

RESISTENCIA DE *NEISSERIA GONORRHOEAE* A CIPROFLOXACINA SEGUN HABITOS SEXUALES

SUSANA GARCIA¹, RICARDO CASCO², BEATRIZ PERAZZI¹, CARMEN DE MIER¹,
CARLOS VAY¹, ANGELA FAMIGLIETTI¹

¹Laboratorio de Bacteriología Clínica, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica;

²Programa de ETS, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen En la Argentina los primeros hallazgos de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluorquinolonas se documentaron en el año 2000. Desde enero de 2005 hasta junio de 2007, se evaluaron 595 hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y 571 varones heterosexuales para investigar la presencia de *N. gonorrhoeae* y la resistencia a los antimicrobianos. La prevalencia de gonorrea en HSH y varones heterosexuales fue 0.091(91/1000) en ambos grupos y el % de *N. gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina (NGRC) fue 20.0% y 3.8% respectivamente (p: 0.0416). Trece de 106 aislamientos fueron NGRC, correspondieron a 11 HSH y 2 varones heterosexuales. Seis HSH presentaron uretritis, uno de ellos con localización simultánea en recto y cinco pacientes fueron asintomáticos (recto, 2; faringe, 2; uretra, 1). No se pudo demostrar relación epidemiológica entre ellos. Dos varones heterosexuales presentaron uretritis. Los 8 pacientes sintomáticos fueron tratados empíricamente con ciprofloxacina y se documentó fracaso de tratamiento. Estos y los portadores de NGRC recibieron tratamiento con 500 mg de ceftriaxona IM. Los controles postratamiento demostraron la erradicación del microorganismo. Los aislamientos de NGRC presentaron CIM de ciprofloxacina entre 2 y 32 µg/ml, todos fueron beta-lactamasa negativos, 4/13 presentaron resistencia cromosómica a penicilina (CIM= 1 µg/ml), y los rangos de CIM (µg/ml) para los siguientes antibióticos fueron: penicilina: 0.016-1; tetraciclina: 0.125-2; ceftriaxona: 0.004-0.008; eritromicina: 0.032-2; azitromicina: 0.032-0.5; espectinomicina: 8-32. Dado el elevado porcentaje de aislamientos de NGRC en HSH en nuestro hospital, debería utilizarse otro antimicrobiano para el tratamiento empírico en estos pacientes.

Palabras clave: *Neisseria gonorrhoeae*, resistencia a fluorquinolonas, gonorrea

Abstract *Ciprofloxacin resistance of Neisseria gonorrhoeae according to sexual habits.* The first isolates of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to fluorquinolones in Argentina were reported in 2000. Since January 2005 to June 2007 *Neisseria gonorrhoeae* was studied in 595 men who have sex with men (MSM) and 571 heterosexual men. The gonorrhea prevalence in MSM and heterosexual men was 0.091(91/1000) and the *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistant (CRNG) was 20% in MSM and 3.8% in heterosexual men (p: 0.0416). Thirteen out of 106 isolates from 11 MSM and 2 heterosexual men were CRNG. Six out of eleven MSM had urethritis, one also carried *Neisseria gonorrhoeae* in rectum and 5 patients were asymptomatic carriers (rectum 2, pharynx 2, urethra 1). No epidemiological relation was found among the patients. Two heterosexual men had urethritis. The 8 symptomatic men were treated with ciprofloxacin but treatment failed in all of them. These patients and the asymptomatic ones were treated with ceftriaxone, 500 mg IM. The post treatment microbiological controls were negative. The CRNG isolates had ciprofloxacin MIC between 2 and 32 (µg/ml), all were negative to penicillinase, 4 out of 13 were chromosomally resistant to penicillin (MIC: 1 µg/ml). The MICs (µg/ml) ranges for several antimicrobial agents were: penicillin: 0.016-1; tetracycline: 0.125-2; ceftriaxone: 0.004-0.008; erythromycin: 0.032-2; azithromycin: 0.032-0.5; spectinomycin: 8-32. Due to the high level of ciprofloxacin-resistant *N. gonorrhoeae* isolated from MSM in our hospital, another antimicrobial agent for empirical therapy should be used in these patients.

