales	3	2	0	0	0	0	0	0
Estudio de Sensibilidad	8 (89%)	10 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	8 (89%)	8 (89%)	8 (89%)	9 (100%)
disco-placa	3	3	3	6	3	3	3	2
E-Test			1		1	4	2	1
Microdilución	3	2	1	2	2		1	4
Disco-placa+ E-Test	1			1	2	1	2	2
Disco-placa+ Microdilución		1	1					
E-test + Microdilución	1							
Dsico-placa + E-Test + Microdilución		4	2					

Se realizaron 77 envíos de controles y se recibieron 72 hojas de respuesta (participación del 93,5%).

En el primer año del control, 3 de las cepas enviadas no crecieron en los subcultivos realizados tras el transporte y tuvieron que ser reenviadas. El resto de los años hubo una recuperación del 100% de las cepas tras el transporte.

En 63 de las 72 respuestas se obtuvo una identificación correcta a nivel de especie (87,5%). Los fallos en la identificación se produjeron con *N. cinerea*, *Moraxella catarrhalis* y *N. gonorrhoeae*.

Todos los laboratorios utilizaron métodos comerciales para la identificación, y sólo en 5 casos refirieron la utilización de pruebas adicionales para la identificación.

En 68 casos (94%), se realizaron pruebas de sensibilidad. La metodología de los estudios de sensibilidad fue muy variada, dependiendo de los laboratorios y del microorganismo estudiado. En 18 casos (25%), se empleó más de una técnica.

DISCUSIÓN

Aplicación Informática

La infección gonocócica aún representa un importante problema de salud pública. Para su control efectivo es primordial, entre otros, establecer sistemas de vigilancia epidemiológica y microbiológica. Aunque estos sistemas de vigilancia existen en la mayoría de los países desarrollados, en otros, especialmente los más pobres, sigue habiendo grandes carencias en su implantación. Un ejemplo de ello, es el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana frente al gonococo de la OMS, el “*Gonococcal antimicrobial surveillance programme (GASP)*”. En este programa de ámbito mundial, mientras que en Europa hay 22 países participantes, en el Mediterráneo oriental, África o Sudeste de Asia, sólo participan 1, 5 y 6 países respectivamente⁴⁴¹.

Dentro de los países con sistemas de vigilancia, los logros obtenidos dependen de las actuaciones llevadas a cabo en los puntos críticos de la cadena de transmisión de la enfermedad, en la detección de casos y en la instauración de un tratamiento correcto de la forma más precoz posible. Para ello son medidas clave, la creación de consultas especializadas, el estudio de contactos, la detección de “grupos core”, la tipificación de cepas circulantes, el conocimiento de la sensibilidad antibiótica y la vigilancia en la aparición de nuevas resistencias. Por esta razón son importantes los centros de referencia regionales como el CRAN, que desde un nivel de proximidad, pueden dar apoyo microbiológico y epidemiológico a las unidades asistenciales de su entorno y también detectar precozmente las dianas a las que dirigir los programas de control⁴⁴². Por otro lado, mediante la vigilancia de la emergencia de resistencias, pueden establecer alertas y colaborar en la elaboración de guías de recomendaciones terapéuticas adecuadas.

En base a estas premisas, era fundamental dotar al CRAN de herramientas informáticas, que facilitara la explotación continua y precoz de los datos.

La aplicación informática desarrollada en este trabajo permite, de una forma sencilla, integrar y explotar los datos procedentes de las encuestas epidemiológicas, los resultados de los laboratorios periféricos, los obtenidos por el propio centro, y los recibidos del centro nacional de referencia ISCIII, facilitando también las labores administrativas, como la emisión de informes a los centros. La explotación continua de los datos mediante consultas prediseñadas, nos permitirá conocer las cepas circulantes y su propagación, detectar modificaciones en los patrones de resistencia y estudiar las variables epidemiológicas y factores de riesgo que nos permitan establecer las dianas de actuación en los programas de control.

Hoy en día, todos los laboratorios disponen de programas informáticos que permiten el registro de datos de los pacientes y su integración con los resultados obtenidos en los distintos procesos de laboratorio, en algunos casos recibiendo la información directamente de los equipos, y en el caso de los datos demográficos o peticiones, capturándolos del sistema de información del centro asistencial o institución correspondiente⁴⁴³. Estas aplicaciones han sido de enorme utilidad dentro de la gestión de los laboratorios, permitiendo el manejo y la explotación de gran cantidad de datos, que era impensable antes de su existencia. Sin embargo, la

mayoría de las aplicaciones utilizadas hoy en día en los laboratorios, están desarrolladas por proveedores o como una expansión del sistema informático de la institución, y aunque algunas de ellas permiten una cierta configuración, no están diseñadas, para integrar los datos epidemiológicos de los casos, y los de los tres laboratorios participantes en el proceso, el laboratorio peticionario, el CRAN y el ISCIII, ni para permitir la creación del cualquier tipo de consulta y estadística entre los datos de los distintos laboratorios o los procedentes de la encuesta epidemiológica. La aplicación desarrollada y que aquí se presenta, permite dar respuesta a las necesidades planteadas. Fue diseñada conforme a las siguientes premisas: poder ser configurable por el usuario para adaptarla a las necesidades, ser intuitiva, ágil, fácil de usar, de diseño amigable, y estar realizada sobre una potente base de datos, como Microsoft Access, de la que el SESPA dispone de licencia institucional. El programa desarrollado no guarda relación con otros programas empleados con finalidad similar. Esta aplicación se ha diseñado específicamente para dar solución a las necesidades de integración de la información del CRAN, los laboratorios periféricos y el ISCIII, aunque por su diseño, puede adaptarse a otras situaciones, o permitir la explotación de datos con otras finalidades, como por ejemplo, la retroalimentación y mejora de los datos del SIM.

Los objetivos que se pretendían conseguir pueden resumirse en: la integración de los datos epidemiológicos y microbiológicos, gestión de informes y facilitar la explotación y evaluación ágil de los datos, que es fundamental en los sistemas de vigilancia, especialmente en la detección de brotes, aparición o diseminación de clones de resistencia y análisis de los fallos terapéuticos.

Situación epidemiológica

La OMS realizó una estimación en 2005 de 87,7 millones de nuevos casos de gonorrea, y en 2008, de 106,1 millones. Es decir, un incremento del 21% en tres años. La situación epidemiológica de la infección gonocócica mundial es muy diversa. Entre 2007 y 2011 la incidencia media de los países de renta más alta que participaron en el programa GASP de la OMS fue de 8,4-12,5 casos de gonorrea en hombres/ 100.000 hombres, mientras que en los países de renta baja fue de 5-5,8 casos/100.000 hombres⁴⁴¹. Dentro de los países con renta alta como España, también existen grandes diferencias, mientras que en 2010 EEUU y la República de Corea tuvieron respectivamente 113,5 y 106,2 casos/100.000 hombres, otros países como Italia, Luxemburgo o Francia, tuvieron 0,9, 1,4 y 1,5 casos/100.000 hombres respectivamente⁴⁴¹. En España la tasa de incidencia para el mismo año fue de 5,07 casos/100.000 habitantes. En Asturias, la tasa de incidencia fue de 6,04 casos/100.000 habitantes, lo que la sitúa en el 5º lugar por comunidades autónomas, después de Canarias, Comunidad Valenciana, Cataluña y Aragón con 9,47, 8,47, 7,24, y 6,33 casos/100.000 habitantes⁴⁴⁴. El número de nuevos casos diagnosticados fue ascendiendo a principios de los años 80 alcanzando un pico máximo en 1985, tras lo cual se inició un descenso mantenido hasta 2001, momento en el que nuevamente asciende progresivamente el número de casos hasta 2010 y nuevo descenso en 2011 y 2012¹¹⁴.

En nuestro estudio, el mayor número de aislamientos se produjo en 1988 con 123 casos, a partir de ese momento se observó un descenso mantenido hasta 1994. En el periodo 1994-1998 el número de aislamientos se situó en las cifras más bajas (entre 1 y 5 aislados/año), tras lo cual se inició un ascenso progresivo de casos

alcanzando un máximo en 2009 con 63 casos. Estos aislamientos, hasta la década de los 2000 correspondían en su mayor parte a Oviedo. Desde entonces aumentaron globalmente los casos aportados por el resto de las Áreas Sanitarias, fundamentalmente el Área de Gijón. Esta descentralización de los casos puede deberse a una mayor participación de los laboratorios periféricos de los hospitales comarcales, dinamizados a través del CRAN, y a la creación de consultas específicas de ITS en otras localidades como Gijón. El número de habitantes, no parece haber influido en el aumento de los casos, ya que cuando se analiza la tendencia de las tasas por 100.000 habitantes, es paralela a la de los aislamientos. El aumento de los casos declarados al sistema SIM tampoco se debe a mejor sensibilidad en los sistemas diagnósticos¹¹⁴. La introducción de técnicas de biología molecular en el diagnóstico de la infección gonocócica puede aumentar el número de casos diagnosticados, ya que son más sensibles que el cultivo, sobre todo cuando éste no puede realizarse en condiciones óptimas²⁴². En nuestro caso, en el periodo del estudio, los AANs aún no se habían introducido, a excepción del LCx, que si se usó en algún laboratorio, en los últimos años del estudio. Estas técnicas no repercutieron en el aumento de los casos, ya que todos ellos se diagnosticaron también por cultivo.

La tendencia ascendente de la tasa de incidencia, que llegó en 2010 a 6,04/100.000 habitantes, superando la media española⁴⁴⁴, es un dato preocupante y debe asociarse a una estrecha vigilancia y puesta en marcha de medidas de control.

Los estudios de incidencia tienen limitaciones fundamentalmente por tres causas. La primera de ellas, el diagnóstico incorrecto, sobre todo en zonas sin laboratorios adecuados o no familiarizados con el diagnóstico. En nuestro caso, la red de laboratorios del SESPA, con 10 laboratorios de Microbiología hospitalarios, atendidos por facultativos especialistas en Microbiología para poco más de un millón de habitantes, posee de la cualificación suficiente para estos diagnósticos, además de disponer de un centro de referencia regional de apoyo y confirmación. La segunda limitación reside en el infradiagnóstico de pacientes que no acuden a consulta por estar asintomáticos o con sintomatología leve, o que realizan autotratamientos. La incidencia, sobre todo en mujeres puede estar muy infravalorada por este motivo, ya que un alto porcentaje de ellas son asintomáticas, a diferencia de los varones que suelen presentar sintomatología (55% y 98% en nuestro estudio). La accesibilidad al sistema, en nuestro ámbito, no debería tener repercusión en el infradiagnóstico, ya que las consultas de ITS atienden a los pacientes de forma universal y con un acceso libre. Finalmente, los registros de incidencia se ven afectados por la infradeclaración, por fallo en la adhesión a los sistemas de vigilancia SIM y EDO. Hemos encontrado que el número de casos declarados al SIM, es inferior al notificado al sistema EDO. Esta diferencia entre la declaración microbiológica y la clínica ha ido disminuyendo, aunque sigue suponiendo casi un 50%. Esta disminución se debe en parte a la mayor accesibilidad de los pacientes al diagnóstico microbiológico, a través de las consultas de ITS, y también a una mayor adhesión de los laboratorios clínicos al sistema de declaración. En la actualidad todos los laboratorios de Microbiología del Sistema de Salud del Principado de Asturias participan activamente en el SIM.

En cuanto a los estudios de prevalencia, presentan limitaciones y sesgos. Por un lado, no se dispone de estudios poblacionales, por otro, la mayoría de los estudios de prevalencia se realizan en gestantes, considerándose como uno de los grupos más representativos de una población normal. Esto, sin embargo, no es válido en el caso de la infección gonocócica, si se tiene en cuenta que la persistencia de la infección reside en los “grupos core” donde encontramos una mayor representación de

colectivos de HSH y de trabajadores del sexo, que no estarían representados en la población de gestantes. Para poder conocer realmente la prevalencia de infecciones debería realizarse un estudio en la población sexualmente activa, incluyendo en el mismo, el estudio de la infección en localizaciones como faringe y recto, en caso de sexo oral y rectal. Así se cuantificaría la fracción subclínica de la infección y sus reservorios.

Características de los casos

Edad y sexo

El 56% de los aislamientos se produjeron en varones, con una razón hombre: mujer de 1:1,28.

Esta diferencia en el género predominante respecto a los estudios de EEUU (razón hombre: mujer 1: 1,1 en 2010-2011)^{103,116}, puede deberse a variaciones geográficas y culturales, ya que en otros países de Europa (razón hombre: mujer 1: 2,5: 1), o en otros continentes como Oceanía también se produce un predominio masculino (razón hombre: mujer 2,3: 1)^{112,115}. No puede descartarse la posibilidad de un sesgo favorable al sexo masculino que se produciría en los países, que como el nuestro, obtienen sus datos de la declaración microbiológica, que se nutre fundamentalmente de aislados procedentes de pacientes sintomáticos, entre los que se encuentra un predominio de varones. También hay que tener en cuenta que los CDC y otros organismos recomiendan en EEUU el cribaje poblacional en mujeres sexualmente activas de menos de 25 años^{410,445-447}, lo que podría detectar más casos silentes en mujeres.

El colectivo de HSH sólo supuso aproximadamente un tercio de los varones en la totalidad del periodo estudiado. Sin embargo, la tendencia de casos en este grupo ha sido ascendente llegando a superar ligeramente en 2010, al número de aislamientos de varones heterosexuales. La transmisión de la infección entre este colectivo es muy importante, por lo que debe ser objeto de nuestros programas de vigilancia.

El 90% de los aislamientos en mujeres procedía de trabajadoras del sexo. En este grupo, se observó una drástica reducción de los casos a principios de la década de los 90, estabilizándose a niveles bajos desde entonces, como resultado probablemente de la creación de las consultas de ITS y del establecimiento de programas de control.

La razón hombre: mujer, que en la década de los 80 estaba entorno a 1: 3. La frecuencia en varones fue aumentando sobre todo en los años 2000, invirtiéndose la proporción hasta llegar alrededor de 5: 1.

La media de edad de las mujeres era 6,3 años menor que la de los hombres. La incidencia más elevada en mujeres se registró en el grupo de 21 a 25 años de edad y en los hombres, en el de 25 a 30 años. La razón hombre: mujer fue aumentando según la edad. La incidencia más baja se encontró en mujeres de más de 40 años. En este estudio se observa un aumento en la edad de las mujeres, mientras que la de los hombres es similar durante todo el estudio. En una revisión efectuada en España en unidades de ITS entre 2006 y 2010, encuentra también, un aumento significativo de la media de edad en mujeres trabajadoras del sexo, no encontrando diferencias en el resto de grupos estudiados⁴⁴⁸. En Europa también se observa una tendencia al

aumento de la edad media de los pacientes, con incremento sobre todos en el grupo de pacientes de más de 35 años, que pasaron del 18,1% de los casos en 2000 al 23,8% en 2010¹⁰⁶. En otros países como EEUU, también notifican un aumento en los casos de gonococia en los grupos de mayor edad¹⁰³. Sin embargo, estos informes describen la tendencia en la edad de los pacientes sin especificar el género, por lo que sólo podemos compararlos con nuestros datos de forma global. En España los datos individuales proceden del sistema de declaración microbiológica SIM, por lo que las comparaciones hombre: mujer o los datos por grupos de edad, están basados en valores absolutos y no en tasas que tengan en cuenta el número de individuos de cada grupo. Nuestro estudio no proporciona datos sobre la prevalencia de la enfermedad, ya que solo incluye los resultados procedentes de los pacientes sintomáticos o del seguimiento de grupos de riesgo en los que se aisló *N. gonorrhoeae*, quedando sin reflejar las infecciones silentes o paucisintomáticas, los autotratamientos, los pacientes que no acuden al sistema sanitario y los pacientes diagnosticados por biología molecular sin cultivo que no se han declarado.

Como consecuencia de estos resultados, nuestras estrategias deberían dirigirse con especial atención a los individuos de los “grupos core”, especialmente HSH o trabajadoras del sexo y dentro de la población general, a jóvenes de 20 a 30 años.

Estacionalidad

Al igual que en otros países no se encuentra relación entre los casos de gonorrea y la estacionalidad^{15,115,119,120}.

Lugar de adquisición

En nuestro estudio hemos encontrado que la mayoría de las infecciones gonocócicas son autóctonas. Los casos adquiridos fuera del país, sólo supusieron el 1,1% y los aislados de residentes en el extranjero el 0,3%, por lo que los desplazamientos por viajes, turismo sexual, movimientos migratorios, etc. no parecen, por el momento, tener una repercusión importante en la transmisión de la enfermedad en nuestro entorno. Los pacientes residentes en otras regiones españolas, menos de 1%, tampoco parecen tener un impacto importante en la diseminación de la enfermedad.

Algunos estudios advierten de la peligrosidad de los movimientos migratorios de personas procedentes de países con alta prevalencia de la enfermedad o de países con elevada resistencia antibiótica, aunque sin resultados concluyentes⁴⁴⁹. El porcentaje de inmigrantes entre las prostitutas en España pasó del 70% en 2006, al 90% en 2008, la mayoría procedentes de Sudamérica y Europa del este, aunque en los últimos años ha aumentado el número de trabajadoras del sexo de centro Europa⁴⁵⁰. Hay pocos trabajos que estudien la prevalencia de la infección gonocócica comparando poblaciones locales, con inmigrantes. En EEUU se llevó a cabo un estudio en gestantes inmigrantes procedentes de varios países sin que se encontraran diferencias en la prevalencia con la población local⁴⁵¹. Los resultados de este estudio no son extrapolables a España ni a Europa, ya que se centra en una población mujeres jóvenes en edad fértil, que aunque en EEUU, representa el grupo mayoritario, no lo es en nuestro estudio, ni en el resto de España, donde el mayor número de casos se produce en varones, especialmente HSH. Entre los casos declarados en

Europa, la gonococia importada en 2010 fue del 15%¹⁰⁶. Algunos países como Francia detectan aún un número mayor, con un 24% de casos adquiridos fuera del país en el estudio RENAGO¹⁴². Estas cifras son muy superiores a las encontradas en nuestro estudio. Es difícil evaluar el porqué de estas diferencias, ya que existe una gran heterogeneidad entre los sistemas de declaración entre los distintos países europeos y no hay estudios que evalúen el impacto de la prostitución, el turismo sexual o la inmigración. Uno de los pocos estudios que tratan este tema se llevó a cabo en España en clínicas de ITS, los casos adquiridos fuera del país supusieron sólo el 1,6%, aunque entre sus pacientes, más del 90% de las mujeres que ejercía la prostitución eran extranjeras, principalmente de América Latina y de Europa del Este⁴⁴⁸. Estos datos son bastante similares a los nuestros, a pesar de que la población que estudian es exclusivamente de clínicas de ITS, mientras que en nuestro caso, también se incluyen infecciones de la población general.

Más del 98% de nuestros pacientes residía en Asturias, cinco pacientes residían en otras provincias españolas, y solo tres pacientes tenían su residencia en el extranjero. Al igual que en otros estudios, la mayoría de los casos proceden de zonas urbanas. De los pacientes residentes en Asturias, la mayoría lo hacía en las dos grandes ciudades del Principado, Gijón y Oviedo, que aportaron el 83,6% de los casos. En un estudio realizado en Unidades de ITS españolas, los pacientes nacidos en otros países supusieron el 33% de casos, y poco más de la mitad de los casos eran latinoamericanos. El número de extranjeros en este estudio suponía un porcentaje bastante mayor que el de la población general, especialmente de mujeres dedicadas al ejercicio de la prostitución¹⁰⁶. Sin embargo, el pequeño número de infecciones importadas hace suponer, que aunque los extranjeros estén sobreexpuestos en determinados grupos de riesgo, como en la prostitución femenina, tienen mayoritariamente su residencia en España y no hacen una contribución notable en los casos importados,

Es difícil la comparación de nuestros datos con este estudio y otros similares, ya que en nuestro caso, la variable estudiada es el lugar de residencia y no la nacionalidad.

Ocupación y sector económico

En relación a la ocupación y sector económico de la población, son prácticamente inexistentes los trabajos que analizan este dato, salvo para la prostitución.

En nuestro estudio, se observa que los varones proceden de todos los sectores ocupacionales. El mayor número de casos se encontró en el grupo 5 de ocupaciones según la clasificación CNO-2011 que corresponde a los “trabajadores de restauración, personales, de protección y vendedores”.

En las mujeres, en grupo mayoritario es el 9, de “Ocupaciones elementales”, en el que se ha incluido la prostitución. En segundo lugar, también encontramos el grupo 5 “trabajadores de restauración, personales, de protección y vendedores”.

El predominio del colectivo 5 en ambos sexos, sugiere que es necesario profundizar en el estudio de las características de este grupo y estudiar sus posibles implicaciones en la transmisión de la enfermedad.

Destaca, en ambos grupos, la ausencia de casos en la población militar. Es sorprendente la ausencia de casos declarados en esta ocupación, que agrupa a hombre y mujeres en los tramos de edad en que la gonococia es más frecuente. Esto lleva a pensar en una infradeclaración en este colectivo, que además se moviliza a zonas de conflicto en otros países, pudiendo tener importancia en la introducción de cepas multirresistentes procedentes de ellos. En este colectivo sería importante determinar si realmente no ha habido casos durante estos años, si los pacientes no han declarado su condición de militares, o si no están recogiendo adecuadamente los datos procedentes de la sanidad militar.

En cuanto a los sectores económicos, la mayor parte de los pacientes de ambos sexos, pertenecían al sector terciario o “sector servicios”.

Localización de la infección

En nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes con gonococia presentaban localizaciones genitales. En varones, la localización más frecuente fue la uretral (93,3%) y en mujeres, la cervical (96,5%).

