

3

AZITROMICINA Y ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL CAUSADAS POR

Chlamydia trachomatis y *Neisseria gonorrhoeae*

Santiago Estrada ¹

Beatriz Orozco ²

Luis Acosta ³

Daniel G. Lobo-Guerrero ⁴

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de azitromicina en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Diseño: estudio prospectivo, abierto, no comparativo.

Ubicación: consulta externa de las instituciones que participaron.

Pacientes: 50 pacientes ambulatorios con ETS comprobada por microbiología empleando prueba de ELISA para *Chlamydia trachomatis* y cultivos en medio selectivo para *Neisseria gonorrhoeae*.

Intervención: tratamiento con dosis oral única de 1 gr de azitromicina. No se permitió otro antibiótico asociado.

Principal Resultado a evaluar: Curación de los síntomas y erradicación microbiológica de los patógenos hallados.

¹ Médico Microbiólogo, Laboratorio Departamental de Salud Pública, Dirección Seccional de Salud de Antioquia.

² Médica Dermatóloga, Laboratorio Departamental de Salud, Dirección Seccional de Salud de Antioquia.

³ Médico Director, Unidad Antivenérea, Servicio Seccional de Salud de Bogotá.

⁴ Médico Director Asociado, Laboratorio Pfizer.

Resultados: predominio del sexo femenino; aún cuando era una población altamente promiscua, (incluía trabajadores sexuales) se encontraron 5 pacientes totalmente asintomáticas, con infección por *Chlamydia trachomatis* y una de ellas con gonococo asociado. La mayoría de los casos en ambos sexos presentaba infección por clamidia sola (83%), seguida por los casos asociados a gonococo (14%) y un caso de infección únicamente por gonococo.

Clínica: la mejoría clínica, se puede apreciar en las primeras 48 horas en la mitad de los pacientes cifra que llegó al 95% a los 7-10 días post-tratamiento.

Microbiología: la erradicación se logró en el 96% de los casos, presentándose una recidiva y dos reinfecciones, todas por *Chlamydia trachomatis*, que curaron, fuera de protocolo a una segunda dosis.

Cumplimiento: de los 50 pacientes que recibieron el tratamiento, 48 (96%) retornaron a los controles.

Seguridad: 3 pacientes presentaron eventos adversos individualmente: náusea, vértigo y diarrea, todos leves y cedieron espontáneamente.

Conclusiones: estandarizando el tratamiento de la ETS causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* con azitromicina en dosis oral única de 1 gr, con su óptimo cumplimiento y sus elevadas tasas de eficacia clínica y microbiológica podría ayudar enormemente a los servicios de salud de todo el mundo en el manejo de esta endemia.

SUMMARY

Objective: to assess the efficacy and safety of azithromycin in the treatment of sexually transmitted diseases (STD) causes by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*.

Design: prospective, open, non-comparative study.

Setting: outpatient clinics of participating institutions.

Patients: 50 outpatient with clinical diagnosis microbiologically confirmed, employing ELISA test for *Chlamydia trachomatis* and selective cultures for *Neisseria gonorrhoeae*.

Intervention: treatment with single oral dose of azithromycin, 1 gr. No other antibiotic treatment was allowed.

Main outcome measure: cure of symptoms and eradication of pathogens found.

Results: predominance of female patients; although the studied population were highly promiscuous (it included sexual workers), we found 5 totally asymptomatic female patients, all with *Chlamydia trachomatis* and one with associated gonococcus. The majority of patients presented Chlamydial infection alone (83%), followed by mixed infections (14%) and only one case of single gonococcal infection.

Clinical assessments: cure plus improvement was appreciated within first 48 hours in half of the patients, that increased up to 93% at the end of 7-10 days of follow-up. 7% remained symptomatic due to reinfection (two patients) and persistence (one).

Microbiological: eradication was obtained in 96% of the cases. Cases with reinfection and persistence were due to Clamydia. All cured after a second dose of azithromycin.

Compliance: of 50 patients that received treatment, 48 (96%) returned to controls.

