

# Estudio de los fenotipos resistentes de *Neisseria gonorrhoeae* en un hospital de Santa Fe

Méndez, Emilce\*; Morano, Susana\*; Mendosa, Alejandra\*; Copes, Ana\*;  
Mollerach, Analía\*; Galarza, Patricia\*\*; Pagano, Irene\*\*; Oviedo, Claudia\*\*;  
Fiorito, Susana\*\*

\*Hospital "Dr. J. M. Cullen", Santa Fe.

\*\*Centro Nacional de Referencia en ETS, INEI, ANLIS "Dr. C. G. Malbrán", Buenos Aires.

Emilce Méndez, Riobamba 6647 (3000) Santa Fe. TE: 0342-4607457 FAX: 0342-4589797

**RESUMEN:** *Neisseria gonorrhoeae* agente etiológico de la gonorrea, ha sido difícil de controlar. En 1943 la penicilina fue un tratamiento eficaz, hasta que en los años '70 aparecieron cepas resistentes. Posteriormente a la introducción de las tetraciclinas y las fluorquinolonas surgen cepas con sensibilidad disminuida a ellas. Dada la importancia de *Neisseria gonorrhoeae* en nuestro medio, se decidió la incorporación de nuestro laboratorio a la Red Nacional de Vigilancia de Sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae*. Se estudiaron 122 cepas durante el período 7/97 a 12/98. Se realizaron pruebas de identificación presuntiva y confirmatoria, sensibilidad por difusión y dilución según el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) y perfil plasmídico. Se observó una llamativa incidencia de cepas de NG con resistencia plasmídica a tetraciclina (TRNG) (40,8%) respecto a estadísticas nacionales (18,7%). Paralelamente a la disminución de TRNG en el segundo semestre de 1998, se notó un aumento de cepas productoras de penicilasa (PPNG) de 9,5% (1997) a 36,6% (1998). De lo expuesto se desprende de la importancia de la vigilancia epidemiológica local y nacional.

**SUMMARY: RESISTANCE PHENOTYPES OF NEISSERIA GONORRHOEAE IN SANTA FE HOSPITAL SANTA FE.** Méndez, Emilce\*; Morano, Susana\*; Mendosa, Alejandra\*; Copes, Ana\*; Mollerach, Analía\*; Galarza, Patricia\*\*; Pagano, Irene\*\*; Oviedo, Claudia\*; Fiorito, Susana\*\*. *Neisseria gonorrhoeae*, gonorrhea etiologic agent, has been difficult to eradicate. It was sensible to penicillin up to '70 years when first resistant strain emerged. After introduction of tetracycline and fluorquinolones decreased susceptible isolates appeared.

Owing the importance of *Neisseria gonorrhoeae* in our hospital it was decided the incorporation to Gonococcal Antimicrobial Surveillance National Network.

122 strains were studied from July '97 to December '98. Confirmatory and presumptive test, diffusion and dilution assays following the guidelines of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) and plasmid profile were made.

It was observed a high incidence of tetracycline plasmidic resistance (TRNG) (40,6%) in relation with national values (18,7%).

During 1998 second period a significant decrease was observed and, at the same time a notable increase of penicillin plasmidic resistance strains that producing  $\beta$ -lactamase (PPNG) was detected changing from 9,5% (1997) to 36,6% (1998). This work shows the importance of national and local epidemiologic surveillance

## Introducción

*Neisseria gonorrhoeae* (NG) es el agente etiológico de la gonorrea la cual es una enfermedad milenaria existiendo referencias en la literatura china, el antiguo testamento y otras fuentes de la antigüedad. En el siglo II DC, Galeno introdujo el nombre de gonorrea del griego *gonor* ("semilla") y *rhoia* ("flujo") por su relación con el flujo de semen. La gonorrea fue reconocida como una enfermedad de transmisión sexual en el siglo XIII, pero no fue distinguida de la sífilis hasta 1879 en que Neisser describe por primera vez el gonococo en exudados purulentos uretrales y conjuntivales, no siendo cultivado hasta el año 1882 por Leistikow y Loeffler.

