

Neisseria gonorrhoeae resistente a quinolonas: un nuevo problema de salud pública en España

Luis Otero^a, Henar Villar^b, Julio Alberto Vázquez^c y Fernando Vázquez^{d,e}

^aSección de Microbiología. Hospital de Cabueñes. Gijón. ^bServicio de Microbiología. Hospital San Agustín. Avilés. ^cLaboratorio de Referencia de Neisserias. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. ^dServicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco. Oviedo. ^eDepartamento de Biología Funcional. Área de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. España.

Desde un punto de vista histórico, los compuestos antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la gonorrea han visto comprometida su eficacia debido a la capacidad de *Neisseria gonorrhoeae* de desarrollar mecanismos de resistencia. Progresivamente, penicilinas, sulfamidas y tetraciclinas dejaron de ser la primera elección en las infecciones por *N. gonorrhoeae*, precisando el empleo de nuevos antimicrobianos. Nuestro país no fue ajeno a esta tendencia y se han publicado varias series que lo confirman¹⁻⁴. En un reciente estudio de gonococos aislados entre los años 1992 y 1999, el 37,5% eran productores de betalactamasas, y dentro de los no productores, el 70% presentaban resistencia intermedia a penicilina y el 6,4% resistencia de alto nivel. Con respecto a tetraciclina, el 54,2% de las cepas presentaban susceptibilidad intermedia y el 32,3% eran resistentes⁴.

Debido a esta situación, los antimicrobianos actualmente recomendados como de primera línea en el tratamiento de la infección gonocócica no complicada son las cefalosporinas de amplio espectro (cefixima o ceftriaxona), o las fluoroquinolonas (ofloxacino o ciprofloxacino), que presentan buena actividad frente a *N. gonorrhoeae*, incluyendo también las cepas con resistencia a penicilina, sulfamidas o tetraciclinas^{5,6}. Estos compuestos presentan como ventajas muy importantes una buena tolerancia, un precio razonable y, sobre todo, la administración en dosis única (ceftriaxona, 250 mg intramuscular; cefixima, 400 mg por vía oral; ciprofloxacino, 500 mg por vía oral; ofloxacino, 400 mg por vía oral), lo cual facilita enormemente el cumplimiento terapéutico. Con las pautas mencionadas con anterioridad, las tasas de curación de la gonorrea no complicada son muy elevadas, y se han cifrado en el 97,1% para la cefixima, el 98,4% para ofloxacino, el 99,1% para la ceftriaxona y el 99,8% para el ciprofloxacino⁶. Puesto que la ceftriaxona se administra por vía intramuscular, y precisa el consentimiento de la inspección sanitaria para su uso extrahospitalario, el ciprofloxacino y el ofloxacino son opciones muy empleadas en el tratamiento de este proceso.

La incidencia de la gonorrea no complicada ha sufrido un importante descenso en la pasada década, y se han señalado varios factores como responsables del fenómeno:

la disminución de la promiscuidad sexual como resultado del miedo a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las medidas de control sobre los grupos de riesgo que se llevan a cabo en las consultas de enfermedades de transmisión sexual y la eficacia de las actuales pautas de tratamiento. Este último punto merece especial atención pues, si bien es cierto que hasta el momento actual no se han encontrado gonococos resistentes a las cefalosporinas de amplio espectro, *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas (NGRQ) supone un grave problema en muchos países y constituye un factor primordial que incide sobre su control, por lo que es del máximo interés el estudio de las resistencias de *N. gonorrhoeae* a estos antimicrobianos⁷.

Para comprender los mecanismos por los cuales una población de *N. gonorrhoeae* inicialmente susceptible a las fluoroquinolonas se transforma en resistente debemos conocer el modo de acción de estos antimicrobianos. Existen 4 enzimas topoisomerasas que regulan el trenzado de las cadenas de nucleótidos para formar la doble cadena, y que regulan también el enrollamiento de la doble hélice sobre sí misma. De esta última función se encargan las topoisomerasas tipo II (ADN-girasa) y IV, cada una de las cuales está compuesta por dos subunidades: GyrA y GyrB en el primer caso, y ParC y ParE en el segundo. Las fluoroquinolonas actúan al unirse a la subunidad GyrA e inhibir el superenrollamiento del ADN, por lo que se dice que estos compuestos inhiben la ADN-girasa (topoisomerasa II)⁸. La resistencia a las fluoroquinolonas en *N. gonorrhoeae* ocurre fundamentalmente por mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* y *parC*, que condicionan 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 IV⁸⁻¹¹.

