

EVALUACION CLINICA DE LA HETACILINA POR VIA ORAL EN 180 CASOS DE URETRITIS GONOCOCCICA¹

*Dr. José A. Puchi F. **

*Dr. Elio J. Flores M. ***

*Dr. Carlos Rodríguez Duarte ****

Con el propósito de estudiar los efectos terapéuticos de la Hetacilina administrada por vía oral en infecciones uretrales de naturaleza gonocócica, analizamos 180 historias clínicas de pacientes afectados de esta enfermedad, en los cuales se ensayó esta droga.

El tratamiento específico de la uretritis gonocócica en servicios antivenéreos del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social se hace a base de penicilina procaínica con monoestearato de aluminio (PAM) o de tetraciclina y sulfas. Una gran proporción de pacientes tratados con estos antibacterianos vuelven a la consulta por persistencia de la secreción uretral, en la cual se demuestra la presencia del gonococo como germen patógeno original y recurrente.

La Hetacilina es un penicilinato derivado del ácido 6-amino penicilínico, antibiótico de reciente aparición, actualmente en proceso de investigación clínica en humanos.

Material y métodos

180 pacientes del sexo masculino, de edad comprendida entre los 14 y 60 años, cuyo motivo de consulta fue la presencia de secreción uretral purulenta o seropurulenta y disuria, con antecedente reciente de contacto sexual sospechoso, fueron seleccionados para esta investigación entre los pacientes que se presentaron al Instituto Nacional de Venereología de Caracas entre marzo de 1966 y julio de 1967.

1. Trabajo presentado en el Simposio sobre Penicilinas Semí-sintéticas y Nuevos Antibióticos, realizado en Sao Paulo (Brasil), septiembre de 1967.

* Profesor Asistente de la Facultad de Medicina, U.C.V.

** Instructor de la Facultad de Medicina, U.C.V.

*** Residente de Urología del Hospital Universitario de Caracas.

Estos pacientes fueron sometidos primero, al diagnóstico etiológico por la identificación del germen causal en el material secretante; segundo, al tratamiento con Hetacilina, usando la forma de cápsulas de 250 mgs. para administración por vía oral, y tercero, a un período de observación clínica después del tratamiento.

61 de estos pacientes habían sido tratados previamente con otros medicamentos antimicrobianos (penicilina, tetraciclina, triplesulfas, estreptomicina, etc.), sin obtenerse de ellos resultados curativos.

La identificación del agente microbiano se realizó en todos los casos por el estudio microscópico del extendido de la secreción uretral coloreados según técnica de Gram. Se tomó como criterio suficiente de identificación de la *Neisseria gonorrhoeae* la presencia de diplococos Gram negativos en granos de café en los frotis.

En 28 casos se obtuvo el crecimiento del gonococo en cultivos de agar-sangre antes del tratamiento, a los cuales se practicó estudio de la sensibilidad *in vitro* al disco, comparándose la Hetacilina con penicilina, cloranfenicol, tetraciclina y cefalotin.

En 78 pacientes (43,3%) se efectuaron pruebas biológicas de laboratorio antes y después del tratamiento, para explorar las modificaciones del funcionalismo hepático, renal y hemático atribuibles a la droga.

El tratamiento se realizó utilizando cápsulas de 250 mgs. de Metacilina administradas por vía oral, según ocho esquemas de dosificación diferentes, cuya especificación y resultados se expresan en la tabla N° 2.

Todos los pacientes fueron observados y controlados en un período de tiempo variable entre 8 y 30 días. Se registró el tiempo de respuesta clínica de los casos curados, expresados en número de días transcurridos entre el primer día de tratamiento y el día en que desaparece la secreción uretral. Se interrogó a todos los pacientes sobre síntomas o signos desagradables que pudiesen atribuirse como manifestaciones de intolerancia a la droga.

A los pacientes no mejorados con el tratamiento a base de Hetacilina se les sometió a nuevo tratamiento con igual dosis y controlados nuevamente.

Resultados

El estudio de la sensibilidad *in vitro* del gonococo, practicado en 28 casos (15,5%,), en los cuales se midió la zona de inhibición producida por la actividad del disco de 5 antibióticos, expresada en milímetros de diámetro; dio los resultados (en cifras promedio) que se muestran en la siguiente tabla:

TABLA N°1

Sensibilidad al disco de la Neisseria gortorrhoeae en 28 casos
(Promedio de la zona de inhibición en mm.)

