



Instituto de Medicina Tropical

Prevalencia de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en
migrantes a los Estados Unidos de América entre 18-24 años.
Cuba, 2023

Tesis para optar por el título de
Máster en Bacteriología-Micología

Autora: Lic. Yenislén Torres Machado

La Habana, 2024



Instituto de Medicina Tropical

Prevalencia de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en
migrantes a los Estados Unidos de América entre 18-24 años.
Cuba, 2023

Tesis para optar por el título de
Máster en Bacteriología-Micología

Autora: Lic. Yenislén Torres Machado

Tutor: Rafael Llanes Caballero, MSc.

La Habana, 2024

Agradecimientos

Esta sección me ha resultado muy difícil, no me alcanzarían las páginas para mencionar y agradecer a todas las personas que de alguna forma han influido en que concluya mis estudios de maestría. A todos les he dado gracias infinitamente en cada oportunidad que he tenido tanto de manera presencial, como a la distancia geográfica que la vida nos ha impuesto. En el intento de agruparlos a todos, quiero:

Dar gracias a mis padres, que me dieron la vida y desde mi primer aliento me han apoyado en cada uno de los planes que trazo para mi vida personal y profesional. A mi súper abuela Yolanda, que confía en mí más que yo misma, que siente por mí y me protege como nadie.

A mi familia toda, gracias.

Agradecer a mis amigos, Dayana, Lena, Gaby, Adrián, Ilianet, que comparten conmigo el amor por la Microbiología y sé que este logro los emociona tanto como a mí. Gracias a los que me alentaron a cumplir mis objetivos y los que me apoyaron con sus correcciones y revisiones al documento de la tesis. Por las terapias gratuitas cuando pensaba rendirme.

Agradecer a mi tutor, el Dr. Rafael por su infinita paciencia y dedicación. Por las madrugadas compartidas para que esta investigación viera la luz. Su guía constante y su confianza me hicieron creer que sí se podía y se pudo.

A mis asesoras, darles las gracias, a Ode por su amabilidad desde que nos presentaron y su disposición siempre desde el primer PCR. Al conocimiento, que no es poco, de la doctora Mislady que, gracias a ella esta microbióloga conoció más de epidemiología.

Muchas gracias al IPK y colectivo de trabajo, que desde mis estudios universitarios ha sido un espacio de superación y crecimiento personal y profesional.

Agradecerle a Amián, por el apoyo en cada idea loca, por los buenos consejos, por tus revisiones súper críticas de la tesis, por ayudarme a entender el análisis de cada resultado y siempre preguntar el porqué de cada cosa, por el “claro que puedes bb” que me impulsa siempre. A ti mi amor, gracias.

Resumen

La gonorrea constituye un problema de salud a nivel mundial debido al aumento del número de casos anuales y de la resistencia antimicrobiana. En Cuba no existen reportes de prevalencia de blenorragia en población asintomática. Como parte de un estudio de corte transversal, se estimó la prevalencia de la infección por *Neisseria gonorrhoeae* en población de migrantes cubanos a los Estados Unidos de América, entre 18 y 24 años, durante el periodo del 12 de enero al 27 de diciembre de 2023. La confirmación diagnóstica se realizó por la PCR en tiempo real comercial Sacace *N. gonorrhoeae* RT, previamente validada en el Laboratorio Nacional de Referencia de *Neisseria* y *Helicobacter* del IPK. Además, se caracterizó esta población según variables socio-demográficas y clínicas. Se procesaron 2630 muestras de orina de igual número de migrantes. La prevalencia de *N. gonorrhoeae* encontrada fue de 0,34 %. Las provincias más representadas fueron La Habana, Camagüey, Villa Clara y Matanzas. Predominaron las féminas (54%), con predominio de los migrantes con edades de 19, 20 y 21 años. La mayor cantidad de casos confirmados con gonorrea correspondieron al sexo femenino y los que no presentaron síntomas ni signos de gonorrea (siete de nueve) y todos recibieron tratamiento parenteral con ceftriaxona para la infección gonocócica y los medicamentos recomendados para el manejo sindrómico del flujo vaginal. La baja prevalencia de *N. gonorrhoeae* está en correspondencia con estudios internacionales desarrollados en población juvenil asintomática, a la vez que asegura que la infección gonocócica no constituya un problema para el país receptor de los migrantes

Palabras clave: Cuba, gonorrea, migrantes, prevalencia

Índice

1. Introducción	1
Objetivos	3
2. Marco teórico	4
2.1. Definición de gonorrea.....	4
2.2. Agente etiológico	4
2.3. Epidemiología	5
2.4. Formas clínicas.....	6
2.4.1. Infección del tracto urogenital femenino:	6
2.4.2. Infección del tracto urogenital masculino	8
2.4.3. Infecciones extragenitales en hombres y mujeres	8
2.5. Diagnóstico de laboratorio	10
2.5.1. Microscopía.....	10
2.5.2. Cultivo y pruebas de identificación de <i>N. gonorrhoeae</i>	11
2.5.3. Diagnóstico molecular.....	13
2.5.4. Pruebas rápidas de diagnóstico de <i>N. gonorrhoeae</i> y pruebas en el lugar de atención.....	14
2.6. Manejo de la infección por <i>N. gonorrhoeae</i>	15
2.7. Emigración a los EUA.....	16
2.8. Vacunas contra <i>N. gonorrhoeae</i>	17
3. Materiales y métodos	19
3.1. Diseño de estudio	19
3.2. Metodología	19
3.2.1. Recolección de la información de los migrantes.....	19
3.2.2. Toma, almacenamiento y envío de muestras de orina.....	20
3.2.3. Recepción de las muestras en el IPK.....	20
3.2.4. Extracción de ADN bacteriano de <i>N. gonorrhoeae</i>	20
3.2.5. PCR en tiempo real comercial Sacace <i>N. gonorrhoeae</i> RT (<i>16S ARNr</i> , Italia).	20
3.3. Análisis y procesamiento de datos	21
3.4. Consideraciones éticas	23
3.5. Limitaciones del estudio.....	23
4. Resultados y Discusión	24
4.1. Estimación de la prevalencia de infección por <i>N. gonorrhoeae</i> en migrantes cubanos de 18 a 24 años a los EUA, 2023	24
4.2. Caracterización de la población de estudio según provincia de procedencia, sexo y edad.....	31

4.3. Características sociodemográficas y clínicas de los individuos que resultaron infectados por <i>N. gonorrhoeae</i>	33
5. Conclusiones	36
6. Recomendaciones.....	37
7. Referencias bibliográficas	38

1. Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un grupo de infecciones producidas por bacterias, virus protozoarios y otros microorganismos, que se transmiten de una persona a otra, principalmente mediante las relaciones sexuales sin protección. En ocasiones las ITS se transmiten por compartir agujas, por el uso de transfusiones de sangre contaminadas, mediante la lactancia materna y en el curso del embarazo o el parto (1). Estas infecciones son altamente prevalentes, produciéndose más de un millón de casos cada día en el mundo. En el año 2020, la OMS notificó 374 millones de casos de ITS curables (clamidiasis, sífilis, tricomoniasis y gonorrea), a nivel mundial, en especial en países en vías de desarrollo (2).

Las ITS tienen un efecto negativo sobre la salud sexual y reproductiva de las personas, ya que pueden producir cáncer de cuello uterino, infertilidad, mayor vulnerabilidad al contagio con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), complicaciones del embarazo e infecciones congénitas. Además, ocasionan daño psicológico-social y consecuencias económicas en término de costos por servicios de diagnóstico de laboratorio, tratamiento y consejería de salud a los casos infectados y sus parejas (3).

La gonorrea es una ITS causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* y se ha convertido en un problema de salud pública debido al aumento de la resistencia antimicrobiana (RAM) en los últimos años. La OMS ha calculado que en el año 2020 se registraron 82,4 millones de nuevos casos de esta enfermedad en adolescentes y adultos de 15 a 49 años a nivel mundial, con una tasa global de 19 y 23 casos por cada 1000 mujeres y hombres, respectivamente. La mayoría de los casos ocurrieron en África (2).

Para realizar el diagnóstico de laboratorio de *N. gonorrhoeae* se utilizan varios métodos, como el examen directo mediante coloración de Gram con observación microscópica, el cultivo bacteriológico y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) o moleculares. Cada uno de estos métodos se emplea según las características clínicas de la infección, el tipo de muestra, el sexo de los individuos, el uso reciente de antimicrobianos, entre otros factores (4).

La aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* multirresistentes, extremodrogo-resistentes, y pandrogo-resistentes en el mundo, sugieren el uso de vacunas para el control de la gonorrea (2). Hasta el momento no existen vacunas anti-gonocócicas disponibles; sin embargo se ha demostrado que el uso de vacunas anti-meningocócicas constituidas por vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B, tienen una protección cruzada frente a cepas de *N. gonorrhoeae* (5).

En Cuba, la gonorrea es una enfermedad de declaración obligatoria, y los individuos que presentan síntomas y signos se manejan en la atención primaria de salud en base al enfoque sindrómico de las ITS, acompañado del examen directo con coloración de Gram. La confirmación diagnóstica de *N. gonorrhoeae* se realiza mediante el cultivo en algunos hospitales, los Centros Provinciales de Higiene, Epidemiología y Microbiología y en el Laboratorio Nacional de Referencia de *Neisseria* y *Helicobacter* (LNRNH) del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK); en esta última institución de salud también se realiza la confirmación molecular de *N. gonorrhoeae* (Llanes R, datos no publicados, 2024). Los datos recientes de la vigilancia semanal de gonorrea en Cuba, publicados en el Boletín Epidemiológico del IPK y el Anuario Estadístico de Salud (6), muestran que la incidencia de esta enfermedad disminuyó considerablemente desde el año 2020 (Llanes R, datos no publicados, 2024). Esto pudiera deberse al sub-registro de casos por la falta de reactivos para el diagnóstico (colorantes de Gram, láminas portaobjetos, suplementos enriquecedores e inhibidores del crecimiento), y que los métodos moleculares están solo disponibles en el laboratorio de referencia para diagnosticar casos de abuso sexual a menores, conjuntivitis hiperpurulenta de posible etiología gonocócica y otras emergencias (Llanes R, datos no publicados, 2023). La pandemia de Covid-19 con cierre de la mayoría de los servicios de salud contribuyó a la disminución de los casos notificados de gonorrea y sífilis en Cuba (7).

En los últimos tres años, la emigración en Cuba ha aumentado, principalmente hacia los Estados Unidos de América (EUA) (8). El Cirujano General de los EUA y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de ese país (CDC por sus siglas en inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*), recomiendan a los emigrantes que ingresan por vía legal a su territorio, la realización de un examen médico con estudios de laboratorio específicos, en el país de procedencia. Entre las pruebas de laboratorio indicadas para este

fin está la detección de *N. gonorrhoeae* mediante PAAN a aquellos migrantes entre 18 y 24 años, así como el tratamiento anti-gonocócico específico a los que resulten infectados (9), para evitar la introducción de cepas de gonococo altamente resistentes (9).

A partir de enero del año 2023, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de Cuba, incorporó el estudio de *N. gonorrhoeae* mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*) en tiempo real en orina al chequeo migratorio de los cubanos entre 18 y 24 años que viajarían a los EUA y encargó al LNRNH-IPK, la realización de esta prueba. Surge entonces la necesidad de realizar una investigación de la prevalencia de *N. gonorrhoeae* en población de migrantes cubanos, ya que no existe evidencia documentada de estudios anteriores en nuestro país.

Los resultados obtenidos permitirán profundizar en el conocimiento de la epidemiología de la gonorrea en la población juvenil de Cuba, así como fortalecerá las capacidades diagnósticas del IPK. Todo ello proporcionará un documento que servirá como material de consulta y apoyo práctico.

Objetivos

1. Estimar la prevalencia de la infección por *N. gonorrhoeae* en población cubana migrante a los EUA de 18 a 24 años, entre enero-diciembre de 2023.
2. Caracterizar a la población de estudio según variables socio-demográficas y clínicas en los infectados por *N. gonorrhoeae*.

2. Marco teórico

2.1. Definición de gonorrea

La gonorrea o blenorragia es una ITS de etiología bacteriana producida por *N. gonorrhoeae*, que afecta generalmente el tracto urogenital, la faringe, la región anorrectal y la conjuntiva ocular, aunque en raras ocasiones puede producir una enfermedad sistémica. Su principal vía de transmisión es la sexual y puede transmitirse también por el paso del recién nacido por el canal del parto de la madre infectada o enferma de gonorrea y raramente mediante el contacto con fómites infectados o por el uso de la orina para el tratamiento de las conjuntivitis virales (10).

