

---

# Ensayo Comparativo de dos Esquemas Terapéuticos en Gonorrea Masculina, Estudio de la Susceptibilidad Antibiótica e Investigación de Betalactamasa en Cepas de *N. Gonorrhoeae*. (\*)

---

Dr. Cornelio Arévalo Morles (*)
Dr. José R. Sardi B. (**)
Dra. Judith Gallo (***)
Lic. Gladys E. de Addimendi (****)
Dr. Vicente Addimendi (****)
Téc. Angel Flores (****)

## RESUMEN:

*Se presentan los resultados obtenidos en un ensayo comparativo de dos esquemas terapéuticos en gonorrea masculina, usando Penicilina G. procaina acuosa (4 x 106 U/ y la misma dosis con 1 gr. de Probenecid, y la susceptibilidad antibiótica e investigación de betalactamasa en cepas aisladas en el Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas.*

---

## INTRODUCCION

A 37 años de su introducción en la terapéutica de las infecciones gonocócicas, la penicilina continúa siendo el antibiótico de primera elección en el tratamiento de la gonorrea. Su bajo costo, su inocuidad, facilidad de administración, gran efectividad y buena aceptación por los pacientes, explican y justifican esa posición prevalectante.

Numerosos estudios demuestran la estrecha correlación que existe entre la susceptibilidad de las cepas de *N.gonorrhoeae* (Ng) a un determinado antibiótico y la respuesta que se logra cuando ese antibiótico se usa para el tratamiento: cuanto más alta la concentración inhibitoria mínima (CIM) del antibiótico usado tanto más elevada la tasa de fracaso<sup>1,2</sup>. La lenta y progresi-

---

\* Trabajo presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología. 1980.

\*\* Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas. Cátedra de Dermatología de la Escuela "Luis Razetti". Universidad Central de Venezuela.

\*\*\* Ex-consultante del Instituto Nacional de Venereología. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

\*\*\*\* Del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Caracas.

va resistencia a la penicilina desarrollada por la Ng durante el periodo 1955-1963, fue exitosamente contrarrestada con aumento proporcional de la dosis administrada, hasta llegar en 1972 a la dosis actualmente vigente en los EE.UU. y recomendada internacionalmente de  $4.8 \times 10^6$  unidades de penicilina G. Procaínica Acuosa (PGPA) más 1 gramo de probenecid<sup>4</sup>. Este esquema ha sido revisado en dos oportunidades, y ratificado en virtud de su alta eficacia que proporciona tasas de curación del 96%<sup>5,6,7,6</sup>. Es posible que esta dosis empleada en todo el territorio norteamericano en forma continua desde 1972, haya contribuido a evitar la selección de mutantes resistentes explicando el descenso significativo de la resistencia a la penicilina que ha experimentado la Ng en el lapso 1972-78<sup>2,9</sup>. No obstante esta tendencia hacia una mayor sensibilidad a la penicilina manifestada por la Ng en los últimos años, sigue latente el peligro potencial que representa la eventual propagación a mayor escala de las cepas productoras de penicilinas (NGPP), lo que obligaría a discontinuar el uso de la penicilina, y a instaurar un régimen terapéutico alternativo con otro antibiótico que no sea afectado por la mencionada enzima, como por ejemplo la espectinomicina<sup>10</sup>. La situación descrita como eventual ya es una realidad en el sudeste asiático y África occidental. En Singapur y las Filipinas se ha reportado una incidencia alarmante de NGPP, 16,7% y hasta 40% respectivamente". En los EE.UU. a 5 años de haberse descubierto la existencia de esa cepa, la prevalencia se mantiene a niveles irrelevantes"<sup>12, 13</sup> En Venezuela, desde el año 1977, el Departamento de Venereología del M.S.A.S. recomienda la dosis única de  $4 \times 10^6$  unidades de PGPA para el tratamiento de la gonorrea no complicada en ambos sexos. La eficacia de este esquema no había sido evaluada hasta el presente. Por otra parte muy pocos estudios se han publicado en el país sobre la sensibilidad de la *N.gonorrhoeae* a los antibióticos. Addimandi en 1970 publica los resultados encontrados en 38 cepas de *N.gonorrhoeae* estudiadas 14 y Gallegos y colaboradores en 1976 reportan los hallazgos encontrados en 52 cepas sometidas a estudios. A pesar de que estos trabajos se hicieron en ciudades distintas, uno en Caracas y el otro en Maracaibo, la diferencia en la sensibilidad a la penicilina exhibida por la *Neisseria gonorrhoeae* en una y otra fecha fue muy apreciable y sugiere una tendencia hacia una mayor resistencia.