Safety: 3 patients presented mild side effects, dizziness, nausea and diarreha each; none required treatment.

Conclusions: standarizing treatment of STD's caused by *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* single 1 gr of oral azithromycin, with its optimal compliance and high rates of clinical and microbiological efficacy will help the health authorities all around the world in keeping this endemic disease in control.

INTRODUCCION

Las Enfermedades de Transmisión Sexual (E.T.S) tienen varias formas de presentación clínica bien definidas: uretritis, cervicitis y úlcera genital. Los agentes etiológicos que las producen son variados, lo que hace necesario un estudio por laboratorio complejo y algunas veces es necesario recurrir a un tercer nivel, donde se cuenta con una tecnología adecuada que facilita llegar a un diagnóstico exacto que permita un tratamiento adecuado (1).

Se sabe que la uretritis afecta a 4 millones de hombres en los Estados Unidos, cada año (2); sin embargo, dicha frecuencia varía de acuerdo con el agente etiológico y las condiciones socioeconómicas de la población afectada (3). Es así como *Chlamydia trachomatis* es el agente infeccioso más común de las E.T.S. en el grupo de los adolescentes activos y adultos jóvenes en los Estados Unidos, donde ocurren más de 4 millones de infecciones por este agente (3,4). En nuestro medio, aunque no hay datos muy actualizados, se asume que *Chlamydia trachomatis* tiende a desplazar a los otros agentes responsables de la uretritis, ocupando en muchas series el primer lugar después de *Neisseria gonorrhoeae* (5-7).

El tratamiento farmacológico es uno de los pilares fundamentales para el manejo integral de las E.T.S., sin embargo, a pesar de disponer de drogas efectivas, hay una serie de factores que impiden el logro de este objetivo, tales como: la falta de información propia acerca de la resistencia de los microorganismos a las drogas rutinariamente utilizadas, las bajas coberturas en detección y tratamiento de los contactos, las dificultades para el seguimiento del paciente, el tratamiento empírico suministrado principalmente por farmaceutas y la automedicación (8). Teniendo en cuenta algunos de los factores anterior-

res, se desea evaluar en este estudio la eficacia y seguridad de Azitromicina, con un estudio abierto, no comparativo, en dos tipos de población: los usuarios del programa E.T.S. del Laboratorio Departamental de Salud Pública (LDSP) y una población de trabajadores sexuales sometidos a evaluación médica periódica en el Servicio de Salud de Bogotá, con síntomas de uretritis y cervicitis.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en los servicios de salud de las dos principales ciudades del país, Bogotá y Medellín; en la primera se estudiaron trabajadores sexuales, quienes, para poder desempeñarse en sus actividades deben cumplir con el requisito de revisión periódica por parte de las autoridades sanitarias de la ciudad y en la segunda, se estudiaron pacientes sintomáticos y compañeros sexuales de individuos con diagnóstico clínico de enfermedad de transmisión sexual de tipo Uretritis o Cervicitis.

Una vez obtenido el consentimiento de inclusión, verbal o por escrito, se realizaba una historia clínica y examen físico completos, y se procedía a tomar muestra endocervical o endouretral con escobillón especial para investigación de *Chlamydia trachomatis* con el método de inmunoensayo enzimático (*Chlamydiazyme*®, Abbott), además muestras convencionales para frotis y Gram de uretra o cérvix, de las secreciones en caso de presentarlas, así como investigación para *Neisseria gonorrhoeae* por cultivo empleando medio de Thayer-Martin, con muestras de uretra en los hombres y endocervicales y rectales en las mujeres.

Una vez tomadas las respectivas muestras, si el (la) paciente presentaba algún signo o síntoma clínico, recibía inmediatamente una dosis única oral de 1gr de azitromicina (2

tabletas de 500 mg c/u), en presencia del investigador. A todos los pacientes se les solicitaba abstenerse de relaciones sexuales mientras fuera parte activa del estudio.