Las mutaciones en *gyrB* tienen poca trascendencia, pues confieren resistencia de bajo nivel al ácido nalidíxico. Por el contrario, tienen especial trascendencia las mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* de *N. gonorrhoeae*, pues confieren resistencia clínica a las fluoroquinolonas^{8,10,11}. Las cepas susceptibles a ciprofloxacino con CMI < 0,3 µg/ml no presentan mutaciones en *gyrA*, pero aquellas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) ≥ 0,5 µg/ml presentan cambios en los nucleótidos 272 y 283 del gen *gyrA*. Las cepas que precisan mayores concentraciones de ciprofloxacino para ser inhibidas, con una CMI ≥ 2 µg/ml, además de presentar las mutaciones de *gyrA* antes descritas, presentan mutaciones en *parC*. Las mutaciones en *parC* sólo se presentan en cepas que tienen a su vez, como mínimo, una mutación en *gyrA*^{8,10}, y

Correspondencia: Dr. F. Vázquez Valdés.
Servicio de Microbiología. Hospital Monte Naranco.
Avda. Dres. Fernández Vega, s/n. 33012 Oviedo.
Correo electrónico: fvazquez@hmn.es; fvazquez@correo.uniovi.es

Manuscrito recibido el 5-12-2001; aceptado el 28-12-2001.

de alguna manera suponen un aumento suplementario en la CMI al que conseguirían las mutaciones de *gyrA* por sí solas¹⁰.

Una cuestión no bien resuelta hasta el momento es la determinación del peso de las mutaciones y la recombinación en la aparición y dispersión de la resistencia a las fluoroquinolonas en distintos clones de *N. gonorrhoeae*. La transferencia de mutaciones de *gyrA* y *parC* entre cepas de *N. gonorrhoeae* ha sido demostrada *in vitro*⁸. Este mecanismo de transformación precisaría *in vivo* la coinfección por varias cepas de gonococo distintas, aunque también es posible el intercambio genético mediante la adquisición de segmentos de ADN procedentes de especies diferentes que compartan el mismo nicho ecológico. El análisis de estos parámetros ayudará a entender, no sólo la forma en que las cepas de gonococo adquieren estos mecanismos de resistencia, sino también el potencial papel que esta especie puede desempeñar como reservorio de la misma. Y, en este sentido, es de un gran interés recordar que *Neisseria meningitidis* tiene la capacidad de adquirir resistencia a antimicrobianos por mecanismos ya desarrollados previamente en gonococos¹². Las quinolonas, y particularmente ciprofloxacino, son una opción para quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica, y aunque las cepas son homogéneamente susceptibles a este antimicrobiano¹³, ya se han descrito dos aislamientos, uno de nasofaringe de un portador asintomático, y otro de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con enfermedad meningocócica¹⁴, con susceptibilidad intermedia a ciprofloxacino (CMI de 0,25 µg/ml). Sólo una vigilancia continuada podrá ayudar a comprender la importancia real de este hallazgo, así como su relación exacta con la resistencia a quinolonas en las cepas de *N. gonorrhoeae*.

También se ha descrito que la disminución de la permeabilidad de la membrana citoplasmática de *N. gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas podría contribuir a conseguir bajos niveles de resistencia a estos compuestos^{15,16}.

Por tanto, el proceso para la adquisición de resistencia de alto nivel a las fluoroquinolonas es aditivo, y comienza con la aparición de mutaciones que confieren disminución de la susceptibilidad. Posteriormente, el riesgo de desarrollo de resistencias de alto nivel es proporcional a la prevalencia de cepas con susceptibilidad disminuida¹⁷. Otro dato inquietante es que, si bien las nuevas quinolonas presentan buena actividad frente a *N. gonorrhoeae*, se han demostrado reacciones cruzadas con las quinolonas clásicas¹⁸.

Desde el punto de vista epidemiológico, la aparición de NGRQ sigue un patrón que ha sido bien estudiado¹⁹ y que presenta cierto paralelismo con la situación vivida en los años setenta con las cepas de gonococo productoras de penicilinas. Inicialmente, las cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en clínica presentaban valores de CMI frente a ciprofloxacino menores o iguales a 0,06 µg/ml, que se asignan a la categoría de sensibles²⁰. Esta situación ideal de susceptibilidad universal fue cambiando en los últimos años de la década de 1980 y primeros años de la década de 1990, con la aparición en distintos países de cepas con CMI superiores, del orden de 0,125 a 0,5 µg/ml, si bien es cierto que rara vez se asociaron con fallos terapéuticos²¹⁻²⁷. A los aislados que presentan dichas CMI se los considera como de susceptibilidad

reducida. Con el transcurrir del tiempo, estas cepas aumentan progresivamente en su prevalencia hasta que, de forma esporádica, aparecen cepas que precisan concentraciones superiores de fluoroquinolonas para ser inhibidas.