No hay publicaciones nacionales sobre investigación de betalactamasa en *N.gonorrhoeae*.

Con el fin de obtener información sobre los aspectos anteriormente expuestos, emprendimos las siguientes investigaciones:

1. Evaluación de la eficacia de la PGPA a la dosis de  $4 \times 10^6$  unidades en el tratamiento de la gonorrea en el hombre, usando como gru-

po comparativo pacientes tratados con la misma dosis de PGPA más 1 gramo de probenecid.

2. Estudio de la susceptibilidad antibiótica, a la penicilina y a la ampicilina, e investigación de betalactamasa en cepas de *N.gonorrhoeae* de pacientes atendidos en el Centro de Venereología del Hospital Universitario de Caracas (CVHUC).

## **MATERIAL Y METODOS**

### **PACIENTES: SELECCION Y CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO:**

Pacientes masculinos con secreción uretral, en cuyos frotis coloreados mediante la técnica de Gram se encontró diplococos típicos Gram-negativos intracelulares, fueron incluidos en el presente estudio.

### **TRATAMIENTO:**

Los pacientes se distribuyeron al azar en dos esquemas terapéuticos diferentes:

Esquema A (PGPA, scurocilina (R), Specia, 4x 106 unidades)

Esquema B (PGPA, scurocilina (R), Specia, 4x 106 unidades más 1 gramo de probenecid probexin (R), Palenzona).

La penicilina se preparó, inmediatamente antes de su administración, de la siguiente manera: el polvo se disolvió en 9 cc. de agua destilada obteniéndose 12 cc. de solución, que se administró a partes iguales en cada región glútea. En el grupo B el probenecid se administró por vía oral inmediatamente antes de la inyección de penicilina.

Los pacientes fueron instruidos por el médico de abstenerse de relaciones sexuales e ingesta alcohólica durante el período de observación.

### **EVALUACION POST-TRATAMIENTO:**

Todos los pacientes fueron examinados 5 a 10 días después del tratamiento, La evaluación incluyó: interrogatorio, examen venereológico y toma de muestras de uretra anterior para investigación de *N.gonorrhoeae* mediante cultivo en medio de Thayer-Martin y frotis coloreados con la técnica de Gram.

La identificación de *N.gonorrhoeae* se hizo de acuerdo a los criterios establecidos: características de las colonias, frotis y coloración de Gram, y prueba de oxidasa's.

### **DEFINICION DE TERMINOS:**

Pacientes con resultados positivos en el frotis y/o cultivo efectuados en la evaluación final, fueron considerados fracasos terapéuticos; y los pacientes con resultados negativos se consideraron curados.

## RESULTADOS

En el lapso de 7 meses (julio 79-enero 80), 171 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Venereología fueron estudiados de acuerdo a lo planificado: 92 se trataron con el esquema A, y 79, con el B. La proporción de pacientes que no volvió después del tratamiento fue similar en los dos grupos.

Los pacientes estudiados se presentan el cuadro N° 1 distribuidos por grupos etarios y tipo de tratamiento. La diferencia observada entre los dos grupos en cuanto a distribución etaria, no es estadísticamente significativa (chi cuadrado calculado 2.2; valor significativo del chi cuadrado con  $f_4 = 9.488$ ,  $p. 0.5$ ).

En el cuadro N° 2 se presentan los éxitos y fracasos observados con cada esquema. La tasa de curación fue muy similar en los dos grupos: 95.6% con el esquema A, y 97,46% con el B. La diferencia observada es insignificante.

**CUADRO N° 1**  
**PENICILINA EN GONORREA. EVALUACION CASOS POR GRUPOS**  
**ETARIOS Y TIPO DE TRATAMIENTO PORCENTAJES**

TRATAMIENTO						
EDADES	PGPA+Prob	%	PGPA	%	TOTAL	%
14	0	0	1	1.08		0.58
15-19	8	10.12	9	9.78	17	9.94
20-24	34	43.03	28	30.43	62	36.25
25-29	21	26.58	24	26.08	45	26.31
30-34	8	10.12	16	17.39	24	14.03
35-39	2	2.53	9	9.78	11	6.43
40-44	4	5.06	2	2.17	-	3.50
45	2	2.53	3	3.26	5	2.92
TOTAL	79	99.97	92	99.97	171	99.96