La localización rectal en la totalidad de los varones fue ligeramente superior al 4%, en HSH el 17,9% y en heterosexuales el 0,4%. En nuestro estudio, la localización rectal en HSH es bastante inferior a la encontrada en otros países⁹¹, sin embargo, se aproxima bastante a los datos unidades de ITS en España⁴⁴⁸. Estos resultados hacen suponer que existen diferencias en los hábitos sexuales de las distintas poblaciones. También es posible que en algunos de estos estudios, los porcentajes más elevados se deban a un cribado sistemático de la infección en la población HSH, detectando un mayor número de casos asintomáticos.

El resto de localizaciones, incluida la faríngea tuvieron escasa incidencia, encontrándose todas ellas por debajo del 1%. Nuestro porcentaje en estas localizaciones también es inferior al de otros estudios que la sitúan entre el 1,5-11%^{79,141}, probablemente debido a que con poca frecuencia se efectúa la toma de muestras en múltiples localizaciones. Además, nuestro estudio se basa fundamentalmente en el cultivo, que es la técnica de referencia y tiene el 100% de especificidad, pero que tiene menor sensibilidad que las técnicas moleculares en las localizaciones extragenitales. En otros países, la implantación de los AANs pudo realizarse con anterioridad y las diferencias deberse a una mayor sensibilidad o a posibles falsos positivos de los AANs en muestras extragenitales^{32,246,247}. Los AANs no están aprobados para su uso en estas muestras y para su utilización requieren de la validación interna por el laboratorio, que es un proceso complejo y laborioso, que no siempre se lleva a cabo.

Aunque las mujeres con cervicitis en el 70-90% de casos tienen afectación uretral simultánea¹⁵, en nuestro estudio, sólo en 7 mujeres se detectó *N. gonorrhoeae* en uretra (1,9%). Es probable que se deba a que sólo se haya realizado toma de muestra uretral cuando la sintomatología clínica apuntara únicamente a esta localización o en histereztomizadas.

También destaca el escaso número de aislamientos en muestras faríngeas, comparado con otros estudios en que la afectación genital y faríngea simultánea puede llegar a ser de hasta el 20-25%, sobre todo en determinados grupos de riesgo⁴⁵².

En San Francisco y en HSH en el estudio EXPLORE, la incidencia de infección faríngea fue del 11,2% personas/año¹⁴¹. En Australia en el estudio HIM la incidencia es del 1,51% personas/año⁷⁹, y en Madrid, el 9,5% personas/año¹⁴². En nuestro estudio es difícil determinar la incidencia, ya que desconocemos el número de HSH en la población asturiana. En datos recogidos en la encuesta de salud y hábitos sexuales (ESHS) realizada en España en 2003, la proporción de varones que han tenido contactos homosexuales en alguna ocasión se sitúa entre el 3,9% y 9,5% de los casos^{127,453}. En nuestra comunidad, que en 2010 contaba con 428.388 varones, se estimaría un número de HSH entre 16.707 y 40.697 individuos. Durante los 25 años que abarca el estudio, sólo hemos encontrado 4 casos de localización faríngea en varones, con lo que incidencia anual media estimada en HSH en Asturias, sería de 0,0004-0,001% personas/año. Estas cifras estarían muy por debajo de las mencionadas en los estudios anteriores y difícilmente podrían atribuirse a diferencias poblacionales o metodológicas. Todo ello nos lleva a suponer, que la infección faríngea está infradiagnosticada y que es necesario incrementar el diagnóstico, realizando sistemáticamente toma de muestra faríngea en todas las personas que practican sexo oral.

También hemos encontrado menos localizaciones múltiples que otros autores. El 70-90% de las mujeres con cervicitis tiene simultáneamente infección uretral y el 30-50% ano-rectal¹⁵. En varones las infecciones múltiples por diseminación local son menos frecuentes (menos del 10%)¹³², pero en HSH con infección gonocócica, el 20% tiene infección rectal y faríngea simultáneamente⁴⁵⁴. En nuestra serie, en sólo tres pacientes se encontraron localizaciones múltiples, dos mujeres con localización cervical y faríngea, y un varón con localización uretral y conjuntival. Estos datos apoyan la posibilidad de que el número de muestras que se toman de diferentes localizaciones sea insuficiente, y que se detecten menos, aquellas donde la infección gonocócica suele ser asintomática.

Coinfecciones

Aproximadamente en la cuarta parte de nuestros pacientes se detectó otra infección simultánea a la gonococia. Las coinfecciones fueron más frecuentes en mujeres (49%) y la coinfección más frecuente fue por *T. vaginalis*, que se diagnosticó simultáneamente en el 30,5% de las mujeres, seguida de la infección por *C. trachomatis* en un 18% de casos. Sólo el 7,1% de los varones tuvo coinfecciones. La infección simultánea más frecuente en varones fue por el VIH, que se detectó en el 2,5% de los varones.

La tendencia de las infecciones concomitantes en las mujeres ha sido descendente a los largo de nuestro estudio, mientras que en los varones se han mantenido en límites bajos, sin grandes variaciones.

En Francia, el estudio RENAGO detectó un 8,2% de coinfecciones en varones y un 13% en mujeres⁴⁵⁵. Los resultados en varones son bastante similares a los nuestros, sin embargo la cifra de mujeres con coinfecciones es mucho menor que la nuestra. Esta diferencia puede deberse al número importante de mujeres trabajadoras del sexo en nuestro estudio, en el que puede haber más coinfecciones que en la población general de mujeres. Este trabajo no hace referencia a la etiología de las infecciones encontradas, por lo que no pueden realizarse comparaciones a este nivel.

En consultas de ITS de Holanda, las coinfecciones fueron el 7% del total de ITS diagnosticadas⁴⁵⁶. El 83% fueron infección por *C. trachomatis* y gonorrea y de ellas el 44% se produjeron en HSH⁴⁵⁶. En nuestro estudio, las coinfecciones en varones tienen un porcentaje similar. Las diferencias en el porcentaje en mujeres, y en el tipo de patógenos encontrados puede deberse a que en la metodología del estudio holandés, sólo se determinaba sistemáticamente infección por *C. trachomatis*, gonorrea y lúes; la serología de VHB y VIH se ofertaban opcionalmente a los pacientes, y la búsqueda de otras infecciones sólo se realizaba en caso de presentar sintomatología, por lo que otros patógenos pudieran estar infradiagnosticados.

En el Reino Unido, en un estudio efectuado en infección gonocócica faríngea detectó en los varones un 10% de estatus VIH no conocido previamente, infección por *C. trachomatis* 14% y lúes 1%. En mujeres, encontraron exclusivamente *C. trachomatis* en un 19% de los casos⁴⁵⁷. Este estudio, al igual que el anterior, limita la búsqueda de patógenos a VIH, *C. trachomatis* y lúes, además de estar realizado únicamente en pacientes con infecciones faríngeas por lo que sus datos no son comparables a los nuestros.

En unidades de ITS españolas se encontró un 23,4% de coinfecciones excluyendo la infección VIH. En mujeres las coinfecciones fueron el 29,9%, en varones heterosexuales el 18,5% y en HSH el 24,7%. Este estudio al igual que el nuestro, presenta mayor frecuencia en mujeres, pero en este caso, la coinfección más frecuente fue por *C. trachomatis*⁴⁴⁸.

En un estudio llevado a cabo en las unidades de ITS de Asturias, en varones con uretritis gonocócica, se encontró un 21,1% de coinfecciones¹³⁰. Este estudio detectó aproximadamente tres veces más coinfecciones en varones que el nuestro. Nuestro estudio incluye, además de los pacientes de las clínicas de ITS, los detectados por el resto de médicos asistenciales en la población general. Esto puede justificar, en parte, nuestro menor número de coinfecciones. Tampoco los datos son totalmente equiparables, dado que el estudio mencionado se efectuó exclusivamente en uretritis.

En la comparación de nuestros resultados con los de los estudios mencionados anteriormente, destaca especialmente un mayor porcentaje de coinfecciones en mujeres, sobre todo por un elevado número de infecciones por *T. vaginalis*. Dada la amplitud temporal de nuestro estudio, este mayor número de casos se debe sobre todo a infecciones en los primeros años, con un claro declive a lo largo del estudio.

Estatus VIH

Esta variable no consta explícitamente en la encuesta epidemiológica empleada. Hemos obtenido este dato de los apartados de “infecciones concomitantes” “ITS previas”, y no podemos garantizar que los encuestados hayan tenido siempre en cuenta esta situación en sus declaraciones, lo que puede conllevar un sesgo respecto a otros estudios donde se pregunta específicamente, y se oferta sistemáticamente la serología de VIH.

Entre las “coinfecciones” declaradas, el porcentaje de infección VIH fue del 3%, un 3,8% en mujeres y un 2,5% en varones.

En el apartado de “ITS previas” se declaró un 2,5% pacientes con infección VIH, 1,1% mujeres y 2,7% varones. De ellos, se hacía mención específica a que había

sido un nuevo diagnóstico en el 0,8% de los pacientes. No se ha creído conveniente realizar estudios comparativos con trabajos similares, por la escasa fiabilidad de los datos. Las cifras obtenidas, muy probablemente sean inferiores a la realidad, debido a los problemas de recogida de datos mencionados, y tampoco son fiables las correspondientes a nuevos diagnósticos, ya que los datos se han cumplimentado al arbitrio de los encuestados.

Con estos datos se plantea la necesidad de mejorar la encuesta de recogida de datos, incluyendo específicamente la variable de “estatus VIH” y la de “Infección VIH de nuevo diagnóstico”.

Motivo de consulta

El principal motivo de consulta en nuestro estudio, al igual que los estudios realizados en unidades de ITS, es la sintomatología clínica⁴⁴⁸. En nuestros resultados, el número de pacientes que acude por control o por contacto sospechoso, es menor, y muchos de ellos además lo hacen por más de un motivo, que generalmente incluye la presencia de sintomatología clínica.

Síntomas y signos clínicos

Los síntomas o signos clínicos que presentaban los pacientes en algunas ocasiones se deben claramente a la presencia de coinfecciones en el momento del diagnóstico, como por ejemplo, los condilomas. En otros casos, la sintomatología puede deberse tanto a la gonococia, como a otras ITS. Nuestro sistema de recogida de datos, sólo contempla la clínica que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico. Esta característica de nuestro estudio, y de otros similares, debe tenerse en cuenta al comparar los resultados con los de otros estudios con diferente metodología.

Nuestro estudio detecta un 16,2% de infecciones asintomáticas en mujeres, una cifra muy inferior al 50-80% descrito en la literatura⁹¹, lo que puede atribuirse al menor número de pacientes que acuden por control y a la ausencia de cribado poblacional. Mientras que en los varones, la proporción de infecciones asintomáticas (2,4%), es similar a otros estudios que la cifran entre el 1-3%^{91,130}, en el subgrupo de los HSH encontramos más casos asintomáticos. Probablemente debido a las localizaciones rectales que son más silentes.

La infección gonocócica diseminada es poco frecuente, en Seattle (EEUU) se encontró entre 1-3% de los pacientes con gonorrea^{458,459}, aunque en otros países como Japón, es excepcional, habiéndose descrito tan sólo 10 casos hasta 2011⁴⁶⁰. En los pacientes de nuestra serie, encontramos un 1,2% de infección diseminada, esta frecuencia es bastante acorde a la encontrada en el estudio americano. No se encontró la triada clásica de manifestaciones cutáneas, artritis y tenosinovitis. En ninguno de los casos hubo una tenosinovitis manifiesta, y en dos pacientes las manifestaciones cutáneas y en uno, la artritis, fueron manifestaciones únicas.

Las manifestaciones cardiovasculares y meningitis son muy poco frecuentes. No hemos encontrado ningún caso de endocarditis u otras afectaciones cardiovasculares, pero sí hemos tenido uno de los pocos casos de meningitis descritos en la literatura. Se trataba de una gestante de 14 años, de ascendencia ecuatoriana, que se encontraba en la semana 24 de embarazo. Había regresado recientemente de

un viaje a Quito (Ecuador). Las manifestaciones clínicas y analíticas se correspondían con una meningitis bacteriana aguda. En el cultivo del líquido cefalorraquídeo se aisló *N. gonorrhoeae*, que era resistente a Tetraciclina (CMI 16 µg/ml) y Ciprofloxacina (CMI 4 µg/ml), no era productora de β-lactamasa, tenía una sensibilidad intermedia a Penicilina (CMI 0,12 µg/ml) y era susceptible a Cefotaxima (CMI 0,05 µg/ml). Se tipificó como serotipo/serovariedad IA-rst. Se trató con 2 g de Cefotaxima cada 4 horas durante dos semanas y se resolvió sin secuelas, ni complicaciones en el embarazo¹⁷⁰. No parece existir relación entre este aislamiento y otros obtenidos en los meses cercanos. Este caso, al igual que la mayoría de los descritos con anterioridad, tuvo una presentación clínica menos grave que la habitual en la meningitis meningocócica, y una buena evolución^{172,173}.

No se encontraron infecciones oculares en niños. La ausencia de casos de oftalmía neonatal es atribuible al menor número de mujeres entre nuestros pacientes y al uso generalizado de la profilaxis en neonatos. La infección ocular en adultos es poco frecuente, aunque parece estar aumentando⁴⁶¹. En nuestro estudio también fue muy infrecuente, sólo tuvimos 3 casos de infección conjuntival que supuso el 0,4% de las infecciones. Finalmente, la infección faríngea, también con dos casos (0,3%), se encontró muy por debajo del 1,5-11% encontrado en otros estudios, como ya se ha comentado^{79,141}.

La media de días transcurridos en nuestros pacientes desde la aparición de los síntomas al diagnóstico fue de 7,2 días. Esta cifra es preocupante, y más, si se añade el dato de que hubo pacientes que tardaron hasta 2-3 meses en ser diagnosticados. Desde nuestro punto de vista, estas cifras deben y pueden ser mejoradas. Para ello es imprescindible optimizar la coordinación entre las unidades asistenciales, las unidades de ITS y los laboratorios diagnósticos. También es necesario que los pacientes reconozcan precozmente los síntomas, o admitan la necesidad de revisiones en caso de conductas de riesgo. Para ello es necesario mejorar la educación sanitaria y sexual, difundir la existencia, ubicación y el libre acceso de las unidades de ITS y garantizar la confidencialidad. Desde el punto de vista sanitario, debemos colaborar en la mejora de la imagen pública de las ITS, para que sean percibidas por la población como cualquier otra infección.

ITS previas

Al igual que pasaba con las coinfecciones, en nuestros pacientes las ITS previas declaradas fueron más frecuentes que en otros estudios, especialmente en mujeres y HSH⁴⁴⁸. Esta variable se recoge de la encuesta epidemiológica, tal y como se declara por los médicos asistenciales. No hemos cribado los datos, ni establecido criterios para definir los casos de las distintas ITS, dejando su declaración a criterio de los facultativos. Analizando los microorganismos encontrados, un 12,7% de las ITS previas declaradas corresponderían a infecciones por *Candida albicans* y *Ureaplasma urealyticum*. La metodología de otros trabajos podría no haber contemplado estos microorganismos y ser la causa de las diferencias encontradas

En los primeros años de nuestro estudio se encontró un elevado número de casos en trabajadoras del sexo, lo que también puede contribuir al elevado índice de ITS previas en mujeres.

En la ESHS de 2003 el 5,4% de la población sexualmente activa ha sido diagnosticado de una ITS a lo largo de su vida¹²⁷. En nuestro estudio, el antecedente

de haber tenido una o más ITS, es nueve veces superior al encontrado en la población general, lo que indica que nuestros pacientes tienen mayores factores de riesgo y una parte importante de ellos probablemente forme parte importante de grupos “core”.

El microorganismo encontrado con mayor frecuencia globalmente fue *N. gonorrhoeae*. Otros estudios coinciden con el nuestro y concluyen que el principal factor de riesgo de la infección gonocócica, es la historia previa de gonorrea⁹³. No se demostró que los aislamientos procedentes de pacientes con infección previa por *N. gonorrhoeae* fueran más resistentes que los del resto de pacientes, lo que hace suponer que globalmente, se trate más de reinfecciones que de fallos en el tratamiento. En el análisis por género, en las mujeres encontramos en primer lugar las infecciones por *T. vaginalis*. Este dato, que ya observamos al estudiar las coinfecciones, puede deberse al estudio sistemático de *T. vaginalis* en las muestras de nuestros pacientes. Esta infección puede estar infradiagnosticada en los estudios que se basen exclusivamente en AANs y que no incluyan dianas para este patógeno. También puede existir infradiagnóstico, cuando se efectúa cultivo, si además de la muestra cervical, no se realiza toma de muestra vaginal de forma sistemática.

El número de pacientes que previamente había recibido tratamiento antibiótico fue muy escaso y aunque los antibióticos recibidos con mayor frecuencia fueron Quinolonas, en 24 pacientes, es un número muy pequeño como para valorar las implicaciones que pudieran haber tenido estos tratamientos.

Orientación sexual

Mientras que las mujeres de nuestro estudio declaraban casi en su totalidad ser heterosexuales, uno de cada tres varones del estudio era HSH. El porcentaje de varones HSH ha tenido una tendencia ascendente a lo largo de todo el estudio, pasando del 7% al inicio, al 39% en el último periodo. En la ESHS, el 3,9% de los hombres y el 2,7% de las mujeres, afirmaba haber tenido relaciones homosexuales en algún momento de su vida¹²⁷. En un estudio realizado en estudiantes universitarios en 2010, el 9,5% de los varones y el 4,8% de las mujeres, refería haber mantenido relaciones con personas de su mismo sexo en más de una ocasión⁴⁵³.

Aunque la homosexualidad dejó de ser un delito en España en 1979, la igualdad de derechos del colectivo HSH se ha ido adquiriendo con lentitud, y ha sido muy costosa, sobre todo en determinados colectivos como el ejército. Aún en la actualidad, en un país con legislación avanzada y altamente tolerante como el nuestro, sigue habiendo casos de discriminación por orientación sexual. La mejora en la aceptación de la homosexualidad en los últimos años, probablemente sea uno de los motivos fundamentales de la tendencia ascendente de los varones que se declaraban HSH en nuestro estudio. Esta tendencia ascendente en el porcentaje de HSH en la infección gonocócica, también se ha encontrado en otros trabajos. En unidades de ITS pasó de ser el 55,8% de las infecciones gonocócicas en 2006, al 62,9% en 2010⁴⁴⁸.

En Europa también se observa un aumento en este colectivo¹⁰⁶. El porcentaje de HSH en nuestro estudio no llega a las cifras de países como Holanda, que en 2010 registró un 57% de los casos en HSH¹⁰⁶, pero alcanza una cifra importante, suponiendo un grupo de alto riesgo en la transmisión de la infección, al que deberán dirigirse buena parte de las medidas de control.

Hábitos sexuales

En España en 2003, sólo el 24,4% de los varones y el 55,6% de las mujeres declaraba haber tenido una pareja única a los largo de la vida. Casi una 30% de los varones y del 15% de las mujeres admitía haber tenido más de una pareja en el último año, y un número no desdeñable, el 4,1% de las mujeres y el 21,6% de los varones declaraba haber tenido 10 o más parejas sexuales en su vida¹²⁷.

En la encuesta realizada en 2010 en universitarios españoles de 18-29 años, el 21,1% había tenido 5 o más parejas sexuales, con una media de parejas en varones de 2,8 y de 1,4 en mujeres⁴⁵³.

En nuestro trabajo hemos encontrado un porcentaje muy superior de pacientes con múltiples parejas. Podemos comparar de forma relativa nuestros datos con los de estas dos encuestas en población general, ya que la variable que hemos recogido es el “número de parejas al mes”. No obstante, encontramos un porcentaje muy superior de mujeres con múltiples parejas. Casi el 90% de las mujeres superaba las 5 parejas al mes. Estas cifras se deben al elevado número de trabajadoras del sexo entre las mujeres de nuestro estudio.

El porcentaje de HSH con más de 5 parejas/mes que encontramos, supera en más de 5 veces el de los varones heterosexuales.

El número parejas sexuales al mes es un factor de riesgo reconocido de infección gonocócica⁹³. Por este motivo, dentro de nuestros pacientes, el colectivo de mujeres (especialmente trabajadoras del sexo) y HSH, serían objetivo de los programas de control.

Entre nuestro pacientes, las mujeres que referían tener relaciones con una pareja fija (8%), es bastante menor que en otros estudios. Mientras que entre la población asturiana el 71,7% de las mujeres afirma tener relaciones sólo con una pareja estable⁴⁶², en mujeres que acuden a clínicas de ITS españolas la frecuencia era del 31,4%⁴⁴⁸. El pequeño porcentaje de mujeres que tiene relaciones exclusivamente con una pareja estable que hemos encontrado, se debe al elevado número de mujeres que ejercen la prostitución en nuestro estudio.

Nuestros pacientes varones, tanto heterosexuales, como HSH se encuentran en una situación intermedia entre la población general asturiana (60% de relaciones con pareja fija)⁴⁶² y los pacientes de clínicas de ITS españolas (aproximadamente 12% de relaciones con pareja fija)⁴⁴⁸. Estos resultados pueden reflejar las características más heterogéneas nuestro grupo de varones, que además de incluir pacientes de clínicas de ITS, integra pacientes atendidos en los distintos puntos del sistema de salud.

La prostitución

Hemos encontrado un marcado descenso de la infección en trabajadoras del sexo a lo largo del estudio. Mientras que en los primeros 5 años del estudio el 95% de las mujeres con infección gonocócica era trabajadora del sexo, en los últimos 5 años, esta cifra bajó al 40%. Los datos del último quinquenio son bastante similares a los obtenidos en clínicas de ITS españolas⁴⁴⁸.

A pesar de la tendencia descendente, la frecuencia en este grupo de infecciones sigue siendo alta, y debe ser considerado otra de las dianas de los programas de control.

En nuestros pacientes el ejercicio de la prostitución masculina fue anecdótico, con un único caso en toda la serie.

En varones heterosexuales algo más de la mitad de los casos era usuario de la prostitución. En la ESHS uno de cada tres varones declaró haber pagado por mantener relaciones sexuales¹²⁷. Este porcentaje es más elevado que en las clínicas de ITS⁴⁴⁸. Estos datos nos conducen a pensar que existe un colectivo de riesgo, formado por varones heterosexuales, usuarios de la prostitución y que no está bajo el control de las unidades de ITS.

