

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE NEISSERIA GONORRHOEAE Y PERFIL DE  
RESISTENCIA EN CEPAS COSTARRICENSES EN SAN JOSÉ, COSTA RICA EN EL  
PERÍODO DE 2022 Y 2023

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar al grado y título de  
Especialista en Bacteriología Médica.

CAROLINA DUARTE ARTAVIA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

## **DEDICATORIA**

A mis padres, por ser el pilar fundamental de mi vida, por su amor, sacrificio y constante apoyo en cada paso de este camino.

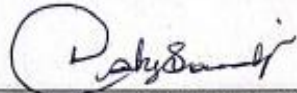
A quienes, con su ejemplo, me enseñaron el valor del esfuerzo y la perseverancia.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres, por todo su esfuerzo y sacrificio durante todos estos años para brindarme todas las oportunidades para convertirme en la profesional que soy y por brindarme la fuerza y el ánimo necesario para culminar esta etapa.

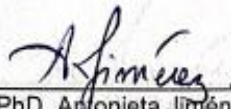
A mi tutora de Tesis Cindy, por su orientación, compromiso y valiosas sugerencias que enriquecieron este trabajo, así como a los Drs Carlos Chacón y Antonieta Jiménez. A los docentes por compartir sus conocimientos y por motivarme a seguir aprendiendo. A mis compañeros y amigos, por su compañía, apoyo emocional y colaboración constante.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Bacteriología Médica



---

Esp. Cindy Sandi Villalobos  
**Tutora**



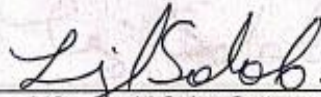
---

PhD. Antonieta Jiménez Pearson.  
**Lectora**



---

PhD. Carlos Chacón Díaz  
**Lector**



---

MSc. Ingrid Salas Campos  
**Directora**

**Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología**



---

Esp. Diego Elizondo Wallace  
**Coordinador Especialidad en Bacteriología Médica**



---

Carolina Duarte Artavia  
**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTO .....	iii
HOJA DE APROBACIÓN .....	¡Error! Marcador no definido.
TABLA DE CONTENIDO .....	v
RESUMEN .....	vii
ABSTRACT .....	viii
LISTA DE CUADROS .....	ix
LISTA DE GRÁFICOS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xi
INTRODUCCIÓN .....	1
Generalidades .....	1
Características microbiológicas de <i>N. gonorrhoeae</i> .....	1
Presentación Clínica .....	1
Diagnóstico de la gonorrea .....	3
Emergencia de RAM en <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....	3
Principales mecanismos de resistencia descritos .....	4
Problemática relacionada a la RAM en <i>N. gonorrhoeae</i> .....	5
Situación en Costa Rica .....	10
JUSTIFICACIÓN .....	11
PROBLEMA Y OBJETO DE INVESTIGACIÓN .....	12
Tipo de estudio .....	12
Pregunta científica .....	12
Hipótesis .....	12
Objetivos .....	13
Objetivo general .....	13
Objetivos específicos .....	13
METODOLOGÍA .....	14
RESULTADOS .....	15

<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>24</b>

## RESUMEN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual que representa un problema de salud pública debido a la alarmante cantidad de casos que se reportan cada año a nivel mundial y a la creciente baja en su sensibilidad a los antimicrobianos usados para tratamiento. La OMS estimó que, en 2020, hubo 82,4 millones de nuevas infecciones por *N. gonorrhoeae* en adultos de 15 a 49 años.

En muchos entornos de atención primaria de salud no se dispone de capacidad diagnóstica para detectar la infección por *N. gonorrhoeae*. Usualmente mediante técnicas de microscopía, bioquímica o moleculares se llega a detectar el agente causal, más no su perfil de sensibilidad a los principales antimicrobianos.

El aumento en la resistencia a los antimicrobianos del gonococo durante los últimos años ha limitado las opciones terapéuticas para esta infección. Por ejemplo, en algunos países la resistencia a ciprofloxacina es alta y empiezan a aparecer resistencias a azitromicina, cefixima y ceftriaxona.

Ante la crítica situación, la OMS ha establecido objetivos para reducir la incidencia de la infección por *N. gonorrhoeae*. Está sumando esfuerzos con los países para mejorar la detección de la resistencia a los antimicrobianos a través de diferentes programas, que incluyen el uso de mejores sistemas de vigilancia y orientar un tratamiento adecuado a nivel local.

El registro y revisión de perfiles de resistencia para esta bacteria de aislamientos obtenidos a nivel local cobra importancia para la vigilancia epidemiológica nacional y mundial.

## ABSTRACT

Gonorrhoea is a sexually transmitted infection that stands for a public health problem due to the alarming number of cases reported each year worldwide and the increasing resistance to antimicrobials used for treatment. The WHO estimated that, in 2020, there were 82.4 million new *N. gonorrhoeae* infections in adults aged 15 to 49 years.

In many primary health care settings, there is no diagnostic ability to detect *N. gonorrhoeae* infection. Microscopy, biochemical or molecular techniques are usually used to detect the causative agent, but not its sensitivity profile to the main antimicrobials.

The increase in antimicrobial resistance of gonococcus in recent years has limited therapeutic options for this infection. For example, in some countries, resistance to ciprofloxacin is high and resistance to azithromycin, cefixime and ceftriaxone is beginning to appear.

Considering the critical situation, WHO has set goals to reduce the incidence of *N. gonorrhoeae* infection. It is joining forces with countries to improve the detection of antimicrobial resistance through different programs, which include the use of better surveillance systems and the provision of appropriate treatment at the local level.

The registration and review of resistance profiles for this bacterium from isolates obtained at the local level is important for national and global epidemiological surveillance.

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Resistencia antimicrobiana reportada por la OPS en países de Latinoamérica para el año 2022. ....	11
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Sensibilidad según antibiótico en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el año 2022 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del INCIENSA.....18
- Gráfico 2. Sensibilidad según antibiótico en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el año 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente: Elaboración propia con datos del INCIENSA.....19
- Gráfico 3. Distribución etaria de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* durante el año 2022 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente Elaboración propia con datos del INCIENSA.....20
- Gráfico 4. Distribución etaria de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* durante el año 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente Elaboración propia con datos del INCIENSA.....21

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

CDC: Centros para el Control y la prevención de enfermedades

CLSI: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CNRB: Centro Nacional de Referencia de Bacteriología

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades

ECOFF: valor de punto de corte epidemiológico

EGASP: Programa mejorado de vigilancia antimicrobiana gonocócico de la OMS

EUCAST: Comité Europeo de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.

ITS: Infección de Transmisión Sexual

MDR: Multi Drogo Resistente o multi-drug resistant.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OMS-GASP: Programa Mundial de Vigilancia Antimicrobiana Gonocócica de la OMS

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PBP2: Proteína fijadora de penicilina o penicillin binding protein.

SNP: Polimorfismos de nucleótidos simples

PSA: Prueba de sensibilidad a los antimicrobianos.

QRDR: Región determinante de resistencia a quinolonas.

RAM: resistencia a los antimicrobianos

ReLAVRA: Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobiano

## INTRODUCCIÓN

### Generalidades

A mediados del siglo XIX el médico alemán Albert Ludwig Neisser utilizando violeta de metilo demostró la existencia de *coccus* en 26 adultos con uretritis, 7 casos de infección neonatal y 2 casos de oftalmia. No fue hasta el año 1882 que se completó la descripción del microorganismo, al cual se le asignó el nombre de *Neisseria gonorrhoeae* en reconocimiento al Dr Albert Neisser. Gracias al galeno se instauró el término gonorrea, proveniente del griego antiguo “gonórrhoia”, forma compuesta de gonos (semilla genital) y rhêo (flujo). La enfermedad se conocía como el flujo de la semilla o flujo seminal, por considerar a la secreción purulenta que salía por la uretra como una espermatorrea. Anteriormente, se le conoció también como “blenorragia”, “purgaciones” o “gota militar” (Conde, et al., 1997).