2.2. Agente etiológico

Neisseria gonorrhoeae o gonococo es el agente causal de la blenorragia. Pertenece a la clase β -Proteobacterias, orden *Neisseriales*, familia *Neisseriaceae* y género *Neisseria* (4). Se reproduce asexualmente por división binaria, originándose dos células hijas aproximadamente del mismo tamaño a partir de una célula madre. Esta división no es completa ya que no se separan los tabiques o septos de cada una de las células que se originan, de allí que se dispongan en pares, visualizados como diplococos. Es una bacteria gramnegativa, arriñonada, no móvil, no esporulada con actividad de las enzimas catalasa y oxidasa. Es capaz de infectar el epitelio no cornificado del hospedero, que se localiza en las membranas mucosas del útero, uretra, recto, faringe y conjuntiva (11).

Al igual que el resto de las bacterias gramnegativas, *N. gonorrhoeae* posee una envoltura celular formada por tres capas: la membrana citoplasmática interna, la pared celular de peptidoglucano y la membrana externa que contiene lipoligosacárido, fosfolípidos y proteínas. Algunos de estos componentes de la envoltura celular son considerados factores de virulencia, ya que se les atribuye un papel patogénico debido a su relación con la adherencia, la invasión celular y la citotoxicidad o porque suponen una vía de evasión frente a los mecanismos de defensa del hospedero (12).

2.3. Epidemiología

La gonorrea representa un problema de salud pública mundial. La OMS reportó que en el año 2020 se registraron 82,4 millones de nuevos casos en adolescentes y adultos de 15 a 49 años en todo el mundo (2). En los países de América del Sur, la incidencia de esta ITS se encuentra en aumento, destacándose países como Colombia, Chile y Uruguay (13).

Entre las causas del incremento de la incidencia de gonorrea y otras ITS están el aumento del uso de medicamentos antiretrovirales para prevenir la transmisión sexual del VIH, en individuos con comportamientos sexuales de riesgo, lo que se conoce como profilaxis pre-exposición (14). La percepción de que la infección por VIH no supone un peligro a corto plazo para la salud humana ha aumentado, lo que provoca que las personas se relacionen sexualmente con más personas, en ocasiones sin protección. Otros factores implicados son el uso de aplicaciones de citas para encontrar parejas sexuales, que puede producir encuentros sexuales con personas desconocidas y la existencia de redes sexuales más grandes. El uso de drogas prohibidas y sustancias estimulantes durante las relaciones sexuales, fenómeno conocido como Chemsex (15), también pudiera estar aumentando la incidencia de ITS en el mundo (16).

La gonorrea afecta solo a los humanos y es frecuente en individuos sexualmente activos, personas con múltiples parejas sexuales y los que no usan preservativos como método de barrera. Las mujeres tienen un 50% de probabilidades de adquirir la infección gonocócica después de un único contacto con un hombre infectado, mientras que en los hombres ese riesgo se reduce alrededor del 20% tras un único contacto con una mujer infectada. Con frecuencia esta ITS se transmite por personas que cursan asintomáticas o que tienen síntomas leves, que no consideran de relevancia para acudir a la consulta médica, en especial las féminas, aunque también puede ocurrir en los varones. Estos individuos son importantes desde el punto de vista epidemiológico porque “escapan” a la atención médica y continúan transmitiendo la infección (17).

La variabilidad geográfica de los casos de gonorrea en el mundo y en determinadas poblaciones con riesgo diferente para adquirir las ITS determina la diversidad epidemiológica de la enfermedad. Las poblaciones con conductas sexuales de riesgo para las

ITS y el VIH son los que practican el sexo transaccional, los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), los transgéneros femeninas y los adolescentes (18). Las determinantes sociales de dicha variabilidad incluyen la sexualidad y la orientación sexual, las condiciones sociodemográficas, las ramificaciones geográficas y culturales y el acceso a la educación, la prevención y la realización de pruebas de laboratorio, así como la voluntad política en la prestación de los servicios de salud (10).

La sífilis y la gonorrea son ITS de declaración obligatoria en Cuba, que se manejan en centros de salud de la atención primaria y con menos frecuencia en hospitales e institutos de investigación médicos. El diagnóstico de sífilis es etiológico. Los datos de la vigilancia semanal nacional que compila el IPK y el Anuario Estadístico de Salud del MINSAP muestran que la incidencia de la sífilis en los últimos años ha aumentado, mientras que la gonorrea disminuye (6).

2.4. Formas clínicas

La infección por *N. gonorrhoeae* puede provocar un conjunto de manifestaciones clínicas en la región urogenital, la faringe y el recto, tanto en mujeres como en hombres, además de conjuntivitis en recién nacidos, otros pacientes pediátricos y adultos y rara vez se disemina a partir de la sangre (10). Si esta infección no se trata adecuadamente puede causar enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico, infertilidad, gonorrea diseminada, así como promover la aparición de cepas resistentes y multirresistentes (19).

2.4.1. Infección del tracto urogenital femenino:

- Cervicitis: el cuello uterino es el sitio más común de infección por gonococo en las mujeres. La mayoría de las féminas con esta infección son asintomáticas y por ese motivo, el período de incubación de la gonorrea está menos caracterizado en las mujeres que en los hombres. Cuando están presentes, los síntomas genitales se desarrollan dentro de los 10 días posteriores a la exposición y se manifiestan como prurito vaginal, secreción mucopurulenta o dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia). Algunas mujeres pueden quejarse de sangrado intermenstrual o menorragia. El dolor abdominal y la dispareunia ocurren cuando

se afecta el tracto genital superior. Estos síntomas y signos de cervicitis gonocócica son indistinguibles de los observados en otras causas de cervicitis aguda (20).

- Uretritis: *N. gonorrhoeae* se puede aislar de la uretra en hasta el 90 % de las mujeres con cervicitis gonocócica, aunque rara vez ocurre infección uretral sin afectación cervical concomitante. En las mujeres sometidas a histerectomía, la uretra es el sitio principal de infección gonocócica genital. La afectación uretral también suele ser asintomática y los síntomas principales son la disuria, y el incremento de la frecuencia urinaria (21).

- Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP): ocurre en un porcentaje bajo de las mujeres con gonorrea cervical, y se estima que *N. gonorrhoeae* es el organismo causante del 40% de los casos. Dada la alta incidencia de infección gonocócica asintomática, la EIP es uno de los principales motivos de consulta. Los síntomas incluyen dolor pélvico o abdominal, sangrado vaginal anormal y dispareunia que a menudo ocurren con el inicio de la menstruación. Las mujeres con EIP gonocócica pueden parecer más enfermas, presentan fiebre con mayor frecuencia que aquellas con salpingitis no gonocócica, pero el grado de inflamación tubárica y cicatrización parecen ser similares. Es posible que se presenten cicatrices e inflamación significativas en ausencia de síntomas graves (22).

- Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis): la perihepatitis es una inflamación de la cápsula de Glisson que rodea el hígado y puede asociarse con EIP. Su relación con la infección gonocócica se describió por primera vez en 1934, y ahora se sabe que se asocia más comúnmente con la infección por *Chlamydia trachomatis*. Los síntomas y signos incluyen dolor pleurítico agudo localizado en el cuadrante superior derecho, que puede ir acompañado de náuseas, vómitos y fiebre. Se puede escuchar un roce a lo largo del margen costal anterior derecho. Las pruebas de función hepática suelen ser normales o sólo ligeramente elevadas (23).

- Bartolinitis: la afectación sintomática de las glándulas de Bartolino, ubicadas a ambos lados de la abertura vaginal, puede ocurrir en hasta el 6% de las mujeres con infección gonocócica genital, mientras que la afectación asintomática de las glándulas puede ocurrir en hasta un tercio. Los síntomas y signos incluyen dolor y secreción perilabial, edema de los labios por el agrandamiento y sensibilidad de la glándula (24).

- Complicaciones del embarazo: las infecciones gonocócicas urogenitales se han asociado con corioamnionitis, rotura prematura de membranas, parto prematuro, bebés con

bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional y abortos espontáneos. También puede ocurrir la transmisión de la infección de la madre no tratada al recién nacido en un 30-50 % de los casos, los que pueden desarrollar conjuntivitis neonatal, faringitis, artritis y gonococemia (25).

2.4.2. Infección del tracto urogenital masculino

- Uretritis: *N. gonorrhoeae* es una causa común de uretritis. Los estudios clínicos de ITS sugieren que la mayoría de los hombres infectados son sintomáticos, en quienes el período de incubación se describe más comúnmente como de dos a cinco días, aunque pueden existir variaciones de hasta dos semanas. La sintomatología incluye secreción uretral y disuria. La secreción suele presentarse de forma espontánea, tiene un aspecto purulento o mucopurulento y generalmente es abundante, pero también pudiera ser indistinguible de las manifestaciones menos floridas de las uretritis no gonocócicas. Las complicaciones pueden incluir linfangitis o edema del pene, epididimitis, abscesos periuretrales y estenosis uretrales postinflamatorias, esta última especialmente rara en la era de los antibióticos (21).

- Epididimitis: la epididimitis unilateral aguda, aunque puede ser una complicación de la infección gonocócica, es más comúnmente producida por *C. trachomatis*, especialmente en pacientes menores de 35 años. El dolor testicular unilateral y la hinchazón pueden ser las únicas quejas que presentan los pacientes con epididimitis y uretritis concomitante (26).

2.4.3. Infecciones extragenitales en hombres y mujeres

- Proctitis: en los varones, las infecciones gonocócicas anorrectales suelen ocurrir en los individuos HSH y transgéneros femeninas que mantienen relaciones sexuales anales receptivas, al igual que en mujeres, siendo poco comunes en hombres que tienen relaciones sexuales sólo con mujeres. En las féminas, *N. gonorrhoeae* también puede transmitirse al canal anal a través de una infección genital debido a la proximidad de la vagina, incluso en ausencia de coito anal receptivo. La mayoría de los casos de proctitis gonocócica son asintomáticos. Los síntomas y signos incluyen tenesmo rectal, dolor y sangrado anorrectal, estreñimiento y secreción mucopurulenta. Esta forma clínica es indistinguible clínicamente de otras causas infecciosas de proctitis (27).

- Faringitis: la infección gonocócica de la faringe generalmente se adquiere por la práctica del sexo oral sin protección, siendo más eficiente la transmisión a través de la felación que mediante el cunnilingus. Como ocurre en otras formas clínicas, la mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque en algunos casos se presenta dolor de garganta, presencia de exudados en la faringe y/o linfadenitis cervical. Aunque las concentraciones bacterianas en la faringe son generalmente más bajas que en el recto y los genitales, se cree que la faringe es el sitio donde comúnmente ocurre la transferencia horizontal de genes de resistencia a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la gonorrea (28).

- Conjuntivitis: la conjuntivitis gonocócica afecta principalmente a los recién nacidos de madres con blenorragia genital no tratada, a quienes no se les realiza la profilaxis ocular con antibióticos en el momento del nacimiento (19). En adultos y adolescentes, pueden ocurrir casos esporádicos como resultado de la autoinoculación de una fuente anogenital. También se han descrito brotes de conjuntivitis gonocócica. En entornos de brotes, existe transmisión no sexual de persona a persona, facilitado por la acción de vectores mecánicos, como la mosca doméstica y también mediante vehículos como la orina, empleada en la medicina del folklore (13). La conjuntivitis gonocócica varía desde formas clínicas leves pauci-sintomáticas hasta infecciones graves caracterizadas por inyección conjuntival, secreción purulenta, edema periorbitario, quemosis y adenopatías cervicales que, de no tratarse de inmediato con antibioticoterapia sistémica, puede progresar a ulceración o perforación corneal, endoftalmitis y ceguera. La infectividad cesa a las pocas horas de iniciarse la terapia antibiótica adecuada (13).

- Infección diseminada

La enfermedad gonocócica diseminada se produce por la propagación de *N. gonorrhoeae* al torrente sanguíneo, en individuos sexualmente activos. Las principales manifestaciones clínicas son las articulares, pueden aparecer en forma de la tríada típica de poliartralgias, erupción cutánea y tenosinovitis o como una artritis purulenta sin otras manifestaciones. Ocurre aproximadamente en el 0,5 al 3% de las infecciones gonocócicas (29). En algunos pacientes aparece un eritema y edema articular en la muñeca o el tobillo. Las lesiones cutáneas características se identifican en los brazos o las piernas, tienen una base eritematosa y son pequeñas, dolorosas y a menudo pustulosas. La infección gonocócica diseminada puede confundirse con otros trastornos productores de fiebre, lesiones cutáneas

y poliartritis, como los pródromos de la infección por hepatitis B o la meningococemia; algunos de estos trastornos también provocan síntomas genitales (11).