**CUADRO N° 2**  
**PENICILINA EN GONORREA**  
**RESULTADOS SEGUN TIPO DE TRATAMIENTO**  
**PORCENTAJES**

	EXITOS	FRACASOS	TOTAL	% EXITOS	%FRACASOS
PGPA+Prob	77	2	79	97.46	2.53
PGPA	88	4	92	95.65	4.54
	165	6	171	96.49	3.50

## COMENTARIOS

Al evaluar un esquema terapéutico, además de su eficacia, inocuidad, facilidad de administración, es importante considerar el costo del producto evaluado. Este criterio se convierte en requisito obligatorio cuando se trata de medicamentos que se administran gratuitamente a grandes masas de población, como es el caso de la penicilina en la infección gonocócica.

Los resultados observados en el presente estudio demuestran que el actual esquema recomendado por el Departamento de Venereología del M.S.A.S. consistente en una dosis única de 4x 10<sup>6</sup> unidades de PGPA, proporciona tasas de curación elevadas por encima de 95%, la cual no es significativamente mejorada con la adición de 1 gramo de probenecid.

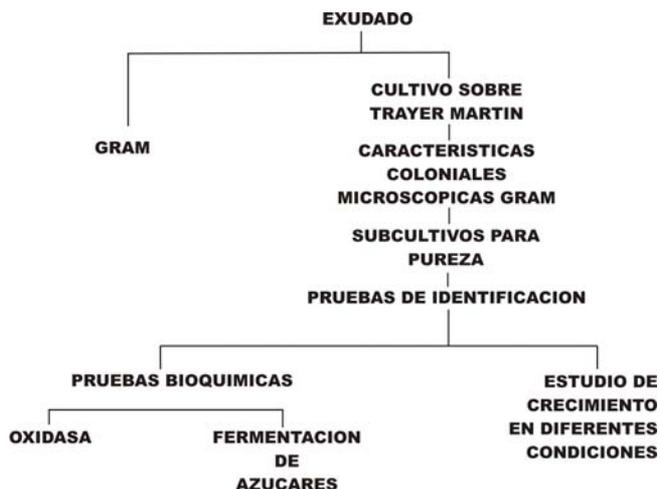
## MATERIAL Y METODO

El material de estudio está constituido por 85 cepas de Ng, aislada de pacientes estudiados clínicamente en el CVHUC de marzo a setiembre de 1980.

### AISLAMIENTO E IDENTIFICACION<sup>16</sup>:

Las cepas fueron aisladas en medio de Thayer-Martin con o sin inhibidores, e identificadas mediante las técnicas bacteriológicas habituales: coloración de Gram, prueba de oxidasa, fermentación de carbohidratos y crecimiento en diferentes condiciones. Las técnicas se resumen en el diagrama 1.

### DIAGRAMA N° 1 TECNICAS DE LABORATORIOS DEL DEPARTAMENTO BACTERIOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE



### CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA <sup>17</sup>:

En la primera fase del estudio se prepararon diluciones de ampicilina (Mc Kesson, frasco de 250 mg inyectable) a las siguientes concentraciones:

0.25 ug/ml	1 ug/ml	5 ug/ml
10 ug/ml	20 ug/ml	25 ug/ml
32 ug/ml		

De esta manera fueron estudiadas 38 cepas. Como los resultados observados estaban comprendidos en el rango de 0.25 ug/ml y 1 ug/ml en la segunda fase de la investigación se preparan diluciones más bajas de ampicilina y se inicia paralelamente las determinaciones del CIM de penicilina.

Método de dilución en agar: se prepararon placas de medio Mueller Hinton enriquecido con 1% de isovitalex y 1% de hemoglobina, agregándose penicilina G sódica (glaxo) a las siguientes concentraciones por milímetro:

0.2 u	0.5 u	0.7 u
1 u	1.5 u	2. u
2.5 u	3 u	3.5 u

En igual forma se prepararon placas con ampicilina (Mc Kesson, inyectable 250 mg.) a las siguientes concentraciones por mililitro:

0.2 ug	0.5 ug	0.7 ug
1.0 ug	1.5 ug	2.0 ug
2.5 ug	3.0 ug	3.5 ug

Con las cepas de estudio se realizaron las suspensiones en caldo Mueller Hinton hasta obtener una dilución de loa UFC/ml, a partir de la cual se hizo una nueva dilución de 1:100 con caldo a fin de obtener un inóculo de 106 UFC/ml. Las placas fueron inoculadas con 0.01 ml. Se dejó secar el inóculo y se incubó a 35° C durante 24 horas. Se hizo la lectura del CIM definiendo como tal la menor concentración de sustancia antimicrobiana que inhibe completamente el crecimiento.

