UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ARTRITIS GONOCOCCICA SU DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO "

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias Médicas
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA

POR:

RONALD GERARDO VASQUEZ SANDOVAL

En el Acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Octubre de 1979.

PLAN DE TESIS

1.- INTRODUCCION

2.- OBJETIVOS

3.- MATERIAL Y METODOS

4.- RESULTADOS

5.- DISCUSION Y CONCLUSIONES

6.- RECOMENDACIONES

7.- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

En los últimos quince años, se ha notado un aumento alarmante en la frecuencia de enfermedades venereas, especialmente Gonorrea, a pesar de que solo una fracción de los casos de Gonorrea son reportados a Salud Pública, la mayoría son tratados por médicos privados ó los pacientes se han automedicado. No conocemos la verdadera frecuencia de artritis Gonococcica en Guatemala, pero sí aceptamos que la Gonorrea es casi endemica, creemos que la artritis Gonococcica debe ser muy frecuente.

El propósito del presente estudio, es describir las Caracteristicas clínicas de laboratorio y tratamiento de 23 casos de artritis Gonococcica, diagnosticados en los servicios de medicina del Hospital Roosevelt y los hospitales privados Los Arcos y Herrera Llerandi.

Se trata de hacer conciencia de la importancia de este problema en Guatemala, de un diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado que son necesarios para prevenir complicaciones a veces graves o incluso fatales.

OBJETIVOS:

1.- Llamar la atención a los colegas sobre esta complicación de la gonorrea, que raramente se diágnostica correctamente.

2.- Describir características clínicas y de laboratorio que permitan el diágnostico temprano de la enfermedad a fin de evitar complicaciones.

3.- Describir modalidades de tratamiento en esta enfermedad ya sea en sus manifestaciones del tracto genito urinario ó articulares.

4.- Describir los métodos de cultivo é identificación de NEISSERIA GONORREHOEAE.

5.- Discutir la patogenesis de la enfermedad

6.- Discutir el diágnostico diferencial de la artritis Gonoccocica con otras artritis infecciosas ó no infecciosas.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes incluídos en este estudio, fueron vistos por la Unidad de Reumatología y/o infectología del hospital Roosevelt de Diciembre de 1976 a Agosto de 1,979, se incluyen dos casos vistos de la clientela del Dr. Abraham García Kutzbach, y 1 de la clientela del Dr. Jacobo Sabbaj K. Al egreso de los pacientes, las papeletas fueron revisadas en detalle, utilizando una forma especial diseñada para el efecto.

Se aceptaron para el estudio, todos los casos que tuvieron un cuadro clínico compatible de artritis Gonococcica, que respondieron satisfactoriamente a la terapia con antibióticos, que no presentaron evidencia clínica o de laboratorio indicando otro tipo de artritis aguda ó de identificación por cultivo de otro organismo que no fuera Nesseria Gonorrehaeae.

Pusimos particular atención, para evitar confusión con otros procesos reumáticos clínicamente similares tales como: Fiebre Reumatica, Sindrome de Reiter y otros tipos de artritis agudas infecciosas.

Se incluyeron todos aquellos casos que llenaron los criterios de Artritis Gonoccocica, basados en evidencia bacteriológica como se describe en la tabla No.1.

Los medios de cultivos empleados fueron: Agar chocolate ó Thayer Martín, con incubación de CO_2 al 10% por 24 horas a 37°C. Todas las colonias fueron de diplococos Gram negativos oxidasa positivas, que fermentaban solo glucosa.

Para el análisis de los casos se utilizaron formas precodificadas seleccionando datos personales

clínicos y de laboratorio, en base a un estudio previo (1). Usando los mismos métodos estadísticos, la prueba de Chi cuadrado y la prueba para el estudiante de variables contínuas, se usaron rangos promedios y porcentajes.