La incidencia de infección gonocócica diseminada sería en realidad mayor, pero el subdiagnóstico se corresponde a la presentación clínica inespecífica o asintomática de la infección primaria y la baja sensibilidad de los métodos de laboratorio. En particular, la sensibilidad de los hemocultivos varía según el momento en que se realice el diagnóstico, siendo del 50% en los estadios tempranos de la enfermedad, pero disminuye a medida que transcurre el tiempo de evolución. Además, el anticoagulante (polianetol sulfonato de sodio), utilizado en la preparación de los frascos de hemocultivo comerciales, puede inhibir el crecimiento de *Neisseria* (30). La patogénesis de la gonorrea diseminada, depende tanto de factores propios del hospedero como de la bacteria. Entre los primeros está la infección asintomática, menstruación reciente, embarazo, múltiples parejas sexuales, bajo nivel socioeconómico, infección por VIH y déficit de complemento (30). Las cepas de gonococo del serotipo 1a y las que carecen de la proteína II, son las que se recuperan con mayor frecuencia de pacientes con esta forma clínica, ya que generan una menor respuesta inflamatoria en el hospedero y producen primoinfecciones oligosintomáticas (31).

2.5. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico confirmatorio de la gonorrea se realiza mediante el aislamiento e identificación del agente etiológico mediante cultivo o por PAAN. En algunos casos se puede realizar el diagnóstico presuntivo de la infección mediante el examen directo con coloración de Gram más observación microscópica, a partir de los fluidos corporales o tejidos. De manera general todas las muestras deberán obtenerse antes de iniciar el tratamiento con antimicrobianos y en el caso de las uretrales preferiblemente antes de la primera micción matinal (4).

2.5.1. Microscopía

Neisseria gonorrhoeae se puede visualizar microscópicamente mediante la coloración de Gram del frotis obtenido del tracto genital o la conjuntiva ocular de los pacientes sintomáticos. En varones con secreción uretral, se puede usar la microscopía ($\times 1.000$) para

identificar diplococos dentro de los leucocitos polimorfonucleares, que es una prueba rápida que exhibe una buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, en los varones asintomáticos esta técnica tiene poca sensibilidad, así como también en exudados endocervicales y en infecciones rectales (32), por lo que no se recomienda su uso como prueba diagnóstica de la gonorrea, en estos casos. Tampoco se sugiere su empleo en muestras vulvovaginales, uretra, recto ni faringe de pacientes pediátricos, por su carácter presuntivo y las implicaciones médico-legales del diagnóstico en estos pacientes (11, 33).

2.5.2. Cultivo y pruebas de identificación de *N. gonorrhoeae*

El cultivo está considerado como estándar de oro para el diagnóstico de la gonorrea y para estudiar la sensibilidad antimicrobiana de los aislados. Su sensibilidad es moderada en las muestras genitales y depende en gran medida de la forma de recolección de las muestras, su almacenamiento, transportación y los procedimientos para el aislamiento, así como el sexo del paciente, siendo la positividad mayor en los varones sintomáticos que en las mujeres (34).

Las muestras empleadas para el cultivo de *N. gonorrhoeae* son los exudados faríngeos, rectales, endocervicales, uretrales y de la conjuntiva. Se recomienda emplear una combinación de medios de cultivo no selectivos como el agar chocolate enriquecido con Isovitalex al 1% y de medios selectivos como agar Thayer-Martin modificado y Martin-Lewis, para inhibir el crecimiento de la microbiota acompañante. Estos medios se incuban de 35-37 °C en un ambiente suplementado con un 5% de CO₂ por un tiempo aproximado de 48-72 horas (35). Después se realiza la identificación de las colonias para comprobar su pertenencia al género *Neisseria*. Para ello se utiliza la coloración de Gram y las pruebas de catalasa y oxidasa. Si estas pruebas revelan diplococos gramnegativos, oxidasa y catalasa positivos se confirma la pertenencia al género *Neisseria* y se procede a las técnicas de identificación de especie, mediante pruebas bioquímicas, enzimáticas, antigénicas y moleculares (34).

- Pruebas bioquímicas

Se basan en la capacidad de *N. gonorrhoeae* para producir ácido a partir de la utilización de glucosa, pero no de otros azúcares. Se utiliza con más frecuencia el medio semisólido de agar

cistina tripticasa, más glucosa, maltosa, lactosa y sacarosa, al 1% y rojo fenol como indicador de pH. A las 24 horas de inoculado el cultivo se produce un cambio de coloración (de rojo a amarillo tenue), en la superficie del medio de cultivo como indicador de una reacción positiva, pero se deben incubar los tubos hasta cinco días (36).

- Pruebas enzimáticas

Estas pruebas, se fundamentan en la detección de determinadas enzimas producidas por *N. gonorrhoeae* y se visualizan mediante cambios colorimétricos al ser enfrentadas a sus sustratos. Comercialmente está disponible la prueba BactiCard™ *Neisseria*, que es una prueba rápida, cualitativa para la identificación de especies de *Neisseria* cultivadas en placa mediante la detección de β -galactosidasa, indoxil butirato esterasa, γ -glutamil aminopeptidasa y prolil aminopeptidasa (37). Otra de las pruebas enzimáticas es la Genocheck II, que solo permite la identificación a partir de cepas aisladas de medios selectivos (36). En la actualidad, la combinación de métodos enzimáticos y bioquímicos ha demostrado ser una estrategia efectiva para lograr pruebas más confiables y con mayor capacidad diagnóstica de *N. gonorrhoeae*. Entre las pruebas utilizadas se destacan el *Analytical Profile Index* (API) NH, el RapID NH System, el Vitek *Neisseria-Haemophilus* ID Kit, el Microscan HNID Panel (36).

- Pruebas inmunológicas

Incluyen la inmunofluorescencia directa y la coaglutinación. Los principales ensayos de coaglutinación son el GonoGen II (BioConnections) y el Phadebact Monoclonal GC (MKL Diagnostics); esta última es la técnica inmunológica más usada, ya que además de diagnosticar, permite realizar la serotipificación de *N. gonorrhoeae* (38). Estas pruebas no requieren que el microorganismo se encuentre viable y tienen una sensibilidad generalmente alta, aunque se pueden presentar resultados falsos positivos, debido a la reacción cruzada con otras especies de *Neisseria* (39).

- Pruebas automatizadas

MALDI-TOF (del inglés, *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight*), es una tecnología de avanzada que tiene su basamento en la espectrometría de masas. Permite en un tiempo muy reducido identificar los microorganismos basándose en el perfil proteico de la bacteria. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la técnica están por encima del 99%, por lo que se emplean en la actualidad en los laboratorios de referencia y en hospitales en la confirmación rápida y certera de *N. gonorrhoeae* (40).

2.5.3. Diagnóstico molecular

Las PAAN se recomiendan para el diagnóstico de las infecciones del tacto genital, en individuos sintomáticos y asintomáticos (32). Estas pruebas tienen una sensibilidad similar en las muestras de orina y uretra realizadas a varones y en los exudados endocervicales y vaginales tomados a las mujeres por el personal de salud o por las propias féminas (41). Sin embargo, en estas últimas la sensibilidad diagnóstica (de la prueba) en orina resulta más baja que en las muestras genitales obtenidas mediante hisopados (42). Además, se sugiere el empleo de las PAAN en muestras extragenitales tomadas mediante hisopados faríngeos y anorectales realizado a mujeres, HSH y transgéneros femeninas y en muestras de la conjuntiva (43).

Las PAAN actualmente disponibles se fundamentan en la PCR o en la amplificación mediada por transcripción isotérmica. Varios estudios han demostrado la superioridad de estas pruebas sobre el cultivo. La mayor sensibilidad de las PAAN se atribuye, en parte, a que la viabilidad de la bacteria no influye en los resultados. Además, son más rápidas de realizar que el cultivo, sus resultados no están influenciadas por el uso previo de antimicrobianos, y ofrecen la posibilidad de automatización para pruebas de alto rendimiento. Asimismo, muchas de las PAAN comerciales han sido diseñadas para detectar simultáneamente *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en una sola reacción (44). Aunque la sensibilidad de las PAAN es superior a otros métodos de detección, se debe considerar que la precisión del diagnóstico puede verse afectada por las variaciones genéticas y la plasticidad genómica del género *Neisseria*. Se demostró que la pérdida o modificación de regiones diana reduce la

sensibilidad, mientras que la especificidad puede verse disminuida por especies de *Neisseria* no patógenas con reacción cruzada (33).

La PCR es una herramienta rápida, específica y sensible para el diagnóstico confirmatorio de gonorrea y otras ITS (19). Dentro de los tipos de PCR más empleados en el diagnóstico de *N. gonorrhoeae* se encuentra la PCR a punto final, la PCR en tiempo real y la PCR múltiple, capaz de detectar varios agentes de ITS a partir de una misma muestra clínica (45). Para realizar este diagnóstico se emplean diferentes cebadores: gen que codifica para la proteína de membrana externa III, universalmente conservada en todas las cepas de gonococo; gen *Orf1* (46) y el que amplifica la secuencia *16S ARNr* (47).

2.5.4. Pruebas rápidas de diagnóstico de *N. gonorrhoeae* y pruebas en el lugar de atención.

Aunque las PAAN son las pruebas más útiles para confirmar *N. gonorrhoeae*, su uso en países de ingresos bajos y medios es muy limitado debido a los costos relativamente altos (48). En estos países se utiliza el manejo de los pacientes guiado por la presencia de síntomas y signos (manejo sintromico), cuyo principal inconveniente es que produce un tratamiento excesivo o sobre-tratamiento de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de desarrollo y propagación de la RAM (33). Para estos países, se recomienda el uso de las pruebas de diagnóstico rápido en el lugar de atención (POC por sus siglas en inglés, *Point of Care*), como consultorios médicos, clínicas o centros de salud. Estas pruebas son simples, rápidas y fáciles de realizar, lo que permite obtener resultados en poco tiempo, a menudo en cuestión de minutos. Las POC para el diagnóstico de gonorrea incluye la detección de antígenos o de ácidos nucleicos específicos de *N. gonorrhoeae*, como el sistema GenXpert de la casa comercial Cepheid, EUA. Estas pruebas son útiles para el diagnóstico oportuno de la gonorrea y otras ITS, lo que garantiza el tratamiento inmediato y certero del paciente con antibióticos, realizar la consejería de salud y notificar a la (s) pareja (s) sexual (es) en la misma visita, lo que previene la propagación de la infección a otros individuos. También existe una demanda de POC en países desarrollados (33).

En principio, la microscopía es una POC, ya que puede realizarse en el lugar de atención de salud, siempre que se disponga de un microscopio óptico. Sin embargo, presenta una baja

sensibilidad en mujeres, hombres asintomáticos y en muestras extragenitales (49). Otras POC utilizadas en el diagnóstico rápido de *N. gonorrhoeae* se basan en la detección de antígenos mediante inmunocromatografía (ensayos de flujo lateral) o inmunoensayos ópticos. Estas pruebas tienen una sensibilidad y especificidad relativamente altas en muestras de exudado vaginal y la primera orina de hombres con secreciones genitales (49).

La Federación de Medicamentos y Alimentos de los EUA (FDA por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*), han aprobado varias POC basadas en PAAN, que combinan tecnología de microfluidos con técnicas de PCR en tiempo real para la detección de *N. gonorrhoeae* y su resistencia a ciprofloxacina, esta última mediante la detección del gen *gyrA* (50).

La integración del sistema CRISPR/Cas12a, constituido por una endonucleasa de la familia Cas y una guía de ARN, con la amplificación por recombinasa y polimerasa, también ha sido empleado en la confirmación rápida de *N. gonorrhoeae*. Los ensayos basados en esta combinación han demostrado ser específicos y sensibles sin utilizar equipamiento especializado para su implementación. Para facilitar su aplicación en las áreas de salud, se utilizan marcadores que en vez de fluorecer, son detectados en tiras reactivas de papel (51). Finalmente, existen otros ensayos moleculares que permiten la confirmación rápida de *N. gonorrhoeae* en muestras de orina e hisopados genitales en hombres y mujeres, como el sistema BD MAX y GeneXpert CT/NG, que incluso posibilitan la detección simultánea, en una misma muestra, de ADN de diferentes agentes etiológicos que causan ITS. Su sensibilidad y especificidad son elevadas (51, 52).

2.6. Manejo de la infección por *N. gonorrhoeae*

El tratamiento de los pacientes con gonorrea tiene como finalidad eliminar la infección, prevenir complicaciones y minimizar el riesgo de transmisión a las parejas sexuales y al recién nacido. Este enfoque no solo ofrece beneficios clínicos, sino que también contribuye al control de la enfermedad (19).

Se evalúan los contactos sexuales que ha tenido el paciente en los 2-3 meses previos al inicio de los síntomas, en el caso de los individuos asintomáticos, se debe tener en cuenta la fecha

de la toma de la muestra. El tratamiento para el contacto sexual debe ser el mismo del paciente y la terapia antimicrobiana debe ser eficaz y reducir el riesgo de resistencia. Adicionalmente se debe investigar en los pacientes con gonorrea otras ITS como la clamidiasis, la sífilis, el VIH y las hepatitis víricas, porque resultan frecuentes las co-infecciones (43).