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, fluoroquinolones resistance, gonorrhea

La *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) es un microorganismo que adquirió resistencia a la mayoría de los antimicrobianos que se utilizaron para su tratamiento.

La introducción de la penicilina hacia fines de la década del 40 permitió erradicar *N. gonorrhoeae* resistente a sulfamidas¹ y fue el antibiótico más utilizado hasta el final de los años 80, en que la elevada prevalencia de cepas productoras de penicilinas (NGPP)² obligó a cambiar el tratamiento de la infección gonocócica. Por entonces, la resistencia a tetraciclina superaba el 50%³. Afortunadamente, surgieron en el mercado las primeras fluorquinolonas (FQ), ciprofloxacina y norfloxacina, con importantes ventajas terapéuticas: administración

Recibido: 4-XII-2007

Aceptado: 26-III-2008

Dirección Postal: Dra. Susana García, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Bacteriología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11)5950-8691 e-mail: biosgarcia@yahoo.com.ar

por vía oral en dosis única, buena tolerancia y alta eficacia clínica.

En EE.UU., debido al incremento de la resistencia a penicilina y tetraciclina, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendó la utilización de una cefalosporina de espectro extendido o una fluorquinolona como tratamiento de primera línea en la infección gonocócica no complicada^{4,5}.

En el año 2002 se propone administrar cefixima (400mg) vía oral en monodosis o ceftriaxona (125 mg) IM en áreas de alta prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente a fluorquinolonas (NGRQ)⁶.

En la Argentina, los primeros hallazgos de NGRQ se documentaron en el año 2000⁷. El mecanismo de resistencia a quinolonas más frecuentemente encontrado es la alteración del sitio blanco, por mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* y *parC* que determinan cambios en la secuencia de aminoácidos en las subunidades GyrA y GyrB de la topoisomerasa II (ADN-girasa) y en la subunidad ParC de la topoisomerasa IV que intervienen en el superenrollamiento del ADN. Las mutaciones en *gyrB* confieren resistencia de bajo nivel al ácido nalidíxico, mientras que las mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* confiere resistencia clínica a FQ. Las mutaciones en *parC* sólo se presentan en cepas que tienen a su vez como mínimo una mutación en *gyrA*⁸.

Otros mecanismos, como la sobre-expresión de la bomba de eflujo y/o disminución de la permeabilidad de la membrana externa, pueden manifestarse con disminución de la sensibilidad a ciprofloxacina (CIM: 0.12-0.5 µg/ml)^{9,10}.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el porcentaje de *Neisseria gonorrhoeae* resistente a ciprofloxacina (NGRC) en nuestro medio en varones según el hábito sexual.

Materiales y métodos

Desde enero de 2005 hasta junio de 2007 se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se evaluaron 595 HSH y 571 varones heterosexuales que concurren al programa de ETS del Hospital. La investigación de Ng se realizó a través del exudado uretral en los heterosexuales y en los HSH, se tomó además hisopado anal y faríngeo.

Se realizó el examen microscópico de los especímenes clínicos mediante coloraciones de Gram y May-Grunwald Giemsa, para observar la presencia de diplococos Gram-negativos y reacción inflamatoria respectivamente. El cultivo primario se realizó en medio Thayer-Martin modificado (*Bio-Mérieux*) y en los hisopados uretrales además se utilizó agar base Columbia con 5% de sangre. Las placas se incubaron a 37° C en estufa con 5% de CO₂ durante 48h.

La identificación del microorganismo se realizó a través de la morfología de la colonia, coloración de Gram, prueba de oxidasa y superóxido. La confirmación se realizó a través de la utilización de glucosa, maltosa, sacarosa, lactosa y fructosa al 2% en agar cisteína tripteína (CTA) a partir de un subcultivo en medio no selectivo, agar chocolate. La incubación de los azúcares se realizó durante un período máximo de 72 h a 37° C en ausencia de CO₂.

Los aislamientos se conservaron en caldo tripticasa soja (*Difco*, Detroit, Michigan, EE.UU.) con 20% de glicerol v/v a -70° C, para su posterior estudio¹¹.

