

EFICACIA DE LA CEFOPERAZONA (CEFEBID) EN EL TRATAMIENTO DE LA URETRITIS GONOCOCCICA RESISTENTE A LA PENICILINA PROCAINICA ACUOSA

Dr. Cornelio Arévalo Morles*
Lic. Gladys Estacio de Addimandi**
Tec. Angel Flores**
Lic. Luisa Carrera**

Resumen

29 pacientes con uretritis gonococcica no complicada que había persistido después de la administración de 4×10^6 UI de penicilina procaínica acuosa, fueron tratados con 0,5 gr de cefoperazona i.m. De ellos 24 acudieron a la evaluación posterior y todos habían curado. 25 de 29 (86%) cepas de *Neisseria gonorrhoeae* investigadas eran *betalactamasa* positiva. En 23 cepas de Ngpp las CIMs de cefoperazona fue $\leq 0,4 \mu\text{g/ml}$ y la CIM promedio $=0,104 \mu\text{g/ml}$. En 4 cultivos de gonococos *betalactamasa* negativa, la CIMs de cefoperazona fue $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$ y la CIM promedio, $0,0375 \mu\text{g/ml}$. En 3 pacientes se detectó infección clamidial concomitante mediante la prueba Chlamydiazyme (10%).

SUMMARY

29 patients with uncomplicated gonococcal urethritis resistant to 4×10^6 IU of Aqueous Procaine Penicillin were treated with a single intramuscular injection of 0.5 gr cefoperazona. 24 patients were followed up and all were cured. 25 strains (86%) were penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. In 23 PPNG isolates the cefoperazone MICs were $\leq 0.4 \mu\text{g/ml}$ and the mean $=0.104 \mu\text{g/ml}$, while in 4 nonpenicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* strains the cefoperazone MICs were $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ and the mean $= 0.0375 \mu\text{g/ml}$. Chlamydial infection was detected by Chlamydiazyme Test in three patients (10%).

La lenta y progresiva resistencia de mediación cromosómica que en el transcurso del tiempo la *Neisseria gonorrhoeae* desarrolló a la penicilina (1), fue contrarrestada con incrementos proporcionales, a intervalos variables, de la dosis de ese antibiótico utilizado en el tratamiento de las infecciones causadas en el hombre. De tal manera que se llega en 1972 a la megadosis constituida por $4,8 \times 10^6$ U I acompañada de la administración por vía oral de 1 gr de probenecid (2) con la cual en los años inmediatos a su instauración se lograron resultados halagadores, expresados por una reducción en el nivel de resistencia bacteriana (3, 4); pero el optimismo que se había suscitado

duraría muy poco, siendo disipado por la emergencia y diseminación rápida a escala mundial de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas (Ngpp) (5-10) que comprometerían el uso futuro de la penicilina y sus derivados en aquellas áreas geográficas donde las mencionadas cepas alcanzaran proporciones epidemiológicamente relevantes, y plantearían la necesidad urgente de buscar drogas alternativas eficaces contra esas infecciones, que además reunieran otras cualidades deseables en cuanto a precio, inocuidad y administración en dosis única.

En el Centro Venereológico del Hospital Universitario de Caracas (CV-HUC), infecciones por Ngpp fue

ron identificadas por primera vez a finales de octubre de 1984 y en el lapso octubre 1984-junio 1986 se las registró a la proporción del 3,5% (11), y en el presente han alcanzado un nivel mucho más elevado que alcanza el 30,2% del total de gonorrea atendido en el Centro (12).

De las distintas clases de antimicrobianos que han demostrado efectividad contra las infecciones causadas por Ngpp, la espectinomicina y algunos análogos de cefalosporinas de 2a y 3a generación, especialmente la ceftriaxona, tienen la primacía en la literatura médica especializada (1324). Sin embargo, la identificación de resistencia a la espectinomicina en USA (25-26), Inglaterra (27), República de Corea (28) y en nuestra propia casuística (12), obliga a ser cuidadoso en su uso y a extremar la vigi-

* Centro de Venereología. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas.

** Departamento de Bacteriología. Instituto Nacional de Higiene

lancia sobre los pacientes tratados con ese antibiótico.