### Características microbiológicas de *N. gonorrhoeae*

*N. gonorrhoeae* se reproduce de manera asexual por medio de división binaria originando células hijas de aproximadamente el mismo tamaño, sin embargo, esta división no es completa, ya que no se separan completamente los septos de cada célula hija originando que su disposición sea en pares. Se trata de un patógeno humano estricto, intracelular, diplococo Gram negativo, inmóvil, oxidasa y catalasa positivo, no esporulado, con crecimiento óptimo entre 35 °C y 37 °C bajo una atmósfera de CO<sub>2</sub> del 5%. (Ortiz, M., Santander, E., & Lugo, J. 2021). Se considera una bacteria fastidiosa debido a sus exigencias nutricionales: glucosa, piruvato o lactato (como fuente de carbono), cisteína y factores de crecimiento como pirimidinas, purinas y aminoácidos (García, et al., 2017).

### Presentación Clínica

La bacteria causante de la gonorrea puede crecer y multiplicarse en las mucosas del cérvix, útero, trompas de Falopio y en hombres en la uretra masculina, así como el epitelio ocular, nasofaríngeo y anal de hombres y mujeres (García, et al., 2017).

Con respecto a la sintomatología a nivel genital, estará determinada por el microambiente creado por diferentes moléculas que actúan como receptoras y correceptoras de la bacteria,

dando lugar a diferencias en los mecanismos utilizados por la bacteria para sobrevivir en el nicho urogenital masculino y femenino. Las mujeres en su mayoría cursan como asintomáticas y los hombres en su mayoría presentan síntomas, siendo así más fácil de diagnosticar debido a la descarga uretral abundante color amarillo-verdosa, acompañado de una importante disuria. Por el contrario, en el caso de la mujer, la inflamación no ocurre en la misma zona de la micción por lo que suele pasar desapercibida debido a que el dolor es menos probable y en los casos que presentan flujo vaginal este suele confundirse con vaginosis bacteriana, candidiasis, variación hormonal en secreciones vaginales o incluso variabilidad en la secreción normal (Quillin SJ & Seifert HS, 2018).

La infección gonocócica extragenital puede surgir de la inoculación directa de la bacteria en otros sitios de la mucosa, como por ejemplo la conjuntiva, la zona anal o faringitis. (García, *et al.*, 2017).

En el caso de la infección anorrectal la transmisión se da tanto en hombres como mujeres al tener relaciones sexuales anales sin protección. Suele cursar en el 90% de los casos de forma asintomática y el resto presenta síntomas como rectitis, tenesmo, sangrado rectal y en algunos casos puede presentarse descarga purulenta. (Hascoet, *et al.*, 2018), (Chan PA., *et al.*, 2016)

La mayoría de la notificación de casos de gonorrea se basan en pruebas urogenitales y la información con respecto a las infecciones faríngeas es limitada, las infecciones a nivel orofaríngeo usualmente no cursan con sintomatología y aquellos que si presentan suele ser leve produciendo faringitis sintomática con linfadenitis cervical, en la mayoría de los casos suele resolver espontáneamente, sin embargo esta zona desempeña un papel importante en el desarrollo de RAM, debido a que se alberga otras especies comensales de *Neisseria* que pueden albergar elementos genéticos de resistencia a los antibióticos, siendo posible la transferencia de estos elementos genéticos a través de transferencia horizontal de genes (Adamson, P. C., & Klausner, J. D, 2021). (Chan PA., *et al.*, 2016)

La gonorrea en neonatos es una infección grave que generalmente ocurre cuando el bebé está expuesto a la bacteria durante el parto, especialmente si la madre tiene gonorrea genital no tratada. Esta infección puede tener consecuencias serias, incluyendo conjuntivitis gonocócica, septicemia, y en casos más graves, artritis o meningitis. Siendo la conjuntivitis el síntoma más común, caracterizado por enrojecimiento, edema palpebral, secreción purulenta, existe el riesgo de perforación del tejido corneal entre las 24 y 48 horas debido a las enzimas proteolíticas que posee la bacteria (Díaz, *et al.*, 2024), (Inaba, *et al.*, 2023).

### **Diagnóstico de la gonorrea**

Durante los últimos años el cultivo ha sido considerado como el estándar de oro para el aislamiento y la identificación de esta bacteria, además de que permite realizar estudios de sensibilidad antimicrobiana. Debido a las necesidades nutricionales de la bacteria, se requiere el uso de medios de cultivo enriquecidos como el agar chocolate que contiene vitaminas, aminoácidos, hierro y otros factores, permite su crecimiento, debido a que el agar chocolate es un medio de enriquecimiento, se debe complementar con un medio selectivo agar Thayer-Martin, Martin-Lewis o el medio New York City que permiten el aislamiento de *N. gonorrhoeae*, ya que poseen antimicrobianos como la vancomicina, la colistina, el trimetoprim y la nistatina, que inhiben las bacterias Gram positivas, Gram negativas (incluyendo casi todas las neisserias saprofitas) y levaduras. (Bignell, C., Unemo, M., & European STI Guidelines Editorial Board, 2013).

Las placas se deben incubar durante 24-72 horas con una atmósfera al 5% de CO<sub>2</sub> y con una temperatura de 35 °C - 37 °C. Si el cultivo es positivo se observarán colonias de color grisáceo y se procede a realizar las pruebas de identificación. (Bignell, C., Unemo, M., & European STI Guidelines Editorial Board, 2013).

### **Emergencia de RAM en *Neisseria gonorrhoeae***

*N. gonorrhoeae* fue inicialmente sensible a muchas familias de antibióticos, sin embargo, desde el uso de los primeros antibióticos para el tratamiento de la infección (como las sulfonamidas), la bacteria ha desarrollado resistencias a varias familias de antimicrobianos, con un repunte durante la última década.

Las resistencias a los antibióticos pueden ser de tipo adquirida o intrínseca. En el caso de la resistencia adquirida se trata de la capacidad de una bacteria para volverse resistente a un antibiótico al que previamente era sensible. Esto ocurre generalmente mediante la transferencia horizontal de genes, lo que permite que una bacteria adquiera elementos genéticos de resistencia mediante mecanismos como conjugación, transformación o transducción. (Costa, 2017; Unemo, et al., 2019).

La resistencia intrínseca la poseen las bacterias de forma innata, debido a características biológicas o estructurales que le permiten no ser afectadas por sustancias antibióticas del medio ambiente o para sobrevivir en ciertos hábitats. Las bacterias pueden modificar

componentes estructurales como las bombas de eflujo o porinas en la membrana celular, (como la porina PorB en *N. gonorrhoeae*), lo cual tiene como resultado la disminución de la entrada de algunos antimicrobianos al interior de la célula bacteriana. (Costa, 2017; Unemo, et al., 2019).

### **Principales mecanismos de resistencia descritos**

El desarrollo y la adquisición de varios mecanismos de resistencia durante varios años le han permitido a la bacteria presentar resistencia incluso hacia los antibióticos seleccionados como primera línea de tratamiento. (Costa, 2017; Unemo, *et al.*, 2019).