El hospital Roosevelt, de la ciudad de Guatemala es un hospital estatal de 1071 camas con un promedio de admisión de 33,384 pacientes anuales cubriendo la ciudad capital y los departamentos: Chimaltenango, Izabal, Petén, Quiché, Retalhuleu, Sacatepéquez, Suchitepéquez, Santa Rosa y Sololá, en su mayoría son pacientes de escasos recursos, por el contrario los hospitales Los Arcos y Herrera Llerandi atienden pacientes de estado social medio y alto de la capital de Guatemala.

El Hospital Los Arcos cuenta con un total de camas de 15, con un promedio de admisión de 960 pacientes anuales. El Hospital Herrera Llerandi, cuenta con un total de 106 camas con un promedio de admisiones 3,500 pacientes al año; recientemente este último se convirtió en Hospital-Escuela de la nueva facultad de medicina de la Universidad Francisco Marroquin y tiene un área para manejo de pacientes de escasos recursos (Departamento E).

ANTECEDENTES

Estudios efectuados en el extranjero, nos indican que la artritis gonococcica es la causa más - frecuente de artritis infecciosa especialmente en mujeres en edad reproductiva (1-3): Aunque se han efectuado algunos estudios clínicos, creemos que esta tesis es la primera publicación sobre Evaluación Clínica sistemática de este problema en Guatemala.

RESULTADOS :

Como se puede observar en la tabla No.1 el -- diágnostico de Artritis Gonococcica definitiva se efectuó en 4 pacientes , en un paciente se aisló - el Gonococo en material de biopsia sinovial, y en 3 por cultivo de líquido sinovial, en ninguno de los pacientes se cultivó Neisseria Gonorrhoeae de la sangre.

De los 11 pacientes con diágnostico de artrítis gonococcica probable en 10 se cultivó el organismo de la secreción vaginal, en uno de los casos de la secreción uretral, siendo este el único varon de nuestra serie.

De nuestros 8 pacientes con diagnóstico de artrítis Gonococcica posible, ninguno tuvo frote de Gram positivo de ninguna parte.

El número de articulaciones afectadas varió al tomar en cuenta los datos de historia y los hallazgos del examen físico como puede apreciarse en la figura No.1

Hubieron más articulaciones afectadas por historia que por examen físico (93 vrs 83) lo que indica claramente las dos fases clínicas de esta enfermedad (1-4,8) la forma poli-articular aguda y otra más tardía mono u oligoarticular.

Presentación clínica:

Tomando en cuenta el número y distribución de

61.1% tuvieron una presentación Oligoarticular (menos de 4 articulaciones durante el curso de la enfermedad) y 21.7% fueron de presentación poliarticular (más de cuatro articulaciones afectadas simultáneamente).

La edad de nuestras pacientes osciló entre 12-50 años de edad, con un promedio de 28 años como se observa en la tabla No.2, 78.2% fueron mayores de 35 años, todos nuestros casos menos uno fueron del sexo femenino.

18 pacientes ó sea 78.2% presentaban síntomas genito-urinarios asociados, la mitad de nuestros pacientes presentaban escalofríos y erupciones cutáneas. Ninguno presentaba condiciones médicas asociadas tampoco ninguno había recibido antibióticos previos a la admisión.

Datos de Laboratorio:

Como puede observarse en la table No.3 no hubieron datos de laboratorio muy significativos excepto los siguientes: De los 20 pacientes en los cuales se efectuó la hematología, 9 (45%) presentaron hematocrito menor de 35, lo que puede reflejar el estado de mal-nutrición de la mayoría de nuestros pacientes estudiados.