La cefoperazona es una cefalosporina semisintética de 3a generación cuyas propiedades farmacocinéticas idóneas (29) y actividad in vitro contra la Ngpp (30, 31) la hacen promisorias en el tratamiento de las infecciones por esas cepas lo cual nos motivó para emprender la realización del presente ensayo.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

A. Fueron incluidos en el ensayo 29 pacientes del sexo masculino atendidos en el CV-H-C durante el período nov. 1987-junio 1988. Eran pacientes en quienes había fracasado la penicilina procaínica acuosa a la dosis de 4×10^6 U I que se había administrado una semana antes de la inclusión en el estudio. El rango de las edades estuvo entre 18 y 47 años, y la edad promedio fue 25,9 años. Ninguno de los pacientes seleccionados manifestó antecedentes de alergia a antibióticos betalactámicos y por lo demás reflejaban buen estado de salud general sin indicios clínicos ni serológicos de otras enfermedades de transmisión sexual y dieron su consentimiento formal para participar en el estudio.

B. Métodos Bacteriológicos:

1. Frotis y coloración de Gram de la secreción uretral.
2. Aislamiento e identificación de la *Neisseria gonorrhoeae*: muestras de secreción uretral de pacientes con frotis positivos fueron sembradas en medios de Thayer-Martin con y sin antibióticos, los cuales eran transportados al Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Higiene donde la identificación de la bacteria se hizo siguiendo la metodología ya descrita en anterior publicación (11) y que en síntesis consiste en el logro de cultivos puros mediante repiques, reconocimiento de morfología típica en colonias de diplococos

Gram negativos, prueba de oxidasa positiva y fermentación de la glucosa en las pruebas para demostrar utilización de carbohidratos.

3. La producción de beta lacta masa en los cultivos de *Neisseria gonorrhoeae* fue invertida con el disco de cefinase (Cefinase BBL®).
4. La susceptibilidad a la penicilina y cefoperazona fue de terminada mediante la técnica de dilución en placas de agar, usándose el medio base Gc Agar con suplemento definido (isovitalex al 1% o Kellogg al 2%) (20). Con el polvo de los antibióticos estudiados (penicilina cristalina, Pfizer o Glaxo; Cefoperazona, Pfizer) se prepararon diluciones seriadas de tipo geométrico con un factor 2 como razón. Las concentraciones de penicilina fueron las siguientes: 5, 10, 20, 40, 80 y 120 Mg/ml; y de cefoperazona: 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 y 0,8 Mg/ml. Se partió de una concentración alta de penicilina tomando en cuenta que eran cultivos provenientes de infecciones resistentes a ese antibiótico. Con crecimientos de 24 horas en medio de Thayer-Martin sin antibiótico, se hicieron suspensiones en caldo Mueller Hinton que fueron ajustadas a la escala 0,5 de McFarlane. Inóculos de 104 UFC dispensados por el replicador Cathra® fueron sembrados en los medios básicos adicionados con el antibiótico. Se definió como CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) la menor concentración del antibiótico que inhibía completamente el crecimiento bacteriano.
5. La investigación de infección clamidial se hizo con la técnica de inmunoensayo enzimático Chlamydiazyme® Diagnostic Kit de los Laboratorios Abbott usándose los reactivos y siguiendo las advertencias, precauciones, ins-

trucciones y procedimientos recomendados por dicho laboratorio. La lectura de las pruebas se efectuó en el equipo Quantum II, utilizándose 3 controles negativos y 1 control positivo para la determinación del cut off (32-33).

C. Tratamiento y Seguimiento:

Los pacientes fueron tratados con una sola dosis de cefoperazona: 0,5 gr de Cefobid® (Pfizer) fue disuelto en 3 cc de agua destilada y administrado i.m. en la región glútea. Además se les recomendó abstenerse de relaciones sexuales y bebidas alcohólicas en la semana siguiente a la administración del antibiótico. Se programaron evaluaciones al 7mo. y 28 días posteriores al tratamiento, y comprendían: Examen físico, interrogatorio, frotis y cultivo de muestras uretrales. Los resultados de estos controles darían la base para definir los éxitos, fracasos, reinfecciones, uretritis post-gonocócica y efectos adversos del antibiótico.

Curación: Resolución de la secreción uretral, frotis y cultivo negativo a la semana del tratamiento.

Fracaso: Persistencia de la secreción uretral con frotis y/o cultivo positivo. Uretritis post-gonocócica: Persistencia de secreción uretral con aumento de polimorfonucleares en el frotis y observación negativa para gonococo en frotis y cultivos.

Re-infecciones: Después de la resolución inicial de los síntomas, reaparece el cuadro asociado con una nueva relación sexual.