Con el advenimiento de la penicilina (P) en 1943 se logró un tratamiento eficaz para esta en-

fermedad ya que todas las NG eran sensibles. En los años '70 aparecieron las primeras cepas resistentes en USA, importadas de Asia, Africa y Filipinas. Se denominaron NG productoras de penicilasa (PPNG) porque contenían un plásmido codificador de dicha enzima (1,2). Durante el período 1979-1982 se produjeron grandes brotes en New York, Los Angeles y Miami, siendo actualmente endémica en varias áreas metropolitanas de Estados Unidos. La espectinomicina fue la droga de elección para el tratamiento de estas infecciones, sin embargo en 1981 se reportaron cepas PPNG resistentes a este fármaco, debido a una mutación ribosomal que producía una resistencia de alto nivel con una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor a 256 mg/L.

Debido a la introducción de la tetraciclina (T) en 1984 Cannon y Sparling describieron algunas

cepas de NG con bajo nivel de resistencia a ella (CIM 2 a 4 mg/L) como resultado de la acumulación de mutaciones cromosómicas en determinados locus. Estas cepas se denominaron NG con resistencia cromosómica a tetraciclina (CMTR) (3).

En 1985 se notificaron en Georgia, Pensilvania y New Hampshire NG con alto nivel de resistencia a T (CIM  $\geq$  16 mg/L), denominadas NG con resistencia plasmídica a tetraciclina (TRNG). Poseían un plásmido de 25,2 MDa, como resultado de la inserción de un determinante de resistencia a T (*tet M*) en el plásmido conjugativo de 24,5 MDa. (4-6).

Las primeras TRNG fueron en su mayoría sensibles a P, posteriormente se caracterizaron NG con resistencia plasmídica a P y T en Holanda, Canadá y Tanzania que poseían un plásmido codificador de b-lactamasa: 4.4 MDa (Asia) ó 3.2 MDa (Africa) ó 3.05 MDa (Toronto) y el de T de 25.2 MDa.

Con posterioridad a la recomendación de las fluorquinolonas como tratamiento para gonorrea, se aislaron cepas con sensibilidad disminuida (CIM  $>$  0.06 mg/L) en Ohio y Hawai, y otras con CIM  $>$  1 mg/L en Inglaterra. El rápido surgimiento de resistencia a las fluorquinolonas, sugiere que la utilidad de estas drogas deberá ser reevaluado en un futuro cercano (7,8).

En nuestro país, la evolución de la resistencia de NG en el periodo 1980-1997, según el informe del Centro Nacional de Referencia (CNR) en Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) sobre 835 cepas estudiadas fue la siguiente: las cepas PPNG tuvieron un pico máximo de 28,4% entre los años 1992-1994; las TRNG llegaron a 13,9% en 1995 y las CMTR alcanzaron 38,2% en 1997 (9,10). No se observó resistencia a espectinomina, ceftriaxona, ciprofloxacina ni a cefuroxima en ninguno de los aislamientos de NG estudiados durante ese periodo.

La gonorrea ha sido una infección de difícil control en la mayoría de los países, siendo un ejemplo de la importante influencia que determinados factores ejercen sobre la epidemiología de una enfermedad tales como socioeconómicos, demográficos y cambios en la conducta sexual.

La terapéutica basada en el uso de P y T ha sido reemplazada por nuevas drogas a causa de la emergencia de cepas resistentes. Estas drogas a su vez necesitan una constante vigilancia para detectar precozmente fallas de tratamiento por la aparición de nuevas resistencias (11).

Se decidió la incorporación del Laboratorio Central del Hospital Dr. J. M. Cullen de Santa Fe a la Red Nacional de Vigilancia de Sensibilidad de NG, debido a que la resistencia de este germen cobraba día a día más importancia en nuestro medio (12).

El objetivo del presente trabajo fue analizar la evolución de la sensibilidad antimicrobiana y los cambios temporales del perfil plasmídico y el auxoserotipo en las cepas de NG aisladas en nuestro laboratorio, a los fines de evaluar sus posibles implicancias terapéuticas.

## Materiales y Métodos

En el periodo julio/97 a diciembre/98, se estudiaron 122 cepas de NG provenientes de pacientes que concurren al Servicio de ETS en forma espontánea.