El uso de medidas profilácticas

El uso del preservativo está siendo cada vez más aceptado por la población general, especialmente por los jóvenes, muchos de los cuales lo han utilizado desde su primera relación sexual. En 2003, en la ESHS casi el 80% de los jóvenes de menos de 30 años usaba sistemáticamente preservativo en sus relaciones sexuales¹²⁷. En jóvenes universitarios en 2010, el 90% de los hombres y el 80% de las mujeres afirmaba usarlo de forma habitual⁴⁵³. En la encuesta de salud para Asturias, el uso del preservativo parece tener menor aceptación, encontrándose sólo un 70,9% de jóvenes que lo usa siempre y disminuyendo el porcentaje a mayor edad del encuestado⁴⁶². Como era previsible entre pacientes con infección gonocócica, hemos detectado en nuestro estudio que el preservativo está infrautilizado. El porcentaje, tanto de hombres como de mujeres que utilizaban el preservativo, era muy bajo. En el caso de los varones heterosexuales, los resultados fueron aún peores, encontrando menos de un 10% de pacientes que afirmaba usarlo. El formato de la encuesta epidemiológica no nos permite valorar si aquellos pacientes que declaran usar preservativo, lo hacen en todo tipo de relaciones, incluido el sexo oral. El que dentro del grupo de HSH con infección gonocócica, el porcentaje de pacientes que afirma usar preservativo sea más que el doble que en varones heterosexuales, hace intuir que el preservativo no se está utilizando en todo tipo de relaciones y que a través de estas relaciones desprotegidas se transmite la infección.

Las características de los pacientes que hacían menor uso del preservativo fueron: varón, heterosexual, con 3-5 parejas sexuales y usuario de la prostitución.

La tendencia del uso del preservativo en nuestro estudio es muy preocupante. Tras el incremento es el uso que observamos en los años 90, atribuible al miedo al contagio de la infección por VIH, hemos observado un descenso marcado en los 5 últimos años, acompañado de un aumento de las infecciones gonocócicas. Este descenso en el uso del preservativo se debe a una pérdida de miedo al SIDA que con las nuevas pautas antirretrovirales ha pasado de ser una enfermedad mortal, a crónica. Esta situación supone un importante problema de salud pública en España, ya que junto con el incremento de los casos de gonorrea, ha aumentado la resistencia de los aislamientos, acabando de agravarse la situación, con la aparición de cepas XDR-NG, para las que las pautas de tratamiento habituales disponibles, resultan ineficaces.

Ante esta situación y sin que parezca que en un futuro cercano vaya a disponerse de nuevos antibióticos eficaces contra la enfermedad, es imprescindible concentrar gran parte de los esfuerzos en una mejora de la prevención primaria,

mejorando la educación sexual de nuestros pacientes y fomentando el uso correcto del preservativo en todos los tipos de relación sexual entre parejas que no sean mutuamente monógamas e intentando reducir las conductas de riesgo. También debe mejorarse la prevención secundaria, mediante diagnóstico y precoz, cribaje de poblaciones de riesgo, estudio de contactos, etc. que permita un tratamiento precoz y adecuado de los casos. Para ello es imprescindible la monitorización de la resistencia de las cepas circulantes, que permita la actualización y adecuación de las recomendaciones terapéuticas.

Métodos de estudio en los centro remitentes

Hemos encontrado en los laboratorios de microbiología que forman parte de nuestra red asistencia una metodología muy similar. La tinción de Gram es la técnica empleada en la detección directa, para la identificación se utilizan equipos comerciales que detectan la utilización de carbohidratos y la hidrólisis múltiples sustratos. El equipo más utilizado fue el Api NH (BioMerieux).

Las pruebas de sensibilidad se hicieron principalmente por disco placa, aunque entre 2005 y 2007, en tres de los laboratorios se introdujo el E-test. La producción de β -lactamasa se detectó mediante la hidrólisis de la Cefalosporina cromogénica Nitrocefina.

Todos los laboratorios emplearon el cultivo como técnica diagnóstica.

Características de los aislamientos

Las características fenotípicas de las cepas encontradas fueron muy homogéneas. Como único dato destacable, hemos encontrado un porcentaje de aislamientos Prolina Iminopeptidasa negativo ligeramente inferior al descrito en la literatura^{226,227,463}.

Tipificación

El auxotipo más frecuente fue el prototrófico. Este auxotipo, en conjunto con el Pro-, representó el 83,2% de las cepas. Este método no resultó muy discriminatorio con fines epidemiológicos. Durante el tiempo en que se empleó, sólo se encontraron 9 patrones diferentes y la mayoría de las cepas pertenecían al patrón Prototrófico/Prolina-. Otros estudios españoles observan resultados muy similares a los nuestros⁴⁶⁴.

No hemos encontrado ninguna cepa del auxotipo AHU-, que se ha relacionado con la IGD^{278,279}.

Tampoco hemos encontrado ninguna relación entre los auxotipos y el género, orientación sexual o hábitos sexuales.

El serogrupo predominante en nuestro medio fue WII/WIII (Proteína IB) al que pertenecía el 90% de los casos. Un 10% eran del serogrupo WI (Proteína IA), y encontramos un 3,5% de infecciones mixtas WI, WII/WIII.

El serogrupo WII/WIII es el más prevalente en la mayoría de los países^{291,302,465-467}.

A lo largo de nuestro estudio hemos encontrado un gran número de serovariedades 9 para el serogrupo WI (IA), y 62 para el serogrupo WII/WIII (IB).

Observando su circulación, encontramos que existen muchas serovariedades circulando simultáneamente en el tiempo, y que la mayor parte de ellas, aparece, desaparece y resurge a todo lo largo del estudio, con pequeños picos de mayor incidencia. Una excepción es la serovariedad IB-ropt, la más frecuente en nuestro estudio, con la mayor parte de los casos acumulados entre 1988 y 1990, aunque se ha seguido detectando durante todo el periodo.

En otros países como Suecia, encontramos un patrón de distribución similar, con una amplia circulación de serovariedades. Sin embargo hay disparidad de frecuencias y de momentos de circulación entre sus serovariedades y las nuestras. Por ejemplo, nuestra serovariedad más frecuente la IB-ropt, sólo supuso en Suecia el 1,4% y circuló entre 2000 y 2004, mientras que en nuestro estudio los hizo fundamentalmente entre 1988 y 1990, y agrupó el 13% de los aislamientos estudiados⁴⁶⁵.

En 2010, con la introducción de la técnica NG-MAST, seguimos observando patrones de distribución similares. Aunque el clon predominante fue el ST-1407 (908, 110), durante el mismo año circularon otros 6 clones diferentes.

Sensibilidad a antibióticos

Uno de los objetivos de nuestro estudio, es conocer la resistencia de nuestros aislamientos y su evolución a través de los años, sentando las bases para poder detectar incrementos en la prevalencia de resistencia, la importación de cepas resistentes de otras zonas, la emergencia de nuevas resistencias, y para facilitar la vigilancia y control de los clones resistentes circulantes en cada momento.

Penicilina

En 1976, se detectaron las primeras cepas productoras de β -lactamasa (PPNG), y rápidamente se extendieron a nivel mundial^{468,469}.

Al inicio del nuestro estudio en 1986, ya se detectaron cepas productoras de β -lactamasa, aunque en ese momento sólo suponían un 5% de los aislados. La proporción de aislamientos PPNG se incrementó notablemente a principio de los años 90, alcanzando el 30%, que ha sido la el porcentaje más alto encontrado. Desde entonces la proporción de cepas PPNG se ha manteniendo entorno al 10% (8,8% en 2010). Las cepas productoras de β -lactamasa tienen una resistencia de alto nivel a Penicilina. Nuestras cepas tenían una CMI₅₀ y CMI₉₀ de 32 μ g/ml y ≥ 128 μ g/ml respectivamente. El uso de Penicilinas en estas infecciones conllevaría fallos terapéuticos, y desde la propagación de estas cepas no ha vuelto a recomendarse su utilización.

La expansión de las cepas PPNG en el mundo fue desigual. Tanzania y Zaire alcanzaron en 1995 un 50% y un 67% respectivamente^{467,470}. En el programa GISP de EEUU, en 1991 se encontró un 11% de cepas PPNG⁴⁷¹. China en 1999 detectó sólo un 8% de PPNG, pero en 2004 había alcanzado casi el 60%⁴⁷². En Indonesia en 2004, el 74% de las cepas eran productoras de β -lactamasa⁴⁷³. Sin embargo, en Japón en 1999-2000, sólo el 1,1% de las cepas eran PPNG, con una tendencia descendente que en 2002 había llegado al 0,5%³⁹¹.

En Europa también se encuentran variaciones entre países, aunque la tendencia ha sido descendente en los últimos años, pasando de una media del 21,3% en 2004⁴⁷⁴, al 8,6% en 2010⁴⁷⁵. Los porcentajes encontrados en los países europeos en 2010, fueron desde el 0% en Chipre, Hungría y Malta, al 44% en Suecia⁴⁷⁵.

En España también se observa un descenso de las cepas PPNG. Mientras que en el 2000 el porcentaje era del 37,5%⁴⁷⁶, en 2010 era del 6%⁴⁷⁵.

En el conjunto del periodo abarcado en nuestro estudio, hemos encontrado un 10% de resistencia cromosómica a Penicilina. Los valores de CMI de las cepas con resistencia cromosómica fueron más bajos que los de las cepas productoras de β -lactamasa, con CMI₅₀ de 2 μ g/ml y CMI₉₀ de 4 μ g/ml.

Destaca la tendencia al incremento de los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de los aislamientos, que pasaron de 0,06 μ g/ml y 0,5 μ g/ml respectivamente entre 1986 y 1989, a 1 μ g/ml y 8 μ g/ml en 2010. También hemos observado un incremento de la resistencia a Penicilina que pasó del 5% en 1986-1989, al 45% en 2010. Este incremento se debe fundamentalmente a la resistencia cromosómica que pasó del 0% de 1986-1989, donde todas las cepas resistentes fueron productoras de β -lactamasa, al 36,8% en 2010. No parece existir relación con una presión selectiva, ya que estos fármacos habían dejado de estar entre las recomendaciones terapéuticas.

Desde que las Penicilinas han dejado de ser fármacos de primera línea en el tratamiento de la gonococia, los principales programas de vigilancia a nivel mundial han dejado de recoger el dato de la resistencia cromosómica a Penicilina en sus informes, por lo que las comparaciones con nuestros hallazgos están más limitadas.

En EEUU la resistencia cromosómica a Penicilina pasó del 0,5% de los aislados en 1988 al 5,1% en 1998⁴⁷⁵.

En Japón se observa también un marcado incremento de la resistencia cromosómica a Penicilina, que pasó del 2,2% entre 1999 y 2000, al 73,3% en 2002³⁹¹. Por el contrario, en Nanjing (China), la resistencia cromosómica descendió del 87,8% en 2000, al 57,84% en 2003⁴⁷².

Cefalosporinas

Los primeros aislamientos con sensibilidad disminuida a Cefixima se produjeron en 2001 y se expandieron rápidamente llegando en 2002 al 30,3%³⁹¹.

En el programa GISP de EEUU de 2000 a 2010, sólo se aislaron 20 cepas con sensibilidad disminuida a Cefixima (CMI 0,5 μ g/ml), de las cuales 9 se detectaron en 2010¹¹⁶. Los aislamientos con CMI de 0,125 μ g/ml y 0,25 μ g/ml aumentaron levemente entre 2009 y 2011 (del 1,4% al 1,7% y del 0,7% al 1,3% respectivamente). Sin embargo, los aislamientos con CMI >0,5 μ g/ml, descendieron de 2010 a 2011 (0,2% y 0,05%)¹⁰³.

En Europa la sensibilidad disminuida a Cefixima (CMI 0,25 μ g/ml) en 2010 alcanzó el 9%. La distribución de estos aislamientos fue muy desigual por los países europeos, algunos de los cuales no detectaron ningún caso. En España el porcentaje de estas cepas fue del 15,8%⁴⁷⁵. Desde 2010 a 2012 ha ido disminuyendo el porcentaje de aislamientos con sensibilidad disminuida en Europa hasta el 3,9% y entre ellos sólo hubo 3 con CMI > 0,5 μ g/ml. También ha disminuido el número de

países que las detectaron. Lamentablemente, España fue el país de Europa con mayor porcentaje de estos aislamientos, el 15,2%⁴⁷⁷.

En nuestros aislamientos no se ha estudiado la sensibilidad a Cefixima, por lo que desconocemos la situación de este antibiótico en nuestro entorno.

Todos nuestros aislamientos fueron sensibles a Ceftriaxona. La CMI a Ceftriaxona más elevada que hemos encontrado ha sido de 0,06 µg/ml.

Hemos observado que los aislamientos que tenían resistencia cromosómica a Penicilina tenían valores de CMI a Ceftriaxona más elevados. En el programa GISP en 1991, también observaron una mayor CMI e Cefalosporinas de amplio espectro, en los casos con resistencia cromosómica a Penicilina y Tetraciclina⁴⁷¹.

También hemos encontrado un marcado descenso del porcentaje de aislamientos con CMI más bajas y una mayor proporción de aislamientos en los valores más altos (0,015 µg/ml, 0,03 µg/ml y 0,06 µg/ml).

Muchos países han ido notificando la detección de aislamientos con sensibilidad disminuida a Ceftriaxona, aunque en la mayoría de ellos son pocos casos.

En 1995, ya se declaró una cepa resistente a Ceftriaxona en Nueva Caledonia (suroeste del Pacífico), aunque no se asoció a fracaso terapéutico³⁵⁰.

En Australia se notificaron 134 casos entre 2001 y 2006 con valores de CMI de Ceftriaxona entre 0,06 µg/ml y 0,5 µg/ml⁴⁷⁸. En los años 2005-2007 supusieron al rededor del 1% de sus aislamientos⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹.

En Nanjing, China, las cepas con sensibilidad disminuida a Ceftriaxona experimentaron un fuerte incremento desde el 18% en 1999 al 58% en 2003, para luego descender hasta un 38% en 2006⁴⁷². Estas cifras pueden estar magnificadas, ya que incluyen cepas con CMI $\geq 0,06$ µg/ml. En el mismo periodo no encontraron ninguna cepa con alto nivel de resistencia.

En India entre 2002-2005 se encontró un porcentaje de sensibilidad disminuida a Ceftriaxona del 2,35%⁴⁸².

En un estudio realizado en 6 hospitales de Japón se detectaron en 2002 un 0,9% de los aislados con CMI $\geq 0,5$ µg/ml³⁹¹.

En EEUU en 2010 y 2011, se detectaron un 0,3% y un 0,4% de cepas con CMI de 0,125 µg/ml, respectivamente, y un 0,05% y un 0,02% de cepas con CMI de 0,25 µg/ml. No se encontraron cepas de CMI $>0,5$ µg/ml¹⁰³.

En Europa Occidental, en 2004, se detectaron 3 aislamientos con sensibilidad disminuida a Ceftriaxona $\geq 0,125$ µg/ml (0,3%)⁴⁷⁴. En Europa en 2010 no se detectó ningún aislamiento con sensibilidad disminuida, pero si se observó un desplazamiento de la CMI de los aislamientos, a valores más altos⁴⁷⁵.

Finalmente, en Japón, Francia y España (Cataluña) se detectaron las primeras cepas con alto nivel de resistencia a Ceftriaxona y resistencia a múltiples antibióticos^{396,398,399,405}.

Aunque en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna resistencia a Cefalosporinas de amplio espectro orales ni parenterales, sí hemos encontrado aumento en los valores de las CMI, que han sido premonitorios de las aparición de resistencia en otros países y también hemos detectado en 2010 la circulación del clon ST-1407, al que pertenecían las cepas XRD aisladas en Cataluña y Francia. Estos

hallazgos, junto con el panorama mundial, hacen que tengamos que extremar las medidas de vigilancia para detectar su posible emergencia.

En nuestro trabajo, hemos estudiado también la sensibilidad a Ceftazidima y Cefotaxima. Destaca en los resultados obtenidos un patrón similar al encontrado en la Ceftriaxona, con valores de CMI mayores en las cepas con resistencia cromosómica a Penicilina, y tendencia al aumento de la CMI₅₀, a expensas de las cepas no productoras de β -lactamasa.

Tetraciclinas

Las Tetraciclinas no se recomiendan actualmente en el tratamiento de la gonorrea debido el elevado porcentaje de resistencia que se observa en todo el mundo. En nuestro estudio, sólo un 33,9% de los aislamientos fueron sensibles. La tendencia observada es un aumento progresivo de la resistencia. Al inicio de nuestro estudio el 64% de las cepas eran sensibles, mientras que en 2010, lo era sólo el 9%.

Aunque las Tetraciclinas han dejado de utilizarse en la gonococia, han seguido empleándose en el tratamiento de otras ITS como las infecciones por *C. trachomatis*, pudiéndose haber creado, de forma indirecta, una presión selectiva de *N. gonorrhoeae* resistente a Tetraciclinas, debido a su uso mantenido durante estos años.

Los porcentajes de resistencia encontrados en los distintos países son muy variados. India pasó de un 6,7% en 2002, a un 18,3% en 2007^{466,482}. En 1995 en Zaire, en trabajadoras del sexo, y en Tanzania, se detectaron un 30% y un 35% de resistencias^{467,470}. China pasó en 1999 del 1,8%, al 33% en 2006⁴⁷². En EEUU en 1991 se detectó un 7,8% de cepas TRNG⁴⁷¹, y en 1998 un 6,6%⁴⁸³. En Europa occidental se detectó en 2004 un 59,8% de resistencia⁴⁷⁴.

Aunque en la mayoría de los países la resistencia ha ido aumentando, en otros como Japón se ha recuperado pasando del 2,2% en 1999-2000 al 0,5% en 2002³⁹¹.

El comportamiento de las Tetraciclinas durante estos años ha hecho que se desestime la posibilidad de volverlas a reintroducir en el tratamiento de la infección gonocócica y es de poca utilidad continuar vigilando su evolución.

Quinolonas

Las Fluoroquinolonas comenzaron a utilizarse a mediados de los años 80 y rápidamente su uso se extendió para múltiples patologías debido a su amplio espectro, la posibilidad de tratamiento oral y cómodas pautas de administración con intervalos de 12 horas. Este uso masivo conllevó una rápida aparición y diseminación de resistencias en todos los países.

La resistencia a Quinolonas apareció en la región del Pacífico Oeste³⁵⁰ y se mantuvo a nivel bajo hasta mediados de los 90. A partir de entonces fue incrementándose en todos los países.

China en 1999 ya tenía un porcentaje de aislamientos resistentes del 84%, que en 2006 llegó al 99%⁴⁷². También en India, en 2007 se había alcanzado el 98% de resistencia⁴⁶⁶, en Indonesia en 2004, un 53%¹⁴, o en Australia en 2007, un 49%⁴⁸¹.

En EEUU el porcentaje máximo de resistencia se encontró en 2006, con el 38,9% de los aislamientos. Posteriormente se observó un leve descenso¹⁰³.

En Europa en 2010 el porcentaje de resistencia fue del 52,5%, aunque con diferencias importantes entre países. En España la resistencia fue del 60%⁴⁷⁵, que es ligeramente inferior al 65% de nuestro estudio en ese periodo.

En nuestra serie, el estudio sistemático de este antibiótico comenzó en 1999. Desde entonces el porcentaje de aislamientos resistentes a Ciprofloxacina que hemos observado ha ido incrementándose, pasando de no encontrar ninguna resistencia en 1999, a detectar el primer aislamiento resistente a Quinolonas en España en el año 2000⁴⁸⁴, que pertenece a nuestra serie, y la detección de 6 de los 11 aislamientos resistentes a Quinolonas recibidos en el ISCIII entre 2000 y 2001⁴⁸⁵ y llegando a alcanzar un 65% de resistencias en 2010. El porcentaje de resistencia global de todo el periodo a Ciprofloxacina fue del 44%.

Esta situación conllevó la retirada de las Quinolonas de las recomendaciones y guías de tratamiento, y es muy improbable que se vuelva a introducir.

Espectinomicina

En nuestro estudio, no hemos encontrado ninguna resistencia a Espectinomicina.

La resistencia a Espectinomicina tuvo una cierta relevancia en los años 80, tras su uso masivo. Sin embargo, en los últimos 20 años muchos países no han detectado resistencias^{103,391,473,478} o su porcentaje ha sido inferior al 1%^{472,482}.

Rusia en 2005-2006 detectó un 5% de aislamientos resistentes⁴⁸⁶. Sin embargo, no se ha vuelto a detectar ningún otro caso de resistencia en Europa desde 2008⁴⁷⁷.

A pesar de esta situación, se han notificado fallos de tratamiento con la Espectinomicina en infecciones faríngeas⁴⁸⁷, donde es menos eficaz, y además ha dejado de comercializarse en algunos países, incluyendo España.

La Espectinomicina, hoy en día, sigue formando parte de las recomendaciones de tratamiento en determinadas circunstancias, como intolerancia a las Cefalosporinas⁴¹⁰, por este motivo y por la aparición de cepas multirresistentes, con pocas o ninguna alternativas terapéuticas, es recomendable continuar la vigilancia de su nivel de resistencia.

Azitromicina

La sensibilidad a Azitromicina comenzó a estudiarse en el año 2001 y el porcentaje de resistencia que hemos encontrado ha sido del 25% (CMI $\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$). La tendencia en el porcentaje de aislamientos resistentes ha sido muy variable, con un marcado incremento de los casos entre 2005 y 2008 en que llegó al 46,3% y 41,2% respectivamente, y un fuerte descenso, hasta el 10,9%, en 2009-2010. No hemos encontrado explicación a este patrón.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, encontramos que no existe unanimidad en los criterios de interpretación de las categorías de Sensible o Resistente.