Sobre la totalidad de los aislamientos se investigó la presencia de penicilinas utilizando Nitrocefín (*Cefinase*, *BBL Becton Dickinson*) y se determinó la concentración inhibitoria mínima, por el método de dilución en agar, siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)¹². Los antibióticos ensayados fueron: penicilina, tetraciclina, eritromicina, azitromicina, espectinomicina y ácido nalidíxico (*Sigma Chemical Co* St Louis Mo), ciprofloxacina (*Bayer*, Buenos Aires, Argentina) y ceftriaxona (*Roche*, Buenos Aires, Argentina).

Los puntos de corte utilizados fueron los recomendados por el CLSI¹², excepto para eritromicina y azitromicina. Se consideró resistencia a eritromicina y azitromicina cuando la CIM fue ≥ 2 µg/ml para ambos antimicrobianos¹³, y resistencia cromosómica a penicilina (NGRCM) cuando la CIM a penicilina fue ≥ 1 µg/ml en ausencia de penicilinas.

Se utilizaron *Neisseria gonorrhoeae* WHO III y ATCC 49226 como controles.

Análisis estadístico

Se calculó la prevalencia de gonorrea mediante la fórmula (número de casos detectados/población de estudio), con sus respectivos intervalos de confianza 95%. Para el análisis de comparación del % de NGRC entre los dos grupos de pacientes, se aplicó la prueba de Chi² con la corrección de Yates con un nivel de significación $\alpha=0.05$. Se utilizó el programa EPI-INFO 6.4.

Resultados

En el período estudiado se aislaron 106 *N. gonorrhoeae*, 54 en HSH y 52 en varones heterosexuales; la edad promedio de los pacientes con gonorrea fue 32 años (rango: 14-75) en HSH y 33 años (rango: 15-83) en heterosexuales. La prevalencia de Ng en ambos grupos fue 0.091(91/1000) (IC_{95%}: 0.069-0.117).

Del total de aislamientos, 13 fueron resistentes a ciprofloxacina (CIM: 2- 32 µg/ml) (Tabla 1), de los cuales 11 correspondieron a HSH y 2 a varones heterosexuales. Seis HSH presentaron síntomas de uretritis, uno de ellos presentó además portación rectal, mientras que los 5 restantes fueron asintomáticos con las siguientes localizaciones: 2 anal, 2 faríngeas y 1 uretral. En este grupo de pacientes 4 fueron HIV positivos y 2 presentaron sífilis. Los dos pacientes heterosexuales con NGRC presentaron secreción uretral y además reacción serológica para sífilis positiva.

Ninguno de los aislamientos de NGRC fue productor de beta-lactamasa y se observó resistencia cromosómica a penicilina en 4/13, resistencia de bajo nivel a tetraciclina en 5/13, resistencia a eritromicina en 4/13, que no se asoció con resistencia a azitromicina. Todos los aislamientos fueron sensibles a espectinomicina (CIM= 8-32 µg/ml) y ceftriaxona (CIM= 0.004- 0.008 µg/ml) (Tabla 1).

Los 8 pacientes sintomáticos fueron tratados empíricamente con 500 mg de ciprofloxacina, en monodosis por vía oral y se documentó fracaso de tratamiento.

Tabla 1.- Concentración inhibitoria mínima (CIM) de diferentes antimicrobianos frente a los aislamientos de *N. gonorrhoeae* resistentes a ciprofloxacina (NGRC).

Aislamiento N°	CIM (µg/ml)							
	CIP	NAL	PEN	CRO	TET	ERI	AZT	SPT
1	16	256	0.25	0.004	2	2	0.5	32
2	32	256	1	0.004	2	2	0.5	32
3	2	32	0.062	0.004	0.25	0.032	<0.032	16
4	8	128	0.125	0.004	0.5	0.5	0.032	16
5	4	16	0.016	0.004	0.125	0.125	0.032	8
6	8	64	0.25	0.004	0.25	1	0.062	16
7	8	64	0.25	0.004	0.25	1	0.062	8
8	16	256	0.5	0.004	1	1	0.5	32
9	16	256	1	0.004	2	1	0.5	16
10	32	256	1	0.008	2	2	0.5	32
11	32	256	1	0.004	1	2	0.5	16
12	32	256	0.5	0.004	2	0.5	0.125	16
13	8	256	0.25	0.004	2	1	0.25	32

CIP: ciprofloxacina, NAL: ácido nalidíxico, PEN: penicilina, CRO: ceftriaxona, TET: tetraciclina, ERI: eritromicina, AZT: azitromicina, SPT: espectinomicina

Estos y los portadores de NGRC recibieron tratamiento con 500 mg de ceftriaxona IM (dosis única). Los estudios bacteriológicos posteriores al tratamiento fueron negativos.