## **PRUEBA IODOMETRICA RAPIDA PARA DETECTAR PRODUCCION DE BETALACTAMASA18**

Se preparó una suspensión concentrada de la cepa bajo estudio en una solución recién preparada de penicilina G potásica en solución amortiguadora de fosfato pH 6,0, concentración 6000 ug/ml, a la cual se le añadió 2 gotas de una solución al 1% de almidón recién preparado.

Luego de mezclar se añadió una gota de reactivo de solución yoduro yodurada. La producción de betalactamasa produciría una decoloración rápida en un lapso de 10 minutos.

### **RESULTADOS**

1. En la primera fase, con las concentraciones iniciales de ampicilina, fueron estudiadas 38 cepas de *N. gonorrhoeae*, 32 de las cuales (84.2%) exhibieron una CIM de 0.25 ug/ml. Las 6 cepas restantes (15.8%) fueron inhibidas con 1 ug.ml. En todas estas cepas, la investigación de betalactamasa resultó negativa.
2. En la segunda fase del estudio, 47 cepas de *N. gonorrhoeae* fueron investigadas en función de la sensibilidad a la penicilina y producción de betalactamasa. 38 cepas habían sido aisladas de pacientes que curaron con la dosis habitual de PGPA (4 x 10<sup>6</sup> unidades); y 9, de pacientes que no respondieron a la-dosis señalada. La CIM promedia en los éxitos fue 0.45 u/ml; y en los fracasos, 1.2 u/ml. La diferencia observada es estadísticamente significativa:  $t=2.9$ ,  $f=45$ ,  $p 0.01$  (ver cuadro N° 1 ).La investigación de betalactamasa en todas estas cepas, también resultó negativa.
3. Con el fin de investigar en qué medida la susceptibilidad a la penicilina se correlaciona con la susceptibilidad a la ampicilina, en 27 cepas de *N. gonorrhoeae* se hicieron las determinaciones de CIM con esta pareja de antibióticos. El análisis estadístico de los resultados, mediante el cálculo del Coeficiente de Correlación de Spearmen, demuestra una correlación positiva muy significativa:  $p=0.926$ ;  $t=12.9$ ,  $p$  infinitesimal (ver gráfico 1).

**CUADRO 1**  
**DISTRIBUCION DE LAS CEPAS**  
**DE N. GONORRHOEAE DE ACUERDO A LA**  
**CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA DE PENICILINA**  
**Y AL TIPO DE RESULTADO TERAPEUTICO**

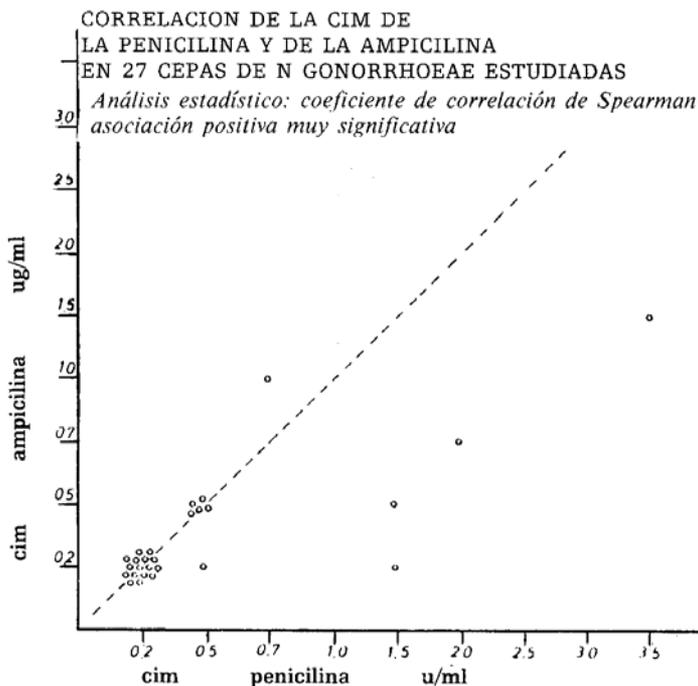
CIM u/ml	EXITOS	%	FRACASOS	%
0.2	21	55	1	11
0.5	8	21	2	22
0.7	3	8	0	0
1.0	1	2.6	1	11
1.5	2	5.0	0	0
2.0	1	2.6	4	44
2.5	1	2.6	1	11
3.0	0	0.0	0	0
3.5	1	2.6	0	0
TOTAL	38	100	9	100