El recuento de Globulos Blancos fué entre límites normales promedio 9380 (4,100 a 26,600). El 50% de nuestros pacientes tuvieron neutrofilia, y en todos los pacientes en los que se efectuó la eritro-sedimentación sanguínea fue mayor de 24 mm/ 1 horas, la proteina "C" Reactiva fue positiva en todos los pacientes en los que se llevó a cabo, por el contrario el anlísis del líquido sinovial, ver tabla No. 4 fue muy útil desde el punto de vista diagnóstico en aq

llos en los que se pudo efectuar. Se encontró - Leucocitosis y Neutrofilia en todos los pacientes y el frote de gram fue positivo para GC en un 25% de los casos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

El problema de las enfermedades venéreas ha tomado proporciones pandémicas en los últimos 20 años debido a una serie de factores, entre los cuales resaltan: La mayor flexibilidad en normas de conducta sexual y el uso de pildora anticonceptiva.(1,6).

La verdadera incidencia de enfermedades venéreas no es realmente conocida, pero en países como los Estados Unidos la frecuencia llega a ser tan alarmante como: Una de 4 mujeres en edad reproductiva presenta evidencia bacteriológica de Gonorrea con ó sin síntomas (7,8) en nuestros países donde no hay obligación de reporter esta enfermedad a Salud Pública, y donde el público se automédica, no tenemos ni idea de la frecuencia de Gonorrea pero sospechamos debe ser muy alta.

Aproximadamente un 3% de pacientes de Gonorrea, desarrollan artritis Gonococcica (9,11), de tal manera que la frecuencia de esta complicación debe ser también elevada.

En otros países la Artritis Gonococcica ocupa el primer lugar como causa de artritis infecciosa aguda especialmente en mujeres en edad reproductiva (1,4,6)

El cuadro clínico de Artritis Gonococcica es bastante Pleomórifo como ha sido documentado en trabajos previos (1-4,6-11) y en el presente, ya que se presentan casos como artritís mono articulares en el 17% de los casos, Oligoarticular en 61% y en poliarticular en el 22% de los casos de nuestra serie, lo cual es una contradicción con lo que ocurre en artritis infecciosa de otro tipo (3,12-13)

Figura No. 2 muestra diversos sindromes clínicos que pueden presentarse en infecciones Gonococcicas sistemáticas, predominando las infecciones del tracto Genito Urinario, articulaciones y piel. La frecuencia de lesiones cutáneas es variable según las series y oscila entre 25 a 40% de los casos (1-4,8-11), en este estudio la observamos en un 56.6% de los casos, la lesión característica es una pustula pequeña generalmente distal ver figura No.3 pero pueden ocurrir lesiones maculares papulares y petequiales (1-4). Tenosinovitis ocurre con frecuencia en la artritis Gonococcica, especialmente a nivel de la muñeca, otros estudios mencionan que ocurre en un 15% (1) nosotros encontramos tenosinovitis en un 22% de nuestros casos, escalofríos es también un síntoma prominante en Artritis Gonococcica aunque la fiebre no es muy elevada.

Generalmente lo que ayuda al Diagnóstico es un alto índice de sospecha en pacientes de sexo femenino, en edad reproductiva, sobre todo si presentan concomitantemente flujo vaginal; aunque uno esperaría hacer diagnóstico de Artrítis Gonococcica en poblaciones promiscuas tales como prostitutas, homosexuales etc. Por razones de machismo tan propio de nuestros países no es infrecuente que un esposo infiel infecte a la esposa, de tal manera siempre se debe sospechar Artritis Gonococcica, con un cuadro clínico compatible sin importar la condición socio económica de la paciente.

TRATAMIENTO:

Para un mejor enfoque del manejo Terapeutico de la Artritis Gonococcica conviene considerar 3 factores importantes:

1.- Organismo infectante
2.- Huesped
3.- Factores ambientales

1.- Organismo Infectante:

El Gonococo, Nesseria Gonorrhoeae fue descrito p Neisser en 1879 como un organismo Gram negativo, e cual se observa en frote de gram como diplococo, co mo granos de café Ver figura No. 4 . Es muy difícil de cultivar ya que tiene ciertos requerimientos de anaerobiosis relativa y necesita para su desarrollo la presencia de sangre, el medio más adecuado para cultivo es el medio de Thayer martín que contiene: Vancomicina Colistimetate, y Nistatina ó medio de Chocolate Agar, con 10% de ambiente de CO_2,las placa deben ser incubadas a temperatura Ambiente (37° C). Sus características de crecimiento son: Crecimiento lento con formación de colonias pequeñas oxidasa positivas y que fermentan solamente glucosa, lo que diferencia de otros grupos del género Neisseria.