Todos los pacientes con NGRC estaban domiciliados en la ciudad de Buenos Aires, excepto uno con residencia en el Gran Buenos Aires. No se pudo demostrar relación entre estos pacientes ni antecedentes de viajes al exterior o contacto con personas que hayan viajado a zonas con alta prevalencia de NGRQ.

Discusión

En este Hospital se lleva a cabo un Programa de Enfermedades de Transmisión Sexual (PETS) desde principios de la década del 80, y desde entonces se realiza vigilancia de la prevalencia de gonorrea y de la sensibilidad a los antimicrobianos en los aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae*.

En el Area metropolitana de Buenos Aires se observó a principios de la década del 90 una franca disminución de la prevalencia de gonorrea atribuida, en parte, a cambios en la conducta sexual en respuesta a la aparición del SIDA y muy especialmente a la utilización de tratamientos altamente efectivos, como las fluorquinolonas¹⁴. En el nuevo milenio se observó un aumento de la prevalencia de gonorrea, especialmente en HSH, relacionado fundamentalmente a las localizaciones extragenitales habitualmente asintomáticas, con mayor posibilidad de transmisión silenciosa a sus parejas sexuales^{15,16}.

En este estudio se observa igual prevalencia de gonorrea (91/1000) en ambas poblaciones en el período analizado.

Si bien las primeras fallas de tratamiento con fluorquinolonas, a nivel mundial, datan de principios de la década del 90, en nuestro medio recién en el año 1996 se documentaron los primeros aislamientos con sensibilidad disminuida (CIM: 0.125-0.5 µg/ml) que alcanzó 1.25% en el período 2000-2004^{5,7,16}. En el año 2000 se comunicó el primer aislamiento de *N. gonorrhoeae* con alto nivel de resistencia a fluorquinolonas en Buenos Aires, pero en este Hospital recién en el año 2005 se aislaron NGRQ, alcanzando valores de 8% y 14% en 2006. Observaciones semejantes fueron documentadas por el Programa Nacional de Sensibilidad Antimicrobiana de Gonococos en Argentina, con un porcentaje de 0.9% en el año 2000, 7.5% en 2006, llegando a 8.4% en mayo 2007^{17,18}. En otros países, como EE.UU. el porcentaje de NGRQ fue 0.7%, 2.2% y 4.2% en 2001, 2002 y 2003 respectivamente, pero se observaron variaciones regionales y el incremento de resistencia fue mayor en HSH. La resistencia a ciprofloxacina en el este de Europa es de 30.9%¹⁹, en Alemania 47.7%²⁰, en Rusia 17%²¹, en China > 90%²², en el sur de Africa 22%²³ y en Australia 15.3%²⁴.

Si bien ninguno de los pacientes con NGRC refirió viajes al exterior, es importante destacar que desde hace varios años la ciudad de Buenos Aires es visitada por numerosos turistas asiáticos y norteamericanos, algunos provenientes de áreas con elevada prevalencia de NGRQ de donde pudieron diseminarse estas cepas en nuestro medio.

Al analizar el hábito sexual de los pacientes, el porcentaje de NGRC fue más frecuente en HSH que en varones heterosexuales, 20% vs. 3.8% respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa, χ^2 (Yates)= 4.1508; $gl=1$; (p: 0.0416). Estos hallazgos también fueron documentados por otros autores, así en Massachusetts, 10.4% vs. 0.4%²⁵ y por el CDC, 23.9% vs. 2.9% respectivamente²⁶.