El CLSI no dispone de criterios de resistencia para Azitromicina y el EUCAST establece como criterio de sensibilidad una CMI $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ y de resistencia una CMI

$\geq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$. El CLSI carece de la categoría "Intermedio", por lo que las cepas estudiadas por E-test con CMI de $0,38$ $\mu\text{g/ml}$, quedan fuera de ambas categorías y pueden ser interpretadas de distinta forma según los autores.

En el programa de vigilancia de EEUU GISP se estableció como criterio de resistencia una CMI de ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$, y en Europa, el Euro-GASP considera resistentes los aislamientos con CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$.

Debido a esta falta de uniformidad las comparaciones entre estudios no siempre son posibles o son muy dificultosas.

En el programa GISP (EEUU), se ha visto aumento de la CMI a Azitromicina desde 1992. Los aislamientos con CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ supusieron un 0,5% en 2010 y disminuyeron a un 0,3% en 2011. Los aislamientos con CMI de 8 $\mu\text{g/ml}$ fueron el 0,1%, y los de CMI >16 $\mu\text{g/ml}$, el 0,02%¹⁰³.

Si en nuestro estudio hubiéramos valorado el criterio de resistencia del GISP (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$), sólo 11 aislamientos hubieran sido resistentes, lo que representaría un porcentaje de resistencia del 2,6%, que aunque se aproxima más a las cifras de EEUU, sigue siendo cinco veces superior. Los aislamientos con CMI de $8-12$ $\mu\text{g/ml}$, fueron el 1,4%, y no hubo aislamientos con CMI >16 $\mu\text{g/ml}$.

En Europa, en el programa Euro-GASP 2010, se encontró un 7% de aislamientos con CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$, con gran variedad entre países. Mientras que en algunos países no detecta ningún aislamiento de estas características, en Eslovaquia, alcanzan un porcentaje del 30%. No se encontraron aislamientos con CMI >256 $\mu\text{g/ml}$. En España se detectó un 10% de aislamientos con CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁷⁵.

En nuestro estudio encontramos 43 aislamientos con CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$. Aplicando el criterio de Resistencia del Eur-GASP (CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$), habríamos detectado 43 aislamientos, que correspondería a un porcentaje de resistencia del 15,5%. Nuestro nivel de resistencia estaría por encima de la media de España, y duplicaría la media Europea.

Dentro de nuestra serie se encuentran los dos primeros casos de *N. gonorrhoeae* con elevada resistencia a Azitromicina, CMI ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$, detectados en España, que se aislaron durante el periodo 2000-2001³⁸⁵.

Los datos anteriores reflejan la necesidad de unificar los criterios de resistencia, estableciendo unos puntos de corte adecuados, que nos ayuden a prever los posibles fallos de tratamiento y que a su vez discriminen la emergencia de resistencias.

La Azitromicina se ha convertido en una pieza clave, al formar parte de las pautas de tratamiento dual de las actuales recomendaciones de tratamiento de la infección gonocócica, por ello, es muy necesario en estos momentos, el establecimiento de un consenso de criterios que permita comparar los resultados de los distintos estudios.

Concordancia entre métodos de estudio de sensibilidad

Hemos determinado el grado de concordancia entre la técnica de E-test utilizada en el CRAN y la técnica de referencia, la dilución en agar, empleada en el laboratorio del ISCIII, con la finalidad de evaluar la fiabilidad y reproducibilidad.

En Penicilina, Ceftriaxona y Espectinomicina, la CMI obtenida por E-test es más baja que la obtenida por dilución en agar. La mayor concordancia entre ambos métodos se logra cuando se aumenta 4 veces el valor de CMI obtenido por E-test, (-2 diluciones) para Penicilina y Ceftriaxona, y 2 veces para Espectinomicina (-1 dilución).

En Tetraciclina la CMI obtenida por E-Test, es más alta que la obtenida por dilución en agar. La mayor concordancia entre ambos métodos se logra dividiendo por dos el valor de CMI obtenido por E-Test.

En Ciprofloxacina la CMI obtenida por E-test guarda la máxima concordancia con la dilución en agar y no se precisa hacer correcciones.

La concordancia categórica que fue excelente excepto para Penicilina y Tetraciclina, que aunque tienen una menor concordancia, se debe fundamentalmente a errores menores.

Existen pocos estudios que hayan comparado estas técnicas. Los trabajos de Liu³¹⁷, y Van Dyck³¹⁹, obtienen resultados similares a los nuestros, aunque con mejores concordancias.

La validez de nuestros resultados reside en que se ha realizado retrospectivamente, en las condiciones de trabajo habituales de los laboratorios, bajo distintas circunstancias, distinto personal, etc., y no en la situación controlada de otros estudios.

Resistencia a antibióticos y factores de riesgo

En el análisis realizado entre determinadas variables epidemiológicas, antecedentes de infecciones o tratamientos, hábitos sexuales y resistencia antibiótica, hemos encontrado algunas posibles asociaciones, aunque ninguna de ellas parece relevante y en algunas ocasiones se explica más las variaciones de los parámetros estudiados a lo largo del tiempo, pudiendo reflejar más, las características de las cepas circulantes en los periodos de mayor frecuencia de ese factor o grupo de riesgo.

Las asociaciones estadísticamente significativas encontradas fueron:

Resistencia	Penicilina Total	Penicilina cromosómica	Penicilina βL+	Tetraciclina	Ciprofloxacina	Azitromicina	Eritromicina	Cloranfenicol
Sexo varón	↑	↑		↑		↑	↑	
Varón heterosexual					↑			
Mujeres no prostitutas					↑			
Usuarios de la prostitución	↓	↓		↓				
Pareja fija	↑	↑		↑				
Pareja y otros	↓	↓		↓				
Contactos esporádicos				↑				
>5 parejas/mes	↓	↓		↓				↓
3-5 parejas/mes		↑		↑				↑
1-2 parejas mes				↑				
Uso condón			↑					
No uso de condón					↑			
N. gonorrhoeae previa				↑			↑	
C. trachomatis previa	↓		↓					
T. vaginalis previa			↑					
M. hominis previo				↓				
Tratamiento previo				↓	↑			
Quinolonas previas	↑			↑				

Resistencia antibiótica por Auxotipo y serovariedad

Algunos trabajos han encontrado relación entre el auxotipo AHU⁻ y mayor sensibilidad a antibióticos²⁷⁸, o mayor resistencia a Quinolonas en el auxotipo Pro⁻²⁸⁴. En nuestro estudio no hemos podido comprobar esta asociación.

Algunas de las serovariedades de nuestro estudio sí parecen presentar diferencias significativas en la sensibilidad a determinados antibióticos, aquí nos limitaremos a comentar la circulación de las serovariedades más resistentes.

IB-ropyst. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Tetraciclina, Ciprofloxacina, Azitromicina, Cloranfenicol, Eritromicina y con resistencia cromosómica a Penicilina. Circuló fundamentalmente entre 2005 y 2010.

IB-opyst. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Tetraciclina, Ciprofloxacina, Azitromicina, Cloranfenicol, Eritromicina y Penicilina. Se detectó desde el inicio del estudio, con mayor circulación entre 2006 y 2010.

IA-rst. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Penicilina. Circuló durante todo el estudio con pequeño número de casos en cada aparición.

IA-rost. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Tetraciclina, Ciprofloxacina y Penicilina. Circuló fundamentalmente entre 2007 y 2010.

IB-pyut. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Tetraciclina, Ciprofloxacina, y Eritromicina. Circuló fundamentalmente en 2009.

IB-ropyt. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Tetraciclina. Casos esporádicos entre 1989-2001, y desde 1999.

IB-opyust. Porcentaje significativamente mayor de aislados resistentes a Eritromicina. Casos aislados en 1990, 2001, 2002, 2007, 2008, 2009, y 5 casos en 2010.

Finalmente, el clon ST-1407, circuló en 2010. Aunque en este clon se ha asociado con cepas multirresistentes, no presenta un patrón de resistencias destacable entre nuestros aislamientos.

Control de calidad externo

La implantación de un control de calidad externo es esencial como parte de la política de calidad de los laboratorios.

La mayoría de los laboratorios clínicos de Microbiología participan en algún programa de control de calidad. En España el más implantado, es el control de calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), que lleva una larga trayectoria en funcionamiento, ha demostrado un funcionamiento exquisito y cuenta con el respaldo de microbiólogos e instituciones. Sin embargo, desde su inicio en 1998 sólo en cinco ocasiones, se han incluido especies de *Neisseria* u organismos relacionados (1 cepa de *N. lactamica* en 2005, y 4 cepas de *Moraxella catarrhalis* en 2003, 2005, 2007 y 2011, respectivamente), y nunca se han remitido *N. gonorrhoeae* o *N. meningitidis*.

El control de calidad establecido por el CRAN para la red de laboratorios asturianos aporta la ventaja de haber incluido las especies de *Neisseria* patógenas más importantes para el ser humano, y su metodología reproduce la que se lleva a cabo con las muestras, utilizando los mismos circuitos, lo que nos permite también su evaluación.

El alto grado de participación ha puesto de manifiesto el grado de compromiso e interés de los laboratorios participantes.

Se ha podido comprobar la capacidad de los laboratorios en la identificación de *N. meningitidis* y también la existencia de problemas con algunos equipos en la diferenciación entre *N. cinerea* y *N. gonorrhoeae*. En base a estos resultados el CRAN ha incluido en sus informes recomendaciones sobre pruebas diagnósticas adicionales como la sensibilidad a Colistina, además de servir de apoyo al resto de laboratorios en la confirmación de resultados.

También se ha demostrado la capacidad de los laboratorios para efectuar pruebas de sensibilidad (94%), algunos por más de un método (25%). En relación a los resultados obtenidos, es difícil de sacar conclusiones por la variedad de métodos empleados.

Tras los problemas de viabilidad detectados en el primer envío de controles en 2002, hemos podido verificar la idoneidad del circuito de transporte de muestras, con viabilidad del 100% de las cepas enviadas en los controles posteriores.

CONCLUSIONES

1. La herramienta informática desarrollada, ha permitido estudiar los datos de una forma más eficiente y poder establecer una comunicación más fluida en la comunicación de los datos recogidos de los laboratorios de área, el CRAN, en centro de Referencia ISCIII y el SIM.
2. En los últimos años, hemos detectado un aumento de la infección gonocócica en Asturias. La tasa de incidencia de la infección gonocócica pasó de 2,04 casos por cien mil habitantes en 2001 a 6,04 casos por cien mil habitantes en 2010, lo que supone un incremento del 196%.
3. El paciente tipo es un varón (el 83% de casos entre 2001-2010 fueron varones), HSH (el 22% del total de casos eran HSH, con aumento de 3,3 veces desde el inicio), entre 25-30 años (el 24% de los varones están en esta franja etaria), con residencia y probable contagio dentro del Principado de Asturias (98,9% de casos residencia y probable contagio en Asturias).
4. En mujeres hemos encontrado el mayor número de casos (34% de las mujeres) en la franja de edad de 21-25 años. El 90% de las mujeres con infección gonocócica era trabajadora del sexo, y aunque este porcentaje ha disminuído notablemente desde el principio del estudio (95% de las mujeres), al final (40% de las mujeres), sigue siendo una cifra preocupante.
5. El bajo número de aislamientos rectales o faríngeos, y de infecciones asintomáticas que hemos detectado, evidencia la necesidad de realizar toma de muestras en múltiples regiones anatómicas e incorporar, como en la actualidad, técnicas de PCR validadas.
6. Existe un elevado porcentaje de parejas múltiples (>5 parejas/mes) en HSH y mujeres. Estos colectivos deben considerarse diana de los programas de control y prevención.
7. Hemos encontrado un alto porcentaje de uso de la prostitución entre los varones con infección gonocócica. Este colectivo está poco representado en las unidades de ITS, por lo que los programas de prevención, especialmente de educación sexual, deben dirigirse también a los lugares que aglutinan esta población, como institutos, universidades, el ejército o los centros de asistencia sanitaria, fundamentalmente centros de salud y servicios de urgencias, a los que pueden acudir estos pacientes.
8. Existe un precario uso del preservativo en todos los grupos. El peor escenario en el uso del preservativo es: varón, heterosexual, con 3-5 parejas sexuales en el último mes y usuario de la prostitución.
9. Se contabiliza un mayor número de coinfecciones en mujeres (49% en mujeres, 7% en hombres). La más frecuente por *T. vaginalis* (30,5% de mujeres), seguida de *C. trachomatis* (18% de mujeres). La coinfección por *T. vaginalis* ha descendido notablemente. En los últimos 10 años sólo el 2,6% de las mujeres presentaba infección simultánea por este microorganismo.

10. Se ha encontrado un aumento de la resistencia a Penicilina (de 5% a 45%), a expensas de la resistencia cromosómica (de 0 a 36,8%) e incremento de los valores de CMI₅₀ (de 0,06 a 1 µg/ml) y CMI₉₀ (de 0,5 a 8 µg/ml) entre el inicio y el final del estudio. No hemos detectado resistencias a Espectinomicina ni a Cefalosporinas de amplio espectro, pero el panorama mundial aconseja extremar su vigilancia. La resistencia a Tetraciclina y Quinolonas es muy elevada y actualmente no se consideran una alternativa eficaz. La resistencia a Azitromicina ha sido difícil de valorar por falta de uniformidad en los criterios de resistencia. Hemos detectado mayor resistencia que en EEUU y que en el conjunto de Europa.
11. Entre los aislamientos de estos 25 años que hemos estudiado, se encuentran el primer aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a Quinolonas y los dos primeros aislamientos resistentes a Azitromicina publicados en España. Estos hallazgos ponen de manifiesto la calidad y eficacia de la red formada entre unidades de ITS, Atención Primaria, laboratorios centinelas, CRAN, el ISCIII, el SIM y finalmente la Dirección General de Salud Pública, en la detección de resistencias emergentes.
12. El CRAN ha tenido un papel fundamental en la mejora de la calidad en la detección e identificación de *Neisseria spp.*, por parte de los laboratorios de microbiología asturianos, mediante la implantación de un programa de control de calidad externo, que ha conducido a una mayor homogeneidad en el trabajo de los laboratorios y a poder hacer una comparación objetiva de los resultados obtenidos. También ha sido fundamental el papel de apoyo y referencia de las técnicas que no pueden llevarse a cabo en los laboratorios periféricos.
13. Del análisis de los datos recogidos en nuestro trabajo, podemos concluir que en la infección gonocócica es indispensable el cultivo de las muestras, la tipificación y el estudio de sensibilidad de los aislamientos, con independencia de otras técnicas diagnósticas, para poder disponer de esta información de una manera eficiente, que nos permita adecuar los tratamientos, establecer recomendaciones y conocer la situación en la población.

BIBLIOGRAFIA

1. Thappa DM. Evolution of venereology in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006 May-Jun;72(3):187-96
2. Potenziani J. De la Sífilis al SIDA. Enfermedades de Transmisión Sexual. *Vitae Academia Biomédica Digital* [Internet]. 2006 Jun-Sep [citado 6 ago 2015];28:[aprox. 19 p]. Disponible en <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&n=174>.
3. García Barreno P. El legado de Hipócrates. Los grandes temas de la Medicina. Madrid: Espasa Calpe;2008. p.20.
4. Potenziani J., Potenziani S. Historia de las enfermedades venéreas (1ª parte). *Vitae Academia Biomédica Digital* [Internet]. 2008 abr-jun [citado 6 ago 2015];35:[aprox. 18 p]. Disponible en <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=44&n=1369>.
5. Potenziani J., Potenziani S. Historia de las enfermedades venéreas (2ª parte). *Vitae Academia Biomédica Digital* [Internet]. 2008 jul-dic [citado 6 ago 2015];36:[aprox. 20 p]. Disponible en <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=46&n=1451>.
6. Potenziani J., Potenziani S. Historia de las enfermedades venéreas. En: Aöun Soulie C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti. Vol. XI. Caracas: Editorial Ateproca;2011.p.189-296.
7. Leitner RMC, Körte C, Edo D, Braga ME. Historia del tratamiento de la sífilis. *Rev Argent Dermatol*. 2007;88:6-19.
8. Ledermann Dehnhardt W. *Neisseria gonorrhoeae*, de Hunter a Credé. En: Una Historia Personal de las Bacterias. Santiago de Chile: Red Internacional del libro; 2007. p. 79-85.
9. Ligon BL. Albert Ludwig Sigismund Neisser: discoverer of the cause of gonorrhea. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005;16(4):336-341.
10. Kampmeier RH. Identification of the Gonococcus by Albert Neisser. *Sexually Transmitted Diseases*. 1978, apr-jun: p.71-72.
11. Depalma. Rasgos Históricos Blenorragia (gonorrea). *Rev Hosp Niños BAires*. 2007;49(225):302-305.
12. Conde-González CJ, Uribe-Salas F. Gonorrea: la perspectiva clásica y la actual. *Salud pública de México*.1997;39(6):1-6.
13. Aavitsland. Credés profylakse mot øyeinfeksjon hos nyfødte måtte avvikles fordi ulempene var større enn gevinsten. Gjelder det andre forebyggende tiltak også? Et medisinsk ritual. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006; 126(8): p. 1035.
14. Schneider. G. Silver nitrate prophylaxis. *Can Med Assoc J*.1984;131: p. 193-196.
15. Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, et al. *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, USA: McGraw-Hill Medical, 2008.
16. Tønjum T. Order IV. *Neisseriales* ord. nov. En: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, editores. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, second edition, vol. 2 (The *Proteobacteria*), part C (The *Alpha*-, *Beta*-, *Delta*-, and *Epsilonproteobacteria*). New York: Springer; 2005. p. 774-798.
17. Westling-Häggström B, Elmros T, Normark S, Winblad B. Growth pattern and cell division in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol*. 1977 Jan;129(1):333-42.
18. Johnston KH, Gotschlich EC. Isolation and characterization of the outer membrane of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol*. 1974 Jul;119(1):250-7.
19. Fyfe JA, Carrick CS, Davies JK. The pilE gene of *Neisseria gonorrhoeae* MS11 is transcribed from a sigma 70 promoter during growth in vitro. *J Bacteriol*. 1995 Jul;177(13):3781-7.
20. Skaar EP, Lecuyer B, Lenich AG, Lazio MP, Perkins-Balding D, Seifert HS, Karls AC. Analysis of the Piv recombinase-related gene family of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol*. 2005 Feb;187(4):1276-86.
21. Sebastian S, Genco CA. FbpC is not essential for iron acquisition in *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun*. 1999 Jun;67(6):3141-5.
22. McGee ZA, Stephens DS, Hoffman LH, Schlech WF 3rd, Horn RG. Mechanism of mucosal invasion by pathogenic *Neisseria*. *Rev Infect Dis*. 1983;5 suppl 4:S708-714.
23. Plant LJ, Jonsson AB. Type IV pili of *Neisseria gonorrhoeae* influence the activation of human CD4+ T cells. *Infect Immun*. 2006 Jan;74(1):442-8.
24. Rytkönen A, Johansson L, Asp V, Albiger B, Jonsson AB. Soluble pilin of *Neisseria gonorrhoeae* interacts with human target cells and tissue. *Infect Immun*. 2001 Oct;69(10):6419-26.
25. Arvidson CG, Powers T, Walter P, So M. *Neisseria gonorrhoeae* PilA is an FtsY homolog. *J Bacteriol*. 1999 Feb;181(3):731-9.
26. Merz AJ, So M. Interactions of pathogenic *Neisseriae* with epithelial cell membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:423-457.
27. Velasquez L, García K, Morales F, Heckels JE, Orihuela P, Rodas PI, Christodoulides M, Cardenas H. *Neisseria gonorrhoeae* pilus attenuates cytokine response of human fallopian tube explants. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:491298.
28. Sugasawara RJ, Cannon JG, Black WJ, Nachamkin I, Sweet RL, Brooks GF. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae*