Ya en 1963 Kellogg y colaboradores habían notado la presencia de 4 tipos de colonias en medio de cultivo, las que denominaron 1,2,3,4, (14-15) El mismo autor efectuó estudios en voluntarios humanos encontrando que la virulencia de estos organismos se relaciona a cambios morfológicos del tipo de colonias.

Encontrando que las cepas más virulentas fueron tipo 1 y 2 en cambio las 3 y 4 era típicamente avirulentas (15). Posteriormente se demostró por microscopia electronica que la diferencia entre cepas virulentas y avirulentas, era la presencia de ciertas vellocidades o "pilli" en la membrana celular del Gonococo (18.17) En 1975 García Kutzbach y colabo-

radores demostraron la presencia del Gonococo y fagocitado por las células del Tipo "A" de la membrana sinovial de un paciente con Artritis Gonococcica por microscopia electronica (18).

En los últimos años se ha mejorado el porcentaje de cultivos positivos para Gonococo gracias al perfeccionamiento de medios de cultivo de transporte, sin embargo aún en las mejores manos y con las técnicas apropiadas el porcentaje de cultivos positivos para Neisseria Gonorhoeae en Artritis Gonococica no sobre pasa el 50%, en nuestra serie cultivos positivos de cualquier parte el porcentaje fue de 65.2%. Otro factor que influye en la baja, frecuencia de cultivos en casos clinicamente sospechosos, es que algunos pacientes se han tratado parcialmente con antibióticos; pudiendo producirse formas "L" (sin membrana celular) de Neisseria Gonorhoeae, las cuales no crecen en medios de cultivos convencionales, sino solo en medio de cultivo hipertonicos (19) Por eso decidimos agrupar en nuestros pacientes en Probables, Definitivos y Posibles: Ver Tabla No.1

2.- RESPUESTA DEL HUESPED:

Mucho se ha especulado por qué razón no todos los pacientes con gonorrea desarrollan artritis, ahora se sabe que algunos de estos pacientes tienen deficiencia Genética de fracciones del complemento: C_6, C_7, C_8, (20,21) y por lo tanto más suceptibles a desarrollar Gonococcemia. Weissner (9) encontró que las cepas más virulentas (1 y 2) capaces de producir septicemia y artritis, son paradojícamente más suceptibles a la penicilina, mientras que las más resistentes a la penicilina solo se aislan del tracto Genito Urinario, esto

explica por qué pacientes con Artritis Gonococcica se curan con dósis relativamente bajas de Penicilina, mientras pacientes con infección vénerea solamente, requieren a veces dósis mucho más altas de Penicilina.

3.- FACTORES AMBIENTALES:

La frecuente exposición repetitiva a los mismos contactos y el uso indiscriminado de antibióticos - como la penicilina a dósis sub optimas ó por tiempo insuficiente son también causas de desarrollo de la resistencia del Gonococo a la penicilina, este as-- pecto fue detalladamente estudiado por GARCIA KUTZ-BACH, quien encontró que la mayoría de las veces lo que se considera una falla de tratamiento no era - más que una reinfección (1) ciertas cepas del Gono-coco resistentes a la penicilina, tienen capacidad de producir Plasmidios (22,23), estas cepas se han originado en el área de las filipinas y aún no se - han descrito casos de Artritis Gonococcica debido a estas cepas penicilino resistentes algunas cepas de N. gonorrhoeae son capaces de producir proteasas que inactivan IGA secretoria (24). Otro factor que se - ha incriminado es la Simbiosis entre el Gonococo y otros organismos, como E. coli en las infecciones - rectales, E. Coli es penicilinaza resistente, y protege al gonococo (25) o incluso tricomonas que fagocitan al gonococo pero no lo matan protegiéndolo de la fagositósis por los leucositos (26)

