
Ensayo Comparativo con la Asociación Sulfometoxazol, Trimetoprim y Doxiciclina en Uretritis no Gonocócica Información Preliminar

DRES: CORNELIO AREVALO (*)
JOSE R. SARDI B. (*)
VICENTE ADDIMANDI (**)
LIC. GLADIS DE ADDIMANDI (**)

INTRODUCCION

La incidencia creciente de la Uretritis no gonocócica (UNG) y su asociación con una amplia variedad de cuadros clínicos de mayor significación patológica, genito-uritarios y de otra localización, ha atraído la atención de investigadores sobre esta importante enfermedad que encierra peligros potenciales para la salud del hombre, la mujer y el niño.

La epidemiología de la UNG. 1 permanece en gran parte desconocida y su estudio se hace difícil por el escaso conocimiento que se tiene sobre los factores de riesgo, la falta de uniformidad en los criterios adoptados para el diagnóstico y la ignorancia en cuanto a la incidencia y prevalencia que resulta de la falta de un sistema de registro y notificación de la enfermedad. Gran Bretaña es el único país en el mundo que desde 1951 mantiene un registro sistemático de la ocurrencia de UNG., el cual demuestra que la frecuencia de esta enfermedad ha aumentado en forma rápida y progresiva y a partir de 1965 supera a la gonorrea y prosigue su tasa de incremento a una mayor proporción que esta última infección hasta casi duplicarla en los últimos años. En los EEUU., donde la notificación de la enfermedad no es obligatoria se estimó para el año 1977 la ocurrencia de 2.500.000 de casos en comparación el estimado de 1.000.000 de casos de gonorrea en el hombre para el mismo año. ².

En Venezuela la notificación de la UNG y su registro se viene efectuando en forma sistemática desde 1962, definiéndose como casos aquellos pacien

(*) Centro de Venereología del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

(**) Instituto Nacional de Higiene (Caracas)

tes con secreción uretral sin medicación antibiótica previa, en cuyos frotis coloreado mediante la técnica de Gram se encuentran leucocitos polimorfonucleares y ausencia de diplococos Gram negativos intra y/o extracelulares. Aunque la cobertura del sistema sólo incluye a los servicios antivenéreos del país, la morbilidad registrada da una idea aproximada de la tendencia de la infección en la población atendida por los mencionados servicios. En el cuadro N° 1.

CUADRO N° 1
URETRITIS NO GONOCOCCICA
CASOS REGISTRADOS EN LOS SERVICIOS ANTIVENEREOS DEL PAIS
TASAS POR 100.000 HABITANTES
VENEZUELA 1.962-1.979

AÑ O	U R E T R I T I S	N O G O N O C O C C I C A
	C A S O S	T A S A
1.962	11.863	151,5
1.963	13.067	161,5
1.964	15.698	188,3
1.965	16.980	192,5
1.966	19.436	220,3
1.967	17.432	192,4
1.968	20.059	215,5
1.969	24.796	258,3
1.970	20.296	202,9
1.971	20.954	201,4
1.972	20.391	182,4
1.973	22.504	194,2
1.974	27.386	228,2
1.975	28.410	229,1
1.976	27.940	218,3
1.977	23.593	185,2
1.978	17.694	134,8
1.979	22.187	164,2

FUENTE: Departamento de Venereología.
CSS/sen.

Puede observarse que en el período de 15 años 1962-1976, el número de casos registrados experimentó un incremento del 135.5%, casi igualando en el último año la incidencia de la gonorrea, en una relación de 1.2:1. En los años 1977 y 1978 se observa una caída en la frecuencia registrada que interpretamos como consecuencia de fallas inherentes al sistema de registro más que a una disminución real de la incidencia.

La causa de UNG no se ha aclarado en forma definitiva. De los microorganismos que se han incriminado en su etiología, la *Chlamydia trachomatis* es apoyada por una serie de investigaciones que exploran diferentes aspectos relacionados con la infección, las cuales, en una forma constante y coherente, concluyen en el papel causal de este microorganismo en una proporción sustancial de casos variable de 30 a 60%. Las evidencias a favor de su papel patogénico en UNG incluyen entre otras tasas de aislamientos significativamente más altas en UNG que en controles comparables. Pruebas serológicas de infección Clamidia de reciente adquisición en casos de UNG Clamidio positivos. Tasas de aislamiento de *Chlamydia trachomatis* significativamente más altas en mujeres contactos sexuales de hombres con UNG Clamidia positiva que en los contactos de pacientes con UNG Clamidia negativa.^{2,3,4,5}