CTM en éxitos = 0.45 u/ml

CTM en fracasos = 1.2 u/ml

Diferencia significativa ( $t = 2.9, f_{45}, p < 0.01$ )

GRAFICO 1



## COMENTARIOS

La máxima CIM encontrada por Addimandi fue 0.1 u/ml<sup>14</sup>, hallazgo que difiere apreciablemente de los reportados por Gallegos y colaboradores, en cuyo estudio solamente el 13.4% de las 52 cepas investigadas fueron inhibidas por concentraciones de penicilina de 0.1 u/ml o menores, y el 67% requirió más de 0.2 u/ml de penicilina para ser inhibidas. La CIM promedia para todas las cepas estudiadas fue 0.375 u/ml. Los resultados de Gallegos y colaboradores son similares a los encontrados por nosotros en cepas de *N. gonorrhoeae* provenientes de pacientes que respondieron exitosamente a la PGPA. Como puede constatarse en el cuadro N° 1, 44.7% de las 38 cepas en esta categoría requirieron más de 0.2 u/ml y la CIM promedia fue 0.45 u/ml. En contraste, 88,8% de las 9 cepas aisladas de fracasos terapéuticos requirieron una CIM de penicilina superior a 0.2 u/ml, y la CIM promedia en este grupo fue 1.2 u/ml. La diferencia observada es estadísticamente significativa y confirma un hallazgo ya reportado<sup>1,2</sup> que las cepas de fracasos registran una resistencia a la penicilina mayor que aquellas aisladas de pacientes que curan con PGPA.

Aunque las muestras son pequeñas y seleccionadas, los resultados de estos estudios parecen sugerir un incremento creciente en la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la penicilina, tendencia que habría que confirmar mediante evaluaciones periódicas de la terapéutica usada y la vigilancia permanente de la evolución en el tiempo de la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* a los antibióticos. Este aparente aumento en la resistencia de la *N. gonorrhoeae*, contrasta con la tendencia hacia una menor resistencia evidenciada en los EE.UU. a partir de 1972<sup>2,9</sup>.

En gran medida la sensibilidad de una bacteria a un antibiótico determinado, es consecuencia de presiones selectivas en el ambiente relacionadas con el consumo de ese antibiótico en esa comunidad. En los EE.UU., los médicos, tanto en el sector público como en el privado, usan ampliamente los esquemas oficialmente recomendados por el CDC para el tratamiento de la gonorrea: PGPA, ampicilina, clorhidrato de tetraciclina y espectinomicina<sup>6</sup>, los cuales proporcionan tasas de curación por encima del 95%. Por otra parte la automedicación es reducida en ese país. Es bien conocido que el uso de antibiótico a dosis alta que proporcione niveles séricos muy por encima de la CIM, evita la selección de mutantes resistentes. Es posible que a través de ese mecanismo los 2 factores mencionados hayan contribuido a disminuir la resistencia de la *N. gonorrhoeae* a la penicilina en los EE.UU.<sup>2,9,10</sup>

La eficacia de la PGPA a la dosis de  $4 \times 10^6$  unidades para el tratamiento de la gonorrea no complicada, es demostrada en el primer trabajo presentado, en el cual se reporta una tasa de curación de 95.6% en 92 pacientes

tratados con esa dosis. Además en el CVHUC en el año comprendido entre octubre del 79 y setiembre del 80, se han atendido 631 pacientes con gonorrea y 695 casos (incluye 54 pacientes que se han reinfectado en el lapso), de los cuales solamente 18 no han respondido a la dosis señalada, lo que representa un porcentaje de fracaso de 2.8% ó 2.6% según se tome como denominador el número de pacientes o el número de casos observados. Estos son resultados que demuestran la alta efectividad del esquema recomendado por el Departamento de Venereología.