Antibiótico	Potencia del disco	Zona de inhibición (mm)
Hetacilina	2 mcgms.	21,2
Hetacilina	10 "	28,4
Penicilina	10 unidades	27,1
Cefalotín	30 mcgms.	22,8
Tetraciclina	30 "	23,2
Cloranfenicol	30 "	28,5

Se observa que la *Neisseria* fue sensible a todos los antibióticos probados, los cuales demostraron *in vitro* una efectividad cuantitativamente notable, sin embargo, en 11 de estos casos, tratados previamente con penicilina u otros antibióticos, hubo recurrencia de la infección.

Los resultados clínicos y bacteriológicos de los 180 casos tratados con Hetacilina se expresan en la siguiente tabla, en la cual se muestran los resultados parciales correspondientes a cada esquema de dosificación y la incidencia de las formas de severidad y cronicidad en que se presentó la enfermedad.

TABLA Nº2

Resultados de la Hetarilina oral en blenorragia de diferentes formas clínicas según ocho esquemas terapéuticos

RESPUESTA CLINICO-BACTERIOLOGICA

Esquema terapéutico	Dosis total (Gms.)	Número casos	1er. Tratamiento		2o Tratamiento		Tiempo de curación clínica Días	Severidad		Cronicidad					
			Curados Nº	No Mejorados Nº	Curados Nº	No Curados Nº		Ligera Nº	Moderada Nº	Aguda Subaguda Nº	Crónica Nº				
250 mgs. TID	6	33	31	2	1	3,0	1	3,0	1	10	23	24	6	3	
250 mgs. TID	3	40	35	5	4	10,0	1	2,5	2	25	15	33	3	4	
500 mgs. TID	6	5	4	1	1	20,0	0	0	3	1	4	3	2	0	
500 mgs. TID	3	48	41	7	4	8,3	1	2,0	2,5	13	35	44	2	2	
500 mgs. BID	3	7	5	2	1	14,3	1	14,3	2	4	3	6	1		
500 mgs. BID	4	16	16	0	0	0	0	0	2	1	15	12	2	2	
500 mgs. BID	5	9	9	0	0	0	0	0	2	5	4	7	1	1	
2.000 mgs. 1 dosis	2	22	17	5	4	18,0	1	5,5	2	6	16	13	3	6	
TOTAL		180	158	87,7	22	12,2	15	8,3	5	2,7	65	115	142	20	18

Efectos secundarios

Un paciente presentó estado nauseoso y pérdida temporal del apetito después de ingerir las cápsulas de Hetacilina, molestias que desaparecieron al suspender el tratamiento. En otro paciente se presentó urticaria generalizada, en forma moderada, después de recibir 3 gramos de Hetacilina en 2 días, desapareciendo después con medicación antialérgica. Un paciente presentó diarrea después de recibir una segunda dosis de 2 gramos de Hetacilina, caso en el cual hubo también fracaso terapéutico.

Total 3 casos con efectos secundarios indeseables atribuidos al tratamiento con Hetacilina (1,66%).

Toxicidad sistémica

78 pacientes (43,3%,) tratados con Hetacilina fueron sometidos a las pruebas de toxicidad, cuyos resultados se aprecian en la siguiente tabla

TABLA N° 3

Resultados de las pruebas de funcionalismo hepático, renal y hemático en relación a la dosis de Hetacilina empleada

Dosis	N° de casos	Respuesta post-tratamiento
6 gms. en 8 días	32	30 normales. 2 casos con eosinofilia.
3 gms. en 4 días	22	normales.
4 gms. en 4 días	12	10 normales. 1 caso con elevación de Timol y SGPT. 1 caso con elevación del Timol.
3 gms. en 2 días	12	normales.
TOTAL	78	Anormales 4..... 5,12 % Normales 74..... 94,8 %

Discusión y Conclusiones

De 180 casos de blenorragia, en su mayoría de forma aguda y de intensidad moderada, sometidos a la experimentación clínica con Hetacilina, se obtuvo una curación global del 96% (173 casos), de los cuales 158 respondieron favorablemente al primer esquema de dosificación, 15 requirieron repetición del tratamiento inicial para lograr una mejoría definitiva; de los 7 restantes se obtuvo fracaso clínico y bacteriológico en 5 casos sometidos a tratamiento doble (los otros dos casos de fracaso inicial no pudieron ser sometidos a dicha repetición).