El papel etiológico del *Ureaplasma urealyticum* no ha sido confirmado en forma determinante y continúa en discusión.^{2,3,4,5,6,7} Otros órdenes de microorganismos de patogenicidad comprobada como el Herpesvirus hominis y la *Trichomonas vaginalis* explican sólo una pequeña porción de casos estimadas en un 5%, de tal manera que en una importante proporción de la enfermedad la etiología permanece desconocida.²

En los últimos 40 años se ha definido bien la identidad UNG como una enfermedad de transmisión sexual, diferente a la gonorrea tanto en su etiología como en su manejo terapéutico. Antes de 1937 ambas uretritis se trataban de la misma manera con irrigaciones intra uretrales de sustancia antiséptica; con advenimiento de las sulfas, la sulfonamidoterapia se convirtió rápidamente en el tratamiento de elección para las dos afecciones. La penicilina desde un primer momento se mostró totalmente ineficaz contra la UNG y espectacularmente efectiva contra la gonorrea, contribuyendo así a una neta separación entre ellas y al reconocimiento amplio y definitivo de la UNG como una entidad clínica con identidad propia. La estreptomina, usada sola o conjuntamente con preparados sulfonamídicos, exhibió una efectividad aceptable. Las tetraciclinas desde el mismo momento de su introducción han mostrado una eficacia superior y constituyen hoy el antibiótico de elección seguido de la Eritromicina.² Se han reportado también buenos resultados con el uso de la Rifampicina. La asociación de Sulfametoxazol y Trimetoprim (ST) ha revitalizado el uso de la sulfamidas tanto en la gonorrea^{9,10,11,12,13,14} como en la UNG.,

Los primeros ensayos con esta asociación dieron buena respuesta clínica inmediata en el 92.2% de los pacientes con UNG tratados.¹⁵ In vitro la ST ha mostrado una actividad mediana contra la *C trachomatis*, una CIM de 25 ug/ml, en contraste con otros antibióticos como la doxiciclina, la oxitetraciclina y la eritromicina que demostraron ser más efectivos con una CIM de 0.05, 0.1 y 0.5 ug/ml respectivamente. No obstante la efectividad en vivo fue aproximadamente la misma en casos de UNG Chlamydia positivos, aunque inferior en casos Chlamydia negativos.¹⁶ Más recientemente se ha ensayado la combinación de sulfadiazina y trimetoprim, la cual manifestó alta eficacia en pacientes con UNG chlamydia positivos cuando los contactos sexuales eran tratados simultáneamente.¹⁷

Estimulados por los trabajos citados decidimos emprender el presente estudio con el fin de comparar la eficacia de la asociación de sulfametoxazol 400 mg con trimetoprim 80 mg (Tricrim (R), North Medicamenta) con la doxiciclina (vibramicina (R), Pfizer) en pacientes con Uretritis no gonocócica (UNG).

MATERIAL Y METODOS. PACIENTES, SELECCION Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS:

El estudio completo incluirá 100 hombres con UNG. Este diagnóstico se establecerá en pacientes con secreción uretral cuyos frotis coloreados mediante la técnica de Gram muestran más de 5 leucocitos plimorfonucleares por campo microscópico a una magnificación de 1000 y ausencia de diplococos Gram negativos intra y/o extracelulares. El examen microscópico de una pequeña muestra del exudado disuelta en solución salina no demuestra la presencia de *Trichomonas vaginalis*, ni blastosporas o micelio de *Candida albicans*. Pacientes que hayan recibido medicación antibiótica en los 10 días precedentes a la primera consulta no serán tomados en cuenta para el estudio.

EVALUACION BACTERIOLOGICA INICIAL:

Cumplida la fase de preselección conforme los criterios descritos, los pacientes son referidos al Instituto Nacional de Higiene, adonde deben asistir a las 7 a.m., sin haber orinado, con el fin de que se les tomen muestras de la uretra para las siguientes investigaciones bacteriológicas.

1. *Neisseria gonorrhoeae*
2. Bacterias Gram positivas y Gram negativas
3. *Ureaplasma urealyticum*
4. *Mycoplasma hominis*
5. *Chlamydia trachomatis*

TRATAMIENTO:

Los pacientes serán distribuidos al azar en dos regímenes terapéuticos diferentes:

Régimen A: Doxiciclina (vibramicina (R), Pfizer) 100 mg bid durante 1 ó 2 semanas.

Régimen B: La asociación de sulfametoxazol 400 mg con trimetoprim 80 mg (Tricrim (R), North Medicamenta) 2 tabletas bid durante 1 ó 2 semanas.