Las muestras uretrales y endocervicales se sembraron en medio selectivo Thayer Martin y en agar chocolate (13-15). El diagnóstico presuntivo de NG se determinó por coloración de Gram y pruebas de superóxido y oxidasa. La confirmación se realizó por utilización de hidratos de carbono en medio CTA y coagulación (16-19).

Prueba de Sensibilidad: Se determinó la presencia de b-lactamasa por cefalosporina cromogénica (nitrocefina). Método de difusión por discos: P, T, ciprofloxacina y ceftriaxona, de acuerdo con las recomendaciones del NCCLS/95 (20).

Las cepas se conservaron en hisopo tratado con buffer Sorensen pH 7,2 y carbón activado, a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su envío al CNR (21).

Los datos precedentes se confirmaron en el CNR, donde se completó el estudio de las cepas con las siguientes determinaciones:

- CIM mediante el método de dilución en medio sólido (NCCLS/95), cepas control: WHO III, V, VII y ATCC 49226 (Dillon) (22).
- Auxotipificación según Henry modificado por Dillon: se estudiaron los requerimientos nutricionales de ornitina: (O-), prolina (P-), metionina, hipoxantina, uracilo. Las cepas prototróficas o no requerientes se clasificaron como NR. Cepas control: C1-C6 (Dillon).
- Serotipificación: se realizó por coagulación con anticuerpos monoclonales contra la proteína I de membrana externa, identificán-

dose los serogrupos WI ó WII/III (23-25).

Extracción del DNA plasmídico: se efectuó por el método de "boiling" y se determinó el perfil plasmídico por electroforesis en gel de agarosa al 1%, solamente a las cepas productoras de b-lactamasa y aquellas con CIM a T  $\geq 16$  mg/L. Cepas patrones: TRNG 85000-917 (Knapp), PPNG SS1-PI (Lind), PPNG 1-1930 (Dillon) (26-29).

## Resultados

Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 1.

Cepas TRNG: el halo de inhibición por el método de difusión por disco de T fue  $\leq 19$  mm y el rango de CIM osciló entre 16-32 mg/L, indicando su alto nivel de resistencia según normas de NCCLS. El perfil plasmídico fue 2,6 MDa (plásmido críptico) y 25,2 MDa. (Figura 1).

Se observaron dos auxoserogrupos prevalentes NR/WII-III (3 cepas en 1997 y 9 en 1998) y O-/WI (4 cepas en 1997 y 6 en 1998). (Tabla 2).

Cepas PPNG: el halo de inhibición con discos de P fue  $\leq 19$  mm y la CIM resultó  $> 2$  mg/L. La gran mayoría perteneció al auxoserogrupo NR/WII-III. Se observaron 2 plásmidos de resistencia, el Plásmido Toronto de 3.05 MDa, 2 cepas en 1997 y 9 en 1998, y 25 cepas en 1998 presentaron el plásmido Africano de 3,2 MDA. Todas las PPNG exhibieron el plásmido críptico. (Figura 2). Sólo 3 cepas pertenecieron al auxoserogrupo NR/WI. (Tabla 2).

Cepas PP-TRNG: se observaron dos cepas con estas características, una con fenotipo 2.6, 3.05, 25.2 MDa NR/WI en 1997 y la otra en 1998 con fenotipo 2.6, 3.2, 25.2 MDa NR/WI.

En la tabla 3 se observa que el total de cepas estudiadas fueron 122 (21 del año 1997 y 101 de 1998). De las cuales 43 (35,2%) resultaron fenotipo sensible, 39 (32,2 %) fueron PPNG, 22 (18 %) TRNG, sólo 2 (1,6 %) PP-TRNG y 29 (23,8%) CMTR.

La categoría CMTR incluye las PPNG-CMTR y las CMTR. En el año 1997, 2 fueron PPNG-CMTR y 4 sólo CMTR. En el año 1998 de las 23 CMTR, 11 resultaron PPNG-CMTR y sólo 12 CMTR, por lo tanto las PPNG-CMTR están incluidas también en la categoría PPNG.

## Conclusiones

Desde la incorporación a la Red en julio de 1997 hasta junio de 1998 se detectó una notable incidencia de TRNG en este Hospital (40,8%) comparada con las estadísticas nacionales para el mismo período (18,7%) (12).