Se aprecia que el porcentaje de curación es mayor cuanto más prolongada es la duración del tratamiento con dosis diarias óptimas.

La respuesta clínica satisfactoria se observó al segundo o tercer día de haber empezado la medicación oral, tomando como criterio de mejoría la desaparición de la secreción uretral y la disuria. En algunos casos hubo persistencia de la secreción en cuyo estudio bacteriológico se pusieron en evidencia otros gérmenes no gonocócicos o ausencia de microorganismos patógenos.

La forma de dosificación única de 2 gramos en una toma fue bien tolerada por 21 pacientes entre 22 (1 caso presentó diarrea) y dio resultados terapéuticos satisfactorios.

22 pacientes no mejorados con el tratamiento inicial fueron a consulta de control por persistencia o recurrencia de la infección uretral; el material secretante cultivado puso en evidencia en algunos casos la presencia de gonococos sensibles a la hetacilina y a los otros atibióticos probados. En estos casos es recomendable repetir el tratamiento, pues en gran proporción se curan las infecciones recurrentes.

Una tercera parte de los pacientes de esta casuística no obtuvieron resultados satisfactorios al tratamiento a dosis terapéuticas de penicilina y otros antibióticos de uso común y aún a la asociación o tratamiento sucesivo y alternado de varios agentes antimicrobianos, a pesar de no existir la resistencia microbiana in vitro.

Los casos de fracaso total con Hetacilina pertenecían al grupo de las gonococcias tratadas previamente con otros agentes antiinfecciosos y generalmente de la forma crónica (más de 4 semanas de evolución).

De los resultados de este estudio se concluye que el penicilinato derivado del ácido 6-amino-penicilánico (BL-P804) es un fármaco, que administrado por vía oral a dosis terapéuticas, desarrolla una eficaz acción antimicrobiana en infecciones a *Neisseria gonorrhoeae*, tal como lo indica su significativo porcentaje de curabilidad.

Es de gran tolerancia (efectos secundarios cualitativa y cuantitativamente mínimos) y de poca toxicidad, pues las reacciones anormales aparecidas en 4 pacientes fueron leves, correspondientes a datos aislados de las pruebas funcionales y en ningún caso se observaron fenómenos de disfunción global.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo se pudo realizar gracias a la subvención del Departamento de Investigación Clínica de Laboratorios Bristol, al asesoramiento técnico y organizativo del Dr. León Mir, a los estudios de laboratorio

realizados por la Señorita Josefina Guariguata y el Dr. José Espín y la colaboración del personal médico y de enfermeras del Instituto Nacional de Venereología (Caracas).

RESUMEN

Se analizan los resultados del ensayo clínico del nuevo antibiótico Hetacilina en infecciones gonocócicas de la uretra masculina. Las observaciones se basan en el estudio clínico de 180 pacientes afectados de blenorragia aguda, sub-aguda o crónica, a los cuales se les administró la droga en forma de cápsulas por vía oral de acuerdo a 8 esquemas terapéuticos diferentes.

Se demuestra la eficacia de este medicamento en casos de blenorragia se exponen los datos relativos a respuesta clínica y bacteriológica, tiempo de respuesta clínica, tiempo de control, tolerancia y pruebas de toxicidad.

Se demuestra la eficacia de este medicamento en caso de blenorragia no mejorados con la terapia penicilínica y de otros medicamentos específicos. Se comprueba que la Hetacilina es un antibiótico de eficiencia excelente usado por vía oral en casos de blenorragia al obtenerse una curación global de 96% con signos mínimos de toxicidad.

SUMMARY

A new synthetic penicillin, the Hetacillin, has been tried in gonorrheal urethritis over 180 patients suffering acute, sub-acute or chronic periods.

It has been used capsules following 8 different forms of administration per os. It has been studied partial results, clinical and bacteriological follow up and side effects.

It has been proved the good results using the drug in cases resistant to penicillin and other antibiotics.

Hetacillin gives 96 % success per os in gonorrhea between one and eight days depending upon the dose administered.