Los pacientes son instruidos de abstenerse de relaciones sexuales e ingesta alcohólica durante el periodo de observación.

SEGUIMIENTO:

Los pacientes son examinados por el médico semanalmente. Este control periódico incluye: interrogatorio, examen venereológico, examen microscópico de los frotis de muestras uretrales.

EVALUACION BACTERIOLOGICA FINAL:

Se hace de 7 a 10 días después de concluido el tratamiento, para ello los pacientes son de nuevo referidos al Instituto Nacional de Higiene.

DEFINICION DE TERMINOS:

La desaparición de los síntomas y de la secreción uretral, la normalización del recuento de leucocitos plimorfonucleares a un número de 4 o menos por campo microscópico de inmersión, son los criterios de curación.

Si después de dos (2) semanas de tratamiento persisten los síntomas y/o la secreción uretral y el conteo de polimorfonucleares sigue mayor de 5 por campo microscópico, el caso será considerado como fracaso y se suspenderá administración de la droga.

La cuantificación de los leucocitos polimorfonucleares en los frotis coloreados con Gram, seguirá los criterios siguientes:

0+:	0 - 4	PMN por campo microscópico
1+:	5 - 9	PMN por campo microscópico
2+:	10 - 14	PMN por campo microscópico
3+:	más de 15	PMN por campo microscópico

ANALISIS ESTADISTICOS:

Los datos serán recogidos y elaborados con el fin de comparar la eficacia de los dos regímenes terapéuticos usados, distribuyéndose los resultados clínicos y bacteriológicos de acuerdo al tipo de tratamiento administrado.

Las diferencias y asociaciones que se encuentren serán verificadas mediante la prueba de chi cuadrado con la corrección de Yates.

RESULTADOS

El estudio se inició el 1 de junio del corriente año. 12 pacientes originalmente incluidos han sido retirados del estudio: 10 porque no volvieron a los controles planificados y 2 porque los cultivos para *N gonorrhoeae* resultaron positivos. Hasta el mes de octubre se ha completado la observación de 32 pacientes. La distribución de estos pacientes por edad y tipo de tratamiento, duración de la enfermedad y número de leucocitos PMN encontrado en los frotis, se presenta en los cuadros N° 2, 3, 4 respectivamente. En los cuadros 5 y 6 se discriminarán los casos de acuerdo a la respuesta a la terapéutica instaurada.

Los detalles sobre procedimientos, técnicas y métodos seguidos para la toma de las muestras, aislamiento e identificación de los diferentes microorganismos investigados, serán descritos ampliamente al concluir el estudio y hacer su presentación final.

Las investigaciones para *C trachomatis* no se han comenzado por problemas confrontados con los cultivos de células. Las muestras se mantienen congeladas a -90° C.

Los resultados de las investigaciones bacteriológicas iniciales en los 40 pacientes incluidos originalmente son presentados en el cuadro N° 7. Se excluyen los 2 pacientes que resultaron positivos para *N gonorrhoeae*. Se presenta también el resumen de los hallazgos bacteriológicos antes y después del tratamiento en cada uno de los fracasos. Cuadro N° 8.

CUADRO N° 2
 ENSAYO ST Y DOXIC. EN UNG
 CENTRO DE VENEREOLOGIA DEL H.U.C.
 CASOS POR EDAD Y TIPO DE TRATAMIENTO
 PORCENTAJES OCTUBRE 1.980

EDAD	TRATAMIENTO				TOTAL	%
	Dox	%	ST	%		
I4a						
15-19	2	12.5	2	12.5	4	12.5
20-24		56.2	7	43.7	16	50.0
25-29	4	25.0	3	18.7	7	21.8
30-34	1	6.2	2	12.5	3	9.3
35-39			1	6.2	1	3.1
40-44			1	6.2	1	3.1
TOTAL	1116	100	16	100	32	100

CUADRO N° 3
 ENSAYO ST Y DOXIC. EN UNG
 CENTRO DE VENEREOLOGIA DEL H.U.C.
 CASOS POR DURACION DE LAS MANIFESTACIONES
 CLINICA Y TIPO DE TRATAMIENTO
 PORCENTAJES OCTUBRE 1.980

DIAS	TRATAMIENTO				TOTAL	%
	Dox	%	ST	%		
1- 7	9	56.2	7	43.7	16	5.0
8-14			3	18.7	3	9.3
15-21	2	12.5	2	12.5	4	12.5
22-28						
+ 29	4	25.0	2	12.5	6	18.7
N . P	1	6.2	2	12.5		9.3
TOTAL	16	100	16	100	32	100

CSS/aan.