La resistencia a ciprofloxacina se extiende a otras fluorquinolonas (norfloxacina, ofloxacina, gatifloxacina y lomefloxacina) y se acompaña habitualmente de niveles elevados de CIM a ácido nalidíxico. Posiblemente el mecanismo de resistencia se deba a alteraciones en el sitio blanco por mutaciones aditivas en los genes que codifican para las topoisomerasas.

En los pacientes se documentó fracaso de tratamiento cuando el antimicrobiano utilizado fue una fluorquinolona y no se pudo demostrar vinculación epidemiológica entre ellos. No obstante, estudios moleculares utilizando electroforesis en campo pulsante (PEGE), en los tres primeros aislamientos de NGRQ mostró que 2 de los perfiles obtenidos presentaron idéntico patrón de bandas y el tercero una elevada similitud, lo que indicaría escasa diversidad genética en los aislamientos de NGRQ que circulaban en nuestro medio¹⁷.

Actualmente la resistencia a fluorquinolonas es un problema emergente a nivel mundial, y el CDC no recomienda su uso en áreas con alta prevalencia de NGRQ especialmente en la población de HSH donde es más frecuente dicha resistencia y en personas con antecedentes de viajes a regiones con alta prevalencia de NGRQ²⁶.

Las cefalosporinas de tercera generación mantienen por el momento su efectividad, aunque se han detectado algunos casos de resistencia y sensibilidad disminuida^{27, 28}. En nuestro medio aún no se han detectado este tipo de cepas (CIM: 0.004- 0.008 $\mu\text{g/ml}$)²⁹.

El CDC, a través de una evaluación de costo/ beneficio del tratamiento adecuado de la gonorrea, demuestra que cuando la prevalencia de gonorrea en la población es mayor a 3% y la resistencia a ciprofloxacina mayor a 5% el tratamiento se optimiza si se utiliza ceftriaxona en el tratamiento empírico³⁰.

Estos resultados muestran que en nuestro hospital *N. gonorrhoeae* aislada de pacientes HSH presenta una resistencia a ciprofloxacina de 20% (5 veces mayor que en heterosexuales), por lo que en aquellos deberá utilizarse otro antimicrobiano, preferentemente una cefalosporina de tercera generación, para el tratamiento empírico de la gonorrea.

Por otra parte, cabe destacar la importancia de realizar cultivos a todos los pacientes con síntomas, y cultivos de vigilancia en la población asintomática en riesgo, para controlar la transmisión de gonorrea y de NGRQ. La vigilancia de resistencia a los antimicrobianos permi-

te alertar en forma temprana cambios acerca de los perfiles de resistencia de las cepas circulantes y establecer cambios en los tratamientos empíricos para controlar esta infección.

Agradecimientos: Este trabajo se realizó con el aporte del Proyecto UBACyt B049.

Bibliografía

1. Wilcox RR. A survey of problems in the antibiotic treatment of gonorrhoea with special reference to South-East Asia. *Br J Vener Dis* 1970; 46: 217-27.
2. Centers for Disease Control. Global distribution of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 1-3.
3. Sparling PF, Handsfield HH. *Neisseria gonorrhoeae*. En Mandell, Douglas and Bennet (Eds). *Principle and Practice of Infections Disease* (5° ed) Philadelphia PA: Churchill Livingstone, Harcourt Health Sciences Company, 2000, p 2242-58.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment Guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42 (RR-14): 1-101.
5. Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Wittington WL. Fluorquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 1.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 36-42.
7. Fiorito S, Galarza P, Pagano I, et al. Emergence of high level ciprofloxacin resistant *Neisseria gonorrhoeae* strain in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis* 2001; 77: 77.
8. Otero L, Villar H, Vázquez JA, Vázquez F. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a quinolonas: Un nuevo problema de salud pública en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 123-6.
9. Dewi BE, Akira S, Hayashi H, Ba-Thein W. High occurrence of simultaneous mutations in target enzymes and *MtrRCDE* efflux system in quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 3.
10. Corkill JE, Percival A, Lind M. Reduced uptake of ciprofloxacin in resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* and transformation of resistance to other strains. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 601-4.
11. Dillon JAR. Laboratory methods for *Neisseria gonorrhoeae* MIC, auxotype, screening for PPNG. Minister of National Health and Welfare, Ottawa, Ontario, Canada, 1983, p: 1-41.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement, 2006; M100- S16. Wayne, Pa, USA.
13. Lai-King NG, Martin I, Gary Liu, Bryden L. Mutation in 23S ARNr associated with macrolide resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3020-5.
14. Griemberg G, Pizzimenti MC, Famiglietti AMR, et al. El impacto del HIV sobre la incidencia de sífilis y gonorrea en un Hospital Universitario (1985-1994). *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 1-6.
15. Famiglietti A, García S, de Mier C, et al. Evolution of *Neisseria gonorrhoeae* drug susceptibility in Buenos Aires, Argentina 1985-1999. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 142-3.