En resumen son múltiples los factores que pueden influenciar la respuesta terapéutica de un paciente con una infección gonococcica sistémica, en el caso particular, de la Artritis Gonococcica, estudios previos han demostrado la eficacia de la penicilina - aún a dósis bajas de 600000 u. de penicilina procaína intramuscular cada 12 horas por 5 o 6 días, han sido suficientes para su curación. Infecciones más - severas como endocarditis, meningitis etc., requie-- ren dósis mayores hasta de 20 millones de penicilina cristalina IV, por 2-3 semanas. El problema de ce-- pas resistentes está por el momento limitado a la infección Genito Urinaria, en la cual se han empleado diversos programas terapéuticos con diversos antibióticos. (1,27-29)

CONCLUSIONES:

1.- La Artritis Gonococcica es una complicación de la Gonorrea.

2.- Es completamente curable, si se trata adecuadamente.

3.- Es la causa de artritis infecciosa más frecuente en mujeres en edad reproductiva.

4.- No ocurre solamente en poblaciones promiscuas sino en mujeres de cualquier estrato social.

5.- Esta complicación de infección Gonococcica es casi siempre no diagnosticada por el paciente ó el médico tratante.

RECOMENDACIONES

1.- Incrementar el índice de sospecha en el diagnóstico de Artritis Gonococcica en mujeres jóvenes con artritis especialmente si hay flujo con ó sin historia de contacto sexual reciente.

2.- Promover y estimular el uso mas frecuente de medios de cultivo para el Gonococo, asi como efectuar frotes de Gram de secreción vaginal y uretrales cuando estén presentes en pacientes con artritis.

3.- Condenar el uso indiscriminado de antibióticos especialmente auto recetados por el paciente.

TABLA No. 1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ARTRITIS GONOCOCCICA

	No. Ptes.
1.- DEFINITIVA:	4
Cultivo (+)N.Gonorrhoeae en sangre y/o líquido - sinovial	
2.- PROBABLE:	11
Cultivo (+)N.Gonorrhoeae Tracto Genito Urinario - y/o Recto.	
3.- POSIBLE:	8
Cultivo (-)N.Gonorrhoeae gram (+) o (-) pero cuadro compatible y respuesta a la penicilina satisfactoria.	
TOTAL	23

FIGURA No 1

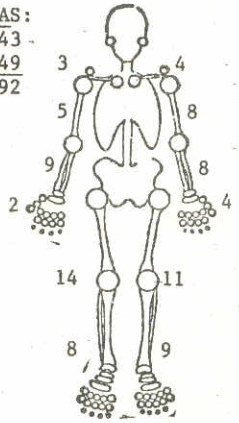
ARTRITIS GONOCOCCICA.

DISTRIBUCION DE ARTICULACIONES AFECTADAS.

POR HISTORIA

ARTICULACIONES AFECTADAS:

Miembro Superior	43
Miembro Inferior	49
Total Articulaciones	92



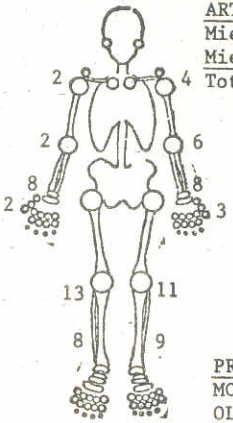
PRESENTACION CLINICA:

MONO	3(13.01%)
OLIGO	14(60.89%)
POLI	6(26.1 %)
Total Pacientes	23(100%)

POR EXAMEN FISICO

ARTICULACIONES AFECTADAS:

Miembro Superior	35
Miembro Inferior	47
Total Articulaciones	82



PRESENTACIÓN CLINICA:

MONO	4 (17.38%)
OLIGO	14 (60.89%)
POLI	5 (21.75 %)
Total Pacientes	23(100%)

TABLA 2

CUADRO CLINICO DE LA ARTRITIS GONOCOCCICA

Total No. Ptes. 23	Rango	Promedio	No. Ptes	%
Edad				
Edad 35 años	12-58	28	(18)	78.2
Sexo Femenino			(22)	95.8
Principio Artritis a la admisión (días)	1-18	4.5		
Principio Artrítis a punción articular - (días)	1-16	5.5		
Admisión 1 semana del principio artrítis			(20)	87.2
Síntomas GU previas a la Artritis.			(18)	78.2
Escalofríos			(11)	47.8
Erupción cutánea			(13)	56.5
Pico febril a la admisión °C	37-39.4	38		
Pulso a la Admisión	84-130	96		

TABLA 3

DATOS DE LABORATORIO DE LA ARTRITIS GONOCOCCICA

HEMATOLOGIA	RANGO	PROMEDIO	No. de Ptes.	%
HCT	10-44	33	20	87
HCT <35			(9) 20*	45
RGB x 10^3	4.1-26.6	9.38		
PMN %	63-90	79		
PMN >80%			(10) 20*	50
Sedimentación	38-79	53.1		
Sedimentación 24mm/h			(17) 17*	
Prot. C. Reactiva 4(+)			(10) 10*	

*Número de pacientes en los que se efectuó el examen.

TABLA No.4

DATOS DE LABORATORIO DE LA ARTRITIS GONOCOCCICA

ANALISIS L. SINOVIAL	RANGO	PROMEDIO	No.Ptes.	%
Analisis efectuado			16	69
RGB x 10^3	6.0-68.5	29.8		
PMN %	95-100	98		
PMN >80%			(8) 16*	50
Frote de Gram efectuado			(16) 16*	100
Frote de Gram positivo			(4) 16*	25

*Número de pacientes en los que se efectuó el examen.

FIGURA No. 2.
Síndromes Clínicos de Infección GC

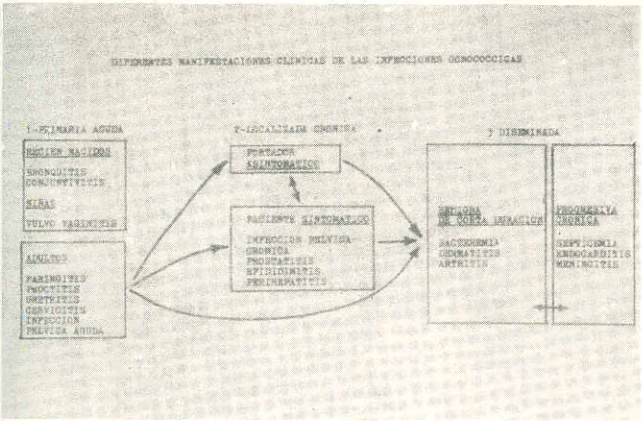


FIGURA No. 3.
Lesiones Cutáneas Artritis GC.