No obstante estos valores son bajos respecto a los publicados por el Programa de Vigilancia de Sensibilidad de Gonococo (OMS/OPS) en el Pacífico Oeste, donde se informó un 74-76% de TRNG en Singapur, Malasia y Camboia (30).

Se observó un porcentaje total de cepas resistentes a T (TRNG + PP-TRNG + CMTR) de 66,7% y 38,6% para los años 1997 y 1998, respectivamente (Tabla 3). Dichos porcentajes son algo menores a los publicados por Wongba y Knapp, quienes informaron el 71% de resistencia total a T en Bangkok (31).

En el Servicio de ETS de nuestro hospital se detectó un uso indiscriminado de T, causa del exagerado aumento de resistencia cromosómica a este antibiótico, pudiendo además generar una presión selectiva que favorecería el incremento de las cepas portadoras del *tet-M*.

Nuestras cepas mostraron una evidente variación en sus patrones de resistencia.

Durante el segundo semestre de 1998 paralelamente a la disminución de las cepas TRNG se notó un aumento de las cepas PPNG. El porcentaje de PPNG fue de 9,5% para 1997, elevándose a 36,6% para 1998 (Tabla 3), resultando este último mayor que el porcentaje total del país para ese año (28,8%) (32).

El presente trabajo demuestra la variabilidad de los patrones de sensibilidad de las cepas aisladas en nuestro medio. De ello se desprende la importancia de la vigilancia epidemiológica no sólo a nivel local sino también a nivel nacional (33).

## Bibliografía

- Dillon J. R., Yeung K-H., 1989. Beta-Lactamase plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. Clin. Microbiol. Rev.; 2 (suppl):S125-S133.
- Hook E. W. Brady W. E., Reichart C. A. et al. 1989. Determinants of emergence of antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. J Infect. Dis.; 159:900-907.