16. Famiglietti A, Vay C, García S, et al. Dinámica de la gonorrea y de su tratamiento en un Hospital Universitario. 9° Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas. Resumen 34. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62 (supl 1): 11.
17. García S, Casco R, Sorhouet Pereira C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia a ciprofloxacina. Congreso SADEBAC. IV Actividad Científica Anual de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (División Asociación Argentina de Microbiología). Encuentro SADI- SADEBAC, 2006, Actas (publicación electrónica) Buenos Aires, Argentina. Resumen 16617.
18. Galarza P, Pagano I, Oviedo C, Red Nacional, ITS. Incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a quinolonas: Un nuevo problema de salud pública en Argentina. XI Congreso Argentino de Microbiología, 2007, resumen 21095, p.29, Córdoba, Argentina. *Rev Arg Microbiol*, 2007, 39: (supl 1): 29.
19. Martin IM, Hoffman S, Ison CA. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI): The First combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 587-93.
20. Enders M, T-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 318-22.
21. Vorobieva V, Firsova N, Ababkova T, et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Arkhangelsk, Russia. *Sex Transm Infect* 2007; 83: 133-5.
22. Wang B, Xu JS, Wnag CX, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Jiangau Province, China, with a focus on fluoroquinolone resistance. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1251-5.
23. Moodley P, Martin IM, Pillay K, Ison CA, Sturm Aw. Molecular Epidemiology of Recently Emergent Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in South Africa. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 357-60.
24. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2005. *Commun Dis Intell* 2006; 30: 205-10.
25. Macomber KE, Boeeme MS, Rudrik JT, et al. Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Michigan. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1009-15.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone resistance *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men-US, 2003 and Revised Recommendations for gonorrhoea treatment. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 335-8.
27. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: Fluoroquinolones no longer recommend for treatment of gonococcal infections. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 332-6.
28. Bhuiyen BV, Rahman M, Miach MR, et al. Antimicrobial susceptibilities and plasmid contents of Nigeria isolates from commercial sex workers in Daka, Bangladesh: Emergence of high-level resistance to ciprofloxacin. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1130-6.
29. García S, De Mier C, Casco R, et al. *Neisseria gonorrhoeae*. Evolución de la resistencia a los antimicrobianos en un hospital universitario. Congreso SADEBAC. IV Actividad científica anual de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (División Asociación Argentina de Microbiología). Encuentro SADI- SADEBAC, 2006; Buenos Aires, Argentina. Actas (publicación electrónica). Resumen 16615.
30. Roy K, Wang SA, Meltzer M I. Optimizing Treatment of Antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 1265-73.

LA TAPA

Marcos Calabia. Soldadores en el cosmos, 1989

Oleo sobre tela, 120 × 100 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A. J. G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Marcos Calabia nació en la ciudad de La Plata donde cursó estudios de dibujo en la Facultad de Bellas Artes. Fue alumno de los maestros R. Porto, R. Pacha, F. De Santo, M. A. Elgarte y E. Santanera. Desde 1958 concurrió a Salones municipales, provinciales y nacionales obteniendo numerosos premios. Ha realizado más de 160 exposiciones colectivas y 38 individuales. Sus obras se encuentran en museos, instituciones oficiales y colecciones privadas del país y del exterior (Israel, España, Italia, Francia y Australia)¹.

¹Extractado de: *Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 101, Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999, p 110.