Las primeras cepas de *N. gonorrhoeae* con CMI a ciprofloxacino iguales o superiores a 1 µg/ml se aislaron fundamentalmente en el Extremo Oriente: Hong Kong, Filipinas y Japón²⁸⁻³³, asociándose con la aparición de fracasos terapéuticos^{34,35}. A los aislamientos de *N. gonorrhoeae* con CMI a ciprofloxacino entre 1 y 16 µg/ml se los considera con alta resistencia. Con los años, estas cepas se convierten en prevalentes, condicionando las pautas de tratamiento establecidas y obligando a la introducción de nuevos agentes como tratamiento de primera línea.

En nuestro país el porcentaje de cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad disminuida a ciprofloxacino (CMI entre 0,12 y 0,5 µg/ml) debe estimarse en torno al 6,5%⁴, similar o superior al que reflejan otros autores en otros países en el momento de la aparición de cepas resistentes^{19,36}. La relación entre alta resistencia a fluoroquinolonas y fracaso terapéutico se pone de manifiesto en la cepa descrita por Birley et al³⁵ en 1994, que describen fracaso terapéutico (ciprofloxacino 250 mg cada 12 horas durante 5 días) por una cepa de gonococo con CMI de 16 µg/ml a ciprofloxacino. El único contacto sexual previo se había realizado con una prostituta en Bilbao, siendo el aislamiento realizado en el Reino Unido. Recientemente hemos publicado la primera cepa de estas características aislada en España³⁷. Se trata de igual modo de un fracaso terapéutico después de la administración de 400 mg de ofloxacino en monodosis, en el que se aisló una cepa de *N. gonorrhoeae* con CMI de 16 µg/ml para ciprofloxacino. El paciente refería contacto sexual con una prostituta de origen brasileño, de llegada reciente en España, y a la que por desgracia no fue posible investigar ni clínica ni epidemiológicamente. Datos del Laboratorio de Referencia de Neisserias del Instituto de Salud Carlos III (datos no expuestos) indican un importante incremento durante los años 2000 y 2001 del número de aislamientos con resistencia elevada a ciprofloxacino en España.

En Sidney (Australia), Tapsall et al¹⁹ describen cómo los aislamientos de cepas resistentes eran al principio esporádicos y con una amplia diversidad fenotípica y que posteriormente cambió este patrón, aumentando la prevalencia de cepas resistentes, las cuales pertenecen a unos pocos fenotipos. Relacionan este cambio con mujeres prostitutas procedentes del sudeste asiático que, con residencia irregular en Australia, quedan fuera de los programas de control sanitarios que realizan sobre la población dedicada a la prostitución, probablemente por temor a ser repatriadas.

Dicha situación puede guardar paralelismo con la de nuestro país, con la cada vez más frecuente presencia de prostitutas con situación legal irregular que, fuera de los circuitos sanitarios de control, pueden introducir poblaciones de cepas más resistentes. Por otro lado, debemos recordar que las enfermedades de transmisión sexual son un problema de carácter internacional, donde la facilidad para viajar desempeña un papel primordial en la diseminación de estas enfermedades, por lo que es posible la rápida llegada y establecimiento de cepas

resistentes en zonas donde no existían, y todo ello sin mediar ningún tipo de aviso o señal premonitoria. Debemos señalar la aparición de cepas con elevado nivel de resistencia a las quinolonas en distintos países, tanto del entorno europeo^{36,38} como del mediterráneo^{39,40}, e incluso del Caribe⁴¹, donde se registra un auge del turismo sexual desde nuestro país.

De todo ello debemos obtener distintas consecuencias que deben ayudarnos a conseguir impedir o retrasar la implantación de NGRQ en nuestro país y, en consecuencia, a mantener a las fluoroquinolonas como antimicrobianos de elección en el tratamiento de la gonorrea no complicada durante el mayor tiempo posible^{42,43}.