3. Cannon J. G., Sparling P. F. 1984. The genetics of the gonococcus. *Annu. Rev. Microbiol.* **38**:111-33.
4. Centers for disease control. 1985. Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae*-Georgia. Pennsylvania. New Hampshire. *MMWR*; **34**:563-570.
5. Knapp J. S., Johnson S. R., Zenilman J. M. et al. 1988. High-level tetracycline resistance resulting from *TetM* in strain of *Neisseria* spp., *Kingella denitrificans*, and *Eikenella corrodens*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**:765-767.
6. Knapp J. S., Zenilman J. M., Biddle J. W. et al. 1987. Frequency and distribution in the United States of strains of *Neisseria gonorrhoeae* with plasmid mediated, high-level resistance to tetracycline. *J. Infect. Dis.* **155**:819-822.
7. Centers for disease control and prevention. 1992-1994. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones-Ohio and Hawaii. *MMWR*; **43**:325-327.
8. Knapp J. S., Washington J. A., Dayle L. J., et al. 1994. Persistence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibilities to ciprofloxacin and ofloxacin in Cleveland, Ohio, from 1992 through 1993. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**: 2194-2196.
9. Fiorito S., Galarza P., Pagano I., Buscemi L., Sparo M., Pizarro M.R., Gonzalez N., Lanza A., Perez de Sly R., Rusticci S., Lavalle S., Fernandez R., Stanforini G., Littvik A., Gueldfand L., Salamone F., Argañaraz M.F. Octubre 1997. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Argentina. International Congress of Sexually Transmitted Diseases. Sevilla. España.
10. Fiorito S., Galarza P., Pagano I., Buscemi L., Sparo M., Gonzalez N., Mendez E., Lanza A., Fernandez R., Perez de Sly R., Littvik A., Lavalle S., Pizarro M.R., Rusticci S., Gueldfand L., Stanforini G., Salamone F., Pagano I., Oviedo C.. Setiembre 1998. Variación de fenotipos resistentes de *Neisseria gonorrhoeae* (1995-1997). VIII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires. Argentina
11. Rice R. J., Knapp J. S. 1994. Antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* strains representing five distinct resistance phenotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**:155-158.
12. Méndez E., Morano S., Mendosa A., Fiorito S., Galarza P., Pagano I., Oviedo C., Mollerach A., Setiembre 1998. Alta incidencia de *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia plasmídica a tetraciclina (TRNG) en un Hospital de Santa Fe. VIII Congreso Argentino de Microbiología Buenos Aires. Argentina
13. Kellog D. S. Jr. Holmes K. K., Hill G. A.. Laboratory diagnosis of gonorrhoea. *Cumitech 4*. Washington D. C.: American Society for Microbiology. 1976.
14. Thayer J. D., Martin J.E.. 1966. Improved medium selective for the cultivation of *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. *Public Health Rep.* **81**:559-62.
15. Bonin P., Tanino TT, Handsfield H. H. 1984. Isolation of *Neisseria gonorrhoeae* on selective and non-selective media in sexually-transmitted diseases clinic. *J. Clin. Microbiol.* **19**:218-220.
16. Evangelista, A. T., and H. R. Beilstein. 1993 *Cumitech 4 A: Laboratory Diagnosis of Gonorrhoea*. Coordinating ed., C. Abramson. American Society for Microbiology, Washington, DC.
17. Saginur R., Clecner B., Portnoy J. et al. 1982. Superoxol (catalase) test for identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.* **15**:475-477.
18. Arko, R. J., and t. Odugbemi. 1984. Superoxol and amylase inhibition test for distinguishing gonococcal and nongonococcal cultures growing on selective media. *J. Clin. Microbiol.* **20**:1-4.
19. Young, H., A. B. Harris, and J. W. Tapsall. 1984. Differentiation of gonococcal and nongonococcal *Neisseriae* by the superoxol test. *Br. J. Vener. Dis.* **60**:87-89.
20. NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1995 *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test*. Approved Standard M2-A5 5<sup>th</sup> ed. Villanova, PA.
21. Lauer B. A., Masters H. B. 1988. Toxic effect of calcium alginate swabs on *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.* **26**:54-56
22. NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1993 *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*, Approved Standard M7-A3, 3<sup>rd</sup> ed. Villanova, PA.
23. Knapp, J. S., E. G. Standström, and K. K. Holmes. 1985. Overview of the epidemiologic and clinical applications of the auxotype/serovar classification of *Neisseria gonorrhoeae*, p. 6-12. In G. K. Schoolnik, G. F. Brooks, S. Falkow, C. E. Frasch, J. S. Knapp, J. A. McCutchan, and S. A. Morse (ed.), *The pathogenic Neisseriae*. American Society for Microbiology, Washington, DC.
24. Carlson B. L., Calnan M. B., Goodman R. E. et al. 1987. Phagebact monoclonal GC OMNI test for confirmation of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Clin. Microbiol.* **25**:1982-1984.
25. Catlin B. W. 1975. Nutritional profile of *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in chemically defined media and the use of growth requirements for gonococcal typing. *J. Infect. Dis.* **128**:178-194.
26. Fiorito S., Fernandez Cabo M., Granados P., Galarza P. 1993. Instituto Nacional de Microbiología Carlos G. Malbrán (INM). Buenos Aires, Argentina. División Enfermedades de Transmisión Sexual INM. Buenos Aires. División Biología Molecular INM. Buenos Aires. Primer informe en la República Argentina de resistencia a penicilina en *Neisseria gonorrhoeae* mediada por el plásmido de 3.2 MDa (africano). *Infect. & Microbiol. Clin.* **5**, N° 4.
27. Borthagaray G., Carballo S., Fulgueiras J., Barate M., Centron Garcia D., Ruiz Trevisan A. 1990. Facultad de Química, Cátedra de Microbiología General, Montevideo, R.O. Paraguay. BioSidus S.A. Departamento de Genética Molecular. Buenos Aires. Ar-

- gentina. "Contenido plasmídico de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Uruguay". *Infec. & Microbiol. Clin.* **2**, N° 1.
28. Dillon, J. R., Pauzé M., and Yeung K. H. 1983. Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* **1**:779-781.
29. Ng L-K, Dillon J. R. 1993. Typing by serovar, antibiogram, plasmid content, ribotyping, and isoenzyme typing to determine whether *Neisseria gonorrhoeae* isolates requiring proline, citruline, and uracil for growth are clonal. *J. Clin. Microbiol.* **31**:1555-1561.
30. The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. 1997. Antimicrobial resistance in gonococci, WHO Western Pacific Region, 1996. *Comm. Dis. Intell.* **21** N°23.
31. Knapp J. S., Wongba C., Limpakarnjanarat K., Young N. L., Parekh M. C., Neal S. W., Buatiang A., Chitwarakorn A., Mastro T.D. 1997. Antimicrobial susceptibilities of strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok, Thailand, 1994-1995. *Sex. Transm. Dis.* **24**:3; 142-8
32. Whittington W. L., Knapp J. S. 1998. Trends in resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial agents in the United States. *Sex. Transm. Dis.* **15**: 202-210.
33. Gorwitz R. J. Nakashima A. K. Moran J. S. et al. 1993. Sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*-United States, 1988-1991. *MMWR* **42** (suppl): 29-39.