- attachment to HeLa cells with monoclonal antibody directed against a protein II. *Infect Immun.* 1983 Dec;42(3):980-5.
29. Hauck CR, Meyer TF. "Small" talk: Opa proteins as mediators of *Neisseria*-host-cell communication. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(1):43-49.
 30. Bos MP, Grunert F, Belland RJ. Differential recognition of members of the carcinoembryonic antigen family by Opa variants of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1997 Jun;65(6):2353-61.
 31. Nassif X, So M. Interaction of pathogenic *Neisseriae* with nonphagocytic cells. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jul;8(3):376-88.
 32. Leber; A.L., G.S. Hall, W.D. LeBar. 2006. Cumitech 44, Nucleic Acid Amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Coordinating ed.S. E. Sharp. ASM Press, Washington, D.C.
 33. Massari P, Ram S, Macleod H, Wetzler LM. The role of porins in neisserial pathogenesis and immunity. *Trends Microbiol.* 2003;11(2):87-93.
 34. Edwards JL, Shao JQ, Ault KA, Apicella MA. *Neisseria gonorrhoeae* elicits membrane ruffling and cytoskeletal rearrangements upon infection of primary human endocervical and ectocervical cells. *Infect Immun.* 2000 Sep;68(9):5354-63.
 35. Apicella MA, Ketterer M, Lee FK, Zhou D, Rice PA, Blake MS. The pathogenesis of gonococcal urethritis in men: confocal and immunoelectron microscopic analysis of urethral exudates from men infected with *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis.* 1996 Mar;173(3):636-46.
 36. Lorenzen DR, Günther D, Pandit J, Rudel T, Brandt E, Meyer TF. *Neisseria gonorrhoeae* porin modifies the oxidative burst of human professional phagocytes. *Infect Immun.* 2000 Nov;68(11):6215-22.
 37. Hopper S, Wilbur JS, Vasquez BL, Larson J, Clary S, Mehr IJ, Seifert HS, So M. Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* mutants that show enhanced trafficking across polarized T84 epithelial monolayers. *Infect Immun.* 2000 Feb;68(2):896-905.
 38. Morales P, Reyes P, Vargas M, Rios M, Imarai M, Cardenas H, Croxatto H, Orihuela P, Vargas R, Fuhrer J, Heckels JE, Christodoulides M, Velasquez L. Infection of human fallopian tube epithelial cells with *Neisseria gonorrhoeae* protects cells from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Infect Immun.* 2006 Jun;74(6):3643-50.
 39. Popp A, Billker O, Rudel T. Signal transduction pathways induced by virulence factors of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int Med Microbiol.* 2001;291(4):307-314.
 40. Edwards JL, Apicella MA. The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev.* 2004 (10), 965-81.
 41. Ghosh SK, Zhao J, Philogene MC, Alzaharami A, Rane S, Banerjee A. Pathogenic consequences of *Neisseria gonorrhoeae* pilin glycan variation. *Microbes Infect.* 2004;6(7):693-701.
 42. Cloud KA, Dillard JP. A lytic transglycosylase of *Neisseria gonorrhoeae* is involved in peptidoglycan-derived cytotoxin production. *Infect Immun.* 2002 Jun;70(6):2752-7.
 43. Menozzi FD, Pethe K, Bifani P, Soncin F, Brennan MJ, Loch C. Enhanced bacterial virulence through exploitation of host glycosaminoglycans. *Mol Microbiol.* 2002; 43(6):1379-1386.
 44. Liu Y, Feinen B, Russell MW. New concepts in immunity to *Neisseria gonorrhoeae*: innate responses and suppression of adaptive immunity favor the pathogen, not the host. *Front Microbiol.* 2011 Mar 22;2:52.
 45. Mestecky J, Moldoveanu Z, Russell MW. Immunologic uniqueness of the genital tract: challenge for vaccine development. *Am J Reprod Immunol.* 2005;53(5):208-214.
 46. Hedges SR, Mayo MS, Mestecky J, Hook EW 3rd, Russell MW. Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun.* 1999 Aug;67(8):3937-46.
 47. Plummer FA, Simonsen JN, Chubb H, Slaney L, Kimata J, Bosire M, Ndinya-Achola JO, Ngugi EN. Epidemiologic evidence for the development of serovar-specific immunity after gonococcal infection. *J Clin Invest.* 1989 May;83(5):1472-6.
 48. James-Holmquest AN, Wende RD, Mudd RL, Williams RP. Comparison of atmospheric conditions for culture of clinical specimens of *Neisseria gonorrhoeae*. *Appl Microbiol.* 1973 Oct;26(4):466-9.
 49. Blake MS, Swanson J. Studies on gonococcus infection. XVI. Purification of *Neisseria gonorrhoeae* immunoglobulin A1 protease. *Infect Immun.* 1978 Nov;22(2):350-8.
 50. Johannsen DB, Johnston DM, Koymen HO, Cohen MS, Cannon JG. A *Neisseria gonorrhoeae* immunoglobulin A1 protease mutant is infectious in the human challenge model of urethral infection. *Infect Immun.* 1999 Jun;67(6):3009-13.
 51. Hedges SR, Mayo MS, Kallman L, Mestecky J, Hook EW 3rd, Russell MW. Evaluation of immunoglobulin A1 (IgA1) protease and IgA1 protease-inhibitory activity in human female genital infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1998 Dec;66(12):5826-32.
 52. Simons MP, Nauseef WM, Apicella MA. Interactions of *Neisseria gonorrhoeae* with adherent polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun.* 2005 Apr;73(4):1971-7.
 53. Stohl EA, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* DNA recombination and repair enzymes protect against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. *J Bacteriol.* 2006 Nov;188(21):7645-51.

54. Gunsekere IC, Kahler CM, Ryan CS, Snyder LA, Saunders NJ, Rood JI, Davies JK. Ecf, an alternative sigma factor from *Neisseria gonorrhoeae*, controls expression of *msrAB*, which encodes methionine sulfoxide reductase. *J Bacteriol.* 2006 May;188(10):3463-9.
55. Wu H, Jerse AE. Alpha-2,3-sialyltransferase enhances *Neisseria gonorrhoeae* survival during experimental murine genital tract infection. *Infect Immun.* 2006 Jul;74(7):4094-103.
56. Kline KA, Seifert HS. Mutation of the *priA* gene of *Neisseria gonorrhoeae* affects DNA transformation and DNA repair. *J Bacteriol.* 2005 Aug;187(15):5347-55.
57. Exley RM, Wu H, Shaw J, Schneider MC, Smith H, Jerse AE, Tang CM. Lactate acquisition promotes successful colonization of the murine genital tract by *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 2007 Mar;75(3):1318-24.
58. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(3):359-395.
59. Schneider H, Griffiss JM, Mandrell RE, Jarvis GA. Elaboration of a 3.6-kilodalton lipooligosaccharide, antibody against which is absent from human sera, is associated with serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1985 Dec;50(3):672-7.
60. Nowicki S, Ram P, Pham T, Goluszko P, Morse S, Anderson GD, Nowicki B. Pelvic inflammatory disease isolates of *Neisseria gonorrhoeae* are distinguished by C1q-dependent virulence for newborn rats and by the *sac-4* region. *Infect Immun.* 1997 Jun;65(6):2094-9.
61. Blom AM, Villoutreix BO, Dahlback B. Complement inhibitor C4b-binding protein-friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol.* 2004;40(18):1333-1346.
62. Ram S, Cullinane M, Blom AM, Gulati S, McQuillen DP, Boden R, Monks BG, O'Connell C, Elkins C, Pangburn MK, Dahlback B, Rie PA. C4bp binding to porin mediates stable serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(3):423-432.
63. Pantelic M, Kim YJ, Bolland S, Chen I, Shively J, Chen T. *Neisseria gonorrhoeae* kills carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 (CD66a)-expressing human B cells and inhibits antibody production. *Infect Immun.* 2005 Jul;73(7):4171-9.
64. Banerjee A, Ghosh SK. The role of pilin glycan in neisserial pathogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2003 Nov;253(1-2):179-90.
65. Smith H, Yates EA, Cole JA, Parsons NJ. Lactate stimulation of gonococcal metabolism in media containing glucose: mechanism, impact on pathogenicity, and wider implications for other pathogens. *Infect Immun.* 2001;69(11):6565-6572.
66. Fu HS, Hassett DJ, Cohen MS. Oxidant stress in *Neisseria gonorrhoeae*: adaptation and effects on L-(+)-lactate dehydrogenase activity. *Infect Immun.* 1989 Jul;57(7):2173-8.
67. Cardinale JA, Clark VL. Expression of AniA, the major anaerobically induced outer membrane protein of *Neisseria gonorrhoeae*, provides protection against killing by normal human sera. *Infect Immun.* 2000 Jul;68(7):4368-9.
68. Desai PJ, Nzeribe R, Genco CA. Binding and accumulation of hemin in *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1995 Dec;63(12):4634-41.
69. Finkelstein RA, Yancey RJ. Effect of siderophores on virulence of *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 1981;32(2):609-613.
70. Rohde KH, Dyer DW. Mechanisms of iron acquisition by the human pathogens *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Biosci.* 2003;8:d1186-1218.
71. Ducey TF, Carson MB, Orvis J, Stintzi AP, Dyer DW. Identification of the iron-responsive genes of *Neisseria gonorrhoeae* by microarray analysis in defined medium. *J Bacteriol.* 2005 Jul;187(14):4865-74.
72. Greiner LL, Edwards JL, Shao J, Rabinak C, Entz D, Apicella MA. Biofilm Formation by *Neisseria gonorrhoeae*. *Infect Immun.* 2005 Apr;73(4):1964-70.
73. Kleist E, Moi H. Transmission of gonorrhoea through an inflatable doll. *Genitourin Med.* 1993 Aug;69(4):322.
74. Goodyear-Smith F. What is the evidence for non-sexual transmission of gonorrhoea in children after the neonatal period? A systematic review. *J Forensic Leg Med.* 2007 Nov;14(8):489-502.
75. Wiesner PJ, Tronca E, Bonin P, Pedersen AH, Holmes KK. Clinical spectrum of pharyngeal gonococcal infection. *N Engl J Med.* 1973 Jan 25;288(4):181-5.
76. Sackel SG, Alpert S, Fiumara NJ, Donner A, Laughlin CA, McCormack WM. Oro-genital contact and the isolation of *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* from the pharynx. *Sex Transm Dis.* 1979 Apr-Jun;6(2):64-8.
77. Osborne NG, Grubin L. Colonization of the pharynx with *Neisseria gonorrhoeae*: experience in a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.* 1979 Oct-Dec;6(4):253-6.
78. Tice AW Jr, Rodriguez VL. Pharyngeal gonorrhoea. *JAMA.* 1981 Dec 11;246(23):2717-9.
79. Templeton DJ, Jin F, McNally LP, Imrie JC, Prestage GP, Donovan B, Cunningham PH, Kaldor JM, Kippax S, Grulich AE. Prevalence, incidence and risk factors for pharyngeal gonorrhoea in a community-based HIV-negative cohort of homosexual men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect.* 2010 Apr;86(2):90-6.

80. Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. *Sex Transm Dis.* 1997 May;24(5):272-8.
81. Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM, Kohn R, Philip SS, Liska S, Klausner JD. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 15;49(12):1793-7.
82. Marcus JL, Kohn RP, Barry PM, Philip SS, Bernstein KT. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* transmission from the female oropharynx to the male urethra. *Sex Transm Dis.* 2011 May;38(5):372-3.
83. David LM. Acquisition of pharyngeal gonorrhoea via sweets passed by mouth. *Genitourin Med.* 1997 Apr;73(2):146.
84. Thomas JC, Tucker MJ. The development and use of the concept of a sexually transmitted disease core. *J Infect Dis.* 1996 Oct;174 Suppl 2:S134-43.
85. Chen MI, Ghani AC, Edmunds J. Mind the gap: the role of time between sex with two consecutive partners on the transmission dynamics of gonorrhea. *Sex Transm Dis.* 2008 May;35(5):435-44.
86. Bush KR, Henderson EA, Dunn J, Read RR, Singh A. Mapping the core: Chlamydia and gonorrhea infections in Calgary, Alberta. *Sex Transm Dis.* 2008 Mar;35(3):291-7.
87. Al-Tayyib AA, Miller WC, Rogers SM, Leone PA, Law DC, Ford CA, Rothman RE. Evaluation of risk score algorithms for detection of chlamydial and gonococcal infections in an emergency department setting. *Acad Emerg Med.* 2008 Feb;15(2):126-35.
88. Fichtenberg CM, Muth SQ, Brown B, Padian NS, Glass TA, Ellen JM. Sexual network position and risk of sexually transmitted infections. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):493-8.
89. Ghani AC, Ison CA, Ward H, Garnett GP, Bell G, Kinghorn GR, Weber J, Day S. Sexual partner networks in the transmission of sexually transmitted diseases. An analysis of gonorrhea cases in Sheffield, UK. *Sex Transm Dis.* 1996 Nov-Dec;23(6):498-503.
90. Ghani AC, Swinton J, Garnett GP. The role of sexual partnership networks in the epidemiology of gonorrhea. *Sex Transm Dis.* 1997 Jan;24(1):45-56.
91. Leone PA. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of *Neisseria gonorrhoeae* infection. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Basow DS (Ed); 2012 [citado 26 Mar 2012]. Disponible en : <http://www.uptodate.com/>.
92. McEvoy BF, Le Furgy WG. A 13-year longitudinal analysis of risk factors and clinic visitation patterns of patients with repeated gonorrhoea. *Sex Transm Dis.* 1988;15(1):40-44.
93. Fowler T, Caley M, Johal R, Brown R, Ross JD. Previous history of gonococcal infection as a risk factor in patients presenting with gonorrhoea. *Int J STD AIDS.* 2010 Apr;21(4):277-8.
94. Kaestle CE, Halpern CT, Miller WC, Ford CA. Young age at first sexual intercourse and sexually transmitted infections in adolescents and young adults. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 15;161(8):774-80.
95. WHO. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. [Internet]. Geneva: World Health Organization (Ed); 2001 [citado 20 Feb 2013]. Disponible en: http://who.int/docstore/hiv/GRSTI/who_hiv_aids_2001.02.pdf.
96. Nessa K, Waris SA, Sultan Z, Monira S, Hossain M, Nahar S, Rahman H, Alam M, Baatsen P, Rahman M. Epidemiology and etiology of sexually transmitted infection among hotel-based sex workers in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol.* 2004 Feb;42(2):618-21.
97. Sturm AW, Wilkinson D, Ndovela N, Bowen S, Connolly C. Pregnant women as a reservoir of undetected sexually transmitted diseases in rural South Africa: implications for disease control. *Am J Public Health.* 1998 Aug;88(8):1243-5.
98. Blankhart D, Müller O, Gresenguet G, Weis P. Sexually transmitted infections in young pregnant women in Bangui, Central African Republic. *Int J STD AIDS.* 1999 Sep;10(9):609-14.
99. Bourgeois A, Henzel D, Malonga-Moulet G, Dibanga G, Tsobou C, Peeters M, Delaporte E. Clinical algorithms for the screening of pregnant women for STDs in Libreville, Gabon: which alternatives? *Sex Transm Infect.* 1998 Feb;74(1):35-9.
100. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA.* 2012 May 16;307(19):2079-86.
101. Gerbase Antonio Carlos, Toscano Cristiana, Titan Silvia, Cuchí Paloma, González-Salvatierra Roxane, Zacarías Fernando. Sexually transmitted diseases in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 1999 Nov [citado 6 ago 2015]; 6(5): 362-370. disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v6n5/0961.pdf>.
102. Gobierno de Chile. Oficina de Vigilancia. Departamento de Epidemiología. DIPLAS/MINSAL. Informe anual 2011. *Gonorrhea (CIE 10:A.54)*. [Internet]. Chile: Oficina de Vigilancia. Departamento de Epidemiología (Ed); 2011 [citado 6 ago 2015]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/boletos/reportes/gonorrea/Gonorrea_2011.pdf.
103. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2011. [Internet]. Atlanta: U.S. Department of

- Health and Human Services; 2012. [citado 6 ago 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats11/Surv2011.pdf>
104. Public Health Agency of Canada. Reported cases and rates of gonorrhoea by age group and sex, 1980 to 2009. [Internet]. Canada: Hepatitis C and STI Surveillance and Epidemiology Section Community Acquired Infections Division Centre for Communicable Diseases and Infection Control Public Health Agency of Canada, 2010. [citado 20 Feb 2013]. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its_tab/gonorrhoea-eng.php.
 105. Australian Government. Department of Health and Ageing. National Notifiable Surveillance system. Notification Rate of Gonococcal infection, received from State and Territory health authorities in the period of 1991 to 2012 and year-to-date notifications for 2013. [Internet]. Australia: Department of Health and Ageing. [citado 6 ago 2015]. Disponible en: http://www9.health.gov.au/cda/source/rpt_4.cfm.
 106. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 1999-2010. Stockholm: ECDC; 2012. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110526_SUR_STI_in_Europe_1990-2009.pdf.
 107. Area de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2010. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2012.
 108. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2010. Madrid, 2012. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-informes-anales.shtml>.
 109. Sección de Vigilancia Epidemiológica. Informe Epidemiológico de las EDO y de las alertas de Salud Pública. Principado de Asturias. Año 2010. Oviedo: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Dirección General de Salud Pública y Participación. Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas; 2011.
 110. Shao C, Xu W, Ye G. Sexually transmitted disease control in China (1949-1994). Chin Med Sci J. 1996 Dec;11(4):252-7.
 111. Yin F, Feng Z, Li X. Spatial analysis of county-based gonorrhoea incidence in mainland China, from 2004 to 2009. Sex Health. 2012 Jul;9(3):227-32.
 112. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf>.
 113. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Informe Semanal relativo a las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Datos provisionales a 21/01/2013. [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2013 [citado 18 Mar 2013]; disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/IS-130121-WEB.pdf>.
 114. Sección de Vigilancia Epidemiológica. Informe epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria (E.D.O.) y de las alertas de salud pública Principado de Asturias. Año 2010. [Internet]. Oviedo: Consejería de salud y servicios sanitarios. Dirección general de salud pública. Servicio de vigilancia y alertas epidemiológicas; 2011 [citado 3 ago 2015]; disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/EDO2010/Informe2010.pdf.
 115. Australian Government. Department of Health and Ageing. National Notifiable Diseases Surveillance System [Internet]. Canberra: Commonwealth of Australia. 1991 – [citado 6 ago 2015]. Disponible en: <http://www9.health.gov.au/cda/source/cda-index.cfm>.
 116. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010. [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services (Ed); 2011 [citado 6 ago 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats>.
 117. Berglund T, Fredlund H, Giesecke J. Epidemiology of the reemergence of gonorrhoea in Sweden. Sex Transm Dis. 2001 Feb;28(2):111-4.
 118. Chesson HW, Kent CK, Owusu-Eduese K Jr, Leichter JS, Aral SO. Disparities in sexually transmitted disease rates across the "eight Americas". Sex Transm Dis. 2012 Jun;39(6):458-64.
 119. Zaranonelli L, Borthagaray G, Lee EH, Shafer WM. Decreased azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* due to mtrR mutations. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Oct;43(10):2468-72.
 120. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf.
 121. Savage EJ, Hughes G, Ison C, Lowndes CM; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections network. Syphilis and gonorrhoea in men who have sex with men: a European overview. Euro Surveill. 2009 Nov 26;14(47). pii: 19417.
 122. Mabey D. Interactions between HIV infection and other sexually transmitted diseases. Trop Med Int Health. 2000 Jul;5(7):A32-6.

123. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiègne-Traoré V, Coulibaly IM, Yeboué KM, Kalish ML, Maurice C, Whitaker JP, Greenberg AE, Laga M. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*. 1997 Oct;11(12):F85-93.
124. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, Zimba D, Vernazza PL, Maida M, Fiscus SA, Eron JJ Jr. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1868-73.
125. Warner L, Stone KM, Macaluso M, Buehler JW, Austin HD. Condom use and risk of gonorrhea and *Chlamydia*: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. *Sex Transm Dis*. 2006;33(1):36-51.
126. Paz-Bailey G, Koumans EH, Sternberg M, Pierce A, Papp J, Unger ER, Sawyer M, Black CM, Markowitz LE. The effect of correct and consistent condom use on chlamydial and gonococcal infection among urban adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Jun;159(6):536-42.
127. Salud y hábitos sexuales. Cifras INE. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística.[Internet]. 2004 jul; 4. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=1NECifrasINE_C&cid=1259925137955&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout.
128. Moran JS, Janes HR, Peterman TA, Stone KM. Increase in condom sales following AIDS education and publicity, United States. *Am J Public Health*. 1990 May;80(5):607-8.
129. Crosby R, Salazar LF, DiClemente RJ, Yarber WL, Caliendo AM, Staples-Horne M. Condom misuse among adjudicated girls: associations with laboratory-confirmed chlamydia and gonorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007 Dec;20(6):339-43.
130. Varela JA, Otero L, García MJ, Palacio V, Carreño F, Cuesta M, Sánchez C, Vázquez F. Trends in the prevalence of pathogens causing urethritis in Asturias, Spain, 1989-2000. *Sex Transm Dis*. 2003 Apr;30(4):280-3.
131. Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, Takeda K, Suzuki N, Nishimura M, Furuya R, Tsukamoto T. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis. *J Infect Chemother*. 2006 Oct;12(5):283-6.
132. Krause W. Male accessory gland infection. *Andrologia*. 2008 Apr;40(2):113-6.
133. Fan W. Gonococcal inflammation of paraurethral glands around the external urethral orifice in males: a commonly encountered disease? *Int J STD AIDS*. 2010 Mar;21(3):225-6.
134. Fall B, Sow Y, Mansouri I, Sarr A, Thiam A, Diao B, Fall PA, Ndoye AK, Ba M, Diagne BA. Etiology and current clinical characteristics of male urethral stricture disease: experience from a public teaching hospital in Senegal. *Int Urol Nephrol*. 2011 Dec;43(4):969-74.
135. Ramírez de Ocariz Landaberea I, Chocarro Martínez A, López-Urrutia Lorente L, Brezmes Valdivieso MF. Linfadenitis gonocócica en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 May;30(5):271-2.
136. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Dec;22(4):693-708, vii.
137. Risser WL, Risser JM, Benjamins LJ, Feldmann JM. Incidence of Fitz-Hugh-Curtis syndrome in adolescents who have pelvic inflammatory disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007 Jun;20(3):179-80.
138. Spencer SE, Bash MC. Extragenital manifestations of *Neisseria gonorrhoeae*. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 Mar;8(2):132-8.
139. Speer ME. Gonococcal infection in the newborn. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Basow DS (Ed); 2012 [citado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
140. Chen XS, Yin YP, Chen LP, Thuy NT, Zhang GY, Shi MQ, Hu LH, Yu YH. Sexually transmitted infections among pregnant women attending an antenatal clinic in Fuzhou, China. *Sex Transm Dis*. 2006 May;33(5):296-301.
141. Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, Wheeler SL, Koblin B, Coates T, Chesney M, Colfax GN. Prevalence and incidence of pharyngeal gonorrhea in a longitudinal sample of men who have sex with men: the EXPLORE study. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1284-9.
142. Jiménez E, Pedrazuela MG, Pérez MM, de Mosteyrín SF, Arrieta JJ, Guerrero ML. Prevalence of pharyngeal infection by *Neisseria gonorrhoeae* among human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men in downtown Madrid, 2011. *Int J STD AIDS*. 2013 Nov;24(11):875-8.
143. Linhart Y, Shohat T, Amitai Z, Gefen D, Srugo I, Blumstein G, Dan M. Sexually transmitted infections among brothel-based sex workers in Tel-Aviv area, Israel: high prevalence of pharyngeal gonorrhoea. *Int J STD AIDS*. 2008 Oct;19(10):656-9.
144. Park J, Marcus JL, Pandori M, Snell A, Philip SS, Bernstein KT. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men—San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis*. 2012 Jun;39(6):482-4.
145. Deguchi T, Yasuda M, Ito S. Management of pharyngeal gonorrhea is crucial to prevent the emergence and spread of antibiotic-

- resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul;56(7):4039-40.
146. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, Klausner JD. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. Clin Infect Dis. 2005 Jul 1;41(1):67-74.
 147. Geisler WM, Whittington WL, Suchland RJ, Stamm WE. Epidemiology of anorectal chlamydial and gonococcal infections among men having sex with men in Seattle: utilizing serovar and auxotype strain typing. Sex Transm Dis. 2002;29(4):189-95.
 148. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Apr 1;53(4):537-43.
 149. Merianos A, Condon RJ, Tapsall JW, Jayathissa S, Mulvey G, Lane JM, Patel MS, Rouse I. Epidemic gonococcal conjunctivitis in central Australia. Med J Aust. 1995 Feb 20;162(4):178-81.
 150. Mak DB, Smith DW, Harnett GB, Plant AJ. A large outbreak of conjunctivitis caused by a single genotype of *Neisseria gonorrhoeae* distinct from those causing genital tract infections. Epidemiol Infect. 2001 Jun;126(3):373-8.
 151. Lee JS, Choi HY, Lee JE, Lee SH, Oum BS. Gonococcal keratoconjunctivitis in adults. Eye (Lond). 2002 Sep;16(5):646-9.
 152. Tipple C, Smith A, Bakowska E, Corbett MC. Corneal perforation requiring corneal grafting: a rare complication of gonococcal eye infection. Sex Transm Infect. 2010 Nov;86(6):447-8.
 153. Miranda-Rollón MD, Sentieri-Omarreñentería A, Martínez-Rodríguez R, Junceda-Moreno C. Tratamiento con membrana amniótica en queratolisis secundaria a queratoconjuntivitis gonocócica del adulto. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009 Mar;84(3):155-7.
 154. Barbeito G, Rivadulla I, Regueiro-García BJ, Pardo F. Queratoconjuntivitis gonocócica en el adulto: una entidad emergente. Rev Esp Quimioter. 2014 Sep;27(3):213-4.
 155. Guerrero ML, Alfaro IJ, Sandoval BG, Górgolas M. "Ophthalmia Venerea": A dreadful complication of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Dis. 2010 May;37(5):340-1.
 156. Suzuki T, Kitagawa Y, Maruyama Y, Yamaguchi S, Sakane Y, Miyamoto H, Ohashi Y. Conjunctivitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced cephalosporin susceptibility and multidrug resistance. J Clin Microbiol. 2013 Dec;51(12):4246-8.
 157. Tappe D, Mueller A, Weißbrich B, Schubert J, Schargus M, Stich A. Severe conjunctivitis due to multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and adenovirus 53 coinfection in a traveler returning from Thailand. J Travel Med. 2013 Nov-Dec;20(6):403-6.
 158. Landy J, Djogovic D, Sligl W. Gonococcal septic shock, acute respiratory distress syndrome, and multisystem organ failure: a case report. Int J Infect Dis. 2010 Sep;14 Suppl 3:e239-41.
 159. Belkacem A, Caumes E, Ouanich J, Jarlier V, Dellion S, Cazenave B, Goursaud R, Lacassin F, Breuil J, Patey O; Working Group FRA-DGI. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. Sex Transm Infect. 2013 Dec;89(8):613-5.
 160. Goldenberg DL, Sexton DJ. Disseminated gonococcal infection. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Basow DS (Ed); 2012 [citado 26 Mar 2012]. Disponible en : <http://www.uptodate.com/>.
 161. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev. 2002 Oct;15(4):527-44.
 162. Hurst DW, Thompson MA, Hofmeister EP. Atypical presentation of soft-tissue mass with gonococcal infection in the hand. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2008 Jan;37(1):E14-5.
 163. Mamane W, Falcone MO, Doursounian L, Nourissat G. Ténosynovite isolée à gonocoque, à propos d'un cas et revue de la littérature. Chir Main. 2010 Oct;29(5):335-7.
 164. Kibbi AG, Abbas O. Cutaneous manifestations of gonorrhea. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Basow DS (Ed); 2012 [citado 26 Mar 2012]. Disponible en : <http://www.uptodate.com/>.
 165. Yoshino Y, Abe M, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Multifocal cellulitis due to disseminated *Neisseria gonorrhoeae* in a male patient. J Clin Med Res. 2014 Jun;6(3):215-7.
 166. Akkinepally S, Douglass E, Moreno A. Tricuspid valve gonococcal endocarditis: fourth case report. Int J Infect Dis. 2010 Sep;14 Suppl 3:e196-7.
 167. Pättilä T, Kurki T, Ihlberg L. Isolated gonococcal ascending aorta aneurysm. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Jul;15(1):183-5. Epub 2012.
 168. Risher WH, McFadden PM. *Neisseria gonorrhoeae* mycotic ascending aortic aneurysm. Ann Thorac Surg. 1994 Mar;57(3):748-50.
 169. Markowicz S, Anstey JR, Hites M, Montesinos I, Roisin S, Keyzer C, Jacobs F. Gonococcal aneurysm of the ascending aorta: case report and review of *Neisseria gonorrhoeae* endovascular infections. Sex Transm Dis. 2014 Feb;41(2):111-3.
 170. Martín MC, Pérez F, Moreno A, Moral A, Alvarez MA, Méndez FJ, Vázquez F. *Neisseria gonorrhoeae* meningitis in pregnant adolescent. Emerg Infect Dis. 2008 Oct;14(10):1672-4.
 171. Cachay E, Mathews WC, Reed SL, Swancutt MA, Fierer J. Gonococcal meningitis diagnosed by DNA amplification:

- case report and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Jan;21(1):4-8.
172. Burgis JT, Nawaz H 3rd. Disseminated gonococcal infection in pregnancy presenting as meningitis and dermatitis. *Obstet Gynecol*. 2006 Sep;108(3 Pt 2):798-801.
 173. Sayeed ZA, Bhaduri U, Howell E, Meyers HL Jr. Gonococcal meningitis. A review. *JAMA*. 1972 Mar 27;219(13):1730-1.
 174. Swierczewski JA, Mason EJ, Cabrera PB, Liber M. Fulminating meningitis with Waterhouse-Friderichsen syndrome due to *Neisseria gonorrhoeae*. *Am J Clin Pathol*. 1970 Aug;54(2):202-4.
 175. Khoo CL, Davies AJ, Dobson CM, Cheesbrough J, Edwards J, Sweeney J. Disseminated gonococcal infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Aug;29(6):550-1.
 176. Vaughan KD, Aquart AM. Systemic lupus erythematosus and *Neisseria gonorrhoea*. A case of the arthritis-dermatitis syndrome. *West Indian Med J*. 2011 Dec;60(6):688-9.
 177. Dal Conte I, Starnino S, Di Perri G, Stefanelli P. Disseminated gonococcal infection in an immunocompetent patient caused by an imported *Neisseria gonorrhoeae* multidrug-resistant strain. *J Clin Microbiol*. 2006 Oct;44(10):3833-4.
 178. Chang JH, Huang YL, Chen CC, Li SY. Vertical transmission of *Neisseria gonorrhoeae* to a female premature neonate with congenital pneumonia. *J Formos Med Assoc*. 2013 Oct;112(10):648-9.
 179. Desenclos JC, Garrity D, Scaggs M, Wroten JE. Gonococcal infection of the newborn in Florida, 1984-1989. *Sex Transm Dis*. 1992 Mar-Apr;19(2):105-10.
 180. Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(4):258-270.
 181. Di Bartolomeo S, Mirta DH, Janer M, Rodriguez Fermepin MR, Sauka D, Magarinos F, de Torres DA.. Incidence of *Chlamydia trachomatis* and other potential pathogens in neonatal conjunctivitis. *Int J Infect Dis*. 2001;5(3):139-143.
 182. Amini E, Ghasemi M, Daneshjou K. A five-year study in Iran of ophthalmia neonatorum: prevalence and etiology. *Med Sci Monit*. 2008 Feb;14(2):CR90-96.
 183. Olatunji FO. A case control study of ophthalmia neonatorum in Kaduna II: causative agents and their antibiotic sensitivity. *West Afr J Med*. 2004 Jul-Sep;23(3):215-20.
 184. White LA, Kellogg DS Jr. *Neisseria gonorrhoeae* Identification in Direct Smears by a Fluorescent Antibody-Counterstain Method. *Appl Microbiol*. 1965 Mar;13:171-4.
 185. Piédrola de Angulo G, García Sánchez JE, Gómez Lus Centelles ML, Rodríguez López FC, Torreblanca Gil A. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Volumen 1. Recogida, Transporte y Conservación de las Muestras. Madrid: SEIMC (Ed), 1993.
 186. Rosey CE, Britt EM. Urine as a holding medium for *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis*. 1984;11(4):301-303.
 187. Osterblad M, Jarvinen H, Lonnqvist K, Huikko S, Laippala P, Viljanto J, Arvilommi H, Huovinen P. Evaluation of new cellulose sponge-tipped swab for microbiological sampling: a laboratory and clinical investigation. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):1894-1900.
 188. Perry JL, Ballou DR, Salyer DN. Inhibitory properties of a swab transport device. *J Clin Microbiol*. 1997;3367-3368.
 189. Sng EH, Rajan VS, Yeo KL, Goh AJ. The recovery of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens: effects of different temperatures, transport times, and media. *Sex Transm Dis*. 1982 Apr-Jun;9(2):74-8.
 190. Sandven P, Solberg O, Odegaard K, Myhre G. Improved medium for the transportation of gonococcal specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B*. 1982;90(1):73-77.
 191. Taylor E, Phillips I. Assessment of transport and isolation methods for gonococci. *Br J Vener Dis*. 1980;56(6):390-393.
 192. Arbique JC, Forward KR, LeBlanc J. Evaluation of four commercial transport media for the survival of *Neisseria gonorrhoeae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Mar;36(3):163-8.
 193. Reyn A. Laboratory diagnosis of gonococcal infections. *Bull World Health Organ*. 1965;32:449-69.
 194. Jephcott AE. Microbiological diagnosis of gonorrhoea. *Genitourin Med*. 1997 Aug;73(4):245-52.
 195. Bignell C, Ison CA, Jungmann E. Gonorrhoea. *Sex Transm Infect*. 2006 Dec;82 Suppl 4:iv6-9.
 196. Spence MR, Guzik DS, Katta LR. The isolation of *Neisseria gonorrhoeae*: a comparison of three culture transport systems. *Sex Transm Dis*. 1983;10(3):138-140.
 197. Cross RC, Crecelius HG, Counts JM. Survival of *Neisseria gonorrhoeae* in the mail. *Appl Microbiol*. 1970 Aug;20(2):281.
 198. Symington DA. Improved transport system for *Neisseria gonorrhoeae* in clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 1975;2(6):498-503.
 199. Symington DA. An evaluation of New York City transport medium for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical specimens. *Health Lab Sci*. 1975;12(2):69-75.
 200. Koelbl JA, Catlin BW. Vancomycin hypersusceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* isolated from patients involves diverse mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29(4):687-695.

201. Kraus SJ. Culture methods for *Neisseria gonorrhoeae*. Arch Androl. 1979;3(4):343-9.
202. Mirrett S, Reller LB, Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae* strains inhibited by vancomycin in selective media and correlation with auxotype. J Clin Microbiol. 1981;14(1):94-99.
203. Olshen E, Shrier LA. Diagnostic tests for chlamydial and gonorrheal infections. Semin Pediatr Infect Dis. 2005;16(3):192-198.
204. Kraus SJ, Geller RC, Perkins GH, Rhoden DL. Interference by *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. J Clin Microbiol. 1976 Sep;4(3):288-95.
205. Granato PA, Schneible-Smith C, Weiner LB. Primary isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on hemoglobin-free New York City medium. J Clin Microbiol. 1981;14(2):206-209.
206. Anstey RJ, Gun-Munro J, Rennie RP, Thornely JH, Schaus DG, Lanningan R, Hussain Z, Maharajah RS. Laboratory and clinical evaluation of modified New York City medium (Henderson formulation) for the isolation of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 1984;20(5):905-908.
207. Granato PA, Schneible-Smith C, Weiner LB. Use of New York City medium for improved recovery of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1981;13(5):963-968.
208. Lawton WD, Koch LW. Comparison of commercially available New York City medium and Martin-Lewis medium for recovery of *Neisseria gonorrhoeae* from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1982;16(4):754-755.
209. Chawdhury FA, Sultana J, Rahman M. Evaluation of goat blood as substitute for sheep blood in modified Thayer-Martin agar medium for culture and isolation of *Neisseria gonorrhoeae*. Sex Transm Dis. 2006;33(3):181-182.
210. Skliar TV, Krysenko AV, Gavriiliuk VG, Vinnikov AI. A comparison of the developmental characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* and *Staphylococcus aureus* cultures on nutrient media of different compositions. Microbiol Z. 1998;60(1):25-30.
211. Martin JE, Armstrong JH, Smith PB. New system for cultivation of *Neisseria gonorrhoeae*. Appl Microbiol. 1974 Apr;27(4):802-5.
212. Elmros T, Burman LG, Bloom GD. Autolysis of *Neisseria gonorrhoeae*. J Bacteriol. 1976 May;126(2):969-76.
213. Elmros T, Horstedt P, Winblad B. Scanning electron microscopic study of virulent and avirulent colonies of *Neisseria gonorrhoeae*. Infect Immun. 1975;12(3):630-637.
214. Kelloggs DS. Growth patterns of *Neisseria gonorrhoeae*: occurrence and significance. Hautart. 1980;31(5):245-250.
215. Jurtschuk P, Milligan TW. Quantitation of the tetramethyl-p-phenylenediamine oxidase reaction in *Neisseria* species. Appl Microbiol. 1974 Dec;28(6):1079-81.
216. Saginur R, Cleener B, Portnoy J, Mendelson J. Superoxol (catalase) test for identification of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 1982;15(3):475-477.
217. Arko RJ, Odugbemi T. Superoxol and amylase inhibition tests for distinguishing gonococcal and nongonococcal cultures growing on selective media. J Clin Microbiol. 1984;20(1):1-4.
218. Johnson SR, Steiner BM, Cruce DD, Perkins GH, Arko RJ. Characterization of a catalase-deficient strain of *Neisseria gonorrhoeae*: evidence for the significance of catalase in the biology of *N. gonorrhoeae*. Infect Immun. 1993 Apr;61(4):1232-8.
219. Knapp JS. Historical perspectives and identification of *Neisseria* and related species. Clin Microbiol Rev. 1988 October; 1(4): 415-431.
220. Dossett JH, Appelbaum PC, Knapp JS, Totten PA. Proctitis associated with *Neisseria cinerea* misidentified as *Neisseria gonorrhoeae* in a child. J Clin Microbiol. 1985 Apr;21(4):575-7.
221. Llanes R, Sanchez I, Diaz J, Gutierrez O, Guzman D, Sosa J, Valdes EA. Evaluación de diferentes métodos de utilización de azúcares en *Neisseria gonorrhoeae*. Rev Cubana Med Trop. 2003;55(2):88-90.
222. Lewis JS, Martin JE Jr. Evaluation of the phadebact gonococcus test, a coagglutination procedure for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 1980;11(2):153-156.
223. Kellogg DS Jr, Turner EM. Rapid fermentation confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. Appl Microbiol. 1973 Apr;25(4):550-2.
224. Yong DC, Prytula A. Rapid microcarbohydrate test for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 1978;8(6):643-647.
225. Yajko DM, Chu A, Hadley WK. Rapid confirmatory identification of *Neisseria gonorrhoeae* with lectins and chromogenic substrates. J Clin Microbiol. 1984 Mar;19(3):380-2.
226. Alexander S, Martin IM, Fenton K, Ison CA. The prevalence of proline iminopeptidase negative *Neisseria gonorrhoeae* throughout England and Wales. Sex Transm Infect. 2006 Aug;82(4):280-2.
227. Otero L, Alvarez- Argüelles M, Villar H, Díaz-Gigante J, Carreño F, Vázquez F. Emergencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* prolinoinimino-peptidasa negativas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(Espec Congr):1-118.
228. Boyce JM, Mitchell Jr. Difficulties in differentiating *Neisseria cinerea* from *Neisseria gonorrhoeae* in rapid systems used for identifying pathogenic *Neisseria* species. J Clin Microbiol. 1985;22(5):731-734.
229. Welch WD, Cartwright. Fluorescent monoclonal antibody compared with carbohydrate utilization for rapid

- identification of *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 1988;26(2):293-296.
230. Lim DV, Wall T. Confirmatory identification of *Neisseria gonorrhoeae* by slide coagglutination. Can J Microbiol. 1980;26(2):218-222.
 231. Danielsson D, Kronvall G. Slide agglutination method for the serological identification of *Neisseria gonorrhoeae* with anti-gonococcal antibodies adsorbed to protein A-containing staphylococci. Appl Microbiol. 1974 Feb;27(2):368-74.
 232. Minshew BH, Beardsley JL, Knapp JS. Evaluation of GonoGen coagglutination test for serodiagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: identification of problem isolates by auxotyping, serotyping, and with a fluorescent antibody reagent. Diagn Microbiol Infect Dis. 1985 Jan;3(1):41-6.
 233. Turner A, Gough KR, Jephcott AE. Comparison of three methods for culture confirmation of *Neisseria gonorrhoeae* strains currently circulating in the UK. J Clin Pathol. 1995 Oct;48(10):919-23.
 234. Boehm DM, Bernhardt M, Kurzynski TA, Pennell DR, Schell RF. Evaluation of two commercial procedures for rapid identification of *Neisseria gonorrhoeae* using a reference panel of antigenically diverse gonococci. J Clin Microbiol. 1990 Sep;28(9):2099-100.
 235. Robinson MJ, Oberhofer TR. Identification of pathogenic *Neisseria* species with the RapID NH system. J Clin Microbiol. 1983 Mar;17(3):400-4.
 236. Barbé G, Babolat M, Boeufgras JM, Monget D, Freney J. Evaluation of API NH, a new 2-hour system for identification of *Neisseria* and *Haemophilus* species and *Moraxella catarrhalis* in a routine clinical laboratory. J Clin Microbiol. 1994 Jan;32(1):187-9.
 237. Gudlavalleti SK, Sundaram AK, Razumovski J, Doroshenko V. Application of atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry for rapid identification of *Neisseria* species. J Biomol Tech. 2008 Jul;19(3):200-4.
 238. John CM, Liu M, Jarvis GA. Profiles of structural heterogeneity in native lipooligosaccharides of *Neisseria* and cytokine induction. J Lipid Res. 2009 Mar;50(3):424-38.
 239. Iliina EN, Malakhova MV, Vereshchagin VA, Govorun VM, Pripitnevich TV, Kubanova AA. Direct evaluation of drug resistance parameters in gonococcus. Bull Exp Biol Med. 2007 Aug;144(2):227-30.
 240. Malakhova MV, Vereshchagin VA, Iliina EN, Govorun VM, Zubkov MM, Pripitnevich TV, Kisina VI, Kubanova AA. Analysis of genetic markers of *N. gonorrhoeae* resistance to beta-lactam antibiotics. Bull Exp Biol Med. 2006 May;141(5):610-5.
 241. Koumans EH, Johnson RE, Knapp JS, St Louis ME. Laboratory testing of *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: a performance review with clinical and public health considerations. Clin Infect Dis. 1998;27(5):1181-1185.
 242. Chernesky MA, Martin DH, Hook EW, Willis D, Jordan J, Wang S, Lane JR, Fuller D, Schachter J. Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC assays to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in male urine and urethral swabs. J Clin Microbiol. 2005 Jan;43(1):127-31.
 243. Garland SM, Tanrizi SN. Diagnosis of sexually transmitted infections (STI) using self-collected non-invasive specimens. Sex Health. 2004;1(2):121-126.
 244. Cook RL, Hutchison SL, Ostergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. Ann Intern Med. 2005;142(11):914-925.
 245. Whiley DM, Tapsall JW, Sloots TP. Nucleic acid amplification testing for *Neisseria gonorrhoeae*: an ongoing challenge. J Mol Diagn. 2006;8(1):3-15.
 246. Vickerman P, Peeling RW, Watts C, Mabey D. Detection of gonococcal infection: pros and cons of a rapid test. Mol Diagn. 2005;9(4):175-9.
 247. Fredlund H, Falk L, Jurstrand M, Unemo M. Molecular genetic methods for diagnosis and characterisation of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: impact on epidemiological surveillance and interventions. APMIS. 2004;112(11-12):771-184.
 248. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Mar 14;63(RR-02):1-19.
 249. Lum G, Freeman K, Nguyen NL, Limnios EA, Tabrizi SN, Carter I, Chambers IW, Whiley DM, Sloots TP, Garland SM, Tapsall JW. A cluster of culture positive gonococcal infections but with false negative cfpB gene based PCR. Sex Transm Infect. 2005 Oct;81(5):400-2.
 250. Luijt D, Di Lorenzo C, van Loon AM, Unemo M. Most but not all laboratories can detect the recently emerged *Neisseria gonorrhoeae* porA mutants - results from the QCMD 2013 *N. gonorrhoeae* external quality assessment programme. Euro Surveill. 2014 Feb 27;19(8):20711.
 251. Van Der Pol B, Kraft CS, Williams JA. Use of an adaptation of a commercially available PCR assay aimed at diagnosis of chlamydia and gonorrhoea to detect *Trichomonas vaginalis* in urogenital specimens. J Clin Microbiol. 2006;44(2):366-373.
 252. Vahidnia A, Costa S, Veenings S, Tuin H, van Loon L, Blikendaal H. Comparative evaluation of Roche Aurora FLOW, Becton and Dickinson Viper system, and Dynex DS2 for detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* in various clinical specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Nov;80(3):191-2.