Las actuales recomendaciones para el tratamiento de las infecciones gonocócicas en Cuba y el mundo aparecen en el recuadro siguiente.

Regímenes de tratamiento recomendados para el manejo de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, según guías clínicas (24, 43, 65)

Guía clínica	De elección	Alternativo
CDC 2020 (24)	Ceftriaxona 500 mg IM, dosis única.	Gentamicina 240 mg, IM, dosis única más azitromicina 2 g por vía oral, dosis única.
European Centre for Disease Control 2020 (43)	Ceftriaxona 1 g IM dosis única más azitromicina 2 g oral, dosis única.	Espectinomicina 2 g IM dosis única, más azitromicina 2 g oral dosis única.
Plan Estratégico Nacional ITS-VIH-sida, Cuba 2023 (65)	Ceftriaxona 500 mg IM, dosis única, más azitromicina 1 g oral, dosis única o doxiciclina 100 mg oral x 7 días.	Cefixima 400 mg oral, dosis única.

2.7. Emigración a los EUA

En el año 2020 un estimado de 281 millones de personas, que representan el 3,6 % de la población mundial, vivían en un país distinto al país de nacimiento. Este dato supera la cifra de migrantes reportada en la década de 1990. Durante la pandemia de la COVID 19, los números de migrantes internacionales disminuyeron a causa de las restricciones de viajes en los distintos países (53).

Europa, Asia y América del Norte son las regiones que más migrantes internacionales reciben cada año. En el año 2022, América del Norte, acogía casi 59 millones de migrantes internacionales, equivalentes al 21% de la población mundial de migrantes (53).

En Cuba, después de la eliminación de las restricciones de viajes por la pandemia de COVID 19, las tasas migratorias han ido en aumento. En el año fiscal 2022 (octubre 2021-julio de 2022), entraron 177,800 migrantes cubanos a los EUA; solo en julio de ese año, la cifra fue de 20, 000. Estos datos son discretamente superiores a lo reportado en 1990 cuando emigraron aproximadamente 125, 000 personas en poco más de 5 meses (54).

La actual administración norteamericana del Presidente Joseph Biden reanudó recientemente el programa de reunificación familiar para cubanos, que fuera suspendido por mandato del presidente Donald Trump. Este programa conlleva la realización de un chequeo médico a las personas que emigren legalmente a EUA, en el país de procedencia (55).

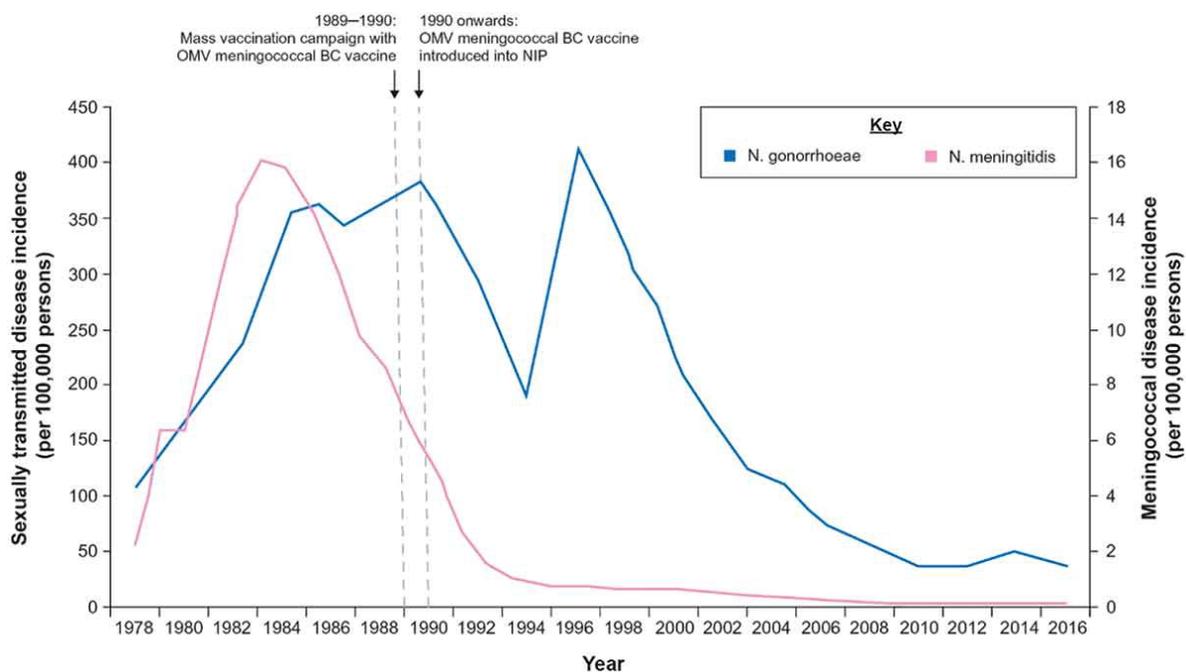
El aumento de la migración conlleva a un incremento de los casos importados de infecciones en los países receptores. El gobierno estadounidense exige a los emigrantes legales que ingresen a su territorio un conjunto de exámenes médicos, entre los que se encuentra la detección molecular de *N. gonorrhoeae* a aquellos con edades comprendidas entre 18 y 24 años. Este examen es un requerimiento imprescindible, de acuerdo a las regulaciones de los CDC y el Cirujano General de EUA, para garantizar que estos migrantes no representen una amenaza para la salud pública de ese país (9).

2.8. Vacunas contra *N. gonorrhoeae*

El fenómeno de la RAM de *N. gonorrhoeae* constituye un problema de salud pública a nivel mundial, lo que dificulta la aplicación de terapias efectivas para el tratamiento y el control de la enfermedad gonocócica. Es por ello que la OMS sugiere, entre las estrategias para disminuir los casos de gonorrea en el mundo, el uso de vacunas anti-gonocócicas eficaces (56). Hasta el momento no se cuenta con una vacuna contra *N. gonorrhoeae*, pero varios grupos de investigación trabajan en aras de encontrar un inmunógeno eficaz. Uno de los principales inconvenientes es la alta variabilidad de antígenos de la bacteria, lo que dificulta una adecuada respuesta inmune (57). Los caminos actuales apuntan a desarrollar vacunas que contengan componentes ampliamente antigénicos con adyuvantes inmunomoduladores que amplíen las respuestas de los anticuerpos para abarcar una mayor diversidad antigénica y al mismo tiempo mejoren la preparación inmunológica del individuo para la infección. Para lograr este objetivo, existen cuatro enfoques para el desarrollo de candidatos vacunales:

vacunas de PME meningocócicas y gonocócicas, vacunas de subunidades proteicas purificadas, vacunas mixtas de PME y de subunidades proteicas, y vacunas inmunoterapéuticas que utilizan adyuvantes para estimular la respuesta inmunitaria específicas de células Th1 (58).

En la búsqueda de una vacuna eficaz, se ha demostrado que las vacunas anti-meningocócicas constituidas por vesículas de PME de *N. meningitidis* serogrupo B ofrecen cierta protección contra cepas de *N. gonorrhoeae* (59). Esto se ha evidenciado con estudios sobre la disminución de los casos de gonorrea en países que han inmunizado a diferentes poblaciones con estas vacunas (5, 60). Cuba es uno de estos países que notifica una reducción de los casos de enfermedad meningocócica invasiva y también de blenorragia, con el uso de la vacuna VA-MENGO-BC, como lo muestra la siguiente gráfica (61). Esta vacuna se administra por primera vez en Cuba, en campaña en el año 1989 y desde 1991 se incluye dentro del programa nacional de inmunización, en un esquema de dos dosis, la primera a los 3 meses y medio y la segunda a los 5 meses de edad (61).



Incidencia de *N. gonorrhoeae* vs. *N. meningitidis* en Cuba (1978–2016). Tomado de Acevedo et al, 2019 (61).

3. Materiales y métodos

3.1. Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional ambispectivo, descriptivo, de corte transversal, con un componente analítico, en la población de migrantes cubanos de 18 a 24 años de edad, que procedían de todas las provincias del país y el municipio especial de Isla de la Juventud (MEIJ) y que participaron en el chequeo médico migratorio a los EUA, durante 2023. Como parte del mismo, se llevó a cabo una investigación en el período comprendido entre enero de 2023 y abril de 2024, en el LNRNH, del departamento de Bacteriología-Micología del IPK, con la contribución de los hospitales Comandante Manuel Fajardo, General Freyre de Andrade, Clínico-Quirúrgico 10 de octubre y Pediátrico Borrás-Marfán.

Los hospitales participantes están ubicados geográficamente en la provincia La Habana, sin embargo, atienden a la totalidad de la población de emigrantes cubanos a los EUA, como parte del chequeo médico realizado a esta población.

Universo de estudio

Constituido por el total de migrantes cubanos de 18 a 24 años como parte del chequeo médico migratorio a los EUA. A los migrantes se les solicitó una muestra de 20 mL de orina para la realización de la PAAN de *N. gonorrhoeae*. Las muestras fueron recibidas en el LNRNH del IPK, entre el 12 de enero y el 27 de diciembre de 2023.

3.2. Metodología

3.2.1. Recolección de la información de los migrantes

Los cuatro hospitales disponen de la consulta para la atención a migrantes cubanos. El médico de asistencia que realizó el chequeo migratorio recolectó la información sociodemográfica según edad, sexo y provincia de residencia en la actualidad. Toda la información fue recolectada mediante el sistema GALEN y enviada en un fichero Excel al LNRNH del IPK.

Aquellos migrantes que resultaron infectados por *N. gonorrhoeae* fueron citados por consulta médica para completar la información clínica-epidemiológica en la historia clínica,

relacionada con la presencia o ausencia de síntomas genitourinarios, resultados del examen físico genital y tratamiento antimicrobiano a utilizar.

3.2.2. Toma, almacenamiento y envío de muestras de orina

Las muestras de orina fueron tomadas por los migrantes a razón de 20 mL en frascos plásticos estériles y conservadas en los laboratorios de microbiología en condiciones de refrigeración (cuando el traslado al LNRNH-IPK se realizó en los primeros siete días) o en congelación a -20°C, si el traslado al IPK se hizo después de una semana.

3.2.3. Recepción de las muestras en el IPK

Las muestras de orina se recibieron en la sección de Recepción de muestras del Centro de Investigaciones, Diagnóstico y Referencia del IPK, donde se chequeó la cantidad y calidad. Fueron excluidas las muestras recibidas en condiciones inadecuadas: derramadas, volumen inferior a 15 mL, no refrigeradas. De inmediato se trasladaron las muestras al LNRNH-IPK en un contenedor apropiado para el transporte de material biológico.

3.2.4. Extracción de ADN bacteriano de *N. gonorrhoeae*

La extracción del ADN bacteriano a partir de la muestra de orina se realizó de forma automática con el uso del extractor automático QIAcube 12 (QIAGEN, Alemania) y el kit de extracción QIAmp DNA Blood Mini Kit, siguiendo las instrucciones del fabricante.

3.2.5. PCR en tiempo real comercial Sacace *N. gonorrhoeae* RT (*16S ARNr*, Italia).

Este PCR en tiempo real empleó dos cebadores que amplifican un fragmento del gen *16 S ARN* de *N. gonorrhoeae*, detectado a través de una sonda específica. Esta prueba de PCR fue previamente validada en el LNRNH del IPK (Llanes & Gutiérrez, datos no publicados, 2023). La amplificación/ detección se realizó con el equipo Rotor-Gene Q (Alemania). Los parámetros de la reacción de amplificación se explican en el siguiente recuadro.

Parámetros de la reacción de amplificación del PCR en tiempo real para diagnóstico de *N. gonorrhoeae* en instrumento Rotorgene™ 3000/6000/Q (Corbett Research, Qiagen)

Pasos	Temperatura °C	Tiempo	Ciclos
1	95	15 min	1
2	95	5 s	5
	60	20 s	
	72	15 s	
3	95	5 s	40
	60	20 s detección de la señal de fluorescencia	
	72	15 s	

La visualización de los resultados se realizó mediante el software RGQ versión 2.3.1.49. Para su interpretación se tuvo en cuenta los valores del ciclo umbral (Ct por sus siglas en inglés, *cycle threshold*). Se consideró la muestra positiva, cuando se observó una curva de amplificación sigmoideal que se elevó antes del ciclo 40, en el canal de fluorescencia, específico para la amplificación de NG, con valores de Ct menores de 30. La muestra se consideró negativa cuando apareció una curva de amplificación en el canal de lectura que corresponde al control interno, con una Ct menor de 30. La muestra se consideró inhibida, cuando no se detectó la amplificación en el control interno; en estos casos se repitió el procedimiento desde el inicio (62).