Tabla 1: Características fenotípicas de 122 NG estudiadas, periodo 7/97 – 12/98

Año	N° de cepas	Beta-lactamasa	P	T	Auxogr	Serogr	Plas.Res.	Fenotipo
1997 n=21	4	-	I	R	O-	WI	25.2	TRNG
	3	-	I	R	NR	WII-III	25.2	TRNG
	2	+	R	R	NR	WII-III	3.05	PPNG-CMTR
	1	+	R	R	NR	WI	3.05, 25.2	PP-TRNG
	3	-	I	R	NR	WII-III	-	CMTR
	1	-	I	R	P-	WII-III	-	CMTR
	1	-	I	I	O-	WI	-	SENS
	2	-	I	I	O-	WII-III	-	SENS
	4	-	I	I	NR	WII-III	-	SENS
1998 n=101	6	-	I	R	O-	WI	25.2	TRNG
	9	-	I	R	NR	WII-III	25.2	TRNG
	1	+	R	I	NR	WI	3.05	PPNG
	3	+	R	I	NR	WII-III	3.05	PPNG
	20	+	R	I	NR	WII-III	3.2	PPNG
	2	+	R	I	NR	WI	3.2	PPNG
	6	+	R	R	NR	WII-III	3.05	PPNG-CMTR
	5	+	R	R	NR	WII-III	3.2	PPNG-CMTR
	1	+	R	R	NR	WI	3.2, 25.2	PP-TRNG
	3	-	I	R	PO-	WII-III	-	CMTR
	3	-	I	R	P-	WII-III	-	CMTR
	6	-	I	R	NR	WII-III	-	CMTR
	1	-	I	I	NR	WI	-	SENS
	2	-	I	I	P-	WI	-	SENS
	27	-	I	I	NR	WII-III	-	SENS
	5	-	I	I	P-	WII-III	-	SENS
	1	-	I	I	O-	WII-III	-	SENS

**Tabla 2:** Relación plásmido de resistencia y A/S por año.

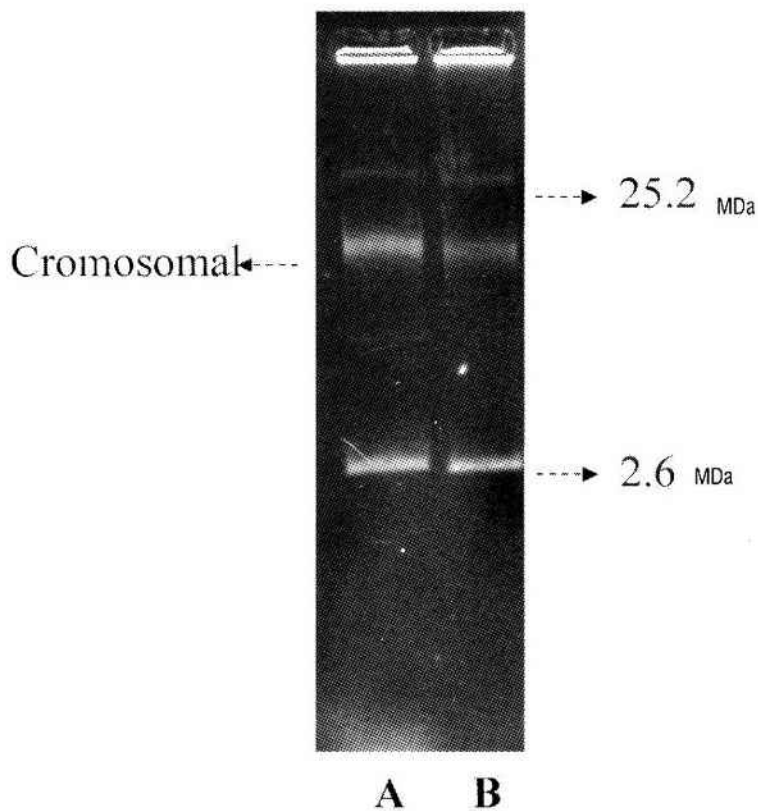
Fenotipo	Plasm. Res.	A/S	1997	1998
TRNG	25.2	NR/WII-III	3	9
TRNG	25.2	O-/WI	4	6
PPNG	3.05	NR/WII-III	2	9
PPNG	3.05	NR/WI	0	1
PPNG	3.2	NR/WII-III	0	25
PPNG	3.2	NR/WI	0	2
PP-TRNG	3.05,25.2	NR/WI	1	0
PP-TRNG	3.2, 25.2	NR/WI	0	1