Los pacientes incluidos eran citados a control para revisar sus resultados en un lapso no mayor de 3 días y evaluar la tolerancia y eficacia de la droga en investigación. Los asintomáticos, con resultados positivos recibían tratamiento y debían retornar al tercer día para evaluar la seguridad del medicamento.

A todos los pacientes tratados se les citaba a un nuevo control 10 días más tarde, durante el cual se evaluaba la respuesta clínica, la seguridad del medicamento y se repetía la toma de muestras para confirmar la erradicación del patógeno.

Estandarización de criterios:

Los criterios clínicos empleados fueron los siguientes:

Cura:	Desaparición de todos los signos y síntomas de la infección.
Mejoría:	Mejoría en, o desaparición parcial de los signos y síntomas.
Fracaso:	Sin cambio en, o empeoramiento de los signos y síntomas.
Recidiva:	Mejoría o desaparición de los signos y síntomas, seguidos por su reaparición o empeoramiento.

Para clarificar la **respuesta microbiológica** se definieron los siguientes criterios:

Erradicación:	Erradicación completa de los patógenos pretratamiento, o imposibilidad para obtener
---------------	---

material para cultivar o no aparecen nuevos patógenos.

Persistencia: Persistencia del patógeno pretratamiento.

Sobre-infección: Aparición de nuevos patógenos, sean o no que se hayan erradicado los patógenos pretratamiento.

Reinfección: Erradicación del patógeno pretratamiento, seguido por su reaparición.

No evaluable: Dar razón.

Para la evaluación de la **seguridad** de azitromicina, se tuvieron en cuenta la presencia de efectos secundarios y su severidad, clasificándolos de la siguiente manera:

Excelente: No hubo efectos secundarios atribuibles a la droga en estudio.

Buena: Efectos secundarios leves y tolerables, que no requirieron tratamiento.

Regular: Presencia de efectos secundarios de moderada intensidad, que requirieron tratamiento sintomático.

Mala: Efectos secundarios severos, que requirieron tratamiento sintomático.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes, de los cuales dos no retornaron a ningún control, por lo cual sólo se analizan los resultados clínicos y de seguridad de los 48 pacientes que tuvieron al menos un control clínico

y/o de laboratorio posterior a la administración del medicamento.

Sexo: en la tabla 1 se puede apreciar la distribución de los pacientes, con un claro predominio del sexo femenino.

Edad: la distribución etárea está resumida en la tabla 1. El rango de edad varió, para

ambos sexos, entre los 18 y 50 años, con predominio de la tercera década de la vida para las mujeres y de la segunda década de la vida para los hombres.

Diagnóstico Clínico y de Microbiología: en la tabla 2 se puede apreciar la distribución de los diagnósticos así como de los patógenos responsables.

TABLA 1
EDAD Y SEXO, N = 50

	SEXO		EDAD (ANOS)		
	NUMERO	%	PROMEDIO	D.E.	RANGO
HOMBRES*	18	36	29,17	5,36	19 - 39
MUJERES	32	64	34,66	10,88	18 - 50
GLOBAL	50	100	32,68	9,02	18 - 50

* DOS PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO, NO RETORNARON A CONTROL (UNO CON URETRITIS, EL OTRO CON PROCTITIS).

TABLA 2
DIAGNOSTICO CLINICO Y MICROBIOLOGICO, N = 48

DIAGNOSTICO	CLINICO				MICROBIOLOGICO		
	HOMBRES		MUJERES		SOLO GONOCOCO	SOLO CHLAMYDIA	AMBOS PATOGENOS
	No	%	No	%			
URETRITIS	16	100	-		1 (6.25%)	15 (93.75%)	-
CERVICITIS	-		27	84	-	21 (77,77%)	6 (22,22%)
ASINTOMATICOS	-		5	15.6	-	4 (80.0%)	1 (29.0%)

Evolución clínica post-tratamiento: en la tabla 3 se puede apreciar la evolución, de acuerdo con los criterios establecidos en el protocolo.