3.3. Análisis y procesamiento de datos

Para el presente estudio fue creada una base de datos en Microsoft Excel que contenía la información sociodemográfica, clínica y de los resultados de la PAAN de *N. gonorrhoeae*. Se excluyó del análisis los migrantes con información incompleta (dirección particular, provincia de procedencia, número de carne de identidad, sexo). Las variables sociodemográficas y las variables clínico-epidemiológicas de aquellos migrantes que resultaron infectados por *N. gonorrhoeae* se correlacionaron con los resultados de laboratorio. Para el análisis de datos y para el cálculo de la prevalencia se usó el programa Microsoft Excel, y se empleó la fórmula siguiente:

$$Prevalencia = \frac{\text{Casos de gonorrea ene – dic 2023}}{\text{Total de la población de estudio 2023}} \times 100$$

Operacionalización de las variables

VARIABLES	Tipo	Descripción	Clasificación
Edad	Cuantitativa discreta	Edad simple del migrante al inicio del chequeo migratorio	Años cumplidos según fecha de nacimiento
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Según sexo biológico	- Femenino - Masculino
Provincia de residencia	Cualitativa nominal politómica	Provincia donde residen permanentemente los pacientes.	La Habana Artemisa Mayabeque Matanzas Cienfuegos Villa Clara Sancti Spíritus Camagüey Las Tunas Holguín Santiago de Cuba Guantánamo Pinar del Río Ciego de Ávila Granma Isla de la Juventud
Síntomas y signos asociados a la infección del tracto genitourinario*	Cualitativa nominal dicotómica	Síntomas y signos referidos por el paciente y al examen físico dentro de los que se describe al menos uno de los siguientes: secreción uretral, disuria, leucorrea, dolor abdominal bajo, dispareunia, sangramiento vaginal anormal.	-Presencia -Ausencia
Tratamiento indicado, dosis y vías de administración*	Cualitativa nominal dicotómica	Tratamiento indicado por el médico de asistencia con la supervisión del personal de enfermería	-Realizado -No realizado
Infectado por <i>N. gonorrhoeae</i> en la orina	Cualitativa nominal dicotómica	Según respuesta al PCR	- Si - No

*Solo a los migrantes cuyo resultado del PCR sea positivo a *N. gonorrhoeae*

3.4. Consideraciones éticas

La presente investigación se realizó de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki (63), las Guías Éticas Internacionales para estudios biomédicos en sujetos humanos (64), con el fin de preservar la confidencialidad, dignidad, los derechos, la seguridad y la salud de los migrantes. La participación no implicó riesgo alguno para el migrante y los resultados permitieron estimar la prevalencia de *N. gonorrhoeae* en este grupo poblacional. Todos los infectados con gonococo recibieron el tratamiento antimicrobiano específico.

Esta investigación está vinculada al proyecto de investigación sectorial “Caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de ITS en poblaciones clave en Cuba” de 2021. La propuesta de protocolo de la presente investigación fue aprobada por la Comisión Científica Especializada de Microbiología y por el Comité de Ética del IPK (CEI-IPK 25-24), con fecha 7 de mayo de 2024.

3.5. Limitaciones del estudio

- 1) No se realizaron visitas de control integral de manera sistemática a los servicios hospitalarios que realizan el chequeo migratorio, no pudiéndose supervisar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio para la toma y el traslado de las muestras dentro del propio hospital y hacia el IPK.
- 2) Incompleta información sociodemográfica.
- 3) No disponibilidad de datos sobre la conducta sexual de los migrantes, ni del uso del condón para determinar el grado de riesgo para las ITS.
- 4) El programa cubano de migrantes concibe el diagnóstico de *N. gonorrhoeae* en muestras de orina. Sin embargo, estudios internacionales evidencian el incremento de la positividad diagnóstica al utilizar muestras extragenitales (10,16).

4. Resultados y Discusión

4.1. Estimación de la prevalencia de infección por *N. gonorrhoeae* en migrantes cubanos de 18 a 24 años a los EUA, 2023

Del total de muestras de orina (2640), recibidas en el LNRNH del IPK durante el año 2023, fueron analizadas 2630 (99,6%), correspondientes a igual número de migrantes cubanos entre 18 y 24 años, que viajaron a los EUA, procedentes de todas las provincias del país y el MEIJ. Diez muestras fueron excluidas del estudio, de acuerdo a los criterios establecidos en la investigación.

En la presente investigación, los participantes no se seleccionaron por acudir a un centro de salud por presentar síntomas o signos genitourinarios, compatibles con las ITS, o por tener conductas sexuales de riesgo para las ITS, como los individuos HSH, transgéneros femeninas o personas que practican el sexo transaccional, en quienes se recomienda investigar la etiología de estas infecciones y la RAM en aislados o muestras clínicas (65). Por el contrario, los individuos investigados representan la totalidad de la población de migrantes de 18 a 24 años que viajaron a los EUA durante 2023, por el programa de reunificación familiar, como lo establece el acuerdo migratorio entre los gobiernos de EUA y Cuba (54). Esto sugiere que en su mayoría podría tratarse de individuos asintomáticos en el momento de la realización del estudio molecular de *N. gonorrhoeae*.

Solo nueve (0,34%) de las 2630 muestras de orina analizadas por PCR resultaron positivas a *N. gonorrhoeae*. Es decir, que la prevalencia global de esta ITS en la población estudiada durante un año fue de 0,34%, lo que representa tres casos por cada 1000 individuos entre 18 y 24 años. Este constituye el primer reporte en Cuba de la prevalencia de gonococo en población migrante, con el empleo de técnicas moleculares que confirma casos positivos. La revisión de la literatura internacional no revela la existencia de estudios de prevalencia de gonorrea en población migrante con chequeo médico en sus países de procedencia. Sin embargo, dos investigaciones realizadas en China en población migrante interna de ese país, en donde este fenómeno alcanza 247 millones de habitantes anuales y se asocia a un aumento

de las infecciones del tracto reproductivo (66), notifican cifras de prevalencia de gonorrea entre 0 y 0,4% (66) y 0,20 % (67), a predominio de las mujeres, con el empleo de PAAN.

En 2015, se realiza el primer estudio de prevalencia de *N. gonorrhoeae* en población migrante cubana a los EUA con idénticas edades, pero se emplea el cultivo del exudado uretral en varones y del exudado endocervical en féminas, sin detectarse casos positivos (Llanes R, datos no publicados, 2015). El cultivo, además de la demora en brindar un resultado definitivo, de la influencia negativa del uso previo de antimicrobianos sobre su resultado final y el carácter invasivo de la toma de algunas muestras, invalidan su uso, al igual que el examen directo, en la confirmación diagnóstica de *N. gonorrhoeae* en poblaciones asintomáticas, como los migrantes (11).

En una investigación desarrollada por el IPK en estudiantes de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana, en 2018, en que se investiga la presencia de *C. trachomatis*, *M. genitalium* y *N. gonorrhoeae*, en muestras genitales, mediante una PCR múltiple, no se detectan muestras positivas a *N. gonorrhoeae* (Kouri V et al, datos no publicados, 2018).

En el presente trabajo, la sensibilidad de la técnica empleada en el diagnóstico de *N. gonorrhoeae* no se afecta por el uso anterior de antibióticos, como ocurre con el cultivo y el examen directo (19). Las PAAN, por su elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica, por usar muestras clínicas no invasivas como la orina y el exudado vaginal y ofrecer un resultado rápido y confiable al médico de asistencia o prestador de salud (33), son las recomendadas por el CDC y el Cirujano General de los EUA para la confirmación diagnóstica de este microorganismo a jóvenes que emigren a los EUA desde otros países, como parte del chequeo médico migratorio de rutina (9).

Skaletz-Rorowski y colaboradores realizan en el año 2020 una investigación de la prevalencia puntual de *N. gonorrhoeae* en población asintomática entre 14 y 30 años en Alemania, siendo analizadas 272 muestras clínicas genitales y extragenitales por técnicas moleculares. La prevalencia de gonococo encontrada en muestras genitales, anales y faríngeas fue 0,4%, 2,9% y 4,4% respectivamente (68). Los resultados de la prevalencia de

esta ITS en muestras genitales del actual estudio son similares a la detectada por estos autores.

En América Latina, la prevalencia de la infección por *N. gonorrhoeae* varía entre 0 y 2,9 % en la población menor de 20 años (69). Un estudio del año 2023 en varios países de Sudamérica notifica cifras de prevalencia de esta ITS de hasta un 50% en individuos con edades entre 15 y 49 años (13). Si se comparan los datos de la actual investigación con el de algunos países de América del Sur representados en ese estudio (13), se puede considerar que Cuba exhibe menores cifras de prevalencia de *N. gonorrhoeae*, como se muestra en el recuadro siguiente:

Prevalencia de la infección por *N. gonorrhoeae* en población de 15 a 49 años de América del Sur (2018-2022) (13)

País	Edad (años)	Tasa de Prevalencia	# de casos estudiados
Colombia	20-25	4,1 %	500
Paraguay	18-40	33,77 %	648
Chile	15-24	1,8 %	2039
Brasil	15-49	5 %	33
Ecuador	15-49	50 %	92

Dos estudios recientes sobre la prevalencia de *N. gonorrhoeae* realizados en Brasil, que emplean la PCR como técnica diagnóstica, revelan bajos porcentajes de esta infección. En el primero, desarrollado en mujeres de hasta 25 años de edad en la ciudad de Sao Paulo, se detecta una prevalencia de 0,4% (70). La otra investigación realizada en la localidad de Pelotas, también en el sur de Brasil y que analiza diferentes agentes de ITS como *C. trachomatis*, *M. genitalium* y *N. gonorrhoeae*, notifica prevalencia de 1% (71). Sin embargo, en ese mismo país, de Souza y colaboradores, en varones con uretritis de la localidad de Manaus, detectan una elevada prevalencia de gonorrea (70%), con predominio significativo en los menores de 30 años (72).

El estudio nacional de EUA sobre prevalencia de *N. gonorrhoeae* mediante PAAN a la población de 16 a 24 años que ingresa al Programa Nacional de Entrenamiento Laboral, entre

los años 2000 y 2017, muestra cifras de 2,9 al 1,6% en mujeres estudiadas entre los años 2000-2011, con incremento del 2,7% en 2017. Entre los varones, la prevalencia de esta infección declina del 1,4% al 0,8% durante periodo 2003-2017 (73).

En Cuba, con la excepción del estudio que emplea el cultivo genital en migrantes, en el año 2015 y el que se efectúa en el 2018 en estudiantes de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana, el diagnóstico etiológico de gonorrea se realiza solo a pacientes con síntomas de ITS o a poblaciones clave, como parte de la vigilancia epidemiológica nacional, detectándose una frecuencia de infección gonocócica superior a la obtenida en la presente investigación. Por ejemplo, Llanes en 16 transgéneros femeninas de La Habana, identifica una prevalencia de *N. gonorrhoeae* del 12,5% (Llanes R, datos no publicados, 2018), mientras que Barrio reporta un 35,4% de prevalencia de gonorrea en pacientes infectados con VIH internados en el Sanatorio de Santiago de las Vegas, con predominio de aquellos con conductas homo-bisexuales (74). En otros países, también se observa mayor prevalencia gonocócica en poblaciones clave y en pacientes con síntomas de ITS (75, 76).

Durante 2022, se notifica al MINSAP una incidencia global de enfermedad gonocócica de 16,5 por 100,000 habitantes en pacientes cubanos de diferentes grupos de edades y los que pertenecían a poblaciones clave o con conductas sexuales de riesgo (6).

Es necesario señalar que la prevalencia agrupa los casos existentes en un período de tiempo determinado, sin diferenciar los casos nuevos de los anteriores (77). Las estimaciones de prevalencia de *N. gonorrhoeae* en el presente reporte se basa en los resultados obtenidos en muestras de orina. Las infecciones gonocócicas también afectan las mucosas extragenitales de la orofaringe y la región anorectal (78), por lo que la estimación de prevalencia en la actual investigación probablemente subestime la verdadera carga de la infección. Esto puede ser particularmente relevante en diferentes grupos poblacionales, como los HSH y transgéneros femeninas (79, 80), los niños y adolescentes (81) y las mujeres (71). En el futuro cercano y como parte de investigaciones que respondan al programa de control de las ITS en Cuba, sería útil estudiar muestras de exudado faríngeo, anorectal, vaginal en el diagnóstico de *N. gonorrhoeae* y otros agentes de ITS, que incluya otros patógenos como *C. trachomatis* y

M. genitalium, a una muestra de jóvenes migrantes cubanos, para estimar la verdadera prevalencia de las ITS en esta población.

La baja prevalencia de *N. gonorrhoeae* en el actual estudio, no se atribuye a problemas técnicos en el LNR-NH, ya que los controles positivo, negativo e internos de la prueba de PCR funcionaron correctamente (62). El laboratorio decidió investigar si existían problemas en la toma y/o transportación de las muestras de orina desde los hospitales que realizan el chequeo migratorio hacia al IPK. Entre noviembre y diciembre de 2023 se visitaron los cuatro hospitales, en la tabla 1 se detallan las dificultades identificadas.