A/S : auxotipo/serogrupo

**Tabla 3:** Análisis del total de cepas estudiadas según el fenotipo de resistencia.

AÑO	CEPAS n	PPNG n (%)	TRNG n (%)	PP-TRNG n (%)	CMTR* n (%)	Sensibles n (%)
1997	21	2 (9,5)	7 (33,3)	1 (4,8)	6 (28,6)	7 (33,3)
1998	101	37(36,6)	15 (14,9)	1(1,0)	23(22,8)	36(35,6)
TOTAL	122	39(32,2)	22 (18,0)	2(1,6)	29(23,8)	43(35,2)

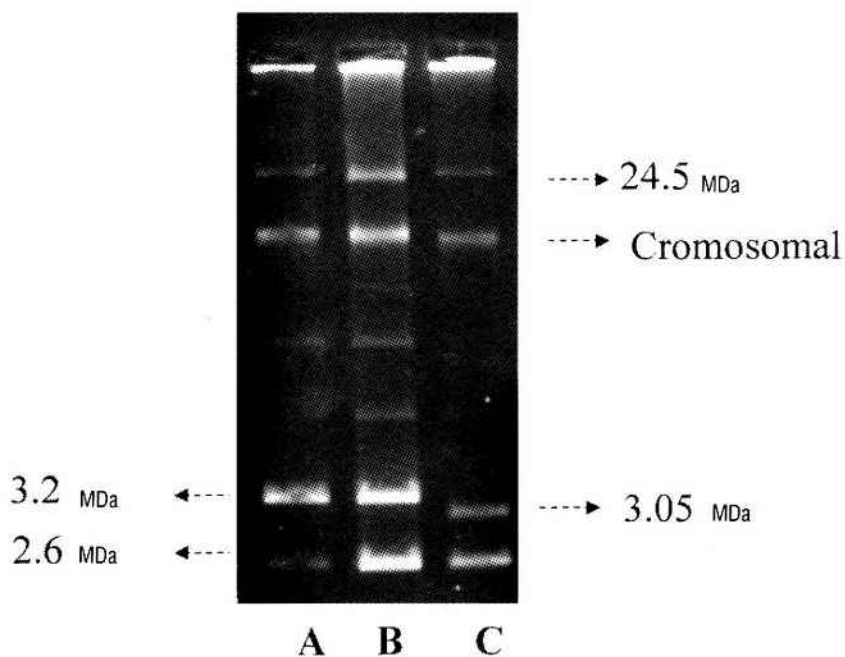
\*CMTR: incluye 2 PPNG-CMTR (1997) y 11 PPNG-CMTR (1998).

**Figura 1:** Perfil plasmídico de NG resistente a T

A y B : TRNG (2.6, 25.2 MDa )

Electroforesis en gel de agarosa al 1 % de los plásmidos criptico (2.6 MDa) y plásmido de resistencia a T (25.2 MDa). AyB.



**Figura 2:** Perfil plasmidico de NG resistente a P.

A y B : PPNG (2.6, 3.2, 24.5 MDa )

C : PPNG (2.6, 3.05, 24.5 MDa )

Electroforesis en gel de agarosa al 1% de los plásmidos críptico, conjugativo y productores de b-lactamasa del tipo Africano (3,2 MDa), A y B; y Toronto (3,05 MDa), C.