La tetraciclina fue utilizada inicialmente para tratar la gonorrea, especialmente en pacientes con alergia a la penicilina. Con el paso del tiempo, la CMI de las tetraciclinas aumentó, en muchos casos gracias a la adquisición de un plásmido que codifica a la proteína TetM. Esta proteína se asemeja al factor de elongación G, se une a la subunidad ribosómica 30S durante la traducción, bloqueando la unión de la tetraciclina a su diana (Unemo M & Shafer WM, 2014).

Durante la década de 1980 se utilizaron fluoroquinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) como tratamiento. Para el año 1990 se informaron los primeros fracasos terapéuticos y para el año 2007 se excluyó a las fluoroquinolonas como tratamiento de elección. Se han descrito polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) en el gen *gyrA* (por ejemplo, S91F, D95N y D95G) en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR), lo cual reduce la unión de la quinolona a la ADN girasa. Adicional a los SNP se ha descrito la bomba de eflujo NorM sobre expresada, lo cual aumenta la CMI para las quinolonas (Unemo M & Shafer WM, 2014).

La resistencia a ceftriaxona se ha asociado a alteraciones en los genes *penB*, *mtrR* y *penA*. El gen *penB* se ha asociado a la impermeabilidad de las porinas a los antimicrobianos (Gill., et al, 1998), y *mtrR* en la transcripción de la bomba de eflujo que expulsa antimicrobianos (Hagman., et al, 1995). Con mayor frecuencia se han detectado alteraciones en el gen *penA*, que codifica por una PBP2 modificada, dando como resultado una afinidad disminuida a betalactámicos. La mutación en *penA* parece ser determinante para la resistencia a la ceftriaxona, y puede ser resultado de suma de mutaciones y recombinación genética entre comensales de *Neisseria* spp, que se encuentran colonizando otros sitios del cuerpo humano, formando así una estructura de mosaico (Costa, 2017; Unemo, *et al.*, 2019).

La azitromicina se introdujo en 1980 como posible tratamiento contra la gonorrea, siendo en la actualidad utilizada en conjunto con ceftriaxona como primera línea terapéutica, sin embargo, hay diversos mecanismos que pueden afectar la efectividad de este macrólido como por ejemplo: la sobreexpresión de bombas de eflujo de tipo mtrCDE o MacAB, genes de tipo *erm* (*ermB*, *ermC*, and *ermF*) adquiridos desde otras especies bacterianas, los cuales codifican por metilasas de ARNr capaces de metilar nucleótidos en el ARNr 23S, que es justo la diana del antibiótico (Costa, 2017; Unemo, et al., 2019). Un mecanismo adicional que contribuye a la reducción de la sensibilidad a la azitromicina es la aparición de mutaciones en la proteína ribosomal L4. Esta proteína está en estrecha interacción con la región de peptidil-transferasa en el dominio V del ARNr 23S, y las mutaciones que provocan cambios significativos en los aminoácidos, como la G70D reportada en su bucle extendido, pueden influir indirectamente en la conformación del ARNr (Costa-Lourenço., et al, 2017).

### **Problemática relacionada a la RAM en *N. gonorrhoeae***

En el año 2012 se registraron aproximadamente 27 millones de casos de gonorrea en personas con edades entre los 15 y 49 años, siendo África la región con la mayoría de los casos. Este continente es seguido de América, y luego por la región Pacífico Occidental, que comprende países como Australia, Camboya, China, Fiji, Japón y Laos, entre otros. Para el 2016 la OMS estimó aproximadamente 87 millones de nuevos casos en el mundo, comprendiendo edades entre 15 y 49 años, y para el año 2020 estimó cerca de 82 millones de casos nuevos, con un rango de edad entre 15 y 49 años, posicionándose así actualmente como la segunda ITS más frecuente (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Sin embargo, no es únicamente la cantidad de casos nuevos anuales a nivel mundial lo que alerta a las autoridades de salud, si no, la resistencia a los antimicrobianos que ha ido incrementado y extendiendo durante los últimos años, provocando así un problema en la salud pública mundial dada la reducción de opciones terapéuticas para tratar la infección por una cepa multirresistente de *N. gonorrhoeae* (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Japón fue el primer país en reportar fallo terapéutico con cefexima como único tratamiento asociado con azitromicina. El Reino Unido notificó por primera vez un fallo en la efectividad de dosis de ceftriaxona con azitromicina, extendiéndose esta resistencia a ceftriaxona hacia diferentes países como Dinamarca, Francia, el resto del Reino Unido y Japón (Organización

Mundial de la Salud, 2022). Debido al aumento en reportes de fallo terapéutico en el tratamiento de la gonorrea, se creó el Programa Mundial de Vigilancia Antimicrobiana Gonocócica de la OMS (OMS-GASP), el cual constituye una red mundial colaborativa entre laboratorios de referencia tanto regionales como subregionales, esto con el fin de llevar a cabo una vigilancia y monitoreo de la resistencia antimicrobiana para esta bacteria. Este programa evidenció en el año 2014, que, en Europa, de los 23 países que realizaron informes a la OMS, el 87% informaron resistencia a la azitromicina. En la Región de Pacífico Occidental de la OMS, el 78% de los países reportaron resistencia a este antibiótico presentándose las mayores resistencias en Japón, Hong Kong y Mongolia (Wi, *et al.*, 2017).

Durante el 2014, la red GASP-OMS también informó sobre la sensibilidad a las cefalosporinas de espectro extendido para *N. gonorrhoeae*, reportando que el 51% (23 de 45) de los países que emitieron informe presentaron un aumento en la resistencia hacia las cefalosporinas de espectro extendido. En el continente europeo la resistencia se presenta hacia cefixima, correspondiendo únicamente un 0.2% de resistencia hacia ceftriaxona en países como Alemania, Noruega y Grecia. En la Región de Pacífico Occidental de la OMS el 71% de los países informantes reportaron resistencia hacia ceftriaxona; los cuales corresponden a Hong Kong, Corea y Japón. En la región de América se reportó una disminución en la sensibilidad de un 40% en los 10 países que emitieron reportes, en el caso de Estados Unidos y Canadá la resistencia hacia la ceftriaxona fue de 1,1% y 0,4% respectivamente. En los países latinoamericanos como Argentina, Chile y Uruguay se reportó una disminución en la sensibilidad hacia cefixima. Cabe destacar que la vigilancia hacia los antibióticos es muy limitada en algunos países africanos y del Mediterráneo Oriental, razón por la cual el porcentaje de reportes es bajo. En el 2014 solo el 9% de la región de África de la OMS informaron acerca de la sensibilidad a la ceftriaxona; presentándose una resistencia del 4.9% (Wi, *et al.*, 2017).

En el caso de la región de América se desarrolló el Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos de la OPS, utilizando datos de vigilancia pasiva a nivel agregado, de 19 países de América Latina, dentro de ellos: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, El Salvador, Paraguay, Perú y Uruguay. Se recopila información desde el 2014 hasta 2022, a pesar de que no todos los países cuentan con la información completa anual, hay países como Argentina que cuenta con todos los informes anuales del período mencionado, en donde según los reportes, no se evidencia resistencia hacia la ceftriaxona en

el periodo del 2014 al 2022. Para azitromicina se ha evidenciado una oscilación entre el 3.0% a 11,0%, siendo este dato el correspondiente para el año 2022. (Pan American Health Organization).

La OMS ha desarrollado planes de acción a nivel mundial para controlar la propagación y el impacto que presenta la resistencia por parte de *N. gonorrhoeae*. Dentro de las principales medidas se encuentran la promulgación de una reglamentación eficaz sobre el uso de los medicamentos y consolidar los sistemas de vigilancia de resistencia a los antibióticos, evidenciando una situación crítica con un impacto económico importante (Organización Mundial de la Salud, 2022).