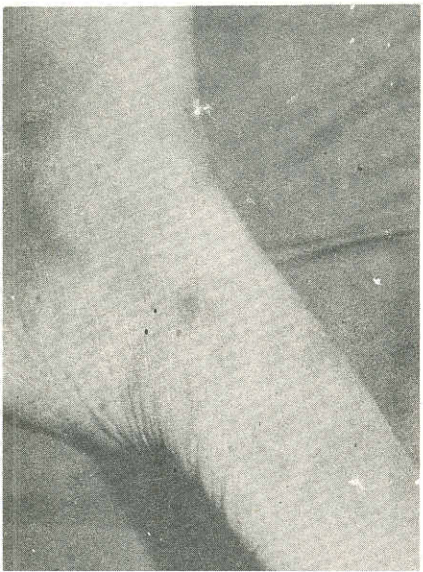
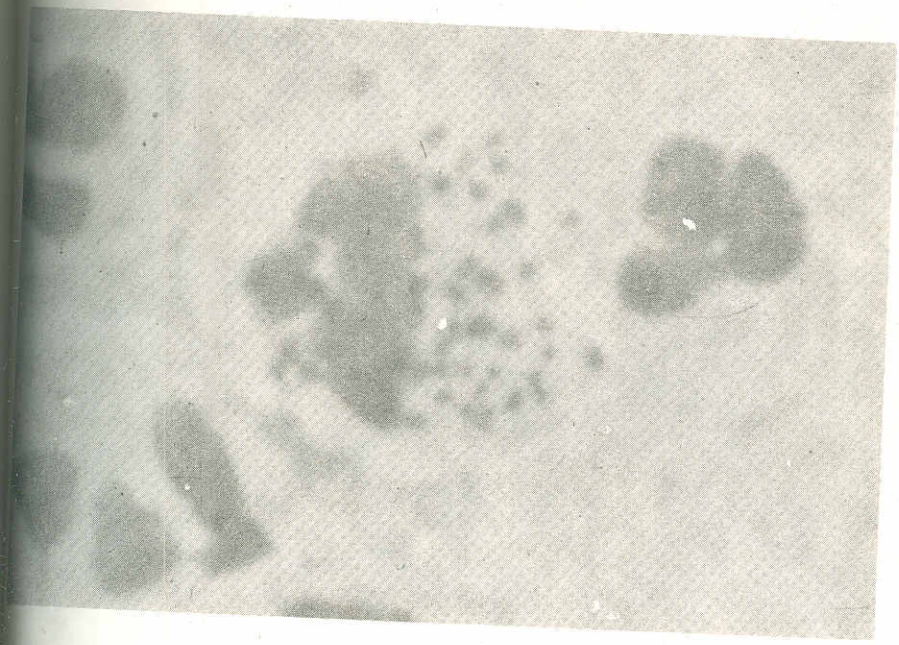


FIGURA No. 4.
Diplococos Gram Negativos Intracelulares
Vistos al Frote de Gram.



BIBLIOGRAFIA

1.- GARCIA KUTZBACH A, Dismuke S.E. Masi A.T: Gon coccal Arthritis:
Clínical Features and results of Penicillin therapy. J.Rheumatol. 1:210-221, 1974.

2.- Goobar JE, Clark GM: Rheumatological manifest tions of gonorrhea Arch Interamer Rheumatol 7 1-24, 1964.

3.- GARCIA KUTZBACH A, MASI A.T: Acute Infectious Agent Arthritis (IAA) A detailed comparison o proved Gonococcal and other blood-borne,bacte- rial Arthritis. J. Rheumatol. 1:93-101, 1974.

4.- Holmes K.K., Counts G.W, Beaty HN: Disseminat Gonococcal Infection. Ann Intern Med. 74:979- 993, 1971

5.- Huffman JW Gonorrhea: Unmasking Asymtomatic atypical infection Post Graduate Med. 63: 205- 207, 1978

6.- GARCIA KUTZBACH A. Arthritis Gonococcica Intr ducción a la Reumatologia Soc. Mexicana de Re matologia A.C. 1979 (En Prensa)

7.- Morbidity and mortality weekly report

8.- Gelfand S. G, MASI A.T, GARCIA KUTZBACH A.Spe trum of Gonococal Arthritis: Evidence for se- quential stages and clinical subgroups. J.Rhe matol 2:83- 90, 1975

9.- Wiesner P.J, Handsfield H.H, Holmes K.K.,

.- Holmes K.K., Wiesner PJ, Pedersen AHB: The Gonococcal Arthritis dermatitis syndrome. Ann Intern. Med. 75: 470-471, 1971.