253. Van Doornum GJ, Schouls LM, Pijl A, Cairo I, Buimer M, Bruisten S. Comparison between the LCx Probe system and the COBAS AMPLICOR system for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections in patients attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2001 Mar;39(3):829-35.
254. Ching S, Lee H, Hook EW 3rd, Jacobs MR, Zenilman J. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. *J Clin Microbiol.* 1995 Dec;33(12):3111-4.
255. Unemo M, Olcén P, Berglund T, Albert J, Fredlund H. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae*: sequence analysis of the *porB* gene confirms presence of two circulating strains. *J Clin Microbiol.* 2002 Oct;40(10):3741-9.
256. Birkenmeyer L, Armstrong AS. Preliminary evaluation of the ligase chain reaction for specific detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1992 Dec;30(12):3089-94.
257. Carroll KC, Aldeen WE, Morrison M, Anderson R, Lee D, Mottice S. Evaluation of the Abbott LCx ligase chain reaction assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine and genital swab specimens from a sexually transmitted disease clinic population. *J Clin Microbiol.* 1998 Jun;36(6):1630-3.
258. Martin IM, Ghani A, Bell G, Kinghorn G, Ison CA. Persistence of two genotypes of *Neisseria gonorrhoeae* during transmission. *J Clin Microbiol.* 2003 Dec;41(12):5609-14.
259. Farrell DJ. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using *cppB* nested PCR and 16S rRNA PCR. *J Clin Microbiol.* 1999 Feb;37(2):386-90.
260. Chernesky MA, Jang DE. APTIMA transcription-mediated amplification assays for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(4):519-525.
261. Gaydos CA, Quinn TC, Willis D, Weissfeld A, Hook EW, Martin DH, Ferrero DV, Schachter J. Performance of the APTIMA Combo 2 assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. *J Clin Microbiol.* 2003 Jan;41(1):304-9.
262. McKechnie ML, Hillman R, Couldwell D, Kong F, Freedman E, Wang H, Gilbert GL. Simultaneous identification of 14 genital microorganisms in urine by use of a multiplex PCR-based reverse line blot assay. *J Clin Microbiol.* 2009 Jun;47(6):1871-7.
263. Geraats-Peters CW, Brouwers M, Schneeberger PM, van der Zanden AG, Bruisten SM, Weers-Pothoff G, Boel CH, van den Brule AJ, Harmsen HG, Hermans MH. Specific and sensitive detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2005 Nov;43(11):5653-9.
264. Boel CH, van Herk CM, Berretty PJ, Onland GH, van den Brule AJ. Evaluation of conventional and real-time PCR assays using two targets for confirmation of results of the COBAS AMPLICOR *Chlamydia trachomatis/Neisseria gonorrhoeae* test for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2005 May;43(5):2231-5.
265. Goire N, Nissen MD, LeCornec GM, Sloots TP, Whiley DM. A duplex *Neisseria gonorrhoeae* real-time polymerase chain reaction assay targeting the gonococcal *porA* pseudogene and multicopy *opa* genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 May;61(1):6-12.
266. Pabbaraju K, Wong S, Song JJ, Singh AE, Read R, Drews SJ. Utility of specimens positive for *Neisseria gonorrhoeae* by the Aptima Combo 2 assay for assessment of strain diversity and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol.* 2013 Dec;51(12):4156-60.
267. Balashov S, Mordechai E, Adelson ME, Gygax SE. Multiplex bead suspension array for screening *Neisseria gonorrhoeae* antibiotic resistance genetic determinants in noncultured clinical samples. *J Mol Diagn.* 2013 Jan;15(1):116-29.
268. Goire N, Lahra MM, Chen M, Donovan B, Fairley CK, Guy R, Kaldor J, Regan D, Ward J, Nissen MD, Sloots TP, Whiley DM. Molecular approaches to enhance surveillance of gonococcal antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Mar;12(3):223-9.
269. El-Gamal AH, Al-Otaibi SR, Alshamali A, Abdulrazzaq A, Najem N, Fouzan AA. Polymerase chain reaction is no better than Gram stain for diagnosis of gonococcal urethritis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 Jan-Feb;75(1):101.
270. Fifer H, Ison CA. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in low-prevalence settings: a review of the evidence. *Sex Transm Infect.* 2014 Dec;90(8):577-9.
271. O'Rourke M, Spratt BG. Further evidence for the non-clonal population structure of *Neisseria gonorrhoeae*: extensive genetic diversity within isolates of the same electrophoretic type. *Microbiology.* 1994 Jun;140 (Pt 6):1285-90.
272. Korting HC, Abeck D. [Lectin typing as an efficient epidemiological marker system for *Neisseria gonorrhoeae* infections]. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A.* 1988 Nov;269(4):506-12.
273. Lau QC, Chow VT, Poh CL. Differentiation of *Neisseria gonorrhoeae* strains by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism of outer membrane protein IB genes. *Genitourin Med.* 1995 Dec;71(6):363-6.
274. Schalla WO, Rice RJ, Biddle JW, Jeanlouis Y, Larsen SA, Whittington WL. Lectin characterization of gonococci from an outbreak caused by penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1985 Oct;22(4):481-3.

275. Moyes A, Young H. An analysis of lectin agglutination as a means of sub-dividing gonococcal serovars. *J Med Microbiol.* 1992 Jul;37(1):51-5.
276. Catlin BW. Genetic transformation of biosynthetically defective *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates. *J Bacteriol.* 1974 Oct;120(1):203-9.
277. Catlin BW. Nutritional profiles of *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, and *Neisseria lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. *J Infect Dis.* 1973 Aug;128(2):178-94.
278. Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA. Auxotypes, penicillin susceptibility, and serogroups of *Neisseria gonorrhoeae* from disseminated and uncomplicated infections. *J Infect Dis.* 1986 Aug;154(2):225-30.
279. Shinnors EN, Catlin BW. Arginine and pyrimidine biosynthetic defects in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from patients. *J Bacteriol.* 1982 Jul;151(1):295-302.
280. Danielsson D, Bygdeman S, Kallings I. Epidemiology of gonorrhoea: serogroup, antibiotic susceptibility and auxotype patterns of consecutive gonococcal isolates from ten different areas of Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1983;15(1):33-42.
281. Ison CA, Easmon CS. Epidemiology of penicillin resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Genitourin Med.* 1991 Aug;67(4):307-11.
282. Nishimura M, Kumamoto Y, Hirose T, Sakai S, Tsukamoto T, Deguchi K. Bacteriologic studies on *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sapporo, Japan: investigation of beta-lactamase production and auxotypes. *Sex Transm Dis.* 1991 Apr-Jun;18(2):80-3.
283. Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):521-5.
284. Tsunoe H, Tanaka M, Mochida O, Nakayama H, Kanayama A, Saika T, Kobayashi I, Naito S. Association between proline-requiring auxotype and fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. *J Infect Chemother.* 2001 Dec;7(4):218-23.
285. Carifo K, Catlin BW. *Neisseria gonorrhoeae* auxotyping: differentiation of clinical isolates based on growth responses on chemically defined media. *Appl Microbiol.* 1973 Sep;26(3):223-30.
286. Copley CG, Gough K, Egglestone SI. Epidemiological studies on *Neisseria gonorrhoeae* isolated in the United Kingdom. *Eur J Epidemiol.* 1985 Sep;1(3):166-71.
287. Copley CG, Chiswell CP, Egglestone SI. *Neisseria gonorrhoeae*: stability of typing markers after natural transmission. *Br J Vener Dis.* 1983 Aug;59(4):237-41.
288. Johnston KH, Holmes KK, Gotschlich EC. The serological classification of *Neisseria gonorrhoeae*. I. Isolation of the outer membrane complex responsible for serotypic specificity. *J Exp Med.* 1976 Apr 1;143(4):741-58.
289. Sandstrom EG, Chen KC, Buchanan TM. Serology of *Neisseria gonorrhoeae*: coagglutination serogroups WI and WII/III correspond to different outer membrane protein I molecules. *Infect Immun.* 1982 Nov;38(2):462-70.
290. Tzelepi E, Avgerinou H, Kyriakis KP, Tzouveleki LS, Flemetakis A, Kalogeropoulou A, Frangouli E. Antimicrobial susceptibility and types of *Neisseria gonorrhoeae* in Greece. Data for the period 1990 to 1993. *Sex Transm Dis.* 1997 Jul;24(6):378-85.
291. Dillon JR, Bygdeman SM, Sandström EG. Serological ecology of *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG and non-PPNG) strains: Canadian perspective. *Genitourin Med.* 1987 Jun;63(3):160-8.
292. Fenoll A, Berrón S, Vázquez JA. Analysis of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Madrid (Spain) from 1983-85. *Epidemiol Infect.* 1987 Oct;99(2):455-62.
293. Goodell EW, Fazio M, Tomasz A. Effect of benzylpenicillin on the synthesis and structure of the cell envelope of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978;13(3):514-26.
294. Unemo M, Dillon JA. Review and international recommendation of methods for typing *Neisseria gonorrhoeae* isolates and their implications for improved knowledge of gonococcal epidemiology, treatment, and biology. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):447-58.
295. Dillon JA, Rahman M, Yeung KH. Discriminatory power of typing schemes based on Simpson's index of diversity for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1993 Oct;31(10):2831-3.
296. Hyslop NS. Application of an improved system of electrophoresis in acrylamide gel to studies on the sera of different species. *J Clin Pathol.* 1972 Jun;25(6):508-11.
297. Harnett N, Brown S, Riley G, Terro R, Krishnan C, Pauzé M, Yeung KH. Analysis of *Neisseria gonorrhoeae* in Ontario, Canada, with decreased susceptibility to quinolones by pulsed-field gel electrophoresis, auxotyping, serotyping and plasmid content. *J Med Microbiol.* 1997 May;46(5):383-90.
298. Noble RC, Schell SC. Acrylamide gel electrophoresis of proteins of *Neisseria gonorrhoeae* as an epidemiological tool. *Infect Immun.* 1978 Jan;19(1):178-86.
299. Li H, Dillon JA. Utility of ribotyping, restriction endonuclease analysis and pulsed-field gel electrophoresis to discriminate between isolates of *Neisseria gonorrhoeae* of serovar IA-2 which require arginine, hypoxanthine or uracil for growth. *J Med Microbiol.* 1995 Sep;43(3):208-15.
300. O'Rourke M, Ison CA, Renton AM, Spratt BG. Opa-typing: a high-resolution tool for

- studying the epidemiology of gonorrhoea. *Mol Microbiol.* 1995 Sep;17(5):865-75.
301. Martin IM, Ison CA. Detection of mixed infection of *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2003 Feb;79(1):56-8.
 302. Aydin D, Köksalan K, Kömeç S, Aktaş G. Auxo-, sero-, and opa-typing of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Istanbul, Turkey. *Sex Transm Dis.* 2004 Oct;31(10):628-30.
 303. Camarena JJ, Nogueira JM, Dasi MA, Moreno F, Garcia R, Ledesma E, Llorca J, Hernandez J. DNA amplification fingerprinting for subtyping *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Sex Transm Dis.* 1995 Mar-Apr;22(2):128-36.
 304. Howie F, Young H, McMillan A. The diversity of the opa gene in gonococcal isolates from men who have sex with men. *Sex Transm Infect.* 2004 Aug;80(4):286-8.
 305. Van Looveren M, Ison CA, Ieven M, Vandamme P, Martin IM, Vermeulen K, Renton A, Goossens H. Evaluation of the discriminatory power of typing methods for *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1999 Jul;37(7):2183-8.
 306. Savelkoul PH, Aarts HJ, de Haas J, Dijkshoorn L, Duim B, Otsen M, Rademaker JL, Schouls L, Lenstra JA. Amplified-fragment length polymorphism analysis: the state of an art. *J Clin Microbiol.* 1999 Oct;37(10):3083-91.
 307. Spaargaren J, Stoof J, Fennema H, Coutinho R, Savelkoul P. Amplified fragment length polymorphism fingerprinting for identification of a core group of *Neisseria gonorrhoeae* transmitters in the population attending a clinic for treatment of sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2001 Jun;39(6):2335-7.
 308. Unemo M, Olcén P, Jonasson J, Fredlund H. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates by pyrosequencing of highly polymorphic segments of the porB gene. *J Clin Microbiol.* 2004 Jul;42(7):2926-34.
 309. Martin IM, Ison CA, Aanensen DM, Fenton KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis.* 2004 Apr 15;189(8):1497-505.
 310. Elias J, Frosch M, Vogel U. *Neisseria*. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2011. p. 559-573.
 311. Jones RN, Gavan TL, Thornsberry C, Fuchs PC, Gerlach EH, Knapp JS, Murray P, Washington JA 2nd. Standardization of disk diffusion and agar dilution susceptibility tests for *Neisseria gonorrhoeae*: interpretive criteria and quality control guidelines for ceftriaxone, penicillin, spectinomycin, and tetracycline. *J Clin Microbiol.* 1989 Dec;27(12):2758-66.
 312. Fekete T. Antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae* and implications for epidemiology and therapy. *Clin Microbiol Rev.* 1993 Jan;6(1):22-33.
 313. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 314. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - Twelfth Edition. CLSI document M02-A12. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 315. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 316. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2015. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 5.1, 2015. <http://www.eucast.org>.
 317. Liu H, Taylor TH Jr, Pettus K, Trees D. Assessment of Etest as an alternative to agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1435-40.
 318. Llanes Cabrero R, Acosta Giraldo JC, Sosa Puente J, Guzmán Hernández D, Gutierrez González O, Llop Hernandez A. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains determines by disk diffusion. *Rev Cubana Med Trop.* 1999;51(2):116-119.
 319. Van Dyck E, Smet H, Piot P. Comparison of E test with agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1994 Jun;32(6):1586-8.
 320. Geers TA, Donabedian AM. Comparison of broth microdilution and agar dilution for susceptibility testing of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989;32(2):233-234.
 321. Palmer HM, Young H, Graham C, Dave J. Prediction of antibiotic resistance using *Neisseria gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing. *Sex Transm Infect.* 2008 Aug;84(4):280-4.
 322. Roberts M, Falkow S. Plasmid-mediated chromosomal gene transfer in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 1978 Apr;134(1):66-70.
 323. Johnson SR, Morse SA. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: genetics and mechanisms of resistance. *Sex Transm Dis.* 1988 Oct-Dec;15(4):217-24.
 324. Pandori M, Barry PM, Wu A, Ren A, Whittington WL, Liska S, Klausner JD. Mosaic penicillin-binding protein 2 in *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in 2008 in San Francisco, California. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Sep;53(9):4032-4.

325. Brannigan JA, Tirodimos IA, Zhang QY, Dowson CG, Spratt BG. Insertion of an extra amino acid is the main cause of the low affinity of penicillin-binding protein 2 in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol.* 1990 Jun;4(6):913-9.
326. Ropp PA, Hu M, Olesky M, Nicholas RA. Mutations in *ponA*, the gene encoding penicillin-binding protein 1, and a novel locus, *penC*, are required for high-level chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Mar;46(3):769-77.
327. Zhao S, Tobiasson DM, Hu M, Seifert HS, Nicholas RA. The *penC* mutation conferring antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* arises from a mutation in the PilQ secretin that interferes with multimer stability. *Mol Microbiol.* 2005 Sep;57(5):1238-51.
328. Putman M, van Veen HW, Konings WN. Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000 Dec;64(4):672-93.
329. Hagman KE, Pan W, Spratt BG, Balthazar JT, Judd RC, Shafer WM. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial hydrophobic agents is modulated by the *mtrRCDE* efflux system. *Microbiology.* 1995 Mar;141 (Pt 3):611-22.
330. Olesky M, Zhao S, Rosenberg RL, Nicholas RA. Porin-mediated antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: ion, solute, and antibiotic permeation through PIB proteins with *penB* mutations. *J Bacteriol.* 2006 Apr;188(7):2300-8.
331. Hoffmann KM, Williams D, Shafer WM, Brennan RG. Characterization of the multiple transferable resistance repressor, *MtrR*, from *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 2005 Jul;187(14):5008-12.
332. Gill MJ, Simjee S, Al-Hattawi K, Robertson BD, Easmon CS, Ison CA. Gonococcal resistance to beta-lactams and tetracycline involves mutation in loop 3 of the porin encoded at the *penB* locus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Nov;42(11):2799-803.
333. Roberts M, Elwell LP, Falkow S. Molecular characterization of two beta-lactamase-specifying plasmids isolated from *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 1977 Aug;131(2):557-63.
334. Embden JD, Klinger B, Dessens-Kroon M, Wijngaarden LJ. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in the Netherlands: epidemiology and genetic and molecular characterization of their plasmids. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980;18(5):789-797.
335. Dillon JR, Duck P, Thomas DY. Molecular and phenotypic characterization of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from Canadian sources. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981;19(6):952-957.
336. Rice JR, Knapp JS. Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains representing five distinct resistance phenotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(1):155-158.
337. Dickgiesser N, Bennett PM, Richmond MH. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*: a molecular comparison of 5.3-kb and 7.4-kb beta-lactamase plasmids. *J Bacteriol.* 1982 Sep;151(3):1171-5.
338. Pagotto F, Dillon JA. Multiple origins and replication proteins influence biological properties of beta-lactamase-producing plasmids from *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 2001 Oct;183(19):5472-81.
339. Fayet O, Froment Y, Piffaretti JC. Beta-lactamase-specifying plasmids isolated from *Neisseria gonorrhoeae* have retained an intact right part of a Tn3-like transposon. *J Bacteriol.* 1982 Jan;149(1):136-44.
340. Roberts M, Piot P, Falkow S. The ecology of gonococcal plasmids. *J Gen Microbiol.* 1979 Oct;114(2):491-4.
341. Reimann K, Kallings I, Lind I. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Greenland 1979-1990: the emergence, spread and disappearance of non-PPNG strains carrying the conjugative 38.9 kb plasmid. *Sex Transm Dis.* 1993 Nov-Dec;20(6):338-43.
342. Roberts MC, Knapp JS. Transfer of beta-lactamase plasmids from *Neisseria gonorrhoeae* to *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species by the 25.2 megadalton conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(9):1430-1432.
343. Muhammad I, Golparian D, Dillon JA, Johansson A, Ohnishi M, Sethi S, Chen SC, Nakayama S, Sundqvist M, Bala M, Unemo M. Characterisation of blaTEM genes and types of beta-lactamase plasmids in *Neisseria gonorrhoeae* - the prevalent and conserved blaTEM-135 has not recently evolved and existed in the Toronto plasmid from the origin. *BMC Infect Dis.* 2014 Aug 22;14:454.
344. Gianecini R, Oviedo C, Littvik A, Mendez E, Piccoli L, Montibello S, Galarza P. Identification of TEM-135 beta-lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* strains carrying African and Toronto plasmids in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jan;59(1):717-20.
345. Morse SA, Johnson SR, Biddle JW, Roberts MC. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986;30(5):664-670.
346. Pachulec E, van der Does C. Conjugative plasmids of *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS One.* 2010 Apr 1;5(4):e9962.
347. Danielsson D, Faruki H, Dyer D, Sparling PF. Recombination near the antibiotic resistance locus *penB* results in antigenic variation of gonococcal outer membrane protein I. *Infect Immun.* 1986 May;52(2):529-33.