El programa mejorado de vigilancia antimicrobiana gonocócico de la OMS (EGASP) es un proyecto llevado a cabo entre la OMS, CDC y el Centro Colaborador de la OMS de gonorrea (WHOCC). Se desarrolló desde el 2015 hasta el 2022, y los países con centro centinela inscritos fueron: Tailandia, Filipinas, Camboya y Uganda. Al final del estudio se obtuvo un total de 3897 cultivos positivos por *N. gonorrhoeae* y se obtuvo la siguiente información: Filipinas (1388 cepas) y Uganda (151 cepas) el 100% de las cepas mostraron sensibilidad a ceftriaxona, cefixima y azitromicina; Tailandia (2170 aislamientos) mostró 100% de sensibilidad hacia ceftriaxona, hacia cefixima un 99.7%, azitromicina un 99.8%. Por el contrario, en Camboya se encontró una alta prevalencia de resistencia hacia los antibióticos: 17.1% para ceftriaxona (32 de 156 aislamientos), cefixima 31.4% (59 de 129 aislamientos), 6.9% (13 de 175 aislamientos) (Programa gonococcico mejorado de vigilancia antimicrobiana, 2022).

En 2018 se realizó la publicación de la primera vigilancia de sensibilidad antimicrobiana realizada en Brasil en donde se analizaron cepas recolectadas durante el 2015-2016, se analizaron un total de 550 aislamientos de los 7 centros centinela seleccionados, las tasas de resistencia para ciprofloxacina y azitromicina fueron de 55.6 y 6.9 respectivamente y sensibilidad del 100% para cefexime y ceftriaxona. (Bazzo., *et al*, 2018)

La situación para el continente asiático es preocupante debido a altos porcentajes de resistencia o sensibilidad disminuida hacia ceftriaxona y azitromicina que reportaron los países de esa región a la OMS durante el año 2020. En China se analizaron 2613 aislamientos y la proporción de aislamientos con sensibilidad disminuida o resistencia para ceftriaxona fue de 15.2 Para azitromicina se analizaron 2739 cepas y la proporción de cepas con resistencia fue del 14.6. En Japón se analizaron 134 cepas, de las cuales una proporción de 3.7 demostró tener una susceptibilidad disminuida o resistencia hacia ceftriaxona y una proporción del 11.2

de las cepas analizadas demostró tener resistencia hacia azitromicina. En Malasia se analizaron 132 cepas con una proporción de 6.8 de resistencia o sensibilidad disminuida a ceftriaxona. Por último, de los países con los datos más completos se encuentra Singapur en donde se estudiaron 232 cepas dando como resultado 2.2 de la proporción de aislamientos con susceptibilidad disminuida o resistencia hacia ceftriaxona y azitromicina 12.9 (OMS, 2024).

Falcón y colaboradores en un estudio realizado durante el año 2021 en Paraguay donde los datos demográficos muestran que un 93% del total de muestras corresponden a pacientes del sexo masculino con edad promedio de 29 años y el 7% al sexo femenino con el mismo promedio de edad. Con respecto a la sensibilidad antimicrobiana la resistencia a penicilina fue del 48% y un 52% correspondió a una sensibilidad intermedia, no obteniéndose cepas sensibles a este antibiótico. Con ciprofloxacina la resistencia fue de un 70% y tetraciclina de un 19%, sin embargo, el 100% de las cepas estudiadas presentaron sensibilidad a los siguientes antibióticos: azitromicina, ceftriaxona y cefixima. Con respecto a la producción de beta lactamasas, se detectó un 45% de positividad. (Falcon, *et al.*, 2022).

El ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) realizó un estudio durante el año 2022. En el mismo se lee que 23 países aportaron datos, permitiendo el análisis de un total de 4.396 datos, convirtiéndose en la información más actualizada de la situación de resistencia de *N. gonorrhoeae* en el continente europeo. La edad de los pacientes del estudio oscila entre los 0 y 75 años, con una edad promedio de 31 años para hombres y 24 años para mujeres. Con respecto a la resistencia hacia la ceftriaxona, dos cepas mostraron resistencia con una MIC (resultado con interpretación de puntos de corte de EUCAST) de 0.25 mg/L provenientes de Alemania y Austria. La distribución de MIC para ceftriaxona y *N. gonorrhoeae* se ha mantenido estable durante los últimos tres años en Europa. Con respecto al cefexime se reporta una resistencia de 0.3% en cepas provenientes de 8 países, sin embargo, el patrón se mantiene desde el 2020, mostrándose un aumento en la distribución de la MIC para cefixima entre 0.032 y 0.064 (mg/L) valores sensibles con interpretación de puntos de corte de EUCAST. La situación con la azitromicina es alarmante, debido a que el 25,6% (correspondiente a 1125 aislamientos), tienen una MIC con ECOFF (valor de punto de corte epidemiológico) >1 mg/L, lo cual es un aumento significativo con respecto al 2021 (14.2%) y 2020 (11%), situación común en los 23 países participantes del estudio. (ECDC, 2022).

Según datos reportados a la OPS del año 2022 con respecto a la resistencia antimicrobiana de los países de las Américas, información que se resume en la siguiente tabla (interpretación de resultados basados en MIC)

Cuadro 1. Resistencia antimicrobiana reportada por la OPS en países de Latinoamérica para el año 2022.

País	Azitromicina (% de no sensibles)	Ciprofloxacina (% de resistencia)	Ceftriaxona (% de resistencia)
Argentina	11.4	71.7	0
Colombia	14.1	81.8	0
Costa Rica	5.8	63.6	0
Chile	35.1	73.8	0
República Dominicana	1.9	78.5	0
Paraguay	0.8	67.5	0
Uruguay	17.1	37.2	0

(OPS, 2024).

## **Situación en Costa Rica**

En cuanto a la situación nacional, la unidad de vigilancia del Ministerio de Salud de Costa Rica informó que durante el año 2015 se registró una tasa de 28,02% por cada 100.000 habitantes para la gonorrea, con una prevalencia de edad entre los 20 y 24 años, predominando en hombres y siendo San José la provincia con mayor cantidad de casos reportados, con los cantones de San José, Escazú y Desamparados con mayor número de casos. Seguido de San José se encuentra Alajuela, luego Cartago, Heredia, Guanacaste, Puntarenas y con menor cantidad de casos se encuentra Limón (Ministerio de Salud República de Costa Rica, 2015).

En el boletín epidemiológico N°49-2022 del Ministerio de Salud de Costa Rica se indica que la provincia con mayor cantidad de casos es Puntarenas, con una tasa de incidencia de 22.1 por cada 100.000 habitantes, seguido de Limón y luego San José. Del total de casos reportados (638) hubo una prevalencia en sexo masculino, siendo más frecuente en edades entre los 20-24 años (Ministerio de Salud República de Costa Rica, 2022)

El boletín epidemiológico N° 49 -2023 del Ministerio de Salud de Costa Rica se indica un total de 829 casos reportados desde la semana epidemiológica 1 hasta la 49, con una tasa de 15.8 personas por cada 100.000 habitantes en el país. La infección tiene un predominio en hombres 86.25% con mayor frecuencia en edades entre los 20-44 años con 74.79% y la provincia con mayor cantidad de casos es Limón, seguido de Puntarenas y en tercer lugar San José. (Ministerio de Salud República de Costa Rica, 2023).

La situación actual en nuestro país es preocupante. El último boletín epidemiológico N°47-2024 emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica revela que durante el 2024 se notificaron un total de 1189 casos de gonorrea, comparado al año anterior hubo un incremento del 40,50%, con 343 casos, al igual que en los años anteriores el predominio fue en hombres; con un 88,48%, siendo el grupo de 20-64 años el que representa la mayor cantidad de casos, la región con mayor cantidad de casos durante el 2024 fue la Central Sur. (Ministerio de Salud República de Costa Rica, 2024).