RESULTADOS

De los 29 pacientes seleccionados, 5 no se presentaron a los controles prefijados por lo que fueron excluidos en la evaluación de la eficacia del producto. Los 24 pacientes examinados a la semana del tratamiento, 20 con infecciones por Ngpp y 4 por *Neisseria gonorrhoeae* betalactamasa negativa, se consideraron curados en virtud de la resolución de la secreción uretral y los resultados bacteriológicos negativos, 8 pacientes cumplieron con la 2a. evaluación, de los cuales 7 seguían asin-

tomáticos y bacteriológicamente negativos; y el restante, presentaba escasa secreción uretral muco-purulenta con aumento de leucocitos polimorfonucleares en los frotis coloreados con Gram (10-14 PMNs por campo microscópico 100X), cultivos negativos para gonococo y prueba de Chlamydiazyme positiva. Se hizo el diagnóstico de Urethritis post-gonocócica y se le indicó doxiciclina 100 mg bid durante 7 días con lo cual se resolvió el cuadro.

Ninguno de los pacientes evaluados manifestó efectos adversos atribuibles al antibiótico.

En 25 cultivos de *Neisseria gonorrhoeae* se comprobó producción de betalactamasa (86%). La susceptibilidad a la penicilina fue investigada en 28 aislados, los resultados se presentan en la Tabla N° 1. Las CIMs en las cepas de Ngpp, fueron > 5 µg/ml, y en las betalactamasa negativa, < 5 µg/ml. La susceptibilidad a la cefoperazona fue investigada en 27 cepas, los resultados son resumidos en la Tabla 2. La CIM promedio en las 4 cepas aisladas penicilinasas negativa fue 0,0375 µg/ml, y en las 23 cepas de Ngpp, 0,104 µg/ml. La diferencia entre estos promedios es significativa (valor Z: 2,8). Los aislados betalactamasa negativa fueron inhibidos por concentraciones < 0,1 µg/ml; y las cepas de Ngpp por concentraciones < 0,4 µg/ml.

En 3 pacientes de los 29 seleccionados (10,3%), la investigación de *Chlamydia trachomatis* fue positiva.

DISCUSION

Como se esperaba por provenir de pacientes con infecciones gonocócicas resistentes a la dosis de penicilina procaínica acuosa usada en el país desde 1977 para el tratamiento primario de la gonorrea (34), una alta proporción de las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* aisladas eran productoras de betalactamasa, 25 de 29 (86%), con CIMs de penicilina > 5 µg/ml.

En las últimas pautas de tratamiento elaboradas por los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, USA (21), se recomienda tratamiento primario de la gonorrea con drogas que sean efectivas

Tabla 1
DISTRIBUCION DE 28 CEPAS DE NEISSERIA GONORRHOEAE,
SEGUN PRODUCCION DE BETALACTAMASA Y CIMs
DE PENICILINA. CV-HUC, NOV. 1987 -JUNIO 1988

CIM µg/ml	Betalactamasa		Total		
	+	(%)	(%)		
5	1	(4,1)	4	(100)	5
10	4	(16,6)	--		4
20	3	(12,5)	--		3
40	7	(29,2)	--		7
80	6	(25,0)	--		6
120	3	(12,5)	--		3
Total	24	(100,0)	4	(100,0)	28

Tabla 2
DISTRIBUCION DE 27 CEPAS DE NEISSERIA GONORRHOEAE,
SEGUN PRODUCCION DE BETALACTAMASA Y CIMs
DE CEFOPERAZONA. CV-HUC, NOV. 1987 -JUNIO 1988

CIM µg/ml	Betalactamasa		Total		
	+	(%)	-	(%)	
0,05	9	(39,1)	3	(75)	12
0,1	7	(30,4)	1	(25)	8
0,2	3	(13,0)	--		3
0,4	4	(17,4)	--		4
Total	23	(100,0)	4	(100,0)	27

contra cepas de Ngpp. La droga de elección sería la ceftriaxona y la principal alternativa la espectinomicina. Otras opciones con las cuales la experiencia clínica es más limitada, están constituidas por la ciprofloxacina, norfloxacina, cefuroxima axetil, cefotaxima y ceftizoxima. No hacen referencia a la cefoperazona. Sin embargo, esta cefalosporina de 3ra. generación exhibe buena actividad in vitro contra el gonococo ya sea sensible o resistente a la penicilina. El modo de las CIMs de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* sensible a la penicilina fue 0,004 µg/ml, y de las cepas de Ngpp, 0,03 µg/ml (29-31). La administración intramuscular de 0,5 gr del antibiótico proporciona niveles sanguíneos máximos de 33,4 µg/ml a los 60 minutos, una media vida sérica de 154 minutos, y a las 8 horas todavía persisten concentraciones de 4,8 µg/ml. Esa dosis de cefoperazona fue empleada por Kim y colaboradores

en Seúl, Corea del Sur, en un pequeño grupo de pacientes con gonorrea por Ngpp y observaron curación en 27 de 29 pacientes (93%) tratados y evaluados (35). 92% de los aislados de Ngpp procesados fueron inhibidos por concentraciones 0,12 µg/ml (23 de 25 cepas). En un estudio posterior los mismos autores, informan 100% de éxitos con 1 gr im. del antibiótico (36). 85% y 95% de las 40 cepas de Ngpp estudiadas fueron inhibidas por concentraciones 0,06 y 0,12 µg/ml respectivamente.