348. Hu M, Nandi S, Davies C, Nicholas RA. High-Level Chromosomally mediated tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* results from a point mutation in the *rpsJ* gene encoding ribosomal protein S10 in combination with the *mtrR* and *penB* resistance determinants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(10):4327-4334.
349. Roberts MC, Knapp JS. Host range of the conjugative 25.2-megadalton tetracycline resistance plasmid from *Neisseria gonorrhoeae* and related species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988;32(4):488-491.
350. Antimicrobial resistance in gonococci, WHO Western Pacific Region, 1995. The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun Dis Intell.* 1996 Sep 30;20(20):425-428.
351. Kojima M, Masuda K, Yada Y, Hayase Y, Muratani T, Matsumoto T. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Jul;32(1):50-4.
352. Ng WS, Anton P, Arnold K. *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Hong Kong: in vitro susceptibility to 13 antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981;19(1):12-17.
353. Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. Spectinomycin resistance in *Neisseria spp.* due to mutations in 16S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 May;44(5):1365-6.
354. Maness MJ, Foster GC, Sparling PF. Ribosomal resistance to streptomycin and spectinomycin in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol.* 1974 Dec;120(3):1293-9.
355. Unemo M, Golparian D, Skogen V, Olsen AO, Moi H, Syversen G, Hjelmvoll SO. *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb;57(2):1057-61.
356. Ilna EN, Malakhova MV, Bodoev IN, Oparina NY, Filimonova AV, Govorun VM. Mutation in ribosomal protein S5 leads to spectinomycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol.* 2013 Jul 10;4:186.
357. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jul;27(3):587-613.
358. Nabu S, Lawung R, Isarankura-Na-Ayudhya P, Isarankura-Na-Ayudhya C, Roytrakul S, Prachayasittikul V. Reference map and comparative proteomic analysis of *Neisseria gonorrhoeae* displaying high resistance against spectinomycin. *J Med Microbiol.* 2014 Mar;63(Pt 3):371-85.
359. Daly CC, Hoffman I, Hobbs M, Maida M, Zimba D, Davis R, Mughogho G, Cohen MS. Development of an antimicrobial susceptibility surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae* in Malawi: comparison of methods. *J Clin Microbiol.* 1997 Nov;35(11):2985-8.
360. Kamanga G, Mhango C, Brown L. Viewpoint: Gentamicin for treatment of gonococcal urethritis in Malawi. *Malawi Med J.* 2010 Sep;22(3):63-4.
361. Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, Fredlund H, Hoffmann S, Jensen JS, van de Laar MJ, Unemo M, Ison CA. An evaluation of gentamicin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Mar;66(3):592-5.
362. Hathorn E, Dhasmana D, Duley L, Ross JD. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: a systematic review. *Syst Rev.* 2014 Sep 19;3:104.
363. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997 Sep;61(3):377-92.
364. Lindbäck E. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin in *Neisseria gonorrhoeae* [Tesis]. Stockholm: Karolinska Institutet; 2006.
365. Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, Ozeki S, Ezaki T, Saito I, Kawada Y. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: correlation of alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit to topoisomerase IV with antimicrobial susceptibility profiles. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40(4):1020-1023.
366. Deguchi T, Yasuda M, Asano M, Tada K, Iwata H, Komeda H, Ezaki T, Saito I, Kawada Y. DNA gyrase mutations in quinolone-resistant clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Feb;39(2):561-3.
367. Kam KM, Kam SSS, Cheung DTL, Tung VWN, Au WF, Cheung MM. Molecular Characterization of quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hong Kong. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(1):436-439.
368. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):337-341.
369. Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, Saika T, Kobayashi I, Naito S. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* isolates containing amino acid substitutions in GyrA, without substitutions in ParC, to newer fluoroquinolones and other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44(1):192-195.
370. Su X, Lind I. Molecular basis of high level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Denmark from 1995 to 1998. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45(1):117-123.
371. Zhou W, Du W, Cao H, Zhao J, Yang S, Li W, Shen Y, Zhang S, Du W, Zhang X. Detection of *gyrA* and *parC* mutations associated with ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* by use of

- oligonucleotide biochip technology. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12):5819-24.
372. Ma D, Cook DN, Hearst JE, Nikaido H. Efflux pumps and drug resistance in gram-negative bacteria. *Trends Microbiol.* 1994 Dec;2(12):489-93.
 373. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science.* 1994 Apr 15;264(5157):382-8.
 374. Otero L, Villar H, Vazquez JA, Vazquez F. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: A new public health problem in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(3):123-126.
 375. Peerbooms PG, Spaargaren J, Fennema JS, Cairo I, Coutinho RA. Increased *Neisseria gonorrhoeae* quinolone resistance in Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001;145(39):1899-1900.
 376. Fiorito S, Galarza P, Pagano I, Oviedo C, Lanza A, Smayevsky J, Weltman G, Buscemi L, Sanjuan E. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Infect.* 2001;77(1):77.
 377. Ghanem KG, Giles JA, Zenilman JM. Fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the inevitable epidemic. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(2):351-365.
 378. Knapp JS, Hale JA, Neal SW, Wintersheid K, Rice RJ, Whittington WL. Proposed criteria for interpretation of susceptibilities of strains of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, and norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(11):2442-2445.
 379. Ng LK, Martin I, Liu G, Bryden L. Mutation in 23S rRNA associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Sep;46(9):3020-5.
 380. Roberts MC, Chung WO, Roe D, Xia M, Marquez C, Bothagaray G, Whittington WL, Holmes KK. Erythromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* and Oral Commensal *Neisseria spp* Carry Known rRNA Methylase Genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1367-1372.
 381. Zarantonelli L, Borthagaray G, Lee EH, Veal W, Shafer WM. Decreased susceptibility to azithromycin and erythromycin mediated by a novel mtr(R) promoter mutation in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother.* 2001 May;47(5):651-4.
 382. Shafer WM, Veal WL, Lee EH, Zarantonelli L, Balthazar JT, Rouquette C. Genetic organization and regulation of antimicrobial efflux systems possessed by *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2001;3(2):219-224.
 383. Baron ES, Saz AK, Kopecko DJ, Wohlhieter A. Identification of the conjugative *mef* gene in clinical *Acinetobacter junii* and *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1977;12(2):270-280.
 384. Rouquette-Loughlin CE, Balthazar JT, Shafer WM. Characterization of the MacA-MacB efflux system in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Nov;56(5):856-60.
 385. Arreaza L, Vázquez F, Alcalá B, Otero L, Salcedo C, Vázquez JA. Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):190-1.
 386. Bercot B, Belkacem A, Goubard A, Mougari F, Sednaoui P, La Ruche G, Cambau E. High-level azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolate in France, March 2014. *Euro Surveill.* 2014 Nov 6;19(44). pii: 20951.
 387. Tanaka M, Furuya R, Irie S, Kanayama A, Kobayashi I. High Prevalence of Azithromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolates With a Multidrug Resistance Phenotype in Fukuoka, Japan. *Sex Transm Dis.* 2015 Jun;42(6):337-41.
 388. Takayama Y, Nakayama S, Shimuta K, Morita-Ishihara T, Ohnishi M. Characterization of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Tokyo in 2005-2011. *J Infect Chemother.* 2014 May;20(5):339-41.
 389. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to azithromycin--San Diego County, California, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 May 13;60(18):579-81.
 390. Thakur SD, Starnino S, Horsman GB, Levett PN, Dillon JR. Unique combined penA/mtrR/porB mutations and NG-MAST strain types associated with ceftriaxone and cefixime MIC increases in a 'susceptible' *Neisseria gonorrhoeae* population. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun;69(6):1510-6.
 391. Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, Maeda S, Deguchi T. Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Aug;48(8):3185-7.
 392. Ito M, Deguchi T, Mizutani KS, Yasuda M, Yokoi S, Ito SI, Takahashi Y, Ishihara A, Kawamura Y, Ezaki T. Emergence and Spread of *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Isolates Harborig Mosaic-Like Structure of Penicillin-Binding Protein 2 in Central Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(1):137-143.
 393. Ameyama S, Onodera S, Takahata M, Minami S, Maki N, Endo K, Goto H, Suzuki H, Oishi Y. Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (penA) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Dec;46(12):3744-9.
 394. Tanaka M, Nakayama H, Huruva K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, Saika T, Kobayashi I. 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 Jan;27(1):20-6.
395. Whiley DM, Limnios EA, Ray S, Sloots TP, Tapsall JW. Diversity of penA alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3111-6.
 396. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, Kitawaki J. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jan;17(1):148-9.
 397. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Kitawaki J, Unemo M. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3538-45.
 398. Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, Ardanuy C. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Aug;67(8):1858-60.
 399. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT; Gonococcus Antimicrobial Resistance Surveillance Working Group. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Apr;30(4):218-9.
 400. Tomberg J, Unemo M, Davies C, Nicholas RA. Molecular and structural analysis of mosaic variants of penicillin-binding protein 2 conferring decreased susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*: role of epistatic mutations. *Biochemistry*. 2010 Sep 21;49(37):8062-70.
 401. Whiley DM, Jacobsson S, Tapsall JW, Nissen MD, Sloots TP, Unemo M. Alterations of the pilQ gene in *Neisseria gonorrhoeae* are unlikely contributors to decreased susceptibility to ceftriaxone and cefixime in clinical gonococcal strains. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Dec;65(12):2543-7.
 402. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Aug 10;61(31):590-4.
 403. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Sep;7(7):821-34.
 404. Shimuta K, Unemo M, Nakayama S, Morita-Ishihara T, Dorin M, Kawahata T, Ohnishi M; Antibiotic-Resistant Gonorrhoea Study Group. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Kyoto and Osaka, Japan, 2010 to 2012: intensified surveillance after identification of the first strain (H041) with high-level ceftriaxone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov;57(11):5225-32.
 405. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1273-80.
 406. Tomberg J, Unemo M, Ohnishi M, Davies C, Nicholas RA. Identification of amino acids conferring high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins in the penA gene from *Neisseria gonorrhoeae* strain H041. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3029-36.
 407. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, Van de Laar MJ. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill*. 2013 Jan 17;18(3).
 408. Jeverica S, Golparian D, Matičič M, Potočnik M, Mlakar B, Unemo M. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006-12: rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun;69(6):1517-25.
 409. van Dam AP, van Ogtrop ML, Golparian D, Mehtens J, de Vries HJ, Unemo M. Verified clinical failure with cefotaxime 1g for treatment of gonorrhoea in the Netherlands: a case report. *Sex Transm Infect*. 2014 Nov;90(7):513-4.
 410. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
 411. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol*. 2012 Dec;7(12):1401-22.
 412. Golparian D, Ohlsson A, Janson H, Lidbrink P, Richtner T, Ekelund O, Fredlund H, Unemo M. Four treatment failures of pharyngeal gonorrhoea with ceftriaxone (500 mg) or cefotaxime (500 mg), Sweden, 2013 and 2014. *Euro Surveill*. 2014 Jul 31;19(30).
 413. Unemo M, Golparian D, Limnios A, Whiley D, Ohnishi M, Lahra MM, Tapsall JW. In vitro activity of ertapenem versus ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants: ertapenem for treatment of gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jul;56(7):3603-9.
 414. Hauser C, Hirzberger L, Unemo M, Furrer H, Endimiani A. In vitro activity of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or

- azithromycin against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Mar;59(3):1605-11.
415. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains, including those with high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May;56(5):2739-42.
 416. Jeverica S, Golparian D, Hanzelka B, Fowle AJ, Maticić M, Unemo M. High in vitro activity of a novel dual bacterial topoisomerase inhibitor of the ATPase activities of GyrB and ParE (VT12-008911) against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with various high-level antimicrobial resistance and multidrug resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jul;69(7):1866-72.
 417. Basarab GS, Kern GH, McNulty J, Mueller JP, Lawrence K, Vishwanathan K, Alm RA, Barvian K, Doig P, Galullo V, Gardner H, Gowravaram M, Huband M, Kimzey A, Morningstar M, Kutschke A, Lahiri SD, Perros M, Singh R, Schuck VJ, Tommasi R, Walkup G, Newman JV. Responding to the challenge of untreatable gonorrhoea: ETX0914, a first-in-class agent with a distinct mechanism-of-action against bacterial Type II topoisomerases. *Sci Rep.* 2015 Jul 14;5:11827.
 418. Gaydos C, Hardick J. Point of care diagnostics for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Jun;12(6):657-72.
 419. Koumans EH, Black CM, Moarkowitz LE, Unger E, Pierce A, Sawyer MK, Papp JR. Comparison of methods for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* using commercially available nucleic acid amplification tests and a liquid pap smear medium. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1507-1511.
 420. Gulati S, Ngampasutadol J, Yamasaki R, McQuillen DP, Rice PA. Strategies formimicking Neisserial saccharide epitopes as vaccines. *Int Rev Immunol.* 2001;20(2):229-250.
 421. Jerse AE, Deal CD. Vaccine research for gonococcal infections: where are we? *Sex Transm Infect.* 2013 Dec;89 Suppl 4:iv63-8.
 422. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* WHO/CDS/DRS/2001.3 Geneva: WHO, 2001.
 423. Yu PKW, Washington JA. Identification of aerobic and facultatively anaerobic bacteria. En: Washington JA. *Laboratory procedures in clinical microbiology.* New York: Springer-Verlag; 1985. p. 125-250.
 424. Jurtshuk P, Milligan TW. Quantitation of the tetramethyl-p-phenylenediamine oxidase reaction in *Neisseria* species. *Appl Microbiol.* 1974 Dec;28(6):1079-81.
 425. Arko RJ, Odugbemi T. Superoxol and amylase inhibition tests for distinguishing gonococcal and nongonococcal cultures growing on selective media. *J Clin Microbiol.* 1984;20(1):1-4.
 426. Saginur R, Cleener B, Portnoy J, Mendelson J. Superoxol (catalase) test for identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 1982;15(3):475-477.
 427. Ahmad F, Young H, McLeod DT, Croughan MJ, Calder MA. Characterisation of Branhamella catarrhalis and differentiation from *Neisseria* species in a diagnostic laboratory. *J Clin Pathol.* 1987 Nov;40(11):1369-73.
 428. Catlin BW. Cellular elongation under the influence of antibacterial agents: way to differentiate coccobacilli from cocci. *J Clin Microbiol.* 1975 Jan;1(1):102-5.
 429. Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae*. En: *Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella serotipo typhi, Shigella y Vibrio cholerae.* Ginebra (Suiza): Organización mundial de la salud (OMS); 2003.
 430. Bygdeman S, Danielsson D, Sandström E. Serological classification of *Neisseria gonorrhoeae* by co-agglutination: a study of serological patterns in two geographical areas of Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1981;61(5):423-7.
 431. Alexander S, Ison C. Evaluation of commercial kits for the identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Med Microbiol.* 2005 Sep;54(Pt 9):827-31.
 432. Shannon K, Phillips I. beta-Lactamase detection by three simple methods: Intralactam, nitrocefin and acidimetric. *J Antimicrob Chemother.* 1980 Sep;6(5):617-21.
 433. Tzelepi E, Avgerinou H, Fletmetakis A, Siatravani E, Stathi M, Daniilidou M, Miriagou V. Changing figures of antimicrobial susceptibility and serovar distribution in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Greece. *Sex Transm Dis.* 2010 Feb;37(2):115-20.
 434. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2007. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 0.6, 2007. <http://www.eucast.org>.
 435. International Standard Organization. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 2: evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. International Standard ISO 20776-2:2007, Geneva: ISO, 2007.

436. Harbec PS, Turcotte P. Preservation of *Neisseria gonorrhoeae* at -20°C. J Clin Microbiol. 1996;34(5):1143-1146.
437. Mehaffey MA, Cook EC, Griffin CW 3rd. Preparation and stability of freeze-dried *Neisseria gonorrhoeae* cultures used for external quality control. J Clin Microbiol. 1984 Dec;20(6):1126-9.
438. Reimer LG, Carroll KC. Procedures for the storage of microorganisms. En: Murray RP, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. p. 559-573.
439. Ward ME, Watt PJ. The preservation of gonococci in liquid nitrogen. J Clin Pathol. 1971;24:122-123.
440. Real Decreto 1591/2010, de 26 de noviembre, por el que se aprueba la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. Disposición 19389 del BOE núm. 306 de 2010 (17 dic 2010).
441. WHO. Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 3 Ago 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85376/1/9789241505895_eng.pdf?ua=1.
442. Bean NH, Martin SM. Implementing a network for electronic surveillance reporting from public health reference laboratories: an international perspective. Emerg Infect Dis. 2001 Sep-Oct;7(5):773-9.
443. Rhoads DD, Sintchenko V, Rauch CA, Pantanowitz L. Clinical microbiology informatics. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):1025-47.
444. Instituto de Salud Carlos III. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2010. Madrid: Gobierno de España. Ministerio de economía y competitividad; 2010 [citado 3 ago 2015]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/EDO2010.pdf>.
445. Sharon VR, Armstrong AW. Screening Recommendations for Chlamydia and Gonorrhea. JAMA Dermatol. 2015 Jul 15. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1987. [En prensa].
446. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Deagas M, Pappas M. Screening for Gonorrhea and Chlamydia: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Sep. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248299/>.
447. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Dec 16;161(12):902-10.
448. Diaz A, Garriga C, Varela JA, Fernández E, Sanz I, Boronat J, Gual F, Colomo C, López de Munain J, Esteban V, Junquera ML, Martínez B, Pueyo I, Suárez J, Barberá MJ, Arando M, Urefia JM, Díez M; STI Study Group. Gonorrhoea diagnoses in a network of STI clinics in Spain during the period 2006-2010: differences by sex and transmission route. BMC Public Health. 2013 Nov 25;13:1093.
449. Galán Montemayor JC, Moreno Bofarull A, Baquero Mochales F. [Impact of the migratory movements in the bacterial resistance to antibiotics]. Rev Esp Salud Publica. 2014 Nov-Dec;88(6):829-37.
450. European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Sex workers. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 progress report. Stockholm: ECDC; 2013 [citado 3 ago 2015]; disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/dublin-declaration-sex-workers.pdf>.
451. Meints L, Chescheir N. Screening for infectious diseases in pregnant, foreign-born women from multiple global areas. J Reprod Med. 2010 Sep-Oct;55(9-10):382-6.
452. Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, Wisplinghoff H, Wisplinghoff F, Marcus U; PARIS study group. Prevalence of pharyngeal and rectal *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among men who have sex with men in Germany. Sex Transm Infect. 2014 Feb;90(1):46-51.
453. Navarro B, Ros L, Latorre JM, Escribano JC, López V, Romero M. Hábitos, preferencia y satisfacción sexual en estudiantes universitarios. Rev Clin Med Fam. 2010 Oct;3(3):150-157.
454. Bruce E, Bauai L, Masta A, Rooney PJ, Panu M, Sapuri M, Keogh L, Kaldor J, Fairley CK. A cross-sectional study of reported symptoms for sexually transmissible infections among female sex workers in Papua New Guinea. Sex Health. 2010 Mar;7(1):71-6.
455. Herida M, Sednaoui P, Goulet V. Gonorrhoea surveillance system in France: 1986-2000. Sex Transm Dis. 2004 Apr;31(4):209-14.
456. Van Veen MG, Koedijk FD, van der Sande MA; Dutch STD centres. STD coinfections in The Netherlands: Specific sexual networks at highest risk. Sex Transm Dis. 2010 Jul;37(7):416-22.
457. Manavi K, Zafar F, Shahid H. Oropharyngeal gonorrhoea: rate of co-infection with sexually transmitted infection, antibiotic susceptibility and treatment outcome. Int J STD AIDS. 2010 Feb;21(2):138-40.
458. Knapp JS, Holmes KK. Disseminated gonococcal infections caused by *Neisseria gonorrhoeae* with unique nutritional requirements. J Infect Dis. 1975 Aug;132(2):204-8.
459. Holmes KK, Weisner PJ, Pedersen AH. The gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. Ann Intern Med. 1971 Sep;75(3):470-1.

460. Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Disseminated gonococcal infection in Japan: a case report and literature review. *Intern Med*. 2011;50(18):2039-43.
461. Quirke M, Cullinane A. Recent trends in chlamydial and gonococcal conjunctivitis among neonates and adults in an Irish hospital. *Int J Infect Dis*. 2008 Jul;12(4):371-3.
462. Dirección general de salud pública. III Encuesta de salud para Asturias 2012. Oviedo, octubre 2013. http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/As_Vigilancia/Encuesta%20de%20Salud/ESA%202012/Breves/ESA%20IB_12_%20vidasexual.pdf.
463. Limnios EA, Nguyen NL, Ray S, McIver CJ, Tapsall JW. Dynamics of appearance and expansion of a prolyliminopeptidase-negative subtype among *Neisseria gonorrhoeae* isolates collected in Sydney, Australia, from 2002 to 2005. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1400-4.
464. Dasi M, Nogueira JM, Camarena JJ, Gil C, Garcia-Verdú R, Barberá JL, Barberá J. Use of genomic fingerprinting in the characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Valencia, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Sep;11(9):804-9.
465. Berglund T, Asikainen T, Grützmeyer S, Rudén AK, Wretling B, Sandström E. The epidemiology of gonorrhoea among men who have sex with men in Stockholm, Sweden, 1990-2004. *Sex Transm Dis*. 2007 Mar;34(3):174-9.
466. Khaki P, Bhalla P, Sharma P, Chawla R, Bhalla K. Epidemiological analysis of *Neisseria gonorrhoeae* isolates by antimicrobial susceptibility testing, auxotyping and serotyping. *Indian J Med Microbiol*. 2007 Jul;25(3):225-9.
467. West B, Changalucha J, Grosskurth H, Mayaud P, Gabone RM, Ka-Gina G, Mabey D. Antimicrobial susceptibility, auxotype and plasmid content of *Neisseria gonorrhoeae* in northern Tanzania: emergence of high level plasmid mediated tetracycline resistance. *Genitourin Med*. 1995 Feb;71(1):9-12.
468. Phillips I. Beta-lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet*. 1976 Sep 25;2(7987):656-7.
469. Ashford WA, Golash RG, Hemming VG. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet*. 1976 Sep 25;2(7987):657-8.
470. Van Dyck E, Laga M, Manoka AT, Behets F, Piot P. Epidemic spread of plasmid-mediated tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Zaire. *Int J STD AIDS*. 1995 Sep-Oct;6(5):345-7.
471. Gorwitz RJ, Nakashima AK, Moran JS, Knapp JS. Sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*--United States, 1988-1991. The Gonococcal Isolate Surveillance Project Study Group. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1993 Aug 13;42(3):29-39.
472. Su X, Jiang F, Qimuge, Dai X, Sun H, Ye S. Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999-2006. *Sex Transm Dis*. 2007 Dec;34(12):995-9.
473. Sutrisna A, Soebjakt O, Wignall FS, Kaul S, Limnios EA, Ray S, Nguyen NL, Tapsall JW. Increasing resistance to ciprofloxacin and other antibiotics in *Neisseria gonorrhoeae* from East Java and Papua, Indonesia, in 2004 – implications for treatment. *Int J STD AIDS*. 2006 Dec;17(12):810-2.
474. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA; ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep;58(3):587-93.
475. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – 2010. Stockholm: ECDC; 2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1206-Gonococcal-AMR.pdf>.
476. Berrón S, Vázquez JA, Giménez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibilities of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to Gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(9):2543-2544.
477. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-Europe-2012.pdf>.
478. Tapsall JW, Limnios EA, Murphy D; Australian Gonococcal Surveillance Programme. Analysis of trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia, 1997-2006. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jan;61(1):150-5.
479. Australian Gonococcal Surveillance Program. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2006. *Commun Dis Intell*. 2007 Jun;31(2):180-4.
480. Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2005. *Commun Dis Intell*. 2006;30(2):205-10.
481. Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2007. *Commun Dis Intell*. 2008 Jun;32(2):227-31.
482. Bala M, Ray K, Gupta SM, Muralidhar S, Jain RK. Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Sep;60(3):582-6. Mal creo que te crea numero y es la cita de la pagina anterior
483. Division of STD Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 1998 Supplement: Gonococcal Isolate

- Surveillance Project (GISP) Annual Report - 1998. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, November 1999. Disponible en: <http://www.cdc.gov/STD/gisp1998/gisp98-all.pdf>.
484. Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vázquez JA, Vázquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain: case report. *Sex Transm Dis*. 2001 Oct;28(10):576-8.
485. Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Antolín I, Borrell N, Cacho J, De Las Cuevas C, Otero L, Saucá G, Vázquez F, Villar H, Vázquez JA. Molecular characterization of ciprofloxacin resistance of gonococcal strains in Spain. *Sex Transm Dis*. 2003 May;30(5):395-8.
486. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, Al-Khafaji N, Polevshikova S, Solomka V, Domeika M, Unemo M. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005-2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect*. 2008 Aug;84(4):285-9.
487. Lindberg M, Ringertz O, Sandström E. Treatment of pharyngeal gonorrhoea due to beta-lactamase-producing gonococci. *Br J Vener Dis*. 1982 Apr;58(2):101-4.