## JUSTIFICACIÓN

Aunque se trata de una infección tratable en la mayoría de los casos, el incremento a nivel mundial de cepas MDR de *N. gonorrhoeae* hace imprescindible conocer la situación actual de Costa Rica en cuanto al perfil de resistencia de las cepas que circulan en el país. Esta bacteria cuenta con una gran capacidad de desarrollar mecanismos de resistencia contra las distintas familias de antibióticos, sin embargo, se desconoce en qué momento podrían empezar a circular en el país estas cepas o si ya circulan. A esto se suma la necesidad de conocer la prevalencia de los últimos años debido a que en el año 2015 se emitió el último boletín estadístico de enfermedades de notificación obligatoria, desconociendo actualmente la situación a nivel país de esta infección.

## PROBLEMA Y OBJETO DE INVESTIGACIÓN

### Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

### Pregunta científica

¿Presentan las cepas de *N. gonorrhoeae* que circularon en el cantón de Desamparados de San José Costa Rica, entre los años 2022 y 2023 un perfil de resistencia hacia los antibióticos similar al reportado a nivel mundial?

### Hipótesis

Las cepas de *N. gonorrhoeae* que circularon en el cantón de Desamparados de San José Costa Rica, entre los años 2022 y 2023 no presentan un perfil de resistencia hacia los antibióticos similar a lo descrito en Latinoamérica.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Describir el perfil de resistencia hacia los antibióticos de una muestra de cepas de *N. gonorrhoeae* que circularon en el cantón de Desamparados de San José Costa Rica, entre los años 2022 y 2023.

### **Objetivos específicos**

- Determinar el porcentaje de resistencia hacia penicilina, ceftriaxona, cefixima, azitromicina, ciprofloxacina y tetraciclina de cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el periodo de 2022 y 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica.
- Comparar el porcentaje de resistencia hacia penicilina, ceftriaxona, cefixima, azitromicina, ciprofloxacina y tetraciclina de cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el periodo de 2022 y 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica con los porcentajes de resistencia hacia los mismos antimicrobianos informados a nivel mundial.

## METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas exhaustivas en la base de datos del Ministerio de Salud de la República de Costa Rica, en el sitio web de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), específicamente en la sección relacionada con la resistencia antimicrobiana y a los datos reportados en ReLAVRA.

Las búsquedas permitieron conocer la situación mundial del perfil de resistencia de *N. gonorrhoeae* hacia ceftriaxona y azitromicina, para su posterior comparación con los resultados de PSA facilitados por el CNRB del INCIENSA, obtenidos durante 2022-2023. La tabulación de datos y análisis de perfiles de resistencia se realizó con la herramienta de Excel, categorizada según antibiótico, sexo y año.

En el CNRB del INCIENSA se utilizan distintas metodologías para obtener los resultados de PSA:

Epsilometria (E- Test): Consiste en un papel no poroso que posee un gradiente definido del antibiótico que se desea analizar, al ponerlo en contacto con la superficie del medio y tras la incubación, el antibiótico difunde al medio y se puede observar una zona elipsoidal simétrica. La CMI vendrá definida por el valor obtenido en la intersección de la elipse con la tira. (Unemo M & Shafer WM, 2014). Se realiza el análisis para los siguientes antibióticos: azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacina, penicilina, tetraciclina y cefexima.

Kirby Bauer: Técnica basada en la difusión de antibióticos en placas de agar, lo que permite observar la zona de inhibición, es decir, el área alrededor de un disco impregnado con un antibiótico donde no crecen las bacterias. (Webber, D. M., Wallace, M. A., & Burnham, C. D, 2022). Se utiliza esta metodología para evaluar la cefixima.

## RESULTADOS

### **Perfil de resistencia a los antibióticos de cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el periodo 2022-2023 en Desamparados, San José, Costa Rica.**

Los resultados de PSA fueron administrados por el CNRB INCIENSA. El instituto utilizó el método epsilométrico para determinar la MIC hacia los antibióticos ceftriaxona, cefexima, tetraciclina, penicilina, ciprofloxacina y azitromicina y sus resultados fueron interpretados acorde a las Normas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorios (CLSI) M100 Ed32 2022 y M100 Ed33 CLSI 2023. Se analizaron 77 aislamientos durante el periodo 2022-2023, cuyo origen fuera el cantón de Desamparados de San José Costa Rica. También, se determinó la sensibilidad con el uso del método de difusión en agar con sensidiscos para los antibióticos mencionados anteriormente.

Durante el año 2022 se analizaron 28 aislamientos y 49 aislamientos durante el 2023. Para las cepas del año 2022 se determinó una sensibilidad del 100% hacia ceftriaxona, cefexima y azitromicina. Para tetraciclina, el 58% resultó intermedio, el 29% resistente y 13% sensible. Para penicilina, un 32% presentó resistencia, un 61% valores intermedios y apenas un 7% se mostraron sensibles. Con respecto a ciprofloxacina, un 39% mostró sensibilidad y 61% resistencia (Gráfico 1).

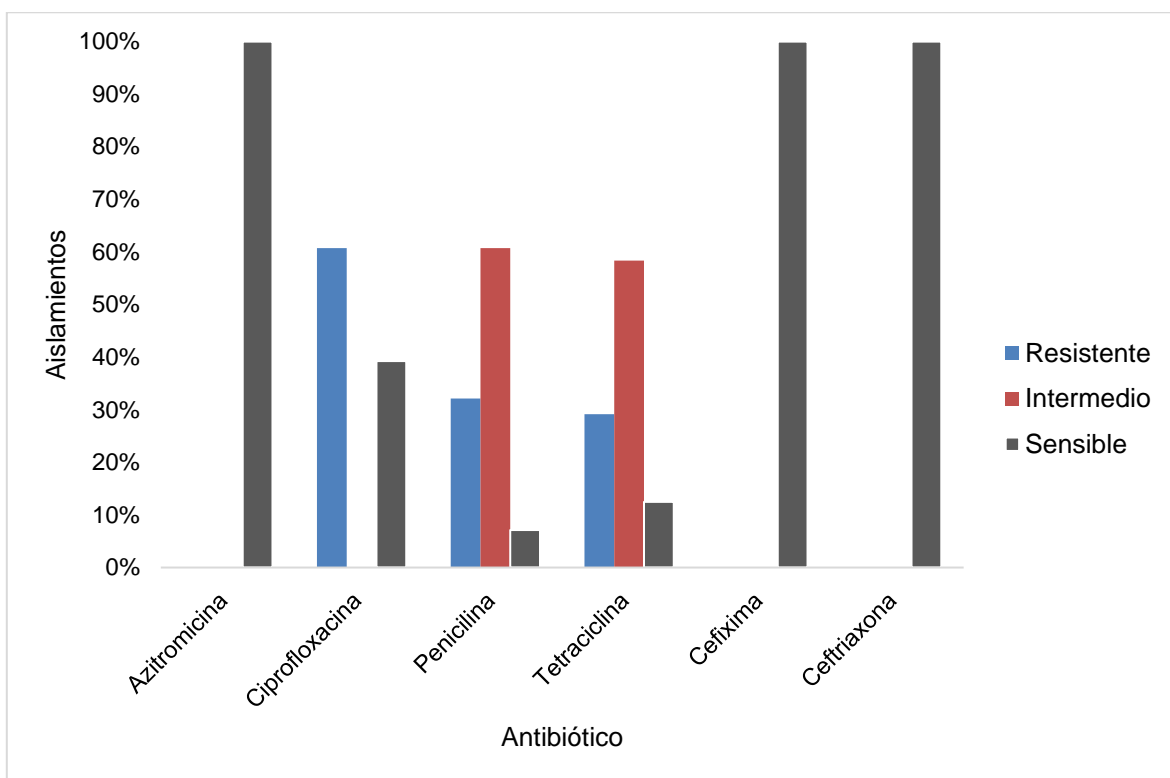


Gráfico 5. Sensibilidad según antibiótico en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el año 2022 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos del INCIENSA.