CUADRO N° 4
 ENSAYO ST Y DOXIC. EN UNG
 CENTRO DE UENEREOLOGIA DEL H.U.C.
 PROMEDIO DE LEUCOCITOS PMN POR CASOS PORCENTAJES OCTUBRE
 1.980

NQ (1DMN)	6 DOXICICLINA		SULF-TRIMET	
	CASOS (2)	1 x 2	CASOS (3)	1 x 2
5- 9 (1+)	5	5	7	7
10- 14(2+)	3	6	3	6
/ 15(3+)	B	24	6	18
TOTAL	16	35	16	31

Promedio PMN
 Por Casos $\frac{35}{16} = 2.1$ $\frac{31}{16} = 1.9 = 2$

CSS/aan.

CUADRO N° 5
 ENSAYO ST Y DOXIC. EN UNG
 CENTRO DE UENEREOLOGIA DEL H.U.C.
 RESULTADOS PORCENTAJES OCTUBRE 1.980

TRATAMIENTO	EXITOS	%	FRACASOS	%	TOTAL	FUGAZ
A (DOXIC)	15	93.7	1	6.2	16	7
B (S-T)	14	87.5	2	12.5	16	3
T O T A L	29	90.6	3	9.3	32	10

CUADRO N° 6 ENSAYO ST Y DOXIC. EN UNG
CENTRO DE UENEREOLOGIA DEL H.U.C.
EXITOS DE ACUERDO AL TIPO Y DURACION DEL TRATAMIENTO
PORCENTAJES OCTUBRE 1.980

DURACION	DOX	%	ST	%
1 Sem.	5	33.3	10	71.4
2 Sem.	10	66.6	4	28.5
TOTAL	15	100	14	100

CSS/aan.

CUADRO N° 7
EVALUACION BACTERIOLOGICA INICIAL
RESULTADOS POSITIVOS EN LOS 40 PACIENTES
ORIGINALMENTE INCLUIDOS

Ureaplasma urealyticum	11	27.5%
Mycoplasma hominis	2	5.0%
Staphylococcus epidermidis	31	77.5%
Corynebacterium sp	28	70.0%
Streptococcus alfa hem.	12	30.0%
Streptococcus faecalis	6	15.0%
Streptococcus del grupo B	5	12.5%
Staphylococcus aureus	5	12.5%
Cocobacilos no ident.	4	10.0%
Klebsiella pneumonias	3	7.5%
Mima polymorpha var oxidans	3	5.0
Escherichia coli	2	5.0%
Corynebacterium vaginalis	2	5.0%

Otras especies bacterianas aisladas

Citrobacter freundii	
Enterobacter cloacae	
Enterobacter liquesfaciens	2.5%
Haemophilus para influenzas	
Haemophilus haemoliticus	

CUADRO N° 8
FRACASOS TERAPEUTICOS
HALLAZGOS BACTERIOLOGICOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Fracaso (Reg. A, doxic)	Corynebacterium	Klebsiella pneumoniae
	Staph. epidermidis	Escherichis coli
	Enterobacter liquesfaciens	Staph. epidermidis
	Enterobacter cloacas	Corynebacterium sp
Fracaso 2 (Reg. B, ST)	Corynebacterium sp	Streptococcus faecalis
	Streptococcus alfa hem	Staph. epidermidis.
	U urealyticum	Corynebacterium sp
Fracaso 3 (Reg. B, ST)	Streptococcus faecalis	Escherichia coli
	Staph. epidermidis	Corynebacterium sp
	Corynebacterium sp	

RESPUESTA CLINICA:

15 (93.7%) de los 16 pacientes que recibieron doxiciclina, curaron y seguían libres de molestias hasta 10 días después de finalizado el tratamiento. 5 de ellos (33.3%) con el curso de una semana y 10 (66.6%) con dos semanas de tratamiento. El único fracaso observado con este régimen, tampoco respondió al otro esquema evaluado, ni a la eritromicina, ni a cursos prolongados con clorhidrato de tetraciclina. Todavía continúa bajo observación.

14 (87.5%) de los 16 pacientes tratados con la asociación ST respondieron favorablemente. 10 de ellos (71.4%) con el curso de una semana, y 4 (28.5%) con dos semanas de tratamiento. Uno de los fracasos se curó con clorhidrato de tetraciclina 2g. diarios durante dos semanas. En el otro paciente, ante la pobre respuesta con la asociación ST y ya catalogado como fracaso con este régimen, se indicó el régimen de dos semanas con doxiciclina, notándose una franca mejoría subjetiva y la secreción uretral se hizo escasa y de apariencia vítrea, pero el recuento de leucocitos PMN persistió elevado (3+).