Tabla 1. Principales dificultades identificadas en las visitas a los hospitales involucrados en el presente estudio

Descripción	Sitio 1	Sitio 2	Sitio 3	Sitio 4
No cumplen la indicación de añadir solución colorante (ej. verde malaquita), a la taza de baño	x	x	x	x
No cumplen la indicación de clausurar la pila del lavamanos en el local de toma de muestras	-	x	x	-
Las muestras recién tomadas no se conservan refrigeradas antes del traslado in situ al laboratorio de microbiología del hospital	x	x	x	-
Demora de más de una semana en el traslado de las muestras de orina al IPK	x	x	x	-
No hay termómetros para el control de temperatura en los refrigeradores de los hospitales	x	x	x	x

Se puede apreciar que los cuatro hospitales incumplen la indicación de añadir algún colorante a la taza sanitaria y el 50% incumple lo relacionado con el cierre de las pilas de agua del local donde se colecta la orina. Esto puede favorecer la comisión de fraude, por adición de agua al

frasco de colecta de orina (habiendo constatado el LNR-NH la presencia de muestras incoloras, similares al agua, a lo largo del estudio).

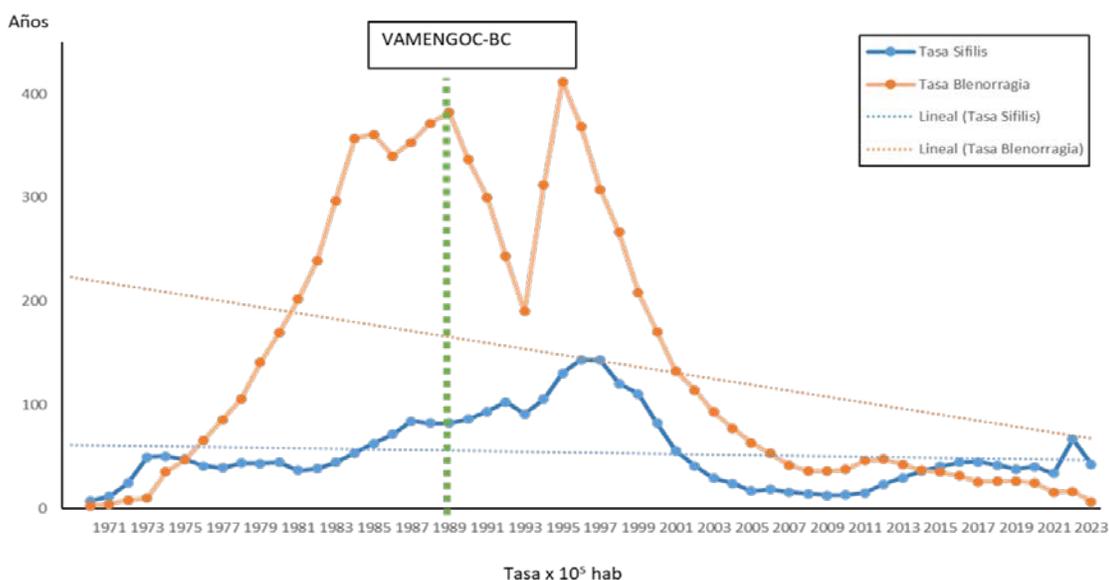
Tres de los cuatro hospitales no refrigeran las muestras de orina inmediatamente después de colectadas, antes de su traslado interno al laboratorio de Microbiología. Esto trae consigo la inhibición de la prueba de PCR y la ocurrencia de resultados falsos (79). También se constatan demoras en el traslado de muestras al IPK, en tres de los cuatro hospitales (incluso más de dos semanas), por problemas con el suministro de combustible, aunque se recibieron congeladas. La falta de termometría en los cuatro hospitales dificulta controlar la calidad a las muestras de orina almacenadas, requisito fundamental de las Buenas Prácticas de Laboratorio (82). Estas dificultades detectadas pudieran explicar la baja positividad del diagnóstico molecular de *N. gonorrhoeae* en esta población (83).

Por otra parte, investigaciones realizadas internacionalmente revelan que las vacunas anti-meningocócicas constituidas por vesículas de PME de *N. meningitidis* del serogrupo B, tienen una protección cruzada frente a cepas de *N. gonorrhoeae* (5, 84). La administración de este tipo de vacunas en adolescentes, en HSH y transgéneros femeninas ha disminuido la incidencia de *N. gonorrhoeae* en estas poblaciones (60, 85).

La inmunización con la vacuna anti-meningocócica 4CMenB brinda protección contra cepas de *N. gonorrhoeae*, ya que el antígeno recombinante *Neisserial Heparin Binding Antigen* (NHBA), induce la protección anti-gonocócica. El alto nivel de homología entre las secuencias aminoacídicas de las principales PME presentes en la vacuna 4CMenB y sus homólogos en *N. gonorrhoeae* demostraron que los anticuerpos producidos por dichas proteínas reconocen proteínas gonocócicas (86). MeNZB es otra de las vacunas antimeningocócicas de vesículas de PME que ha demostrado ofrecer una protección contra cepas de gonococo en Nueva Zelanda (87).

Asimismo, un estudio realizado en Cuba evidencia la posible relación de la inmunización con la vacuna cubana VA-MENGOC-BC® en la disminución de casos de gonorrea (88). A nivel de laboratorio, se demuestran reacciones cruzadas entre anticuerpos séricos inducidos por la administración de esta vacuna en ratones Balb-C y también se identifican elementos de una respuesta de tipo celular inducida por esta vacuna frente a *N. gonorrhoeae* (89).

Para demostrar que la vacunación con VA-MENGOC-BC® conduce a la reducción de la incidencia de blenorragia en Cuba, fueron analizadas las tasas de incidencia por 10⁵ habitantes y la tendencia lineal de dos ITS con reportes nacionales al MINSAP, la blenorragia y sífilis, en los últimos 53 años (18 años antes de aplicar la vacuna y 35 años después de aplicada), como aparece en el gráfico. Se toma el dato de sífilis, como control, ya que es una ITS no relacionada con las vacunas antimeningocócicas y para evitar errores relacionados con diferencias en el comportamiento de las personas, pues los individuos con ambas ITS tienen conductas sexuales similares (71, 75). En el caso de la blenorragia, las tasas de incidencia en los años que precedieron la administración de VA-MENGOC-BC (1971 a 1989) eran francamente ascendentes. Luego de la inmunización se observa una drástica reducción de la incidencia esta ITS desde 1989 hasta 1993-4 y posteriormente el aumento de los casos hasta 1997. Luego de ese año, las tasas y la tendencia lineal de blenorragia se reducen hasta nuestros días. Debe destacarse que a partir del año 2001 se introduce el manejo sintomático de las ITS en Cuba, por lo que la notificación de muchos casos de blenorragia aparece como síndrome de secreción uretral, de flujo vaginal y de dolor abdominal bajo, en detrimento del reporte de casos de gonorrea. Por el contrario, en la sífilis, la tendencia lineal de la notificación de casos ha sido ascendente y el manejo de los casos siempre se realiza en base a pruebas de laboratorio (65).



Tasas y tendencia Lineal de la Blenorragia y la Sífilis en Cuba en los últimos 53 años

La prevalencia de gonorrea obtenida en este estudio, es consistente con los datos epidemiológicos de esta ITS en el país, que muestra una tendencia decreciente. La población de estudio está inmunizada con VA-MENGOC-BC®, que comenzó a aplicarse a la población cubana desde 1989, con una cobertura vacunal por encima del 90% (89).

4.2. Caracterización de la población de estudio según provincia de procedencia, sexo y edad

Del total de la población de 2630 jóvenes migrantes investigados, en 2615 (99.4%) hubo información disponible de la provincia de procedencia. Todas las provincias de Cuba estuvieron representadas, con un predominio los que vivían en La Habana (807), seguido de los que habitaban en Camagüey (215), Villa Clara (199 y Matanzas (168), los territorios con menor número de migrantes fueron el MEIJ (21), Guantánamo (50) y Santiago de Cuba (75) (Figura 1). Al comparar la distribución de migrantes estudiados con los datos poblacionales de Cuba, se puede observar correspondencia entre estos y la población existente en las provincias cubanas en el año previo al estudio, 2022 (90).

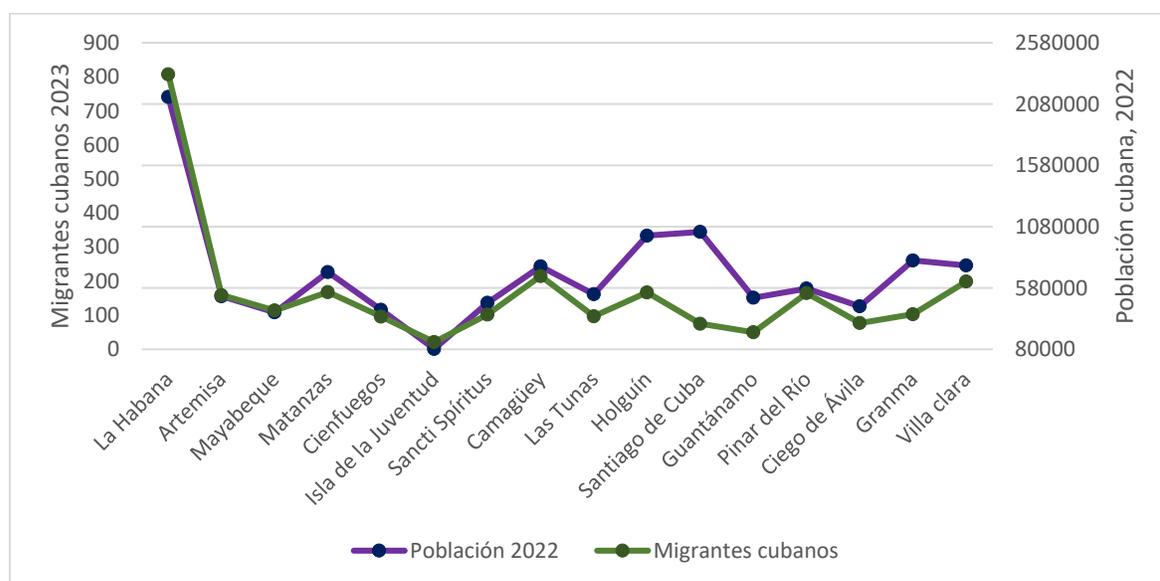


Figura 1. Distribución de la población de migrantes cubanos de 18 a 24 años a los EUA en 2023 y la población general en 2022, según provincia.

Del total de la población de migrantes de 18 a 24 años investigados en el año 2023, en 2629, que representa el 99,9% del total de esta población, existió información disponible sobre el sexo, 1422 correspondieron a mujeres (54%) y 1207 a hombres (46%) (Figura 2). Este resultado está en correspondencia con el comportamiento demográfico de la población cubana, con un porcentaje más elevado de féminas en relación a los varones (90).

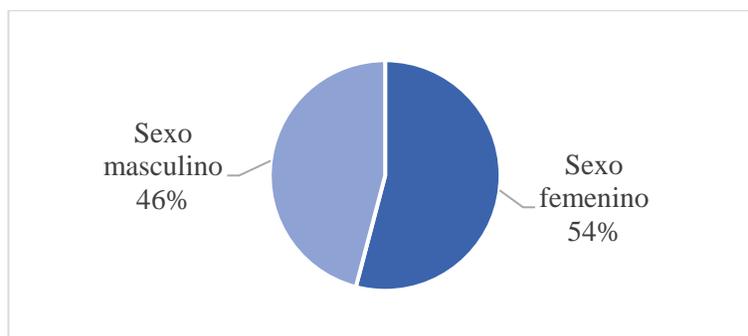


Figura 2. Distribución porcentual de la población de migrantes cubanos de 18 a 24 años a los EUA, según sexo durante el año 2023.

La edad de los participantes del estudio estuvo comprendida entre 18 y 24 años. La importancia de este grupo etario está dada por la tendencia mundial a la disminución de la edad de comienzo de las relaciones sexuales. Se trata de un grupo particularmente susceptible debido a factores de riesgo como la actividad sexual, la falta de educación sobre salud sexual y el uso inconsistente de métodos de protección (91). Del total de 2630 migrantes estudiados, en 2608 (99,1%) estuvo disponible la edad individual, siendo las más frecuentes 19, 20 y 21 años con 455, 463 y 468 casos, respectivamente, como lo muestra la Figura 3. Este resultado coincide con un estudio nacional realizado en la población de 16 a 24 años de los EUA para determinar la prevalencia de *N. gonorrhoeae*, en el que predominan las edades entre 16-19 años (66%) versus aquellos con edades entre 20-24 años (34%) (73). Sin embargo, difiere del trabajo publicado por Budkaew y colaboradores en Tailandia, en donde la población de HSH más joven (18-24 años) estuvo menos representada (34,7%) que los que tenían edades ≥ 25 años (65,3%) (76).