Las cepas aisladas durante el año 2023, se observa un patrón de sensibilidad del 100% para ceftriaxona, sin embargo, para cefixima fue de 71%. Para tetraciclina un 41% de cepas resultaron resistentes y con valores intermedios y un 18% sensibles. Para penicilina un 6% corresponde a cepas sensibles, 78% a cepas con resultado intermedio y 14% a cepas resistentes. Para ciprofloxacina el 53% resultaron resistentes, 43% sensibles y 4% con valor intermedio. Para azitromicina, el 98% resultaron sensibles y 2% no sensible (Gráfico 2).

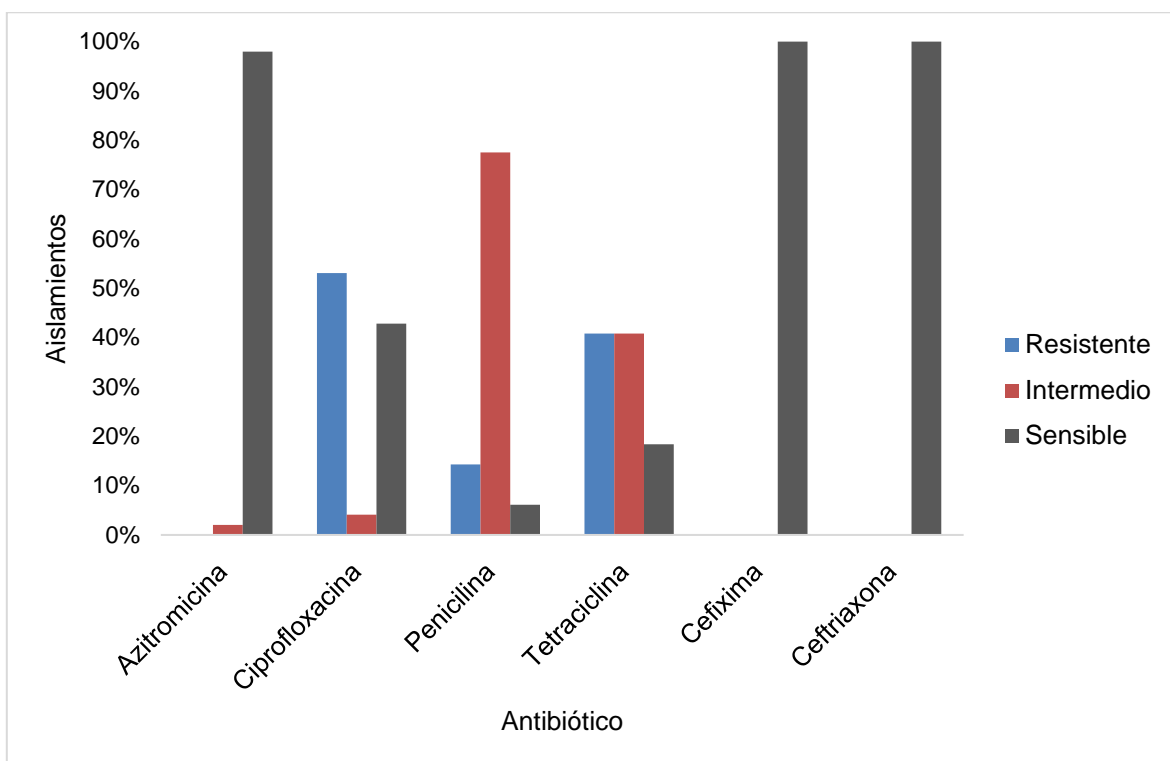


Gráfico 6. Sensibilidad según antibiótico en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas durante el año 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente: Elaboración propia con datos del INCIENSA.

Los aislamientos analizados se graficaron según edad para el año 2022 y 2023, dicha información se puede observar en los gráficos 3 y 4.

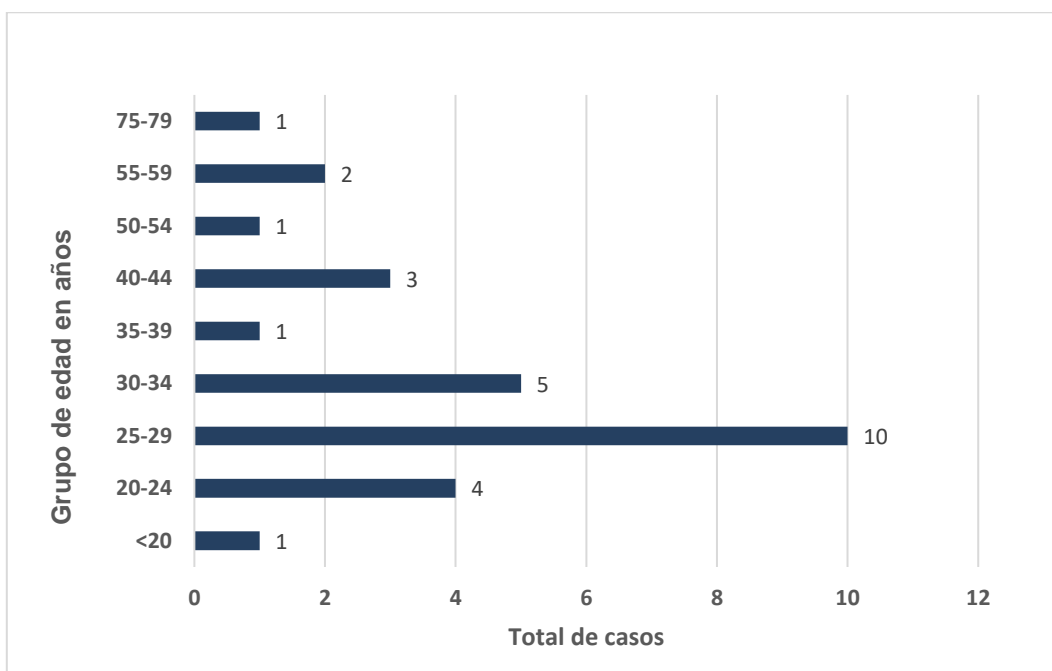


Gráfico 7. Distribución etaria de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* durante el año 2022 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente Elaboración propia con datos del INCIENSA.