Sabemos que el mencionado esquema terapéutico es de estricto cumplimiento en todos los Servicios Antivenéreos del país; pero, lamentablemente no tenemos información de cuántos pacientes son atendidos por médicos privados, ni de la manera como son tratados. Hay referencia de algunos médicos que siguen utilizando la penicilina benzatínica. Suponemos que no usan la PGPA por cuanto la presentación de 4 x 106 unidades no es fácil de conseguir en las farmacias, requiere ser diluida en 8 ó 9 cc. de agua destilada y debe ser administrada en la región glútea. ¿Con qué frecuencia prescriben ampicilina y a qué dosis? Nadie sabe. La misma pregunta con idéntica respuesta puede formularse en relación con las tetraciclinas, y la espectinomycin aún no ha sido introducida en el país. Por otra parte, la automedicación es una práctica frecuente en el país. 14.58% de los pacientes con gonorrea atendidos en el CVHUC en el año arriba especificado, habían recibido dosis insuficientes de algún antibiótico, frecuentemente de uso oral, los días precedentes a la consulta. SE SABE QUE DOSIS SUBCURATIVAS DE ANTIBIOTICO PROMUEVEN LA SELECCION DE MUTANTES RESISTENTES.

La investigación de betalactamasa fue negativa en todas las 85 cepas estudiadas.

La correlación existente entre la susceptibilidad de la *N. gonorrhoeae* a la penicilina y la susceptibilidad a la ampicilina es una constante conocida previamente 2,19, que se confirma en el presente estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pedersen, AHB, et al.: Spectinomycin and Penicillin G in the Treatment of Gonorrhea. A Comparative Evaluation. JAMA, 220: 205-208, 1972
2. Reynolds, GH., et al.: The National Gonorrhea Therapy Monitoring Study. II. Trends and Seasonality of Antibiotic Resistance of Neisseria gonorrhoea. Sex. Transm. Dis. 6: 103-111, 1979.
3. Martin, JE, et al.: Comparative Study of Gonococcal Susceptibility to Penicillin in the United States, 1955-1969. J. Infect. Dis. 122: 459-461, 1970.
4. Center for Disease Control. Gonorrhea Recommended Treatment Schedules. Atlanta, Georgia. The Center, March 1972.
5. CDC. Recommended Treatment Schedules, 1974.
6. St. John, RK., et al.: Treatment of Gonococcal Infections, Revisited. Sex Transm. Dis. 6: 8788, 1979.
7. Gonorrhea CDC Recommended Treatment Schedules, 1979. Sex Transm. Dis 6: 89-92, 1979.
8. Guinan, ME., et al.: The National Gonorrhea Therapy Monitoring Study. I. Review of Treatment Results and of In-vitro Antibiotic Susceptibility, 1972-1978. Sex. Trans. Dis. 6: 93102, 1979.
9. Jaffe, HW.: Trends and Seasonality of Antibiotic Resistance of Neisseria gonorrhoeae. J. Infect. Dis. 136: 684-688, 1977.

10. Sparling, PF.: Treatment of Gonorrhea. What Effect Will Antibiotic Resistance Have in the Future ? Sex. Transm. Dis. 6: 120-125, 1979.
11. Perine, OL, et al.: Epidemiology and Treatment of Penicillin Producing Neisseria Gonorrhoeae. Sex. Transm. DIA. 6: 152-158, 1979.
12. Siegel, MS., et al.: Penicillin-Producing Neisseria gonorrhoeae. Results of Surveillance in the United States. J. Infect. Dis. 137: 170-175, 1978.
13. Siegel, Ms., et. al.: Recognizing and Treating Penicillin-resistant gonorrhea. Drug. Therapy (Hosp) Apr: 64-67, 1978.
14. Addimandi, V.: Sensibilidad de la N. gonorrhoeae a los Antibióticos. Rev. Inst. Nac. de Hig. III ( Nos. 3 y 4 ): 11-14, 1970.
15. Gallegos, B. y col.: Evaluación Clínica y Bacteriológica de Espectinomicina y Penicilina G en el Tratamiento de la Blenorragia. Rev. Fac. Med. ( Maracaibo ). 8 ( Nos. 1-4 ): 67-76, 1976. 16. Procedures for Use by the Laboratory in the Isolation and Identification of Neisseria gonorrhoeae. CDC. Atlanta, Georgia, 1975.
17. Jaffe, HW, et al.: Trends and seasonality of antibiotic resistance of Neisseria gonorrhoeae. J. Infect. Dis. 135: 939-943, 1977.
18. Rapid Laboratory Tests for B-lactamase Production by Bacteria. CDC. Atlanta, Georgia, 1977.
19. Thompson, SE. et al.: Auxotypes and Antibiotic Susceptibility Patterns of Neisseria gonorrhoeae from Disseminated and Local Infections. Sex. Transm. Dis. 5: 127-131, 1977.