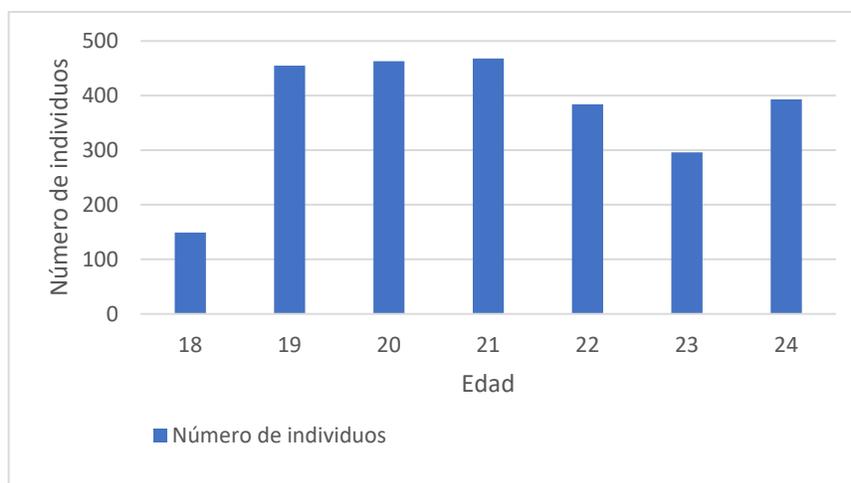


Figura 3. Distribución de la población de migrantes cubanos de 18 a 24 años a los EUA según edad, 2023.

4.3. Características sociodemográficas y clínicas de los individuos que resultaron infectados por *N. gonorrhoeae*.

De los nueve migrantes infectados por *N. gonorrhoeae*, siete correspondían al sexo femenino. Este dato es esperado, ya que las féminas tienen mayor probabilidad de contagio de blenorragia que los hombres y la infección se desarrolla generalmente sin síntomas, por lo que en muchos casos no acuden a los servicios de salud y pueden aparecer más tarde formas complicadas de la enfermedad, como inflamación pélvica, embarazos ectópicos o infertilidad (3, 17). La mayoría de los migrantes con infección gonocócica (siete de nueve), fueron asintomáticos al momento de la consulta, lo que coincide con otros estudios realizados en población femenina joven (4, 10) Sin embargo, en dos de las féminas se constata la presencia de secreción vaginal anormal mediante visualización con espéculo, lo que está en correspondencia con lo notificado en la literatura médica (92), por lo que recibieron el tratamiento sintomático recomendado por el programa de control de Cuba para el manejo del flujo vaginal (65). Resultó interesante que los varones infectados con *N. gonorrhoeae* no tenían síntomas ni signos propios de esta ITS, lo que contrasta con lo referido por la literatura médica, en donde entre el 80-90% presentan síntomas de uretritis y solo del 10-20% de los varones son asintomáticos (4, 10). Todos los migrantes con blenorragia recibieron el tratamiento anti-gonocócico específico con ceftriaxona, 1 gramo

intramuscular, dosis única (Tabla 2), como lo recomienda la literatura nacional e internacional (65, 93).

Tabla 2. Características sociodemográficas, clínicas y tratamiento recibido por los migrantes cubanos infectados por *Neisseria gonorrhoeae*, Cuba, 2023.

No	Sexo	Provincia	Edad (años)	Presencia de síntomas genitourinarios	Tratamiento impuesto
1	M	Mayabeque	22	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
2	F	La Habana	22	Si	Ceftriaxona 1 gramo IM DU, más metronidazol, clotrimazol en óvulos más azitromicina en tabletas
3	F	La Habana	24	Si	Ceftriaxona 1 gramo IM DU, más metronidazol, clotrimazol en óvulos más azitromicina en tabletas
4	F	Artemisa	23	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
5	M	Camagüey	20	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
6	F	La Habana	18	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
7	F	Matanzas	22	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
8	F	Matanzas	24	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU
9	F	Artemisa	20	No	Ceftriaxona 1 gramo IM, DU

Leyenda: DU: dosis única; IM: intramuscular; M: masculino; F: femenino

Ninguno de los migrantes infectados por *N. gonorrhoeae* disponía de entrevista epidemiológica, que tiene como propósito identificar comportamientos de riesgo para las ITS, brindar consejería en salud y realizar la búsqueda activa de contactos sexuales, por la enfermera encuestadora, como lo establece el Programa Nacional de Control de las ITS en Cuba (65). De ahí que no se disponga de información del uso del condón en la práctica de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales en los últimos meses, y la preferencia

sexual, lo cual es de vital importancia para establecer asociaciones con la etiología de las ITS e identificar comportamientos de riesgo (68, 70, 92).

La mayoría de las infecciones por clamidia y gonorrea son asintomáticas en los jóvenes y la pesquisa de laboratorio pudiera ser la única forma de detectarlas, de ahí que la Academia Americana de Pediatría recomiende realizar el diagnóstico anual de ambas ITS a la población femenina <25 años. La pesquisa debe incluir la investigación de la historia sexual para determinar el grado de riesgo, lo cual puede resultar difícil de obtener entre los jóvenes (94).

La estrategia de detección oportuna de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en jóvenes mediante PAAN, combinada con el tratamiento específico, reducen significativamente la transmisión de ITS en esta población de riesgo (95).

El presente trabajo tiene como fortalezas que investiga a la totalidad de la población de migrantes a los EUA entre 18 y 24 años, de todas las provincias de Cuba y el MEIJ, durante el año 2023. En esta pesquisa de *N. gonorrhoeae* se utiliza la PCR en tiempo real, técnica que está recomendada para este fin (13, 66, 67). El diagnóstico oportuno y el ulterior tratamiento específico e inmediato a los casos positivos de blenorragia con el empleo del antibiótico indicado en Cuba y en el mundo (65, 93), evitó la transmisión de esta infección a otros individuos cubanos. También se pudiera garantizar que la población juvenil de migrantes de Cuba que ingresa legalmente al territorio de los EUA por el programa de reunificación familiar, no constituya un problema para el país receptor de los migrantes. El actual estudio representa una contribución a las nuevas estrategias mundiales de la OMS trazadas en el otoño del 2024, que recomienda a los países miembros la realización de estudios para estimar la prevalencia e incidencia de gonorrea en diferentes grupos poblacionales y el uso de pruebas de diagnóstico costo-efectivas para la pesquisa de esta ITS (3).

5. Conclusiones

-La baja prevalencia de *N. gonorrhoeae* en migrantes cubanos de 18 a 24 años en 2023, garantiza que la infección gonocócica no constituya un problema para el país receptor de estos migrantes.

- La caracterización socio-demográfica de los migrantes cubanos no difiere del comportamiento de la dinámica poblacional del país y las variables clínicas de los infectados por *N. gonorrhoeae* coincide con lo reportado en la literatura

6. Recomendaciones

- El LNR-NH deberá realizar visitas de re-control a los hospitales que realizan el chequeo migratorio para supervisar el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio en la toma y traslado de orina para estudio molecular de gonorrea
- Las instituciones de salud involucradas en el estudio de gonococo a migrantes deben perfeccionar el envío de la información sociodemográfica acompañante y la realización de encuestas epidemiológicas y el control de foco a los casos positivos
- Investigar la presencia de *N. gonorrhoeae* en muestras extragenitales, así como la búsqueda de otros agentes de ITS en una subpoblación de jóvenes migrantes

7. Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. OMS. Infecciones de transmisión sexual [acceso: 05/03/2024] [Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/sexually-transmitted-infections#tab=tab_1].
2. Organización Mundial de la Salud. OMS. Gonorrea multirresistente [acceso: 05/03/2024] [Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/multi-drug-resistant-gonorrhoea>].
3. Gottlieb SL, Spielman E A-RL. WHO global research priorities for sexually transmitted infections. *Lancet Glob Health*. 2024;12:1544–51.
4. Ortiz Á M, Santander PE, Lugo PJ. *Neisseria gonorrhoeae*: a wayward pathogen. Microbiological concepts, antimicrobial resistance and its epidemiological surveillance in Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2021;38(4):512-22.
5. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FM, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P, et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(7):1021-9.
6. Anuario Estadístico de Salud. Biblioteca Virtual de Salud de Cuba: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2023. [Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2022.pdf>].
7. Rodríguez I, Hernández Y. Sexually transmitted diseases during the COVID-19 pandemic: A focus on syphilis and gonorrhoea in Cuba. *Public Health in Practice*. 2021;2:100072.
8. McAuliffe, M. and L.A. Ouchou (EDS.), 2024. World Migration Report 2024. International Organization For Migration (IOM), Geneva. [Disponible en: <https://publications.iom.int/books/world-migration-report-2024>].
9. Centers for Disease Control and Prevention. Immigration Requirements: Technical Instructions for Gonorrhoea for Civil Surgeons 2021 [Disponible en: <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/civil-surgeons/gonorrhoea.html>].
10. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, 3rd, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):79.
11. Nieto JMV, Dávila FLG, Intriago AJV, Campusano JIJ. Diagnóstico y tratamiento de la gonorrea. *Reciamuc*. 2021;5(1):78-89.
12. Yadav R, Noinaj N, Ostan N, Moraes T, Stoudenmire J, Maurakis S, et al. Structural basis for evasion of nutritional immunity by the pathogenic *Neisseriae*. *Frontiers in microbiology*. 2020;10:500557.
13. Castro CCC, Pincay MJM, Noralma LPE. Infección de transmisión sexual por *Neisseria gonorrhoeae*: epidemiología y mecanismos de resistencia antimicrobiana en América del Sur. *MQRInvestigar*. 2023;7(1):2002-18.
14. Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of sexually transmitted infections after initiating HIV pre-exposure prophylaxis among MSM in southern Denmark. *American Journal of Men's Health*. 2021;15(3):15579883211018917.
15. Sánchez Sánchez Ó. Estudio del fenómeno “Chemsex”: Nuevas estrategias para reducir los problemas asociados a las nuevas tendencias sexuales en hombres que tienen sexo con hombres. Una revisión bibliográfica. 2023. [Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/d7c42c4c-6669-4ac6-9420-95013c6fadb3>].

16. Whelan J, Abbing-Karahagopian V, Serino L, Unemo M. Gonorrhoea: a systematic review of prevalence reporting globally. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1152.
17. Agustí C, Mascort J, Casabona J. El rompecabezas de las ITS: causas plurales, impacto profundo The STI puzzle: Multiple causes, profound impact. *Atencion Primaria*. 2024;56(5).
18. Skaletz-Rorowski A, Potthoff A, Nambiar S, Basilowski M, Wach J, Kayser A, et al. Online HIV/STI Risk Test (ORT): A prospective cross-sectional study among sexually active individuals in Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022; 20(3):306-14.
19. Saborido DG, Vázquez SMdIR, Tosso FRD, Pérez CC. Infecciones por gonococo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022;13(54):3173-9.
20. Shroff S. Infectious vaginitis, cervicitis, and pelvic inflammatory disease. *Medical Clinics*. 2023;107(2):299-315.
21. Buder S, Lautenschlager S. Gonorrhea and urethritis. *Braun-Falco's Dermatology: Springer*; 2022. p. 293-310.
22. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty CL, Manhart LE, Hillier SL. Etiology and diagnosis of pelvic inflammatory disease: looking beyond gonorrhea and chlamydia. *The Journal of infectious diseases*. 2021;224(Supplement_2):S29-S35.
23. Avendaño ALEM, Arroyo JAT, Portillo DAV, Moreno MM. Diagnosis and Treatment of Fitz-Hugh-Curtis Syndrome: Review of Current Literature. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2023;3(05):871-3.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment Guidelines for Gonococcal Infections, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. December 18, 2020. 69(50): 1911-1913.
25. Olaleye AO, Babah OA, Osuagwu CS, Ogunsola FT, Afolabi BB. Sexually transmitted infections in pregnancy—An update on *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;255:1-12.
26. Dombrowski JC. Chlamydia and gonorrhea. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(10):ITC145-ITC60.
27. de Vries HJC, de Laat M, Jongen VW, Heijman T, Wind CM, Boyd A, et al. Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomicin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(5):706-17.
28. Adamson PC, Klausner JD. The Staying Power of Pharyngeal Gonorrhea: Implications for Public Health and Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis*. 2021;73(4):583-5.
29. Ferreira C, Perendones M. Enfermedad gonocócica diseminada. Reporte de un caso clínico. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*. 2020;5(3):31-6.
30. Ghanem KG. Clinical manifestations and diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infection in adults and adolescents. *UpToDate Edn Edited by TWP Waltham: UpToDate*. 2020.
31. Label A, Tirelli LL, Luna PC, Llorca VL, Solé JJ, Vigovich FA, et al. Infección gonocócica diseminada: otra gran simuladora. *Medicina cutánea ibero-latino-americana*. 2020;48(1):75-9.
32. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*—2014.

MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control. 2014;63:1.

33. Meyer T, Buder S. The Laboratory Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*: Current Testing and Future Demands. *Pathogens*. 2020;9(2):91.

34. Quintero C, Salafia C, Pennacchio G, Dinamarca S. Diagnóstico molecular de *Neisseria gonorrhoeae* en Mendoza. 2019. *Revista Científica Investigación, Ciencia y Universidad* .2019:36-42.

35. Gilda Teresa Toraño Peraza MTIZ, Hilda María Hernández Álvarez, María de los Ángeles Ribas Antúnez Obtención, transporte y conservación de muestras clínicas 2020.

36. Mahon CR, Lehman DC. *Textbook of Diagnostic Microbiology-E-Book: Textbook of Diagnostic Microbiology-E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2022.

37. Janda W, Montero M, Wilcoski L. Evaluation of the BactiCard *Neisseria* for identification of pathogenic *Neisseria* species and *Moraxella catarrhalis*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2002;21:875-9.

38. Galán-Montemayor J, Lepe-Jiménez J, Otero-Guerra L, Serra-Pladevall J, Vázquez-Valdés F. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. *Procedimientos en Microbiología Clínica*, 24th ed; Cercenado-Mansilla, E, Cantón-Moreno, R, Eds. 2018:1-94.

39. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology: Jones & Bartlett Learning*; 2020.

40. Buchanan R, Ball D, Dolphin H, Dave J. Matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):815.e5-.e7.

41. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1911-6.

42. Gerace E, Mancuso G, Midiri A, Poidomani S, Zummo S, Biondo C. Recent Advances in the Use of Molecular Methods for the Diagnosis of Bacterial Infections. *Pathogens*. 2022;11(6):663.

43. Unemo M, Ross J, Serwin A, Gomberg M, Cusini M, Jensen J. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *International journal of STD & AIDS*. 2020:0956462420949126.

44. Braverman PK, Schwarz DF, Deforest A, Hodinka RL, McGowan KL, Mortensen JE. Use of ligase chain reaction for laboratory identification of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in adolescent women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2002;15(1):37-41.

45. Aaron KJ, Griner S, Footman A, Boutwell A, Van Der Pol B. Vaginal Swab vs Urine for Detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis*: A Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine*. 2023;21(2):172-9.

46. Oriji CP, Kiridi KE, Allagoa DO, Omietimi JE, Orisabinone IB, Makinde OI, et al. The use of NAAT-PCR to determine asymptomatic chlamydia and gonorrhoea infections in infertile patients undergoing hysterosalpingogram at the federal medical centre, Yenagoa, South-South Nigeria. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*.9(4):1507-14.

47. Pereyre S, Caméléna F, Hénin N, Berçot B, Bébéar C. Clinical performance of four multiplex real-time PCR kits detecting urogenital and sexually transmitted pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(5):733.e7-.e13.

48. Organización Mundial de la Salud. Selección y uso de pruebas diagnósticas in vitro esenciales: informe de la segunda reunión del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Pruebas Diagnósticas In Vitro de la OMS, 2019 (incluye la segunda lista modelo de pruebas diagnósticas in vitro esenciales de la OMS). Ginebra 2021. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/342008>.
49. Peters RP, Klausner JD, Mazzola L, Mdingi MM, Jung H, Gigi RM, et al. Novel lateral flow assay for point-of-care detection of *Neisseria gonorrhoeae* infection in syndromic management settings: a cross-sectional performance evaluation. *The Lancet*. 2024;403(10427):657-64.
50. Gaydos CA, Melendez JH. Point-by-Point Progress: Gonorrhea Point of Care Tests. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2020;20(8):803-13.
51. Otero-Guerra L, Fernández-Blázquez A, Vazquez F. Diagnóstico rápido de las infecciones de transmisión sexual. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(7):444-50.
52. Van Der Pol B, Torres-Chavolla E, Kodsí S, Cooper CK, Davis TE, Fife KH, et al. Clinical Performance of the BD CTGCTV2 Assay for the BD MAX System for Detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* Infections. *Sex Transm Dis*. 2021;48(2):134-40.
53. Organización Internacional para las Migraciones. Informe sobre las migraciones en el mundo 2020. [Disponible en: <https://worldmigrationreport.iom.int/wmr-2022-interactive/?lang=ES>]
54. Hernández R. Los números de la migración CUBADEBATE2022 [Available from: <http://www.cubadebate.cu/opinion/2022/11/19/los-numeros-de-la-migracion/>].
55. Administrations FP. Centers for Disease Control and Prevention. 42 CFR Part 34-Medical examination of aliens. 2010. [Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-42/part-34>].
56. World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2012. [Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503501>].
57. Belcher T, Rollier CS, Dold C, Ross JDC, MacLennan CA. Immune responses to *Neisseria gonorrhoeae* and implications for vaccine development. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1248613.
58. Haese EC, Thai VC, Kahler CM. Vaccine Candidates for the Control and Prevention of the Sexually Transmitted Disease Gonorrhea. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):804.
59. Gottlieb SL, Ndowa F, Hook EW, 3rd, Deal C, Bachmann L, Abu-Raddad L, et al. Gonococcal vaccines: Public health value and preferred product characteristics; report of a WHO global stakeholder consultation, January 2019. *Vaccine*. 2020;38(28):4362-73.
60. Looker KJ, Booton R, Begum N, Beck E, Shen J, Turner KM, et al. The potential public health impact of adolescent 4CMenB vaccination on *Neisseria gonorrhoeae* infection in England: a modelling study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1.
61. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Review of Vaccines*. 2019;18(1):15-30.
62. Sacace Biotechnologies. *Neisseria gonorrhoeae* Real-TM. 2021. [Disponible en: <https://sacace.com/manuals.htm>].

63. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
64. Sciences CfIOoM. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bulletin of medical ethics*. 2002(182):17-23.
65. Ministerio de Salud Pública. Plan estratégico Nacional para la prevención de las ITS-VIH/sida 2024-2028. La Habana. 2023.
66. Xu S, Yu C, Zhou Y, Wu J, Bai T, Zhang J, et al. The Prevalence of Reproductive Tract Infections in a Chinese Internal Migrant Population, and Its Correlation with Knowledge, Attitude, and Practices: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4).
67. Wang W, Wei C, Buchholz ME, Martin MC, Smith BD, Huang ZJ, et al. Prevalence and risks for sexually transmitted infections among a national sample of migrants versus non-migrants in China. *Int J STD AIDS*. 2010;21(6):410-5.
68. Skaletz-Rorowski A, Potthoff A, Nambiar S, Wach J, Kayser A, Kasper A, et al. Sexual behaviour, STI knowledge and *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* prevalence in an asymptomatic cohort in Ruhr-area, Germany: PreYoungGo study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(1):241-6.
69. Vallejo-Ortega MT, Duarte HG, Mello MB, Caffé S, Perez F. A systematic review of the prevalence of selected sexually transmitted infections in young people in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2022;46:e73.
70. Campaner AB, Matuoka ML. *Neisseria gonorrhoeae* prevalence in females in São Paulo, Brazil: surveillance of the infection over a 11-year period. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2023;54(3):1835-40.
71. Silveira M, Bruni M, Stauffert D, Golparian D, Unemo M. Prevalence and risk factors associated with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* among women in Pelotas, Southern Brazil. *International Journal of STD & AIDS*. 2020;31(5):432-9.
72. de Souza LS, Sardinha JC, Talhari S, Heibel M, Santos MND, Talhari C. Main etiological agents identified in 170 men with urethritis attended at the Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brazil. *Annals Brasileiros de Dermatology*. 2021;96(2):176-83.
73. Learner ER, Kreisel K, Kirkcaldy RD, Schlanger K, Torrone EA. Gonorrhea Prevalence Among Young Women and Men Entering the National Job Training Program, 2000-2017. *Am J Public Health*. 2020;110(5):710-7.
74. Barrio León M, García Leyva Y, Rojas Fernández I, Rivera Licea M, González Moreno A, Pajón Suárez P. Infecciones de transmisión sexual en pacientes con VIH/Sida del Centro Asistencial Integral de Santiago de las Vegas. *Folia dermatológica cubana*. [Internet]. 2016; 10 (1) . [Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/28>].
75. Bardach A, Alconada T, Palermo C, Rojas-Roque C, Sandoval MM, Gomez J, et al. Burden of disease of Gonorrhoea in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases and Therapy*. 2023;12(6):1505-25.
76. Budkaew J, Chumworathayi B, Pientong C, Ekalaksananan T. Conventional culture versus nucleic acid amplification tests for screening of urethral *Neisseria gonorrhoea* infection among asymptomatic men who have sex with men. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:167-73.
77. Solís S. Epidemiología básica. ECIMED. La Habana: ECIMED; 2018.
78. Llanes R, Gutierrez O, Feliciano O, L S, Baetselier D, Cuylaerts V, et al. Identification and Antibiotic Susceptibility of *Neisseria cinerea* and *Neisseria meningitidis*

- in Patients with Suspect of Gonorrhoea in Cuba, 2014-2021 OPEN ACCESS. American Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2023;6:1-6.
79. De Baetselier I, Vuylsteke B, Yaya I, Dagnra A, Diandé S, Mensah E, et al. To Pool or Not to Pool Samples for Sexually Transmitted Infections Detection in Men Who Have Sex With Men? An Evaluation of a New Pooling Method Using the GeneXpert Instrument in West Africa. Sex Transm Dis. 2020;47(8):556-61.
 80. Durukan D, Read TRH, Bradshaw CS, Fairley CK, Williamson DA, De Petra V, et al. Pooling Pharyngeal, Anorectal, and Urogenital Samples for Screening Asymptomatic Men Who Have Sex with Men for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. J Clin Microbiol. 2020;58(5): e01969-19.
 81. Uprety P, Cárdenas AM. Extragenital Screening Is Essential for Comprehensive Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the Pediatric Population. J Clin Microbiol. 2019;57(6): e00335-19.
 82. Cuylaerys V, Good Clinical Laboratory Practices. Curso de entrenamiento a profesionales del IPK; 2019 18 de noviembre de 2019; La Habana.
 83. Llanes R IM, Guzman MG, Kouri V. Dificultades en la toma y envío de muestras de orina para el diagnóstico molecular de *Neisseria gonorrhoeae* en jóvenes migrantes cubanos a los EUA. Informe Técnico al MINSAP; 2024.
 84. Carey KA, Newman LM, Spicknall IH. Estimating the population level impact of a gonococcal vaccine candidate: predictions from a simple mathematical model. Vaccine. 2022;40(50):7176-81.
 85. Padeniya TN, Hui BB, Wood JG, Seib KL, Regan DG. The potential impact of a vaccine on *Neisseria gonorrhoeae* prevalence among heterosexuals living in a high prevalence setting. Vaccine. 2023;41(38):5553-61.
 86. Ruiz García Y, Sohn W-Y, Seib KL, Taha M-K, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. NPJ Vaccines. 2021;6(1):130.
 87. Petousis-Harris H, Radcliff FJ. Exploitation of *Neisseria meningitidis* Group B OMV Vaccines Against *N. gonorrhoeae* to Inform the Development and Deployment of Effective Gonorrhoea Vaccines. Front Immunol. 2019;10:683.
 88. Balboa J, Romeu B, Baró M, Campa C, Lantero MI, Sierra G, et al. Mucosal approaches in *Neisseria* Vaccinology. VaccinMonitor. 2009;18(2):53-5.
 89. Sierra-González VG. Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC®: Treinta años de uso y potencialidades vigentes. Vaccinmonitor. 2020;29:31-43.
 90. Oficina Nacional de Estadística e Información. Anuario estadístico de Cuba 2022(Capítulo 3). 2023. [Disponible en: <https://www.onei.gob.cu/anuario-estadistico-de-cuba-2022>].
 91. Nerlander L, Champezou L, Gomes Dias J, Aspelund G, Berlot L, Constantinou E, et al. Sharp increase in gonorrhoea notifications among young people, EU/EEA, July 2022 to June 2023. Euro Surveill. 2024;29(10): 2400113.
 92. Martín-Sánchez M, Fairley CK, Ong JJ, Maddaford K, Chen MY, Williamson DA, et al. Clinical presentation of asymptomatic and symptomatic women who tested positive for genital gonorrhoea at a sexual health service in Melbourne, Australia. Epidemiology & Infection. 2020;148:e240.
 93. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2021. [Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>]

94. Tomcho MM, Lou Y, O'Leary SC, Rinehart DJ, Thomas-Gale T, Douglas CM, et al. An Intervention to Improve Chlamydia and Gonorrhea Testing Among Adolescents in Primary Care. *Pediatrics*. 2021;148(5): e2020027508.
95. Esra RT, Johnson LF. Modelling the impact of screening for chlamydia and gonorrhoea in youth and other high-prevalence groups in a resource-limited setting. *International Journal of Public Health*. 2020;65(4):413-23.