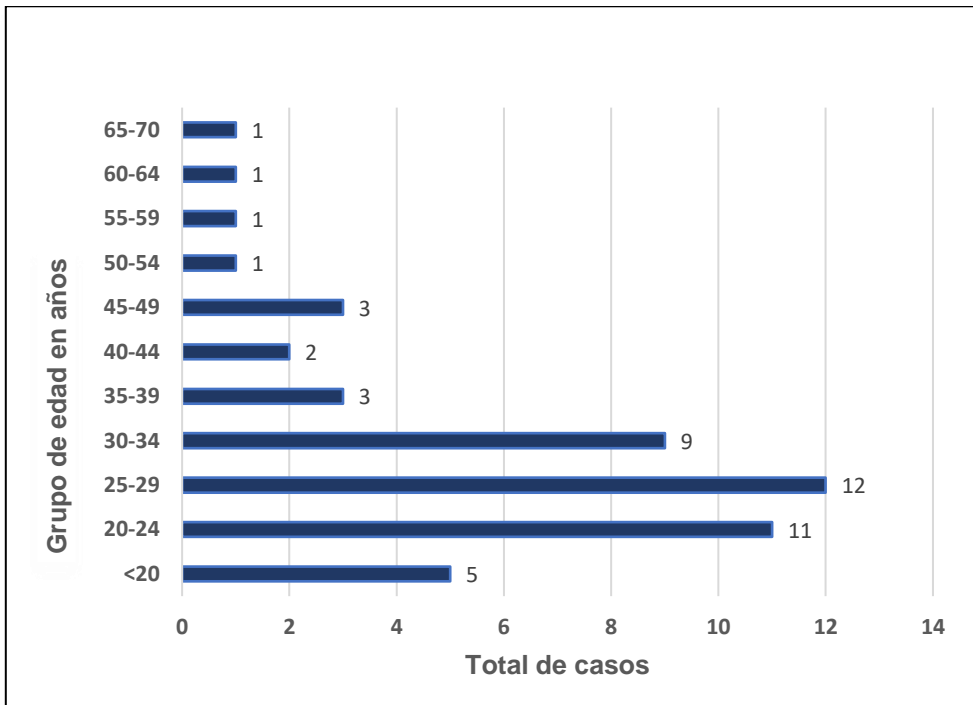


Gráfico 8. Distribución etaria de los aislamientos de *N. gonorrhoeae* durante el año 2023 en Desamparados, San José, Costa Rica. Fuente Elaboración propia con datos del INCIENSA.

## DISCUSIÓN

Una de las principales causas de la falta de datos sobre la sensibilidad a los antimicrobianos en *N. gonorrhoeae* se debe a las características intrínsecas de la bacteria, que la clasifican como exigente nutricionalmente. Esto hace que para obtener datos de sensibilidad se deban utilizar medios de cultivos especiales, así como procedimientos de no rutinarios como la dilución en agar, la epsilometría o la difusión en agar. El método de referencia para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) es la dilución en agar, el cual se reserva para laboratorios de referencia (Unemo M & Shafer WM, 2014).

Dadas las limitaciones metodológicas para determinar el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de esta bacteria, en algunos países hay falta de información sobre la vigilancia de la resistencia (Thakur., et al, 2018), razón por la cual la OMS y el CDC han unido esfuerzos durante la última década para colaborar con los países en los cuales hay ausencia de datos, con materiales, capacitaciones y soporte científico.

En servicios de atención primaria a la salud, como la región de Desamparados de San José, es desafiante el aislamiento en cultivo de *N. gonorrhoeae*, debido a su crecimiento fastidioso. Esto afecta directamente la obtención de cepas aisladas en cultivo para enviar al CNRB para que se realice la PSA. Esta situación no es exclusiva para la zona de Desamparados de San José, sino, que se sospecha sea así en regiones fuera del Gran Área Metropolitana del país.

Por lo tanto, nace la necesidad de llevar a cabo trabajos de recolección de datos en varias zonas de nuestro país, con el fin de obtener información más precisa y actualizada sobre la prevalencia de la enfermedad y su perfil de sensibilidad contra los antimicrobianos de las cepas de *N. gonorrhoeae* que circulan en Costa Rica.

Al realizar un análisis comparativo entre los tres años con base en los reportes del Ministerio de Salud de Costa Rica, se observa un incremento en el rango de edad para los casos de gonorrea, lo cual refleja un cambio significativo en la distribución de la infección. Mientras que en 2022 el rango de edad más afectado se concentraba entre los 20 y los 24 años, para 2024 este rango se ha ampliado considerablemente, abarcando desde los 20 hasta los 64 años. Este fenómeno sugiere una mayor incidencia de la enfermedad en grupos de edad más amplios, lo que podría estar relacionado con diversos factores, como cambios en el

comportamiento sexual, la falta de conciencia sobre prácticas de prevención o el aumento de factores de riesgo en personas de mayor edad.

Asimismo, se puede afirmar que existe una prevalencia de la infección en el sexo masculino, patrón que se comparte con los reportes internacionales. Esto está relacionado con la anatomía, en hombres los síntomas son más evidentes debido a la secreción uretral, lo cual es alarmante para el paciente y lo lleva a consultar con el médico, por el contrario, en el caso de las mujeres puede ser asintomático o mostrar síntomas menos notorios.

Al comparar los datos analizados de sensibilidad a los antimicrobianos de una pequeña región de nuestro país con respecto a los datos reportados a nivel mundial; se puede especular que nuestro país presenta un comportamiento similar al de países latinoamericanos (Argentina, Chile, Colombia, República Dominicana, Uruguay) en los antibióticos utilizados como opción terapéutica; ceftriaxona, azitromicina y ciprofloxacina (OPS, 2024).

Para el año 2022 se registró un 100% de sensibilidad en azitromicina en las cepas analizadas, sin embargo, para el año 2023 un 98% de las cepas fueron sensibles y un 2% no sensibles. Aunque el estudio se basa en un número reducido de cepas, lo que podría explicar la discrepancia con los informes de la OPS para el año 2022 para el antibiótico mencionado, en 2023 ya se registran cepas que no muestran sensibilidad. Es importante aclarar que, según la definición del CLSI, una cepa no sensible no implica necesariamente que posea mecanismos de resistencia, ya que esta falta de sensibilidad también podría ser atribuida a la distribución de cepas salvajes.

Entre 2022 y 2023, se observó un cambio significativo en el comportamiento de *Neisseria gonorrhoeae* hacia la tetraciclina en las cepas analizadas en este estudio, aumentando los porcentajes de cepas resistentes, al igual que en países como Paraguay, sin embargo, este antibiótico ya no se recomienda como tratamiento de primera línea para la gonorrea debido al aumento de la resistencia, que ha hecho que este antibiótico sea menos efectivo.

Un aspecto importante para recalcar es que el presente estudio realiza una comparación de una zona geográfica en específico de Costa Rica, con respecto a reportes de la OPS, OMS y EDCC en donde permiten tener un panorama más completo acerca de la situación de los países reportantes.

Países asiáticos como Filipinas y Uganda, así como países de América como Argentina, Colombia, República Dominicana, Chile y Paraguay, comparten el mismo patrón de sensibilidad hacia la ceftriaxona que Costa Rica.

Es muy probable que haya un subregistro de datos de sensibilidad para la región de estudio, dada la falta de estandarización de procedimientos en las áreas de atención a la salud de la región de Desamparados, lo que genera que no sea constante el aislamiento y referencia de cepas de *N. gonorrhoeae* hacia el CNRB. Estas limitaciones en la recopilación de datos impactan la precisión y la exhaustividad del estudio, destacando la necesidad de mejorar los procesos de notificación y reporte en el sistema de salud de la región. Aunque los datos disponibles son limitados y provienen de una región específica, los resultados obtenidos son similares a los reportados en Latinoamérica.

## CONCLUSIONES

Ante la falta de un monitoreo microbiológico continuo, la propagación de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a los antibióticos puede ocurrir rápidamente y sin ser detectada. La ausencia de reportes epidemiológicos dificulta conocer la magnitud del problema. Además, la dificultad para obtener un cultivo puro de la bacteria, debido a sus características intrínsecas, complica en muchas ocasiones el envío de las cepas al Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) para la realización de la Prueba de Sensibilidad Antimicrobiana (PSA).