En el presente estudio si bien las cepas de Ngpp fueron menos susceptibles in vitro que las penicilinasas negativa y la diferencia entre los promedios de la CIMs de los dos tipos de cepas fue estadísticamente significativa, todas las 23 cepas de Ngpp fueron inhibidas por concentraciones < 0,4 µg/ml y todos los 24 pacientes, incluyendo 20 con infecciones por Ngpp, eva-

EDUCACION DERMATOLOGICA

Dr. Antonio José Rondón Lugo*

EDUCACION A MEDICOS GENERALES

Es sabido que las lesiones de la piel son muy frecuentes y ocupan la mayoría de las consultas a médicos de otras especialidades, ya que la piel por ser visible, sufre cambios y hacen que la persona se angustie. Cursos de educación médico-continuada son necesarios para actualizar e ilustrar. No se trata de formar "nuevos dermatólogos" sino que el médico general, el pediatra y otros especialistas sean capaces de diferenciar las enfermedades más comunes. La relación con otras especialidades como la pediatría, ginecología, odontología, es necesaria y produce gran beneficio para ambos lados.

EDUCACION A LA COMUNIDAD

Es necesario divulgar conocimientos básicos sobre cómo prevenir, diagnosticar y tratar algunas enfermedades dermatológicas; campañas para descarte de cáncer de la piel, sobre efectos dañinos de la luz solar, educación a enfermos de Hansen, pacientes con úlceras de miembros inferiores. Sobre lo no contagioso de enfermedades, como el vitiligo y otras dermatosis, lo que en algunas comunidades causa gran preocupación. Las sociedades dermatológicas regionales en colaboración con instituciones (educativas, sociales, religiosas, etc.) pueden realizar despistaje de enfermedades como el cáncer de la piel, leishmaniasis, etc., mientras mayor educación dermatológica posea la población con más rapidez acuden a consultas especializadas.

PREGRADO

En nuestro país en líneas generales, la enseñanza dermatológica es deficiente, generalmente los alumnos asisten durante 2 ó 3 semanas por 2 ó 3 horas diarias y allí les dictan clases teóricas y en algunos centros les muestran pacientes, generalmente esta pasantía ocurre casi al finalizar la carrera médica. Los alumnos en la mayoría de los casos no saben describir, diagnosticar, ni tratar las dermatosis más comunes.

Nuestra especialidad generalmente no priva para que aún si el alumno es reprobado no avance a un nivel superior, generalmente los exámenes son de preguntas de múltiple escogencia.

POSTGRADO

Las facultades y escuelas de medicina deben formar dermatólogos con el objeto de que estos profesionales cumplan funciones de servicio dentro de las políticas de salud de los países. Es necesario solicitar coherencia de las instituciones que integran el sistema de salud. Es conveniente una integración docencia-asistencial. Los objetivos curriculares deben estar especificados y en concordancia a las funciones que el profesional vaya a desarrollar. Los contenidos curriculares deben tener coherencia con los fines previstos.

Las experiencias educativas deben colocar al alumno con la realidad.

FORMACION PREVIA, CURRICULO, FINANCIAMIENTO

Los médicos dermatólogos deben tener una formación básica en Medicina Interna de por lo menos un año. Esto es conveniente y necesario ya que muchas enfermedades sistémicas su primera manifestación es cutánea y en enfermedades de la piel pueden

ocurrir alteraciones generales. La experiencia quirúrgica y pediátrica también es loable.

Debe existir una buena selección de estudiantes basado en su curriculum y en una prueba de conocimientos. La duración del mismo no debe ser menor de 3 años, debe ser a dedicación exclusiva y es conveniente que todos los alumnos dispongan de financiamiento ya que aquellos que son autofinanciados generalmente alegan esta condición para trabajar en otros centros.

Asignaturas y actividades teóricas

Debe ser organizado de tal manera que se capaciten para el cuidado y atención de los enfermos de la piel. Las experiencias deben ser variadas, amplias y progresivas. Quiero recalcar que la educación de las ciencias básicas que soportan la especialidad deben ser enseñadas, con entrenamiento en investigación, enseñanza a niveles inferiores (alumnos de pregrado, enfermería).