Lamentablemente el paciente no ha vuelto a control.

Una característica común en los 3 pacientes que no respondieron a uno u otro régimen terapéutico, fue el antecedente de 2 o más episodios de UNG en los 4 meses precedentes a la primera consulta.

COMENTARIOS

Una característica esencial de la UNG es la presencia de un número de leucocitos PMN de 5 o más por campo microscópico de mayor significación (x 1.000) en los frotis coloreados con Gram. En forma arbitraria hemos adoptado la unidad de cruces para cuantificar los leucocitos PMN encontrados en los frotis. El promedio en los pacientes del grupo A fue 2.1; y el grupo B, 2.0.

Ya ha sido señalada una respuesta clínica más favorable en pacientes que presentan su primer ataque de UNG, en contraste con una respuesta más pobre en aquéllos con historia de episodios recientes. , Por otra parte, es bien conocido que las sulfamidas son activas contra la *C trachomatis*, pero no contra el *U urealyticum* y como consecuencia las UNG supuestamente causadas por este microorganismo responderían pobremente a la administración de aquel antimicrobiano. Los fracasos 1 y 3 podrían explicarse por la primera circunstancia, mientras que en el fracaso 2, concurren los dos factores anotados.

Hasta ahora hemos observado una respuesta bastante buena y muy similar con los dos regímenes en evaluación. La aparente mayor rapidez de acción de la asociación ST, espera confirmación. Sin embargo, a juzgar por los resultados obtenidos hasta el presente, ese producto luce prometedor para el tratamiento de la UNG.

BIBLIOGRAFIA

1. Weisner PJ: Selected of the epidemiology of nongonococcal urethritis. *Nongonococcal urethritis and Related Infections*. Edited by Hobson D. Holmes KK. Washington, D.C. The American Society for Microbiology. 1977 pp. 9-14.
2. Washington EA and morton RS: Nongonococcal urethritis. *J. Pract Ther.* October: 35-41, 1979.
- Boeie UR: Etiology and Treatment of Nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis.* 5: 27-33, 1978.
4. Swartz SL et al: Diagnosis and Etiology of Nongonococcal urethritis. *J infect Dis.* 138: 445-454, 1978.
5. Homes KK et al: Etiology of Nongonococcal urethritis. *J Engl J Med.* 292: 1199-1205, 1975.
6. Coufalik ED. et al: Treatment of Nongonococcal urethritis with rifampicin as a means of defining the role of ureaplasma urealyticum. *Brit J Vener Dis.* 55: 36-43, 1979.
7. Taylor-Robinson D. et al: ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in chlamydia and non-chlamydia nongonococcal urethritis. *Brit J Vener Dis.* 55: 30-35, 1979.
8. Viarengo J et al: Ureaplasma urealyticum in the Urethra of healthy men. *Brit J Vener Dis.* 56: 169-72, 1980.
9. Svindland HB: Treatment of gonorrhoea with sulfamethoxazole trimethoprim. Lack of effect on concomitant syphilis. *Brit J Vener Dis.* 49: 50-53, 1973.
10. Wigfield A.S. et al: Single-session Treatment of uncomplicated gonorrhoea in men, using penicillin combined with cotrimoxazole. *Brit J Vener Dis.* 49: 277-290, 1973.

11. Mahony JDH et al: Comparison of trimethoprim-sulphamethoxazole and penicillin in the treatment of gonorrhoea. *Brit J Vener Dis.* 39: 517-520, 1973.
12. Meheus, AZ et al: Treatment of gonorrhoea with trimethoprim sulphamethoxazole and probenecid plus procaine penicillin in Rwanda. *Brit J Vener Dis.* 50: 447-449, 1974.
13. Kristensen JK: Trimethoprim-Sulphamethoxazole in gonorrhoea. A comparison with pivampicillin combined with probenecid. *Brit J Vener Dis* 51: 31-33, 1975.
14. Rahin, G: Single-dose treatment of gonorrhoea with cotrimoxazole. A report on 1223 cases. *Brit J Vener Dis.* 51: 179-182, 1975.
15. Willcox RR: Cotrimoxazole in the treatment of nongonococcal urethritis. *Acta Dermatovener.* 54: 317-320, 1974.
16. Johannisson, G. et al: Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to Antibiotics in vitro and in vivo. *Sex Transm Dis.* 6: 50-57, 1979.
17. Paavonew, J. et al: Treatment of nongonococcal urethritis with Trimethoprim-Sulphadiazine and placebo. A double-blind partner-controlled study. *Brit J Vener Dis.* 56: 101-4, 1980.