Es crucial implementar una vigilancia adecuada que permita obtener datos precisos y actualizados sobre la resistencia, lo cual solo será posible a través de estudios sistemáticos. En este contexto, el CNRB juega un papel clave, ya que debe ser el punto de referencia para el envío de todas las cepas de interés. A través de la recolección y el análisis de estas muestras, el CNRB facilita la generación de estudios detallados sobre la resistencia antimicrobiana, información esencial para la toma de decisiones fundamentadas y el desarrollo de estrategias eficaces en salud pública.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adamson, P. C., & Klausner, J. D. (2021). The Staying Power of Pharyngeal Gonorrhoea: Implications for Public Health and Antimicrobial Resistance. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(4), 583–585. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab074>.
- Bazzo, M. L., Golfetto, L., Gaspar, P. C., Pires, A. F., Ramos, M. C., Franchini, M., Ferreira, W. A., Unemo, M., Benzaken, A. S., & Brazilian-GASP Network (2018). First nationwide antimicrobial susceptibility surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* in Brazil, 2015–16. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(7), 1854–1861.
- Bignell, C., Unemo, M., & European STI Guidelines Editorial Board (2013). 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *International journal of STD & AIDS*, 24(2), 85–92. <https://doi.org/10.1177/0956462412472837>
- Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades. Vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de los gonococos en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-europe.pdf>
- Conde-C. J., & Uribe-Salas, F. (1997). Gonorrea: la perspectiva clásica y la actual. *Salud pública de México*, 39, 543-579.
- Costa-Lourenço, A., Barros Dos Santos, K. T., Moreira, B. M., Fracalanza, S., & Bonelli, R. R. (2017). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 48(4), 617–628. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.06.001>.
- Chan, P. A., Robinette, A., Montgomery, M., Almonte, A., Cu-Uvin, S., Lonks, J. R., Chapin, K. C., Kojic, E. M., & Hardy, E. J. (2016). Extragenital Infections Caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*: A Review of the Literature. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2016, 5758387. <https://doi.org/10.1155/2016/5758387>
- Díaz, D. Y. M., Borges, Y. M. C., Rodríguez, L. L. S., Martínez, J. L. N., & Ruiz, J. C. (2024). Conjuntivitis por *Neisseria gonorrhoeae* y sensibilidad medicamentosa. *Revista Cubana de Oftalmología*, 37.

- Falcón, Myrian, Melgarejo-Touchet, Nancy, Brítez, Mariel, Busignani, Sofia, Mendoza, Fabiola, Velázquez, Gladys, Jara, Adriana, Álvarez, Mercedes, Páez, Diana, González, Rogelio, Méndez, Erika, Velázquez, Dolly, Medina, Betania, Terol, Marta, Rojas, Carolina, Takahasi, Vivian, Arza, Fátima, Cuevas, Deili, Pereira, Jazmín, Irala, Juan, Alvarenga, Perla, & López, Evelyn. (2022). Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Paraguay. Año 2021. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 20(2), 20-28. Epub August 00, 2022. <https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.02.20>.
- García-Mendiola, Rebeca, Aguilera-Arreola, M. Guadalupe, & Contreras-Rodríguez, Araceli. (2017). *Neisseria gonorrhoeae*. Revista chilena de infectología, 34(3), 263-264. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000300010>
- Gill, M. J., Simjee, S., Al-Hattawi, K., Robertson, B. D., Easmon, C. S., & Ison, C. A. (1998). Gonococcal resistance to beta-lactams and tetracycline involves mutation in loop 3 of the porin encoded at the penB locus. Antimicrobial agents and chemotherapy, 42(11), 2799–2803. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.11.2799>
- Hagman, K. E., Pan, W., Spratt, B. G., Balthazar, J. T., Judd, R. C., & Shafer, W. M. (1995). Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial hydrophobic agents is modulated by the mtrRCDE efflux system. Microbiology (Reading, England), 141 ( Pt 3), 611–622. <https://doi.org/10.1099/13500872-141-3-611>
- Hascoet, J. L., Dahoun, M., Cohen, M., Pommaret, E., Pilmis, B., Lemarchand, N., ... & Le Monnier, A. (2018). Clinical diagnostic and therapeutic aspects of 221 consecutive anorectal Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* sexually transmitted infections among men who have sex with men. International Journal of Infectious Diseases, 71, 9-13.
- Inaba, S., Aizawa, Y., Kataoka, S., & Saitoh, A. (2023). Purulent nasal discharge due to gonococcal nasopharyngitis in a neonate. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 29(12), 1164–1166. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.08.005>.
- Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2015). Boletín Estadístico de Enfermedades de Declaración Obligatoria en Costa Rica del año 2015. DIRECCION VIGILANCIA DE LA SALUD Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud, de Ministerio de

Salud República de Costa Rica Sitio web:

<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/notificacion-individual-vigilancia-de-la-salud/1673-boletin-de-morbilidad-enfermedades-de-declaracion-obligatoria-2015/fil>.

Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2023). Boletín Epidemiológico N°49 de 2023 Dirección de Vigilancia de la Salud Ministerio de Salud. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2023/7177-boletin-epidemiologico-n-49/file>

Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2022). Boletín Epidemiológico N°49 de 2022 Semana epidemiológica 50 Dirección de Vigilancia de la Salud Ministerio de Salud. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2022/6148-boletin-epidemiologico-n-49-2022/file>

Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2024). Boletín Epidemiológico N° 24 de 2024 Dirección de Vigilancia de la Salud Ministerio de Salud 28 de junio de 2024. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2024/7570-boletin-epidemiologico-n-24-2/file>.

Organización Mundial de la Salud. (2022). Gonorrea. Organización Mundial de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/gonorrea#:~:text=La%20gonorrea%20se%20transmite%20a,el%20riesgo%20de%20transmisi%C3%B3n%20sexual>

Organización Mundial de la Salud. (2022). Gonorrea multirresistente. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/multidrug-resistantgonorrhoea>

#:~:text=Se%20considera%20que%20el%20gonococo,%C3%BAltimo%20recurso%20como%20las%20cefalosporinas

Organización Mundial de la Salud. Países informantes WHO-GASP. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/who-gasp-reporting-countries>.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Resistencia antimicrobiana. <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/resistencia-antimicrobiana/567-amr-vig-es.html>.

Programa gonococcico mejorado de vigilancia antimicrobiana. Informe de vigilancia 2022. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375892/9789240088528-eng.pdf?sequence=1>

Ortiz, M., Santander, E., & Lugo, J. (2021). *Neisseria gonorrhoeae*: un patógeno díscolo. Conceptos microbiológicos, resistencia a antimicrobianos y su vigilancia epidemiológica en Chile. *Revista chilena de infectología*, 38(4), 512-522.

Quillin SJ, Seifert HS. *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Apr;16(4):226-240. doi: 10.1038/nrmicro.2017.169. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29430011; PMCID: PMC6329377.

Thakur, S. D., Levett, P. N., Horsman, G. B., & Dillon, J. A. R. (2018). High levels of susceptibility to new and older antibiotics in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Saskatchewan (2003–15): time to consider point-of-care or molecular testing for precision treatment?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(1), 118-125.

Unemo, M., Golparian, D., & Eyre, D. W. (2019). Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Treatment of Gonorrhea. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1997, 37–58. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9496-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9496-0_3)

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.

Webber, D. M., Wallace, M. A., & Burnham, C. D. (2022). Stop Waiting for Tomorrow: Disk Diffusion Performed on Early Growth Is an Accurate Method for Antimicrobial

Susceptibility Testing with Reduced Turnaround Time. *Journal of clinical microbiology*, 60(5), e0300720. <https://doi.org/10.1128/JCM.03007-20>

Wi, T., Lahra, M. M., Ndowa, F., Bala, M., Dillon, J. A. R., Ramon-Pardo, P., ... & Unemo, M. (2017). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS medicine*, 14(7), e1002344.