En primer lugar, es imprescindible conocer con exactitud la situación epidemiológica de NGRQ. Esto pasa obligatoriamente por el estudio microbiológico de todos los casos sospechosos de gonococia, por lo que siempre se debe realizar cultivo. Las pruebas de detección antigénica o genómica nunca pueden sustituir al cultivo, que permitirá realizar sobre el aislamiento los correspondientes estudios de susceptibilidad y de caracterización fenotípica o genotípica que correspondan en cada caso. Si su realización no fuera posible en el laboratorio de aislamiento, debería remitirse la cepa a un centro de referencia. Las pruebas de susceptibilidad y tipificación no tienen por qué realizarse de forma inmediata al aislamiento en todos los casos, siempre que la situación epidemiológica demuestre niveles de prevalencia como los actuales, pudiendo demorarse para su realización posterior en lotes. En caso de fracaso terapéutico, la prueba de susceptibilidad debe ser obligada.

El tratamiento, en la situación epidemiológica actual, puede seguir estableciéndose con las pautas indicadas con anterioridad. Nunca deben usarse dosis inferiores a las recomendadas.

En caso de tratar a un paciente con gonorrea que epidemiológicamente esté relacionado con el sudeste asiático, o con cualquier otra situación o circunstancia que nos haga sospechar la presencia de NGRQ, no se emplearán quinolonas, optando por las pautas de ceftriaxona o cefixima.

Los pacientes en los que ocurra fallo terapéutico con fluoroquinolonas deben ser seguidos de forma rigurosa, investigando dentro de lo posible a sus contactos sexuales y realizando en todos los casos susceptibilidad antimicrobiana a los aislados.

Aunque en el momento actual en nuestro país la resistencia de alto nivel de *N. gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas no presenta una elevada prevalencia, el panorama que se dibuja en vista de la experiencia de otros países es, cuando menos, inquietante. Debemos, entre todos, poner los medios a nuestro alcance para prolongar al máximo la vida útil de estos antimicrobianos, que ejercen un papel muy importante en el control de la gonococia.

Bibliografía

- Baró T, García Conesa J, Vázquez JA, Miralles R, Alia C. Estudio de la sensibilidad antimicrobiana, auxotipia, serotipia y análisis plasmídico de 75 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1989;92:765-8.
- Perea EJ, García-López JL, Martín R, Calmet M, Cisterna R, Estébanez V, et al. Sensibilidad a antimicrobianos de 402 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas en 7 ciudades de España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:619-23.
- Nebreda T, Merino FJ, Campos A, Vázquez M. Variación de la incidencia y sensibilidad antibiótica de *Neisseria gonorrhoeae* en un periodo de 7 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14:441-3.
- Berrón S, Vázquez JA, Giménez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibilities of 400 spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to Gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2543-4.
- Ibarra Corbillón A, Saro Gutiérrez G, Cabero Pérez MJ, Carrera Villalante C, García Rodríguez J. Actualización terapéutica de las enfermedades de transmisión sexual. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:431-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:59-63.
- Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. *Sex Transm Dis* 1998;25:425-6.
- Belland RJ, Morrison SG, Ison C, Huang WM. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of gyr A and par C in fluoroquinolone-resistant isolates. *Mol Microbiol* 1994;14:371-80.
- Stein DC, Danaher RJ, Cook TM. Characterization of a *gyrB* mutation responsible for low-level nalidixic acid resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:622-6.
- Deguchi T, Yasuda M, Asano M, Tada K, Iwata H, Komeda H, et al. DNA gyrase mutations in quinolone-resistant clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:561-3.
- Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, Ozeki S, Ezaki Y, Saito I, et al. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: correlation of alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the parC subunit of topoisomerase IV with antimicrobial susceptibility profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1020-3.
- National *Neisseria* Network of Australia. Surveillance of antibiotic resistance in invasive isolates of *Neisseria meningitidis* in Australia 1994-1999. *Pathol* 2001;33:359-61.
- Vázquez JA, Berrón S, Giménez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibility of *Neisseria meningitidis* isolates to gemifloxacin and ten other antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:150-1.
- Schultz TR, Tapsall JW, White PA, Newton PJ. An invasive isolate of *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1116.
- Corkill JE, Percival A, Lind M. Reduced uptake of ciprofloxacin in a resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* and transformation of resistance to other strains. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:601-4.
- Tanaka M, Fukuda H, Hirai K, Hosaka M, Matsumoto T, Kumazawa J. Reduced uptake and accumulation of norfloxacin in resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. *Genitourin Med* 1994;70:253-5.
- Handsfield HH, Whittington WL. Antibiotic-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the calm before another storm? *Ann Intern Med* 1996;125:507-9.
- Carlyn CJ, Doyle LJ, Knapp CC, Ludwig MD, Washington JA. Activities of three investigational fluoroquinolones (BAY y 3118, DU-6859a, and cinafloxacin) against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with diminished susceptibilities to ciprofloxacin and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1606-8.
- Tapsall JW, Linnos EA, Shultz TR. Continuing evolution of the pattern of quinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia. *Sex Transm Dis* 1998;25:415-7.
- Schwarcz SK, Zenilman JM, Schnell D, Knapp JS, Hook EW III, Thompson S, et al. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. The gonococcal Isolate Surveillance Project. *JAMA* 1990;264:1413-7.
- Kam KM, Lo KK, Lai CF, Lee YS, Chan CB. Ofloxacin susceptibilities of 5,667 *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2007-8.
- Knapp JS, Washington JA, Doyle LJ, Neal SW, Parekh MC, Rice RJ. Persistence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibilities to ciprofloxacin and ofloxacin in Cleveland, Ohio, from 1992 through 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2194-6.
- Tapsall JW, Shultz TR, Phillips AE. Characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia showing decreased sensitivity to fluoroquinolone antibiotics. *Pathology* 1994;24:27-31.
- Tanaka M, Kumazawa J, Matsumoto T, Kobayashi I. High prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones in Japan. *Genitourin Med* 1994;70:90-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to the fluoroquinolones - Ohio and Hawaii. 1992-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:325-7.