.- Barr J. Danielsson D. Septic Gonococcal Dermatitis. Br. Med. J. 1:482-485, 1971.

.- Argen R.J. Wilson C.H, wood P. Suppurative Arthritis, Clinical features of 42 cases -- arch. Intern. Med 117: 661-666, 1966.

.- Borela L. Goobar J. E Summitt, R.L et Al, - Septic Arthritis in Childhood, J. of Ped.62: 742-747, 1963.

.- Kellogg D.S. Peacock W.L,Deacon W.e., et al: Virulence genetically linked to clonal variation J. Bacteril. 85: 1274-1279, 1963

.- Kellogg D.S. Cohen I.R., Norins L.C. et al - colonial variation and Pathogenecity during 35 months in vitro. J. Bacteriol. 96: 596-605, 1968.

.- Jephcott AE. Reyn A: Birch- Andersen A: N gonorrhoeae. Demostration of presumed appenges to cells fro differet Colony types. Acta. -- Pathol Microbial. Seand. Sect. B. Microbial - Immunol 79: 437, 1971.

7 Swanson J.S., Krasuss J., Gotshilich E.C., - Studies on Gonococcus infection I. Pilli and zones of adhesion their relation to gonococcal growth patterns. J. Exp.Med. 134:886,1971.

.- Garcia Kutzbach A. Beachey E.H.,Chandler R.W.,

19.- Holmes K.K., Gutman L.T.,Belding M.E.,et al Recovery of Neisseria gonorrhoeae from - "Sterile" Synovial fluid in gonococal arthritis N. Enef. J. Med 284:318-320, 1971

20.- Lee T.J. Utsinger P.D., Snyderman W.J. et - al familial deficiency of the 7th component of complement associated with recurrent bacteremic infection due to Neisseria. J. Infect. dis 138:359-368, 1978.

21.- Pettersen B.H., Leat. J.Snyderman W.J. et al Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrjoeae bacteremia Associated with C_6,=C_7,or - C_7, or C_8 Deficiency. Ann Intern. Med. 90: 917-920,1979.

22.- Roberts M., Elwell L, Falkow S. Introductión to the mechanisms of Genetic exchange in the Gonocococcus: Plasmids and conjugation in N - gonorrhoeae. Soc. Amer. Microbial 38-43,1977.

23.- Baron E.S., Saz A.K', Kopecko D.S. et al -- transfer of plasmid borne beta-lactamae in - Neisseria Gonorrhoeae Antimicrob. Agents Chemother. 12:270-280. 1977.

24.- Milks M.H, Plaut A.G. Ig A Protease Production as a characteristic distinguishing pathogenic from harmless Neisseriaceae N. Engl. J. Med - 299: 973-976, 1978.

25.- Schroeter A.L. Raynolds G.the Rectal Culture as a tos of cure of gonorrhea in the female. J. infect. Dis 125: 499-503, 1972.

dis 51:357, 1975

27.- Blankenship R.M., Holmes R.K., Sanford P.J. Treatment of disseminated gonococcal infección a prospective Evaluation of Shortterm antibiotic therapy. N. Engl. J. Med 290: -- 267-269. 1974.

28.- Trentham D.E., Mc. Cravey J.W., Masi A.T. Low dose Penicillin for Gonococcal Arthritis A comparative therapy trial JAMA 236:2410, - 2412, 1976.

29.- Gonorrhea Center for disease control Recommended treatment Schedules 1978. U.S. Department of Health. Education and welfare C.D.C.Atlanta Ga.

vecindad.

Br. _____

Dr. Ronald Gerardo Zaccaría Lind

_____ _____

Asesor.

Dr. Gerhard Pineda Katzlich Dr. Jacobo Sittaj K.

Dr. _____

Revisor.

Dr. Mario Moreno

_____

Director de Fase III

Mario Moreno Gambara

Dr. _____

Secretario

Dr. Paul A. Castillo

Dr. _____

Decano.