Se requiere un adecuado ambiente y una base financiera estable con un entusiasta equipo de profesores, y adecuado número de pacientes, modernos y eficientes equipos, relación con otras disciplinas, las instituciones deben asignar el espacio necesario para dar a los pacientes adecuada atención tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, cuando se realiza en varias instituciones deben existir acuerdos previos escritos y en cada oportunidad debe enviarse la referencia.

El director y personal deben poseer entrenamiento y experiencia profesional óptima.

* Instituto de Biomedicina. Caracas

Contenido

Debe ser tal que permita conocimiento en dermatología, ejercicios programados clínicos y prácticos que deben ser supervisados. Debe dársele responsabilidad al residente, pero recordando siempre que el adjunto juega un papel importante en la supervisión y responsabilidad.

La enseñanza es principalmente tutorial, pero hay combinación de métodos, como son: conferencias, seminarios, demostraciones individuales y en grupos, discusión de casos clínicos, revisión de libros (coloquio dermatológico), club de Revistas, fichas bibliográficas, exposición de temas.

Es necesario tener acceso a bibliotecas donde existen los libros fundamentales y las revistas dermatológicas adecuadas: Journal of American Academy, Archives of Dermatology, British Journal of Dermatology, tener espacio para conferencias.

Anexo a la consulta debe existir un pequeño laboratorio para exámenes directos (KOH, Escabiosis, etc.), coloraciones especiales y es importante si se poseen otros laborato-

rios de soporte como inmunología, histoquímica, bacteriología, micología.

Debe adquirir un buen entrenamiento quirúrgico, en criocirugía, pruebas alérgicas, fotoparche, micología. La práctica dermatológica debe ser realizada tanto con pacientes ambulatorios como hospitalizados. Debe haber disponibilidad de espacios y equipos para practicar biopsias, electrocoagulaciones, test cutáneos. Es necesario que el residente conozca una serie de procedimientos aunque en la práctica no vaya a realizarlos.

El entrenamiento debe incluir relación con especialistas como odontólogos, ginecólogos, psiquiatras, radioterapeutas.

EVALUACION

Debe ser hecha para asegurar que el residente realiza los programas satisfactoriamente; certificados anuales de evaluación son realizados en USA.

En Venezuela hay 5 postgrados universitarios, todos de 3 años de duración con diferentes curriculum y di-

ferentes prelações. Egresan un promedio de 12 dermatólogos anualmente.

Muchos médicos que desean ingresar y no son seleccionados se van a otros países y hacen cursos de 2 años compitiendo luego con el egresado en Venezuela.

Además en Dermatología existen Cursos Epidemiológicos de Lepra que luego en cierta forma se anuncian como dermatólogos.

La actividad asistencial 1990 en el Instituto Biomedicina fue de:

Primeras consultas.....	4.882
Controles sucesivos.....	12.639
Consulta de triaje.....	8.545
Consultas interservicios.....	1.042
Exámenes micológicos.....	804
Biopsias.....	8.881
Total consultas anuales.....	30.793

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz Ponciano; Charley M., Bergstrasser P. Basic Science, Conferenes in residency training: A national survey. J. Am Acad. Dermatol 16,413A19, 1987.
2. Essential for Specialty and subspecialty training in Dermatology (special article). J. Am Acad. Dermatol 16,151-160,1987.

REVISION DE LIBROS

Bolzinger, T.H. TRAITEMENT DE LA CHROMOMYCOSE PAR L'ASSOCIATION 5-FLUOROCYTOSINE/ITRACONAZOLE á propos de quatre observations du Service de Dermato-Vénérologie de Cayenne (Guyane Francaise).

Tesis de doctorado en medicina de la Facultad de Grenoble, conducida bajo la guía del Prof. R. Pradinaud, conocido tropicalista y micólogo de Cayena. Son 214 páginas mecanografiadas con 3 tablas que llevan 30 fotos en color, y 161 citas bibliográficas.

Con estos 4, van 14 casos de cromo diagnosticados en Guayana Francesa; de ellos se aisló sólo *Fonsecaea pedrosoi*. Peculiaridades observadas en los casos de la tesis: transformación maligna, diseminación hematógena, resistencia primaria a la 5-FC, fracaso de varios esquemas terapéuticos, incluyendo al itraconazol solo. Según el juicio del autor, la asociación itra + 5FC (itra 400 mg/día, 5 FC 6 g/día) dio resultados excelentes y rápidos.

Dr. Dante Borelli