26. Ringuette L, Trudeau T, Turcotte T, Yeung K, Remes R, Perron L, et al. Emergence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin. Quebec, 1994-1995. Can Commun Dis Rep 1996;22:121-5.
27. Knapp JS, Wongba C, Limpakarnjanarat K, Young NL, Parekh MC, et al. Antimicrobial susceptibilities of strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok, Thailand: 1994-1995. Sex Transm Dis 1997;24:142-8.
28. Joyce MP, Aying BB, Vaughan GH, Herip DS, Hayes CG, Espinosa G, et al. In vitro sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolone antibiotics in the Republic of the Philippines. 6th International Pathogenic *Neisseria* Conference; Callaway Gardens, GA, Oct 16-21, 1988; Abstract E19.
29. Jephcott AE, Turner A. Ciprofloxacin resistance in gonococci [letter]. Lancet 1990;335:165.
30. Kam KM, Lo KK, Ng KYH, Cheung MM. Rapid decline in penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in Hong Kong associated with emerging 4-fluoroquinolone resistance. Genitourin Med 1995;71:141-4.
31. Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi T, Uchino U, Kumazawa J. Emergence of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:2367-70.
32. Kam KM, Wong PW, Cheung MM, Ho NKY. Detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol 1996;34:1462-4.
33. Tapsall JW, Phillips EA, Shultz TR, Thacker C. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Sydney, Australia, 1991 to 1995. Sex Transm Dis 1996;23:425-8.
34. Tapsall JW, Lovett R, Munro R. Failure of 500 mg ciprofloxacin therapy in male urethral gonorrhea. Med J Aust 1992;156:143.
35. Birley H, McDonald P, Carey P, Fletcher J. High level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Genitourin Med 1994;70:292-3.
36. Neeling AJ, van Santen-Verheuvell M, Spaargaren J, Willems RJL. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and emerging ciprofloxacin resistance in The Netherlands, 1991 to 1998. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3184-5.
37. Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vázquez JA, Vázquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain. Sex Transm Dis 2001;28:576-8.
38. Su X, Lind I. Molecular basis of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Denmark from 1995 to 1998. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:117-23.
39. Mavroidi A, Tzouveleki LS, Tassios PT, Flemetakis A, Danilidou M, Tzelepi E. Characterization of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to fluoroquinolones isolated in Greece from 1996 to 1999. J Clin Microbiol 2000;38:3489-91.
40. Dan M, Poch F, Shpitz D, Sheinberg B. High-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: first report from Israel. Emerg Infect Dis 2001;7:158-9.
41. Llanes R, Sosa J, Guzmán D, Gutiérrez Y, Llop A, Ricardo O. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin. First report in Cuba. Sex Transm Dis 2001;28:82-3.
42. Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL. Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Emerg Infect Dis 1997;3:33-9.
43. Ehret JM, Judson FN. Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the beginning of the end? Sex Transm Dis 1998;25:522-6.