Microbiología a los 7-10 días de seguimiento: en la tabla 4 se discriminan los resultados obtenidos en dichos exámenes.

Tolerancia: de los 50 pacientes tratados, 48 retornaron a control, presentándose eventos adversos en 3, leves y que no requirieron ningún tipo de acción; fueron náusea, vértigo y diarrea. En la tabla 5 se puede apreciar la evaluación de la seguridad global de la azitromicina.

TABLA 3
EVALUACION CLINICA POST - TRATAMIENTO, N = 48

SEXO	CURA		MEJORIA		FRACASO	
	48 HORAS	7 - 10 DIAS	48 HORAS	7-10 DIAS	48 HORAS	7-10 DIAS
HOMBRES	9 (56.25%)	14 (87.5%)	5(31.25%)	2(12.5%)	2(12.5%)	-
MUJERES*	1(3.8%)	13 (48.14%)	7 (26.92%)	12 (44.44%)	18 (69.23%)	2 (7.4%)
GLOBAL	10(23.25%)	27 (62.79%)	12(27.9%)	14 (32.55%)	20 (46.51%)	2 (4.65%)

* UNA PACIENTE NO ASISTIO AL CONTROL DE LAS 48 HORAS

TABLA 4
MICROBIOLOGIA DE LOS 7 - 10 DIAS DE SEGUIMIENTO, N = 48

SEXO	ERRADICACIÓN		PERSISTENCIA		REINFECCIÓN	
	No.	%	No.	%	No.	%
HOMBRES	15	93.8	--	--	1	6.3
MUJERES	31	96.9	1	3.1	--	--
GLOBAL	46	95.8	1	2.1	1	2.1

TABLA 5
TOLERANCIA, N = 48

SEXO	EXCELENTE		BUENA	
	No	%	No	%
HOMBRES	15	93.8	1	6.3
MUJERES	30	93.8	2	6.3
GLOBAL	45	93.8	3	6.3

DISCUSION

Las ETS causadas por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* a nivel de las mucosas genitales son las más comunes (3). Se sabe que hasta el 45% de las uretritis pueden ser causadas por ambos gérmenes (9) y que ambos son responsables de la cervicitis purulenta (10) que si no se tratan pueden producir en la mujer Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP). Ambos ascienden del tracto genitourinario al endometrio y a las Trompas de Falopio, causando en la mujer dolor abdominal bajo y trastornos menstruales, pudiendo persistir por meses convirtiéndolas en la fuente para infectar a otras personas situación que ocurre muy especialmente en los grupos llamados de alto riesgo que no consultan por su bajo nivel cultural y por el difícil acceso de éstos grupos a los buenos servicios de salud (4,11). La proporción de mujeres con infección del aparato reproductivo superior (endometritis salpingitis y peritonitis pélvica) no es conocida, sin embargo se cree que el 8% de las mujeres con clamidia también tendrán una salpingitis evidente (12). Un segundo grupo de mujeres con infección mixta con clamidia y gonococo, pero que fueron tratadas únicamente para gonococo,

mostró que el 30% desarrollaron salpingitis durante el seguimiento (Stamm, citado en (4)). Se sabe que más de 250,000 mujeres se hospitalizan y más de 100,000 procedimientos quirúrgicos se practican cada año debido a la E.I.P., el 17% de las mujeres con EIP tratadas quedan infértiles y el no tratarles les causará embarazos ectópicos y obviamente infertilidad (4).

Cerca de 2/3 partes de los Recién Nacidos (RN) por vía vaginal de madres con infección por clamidia, se infectaron en el momento del parto (4). Se sabe además que aunque se use profilaxis con nitrato de plata o ungüento con antibióticos, el 15% a 20% de los RN expuestos a clamidia a través del canal del parto, desarrollaron conjuntivitis y que el 3% al 16% desarrollaron neumonía por esta bacteria (4). Todo lo anterior hace pensar en la necesidad de un tratamiento óptimo, eficaz y oportuno que según las recomendaciones del Centro para el Control de enfermedades de Atlanta (CDC), para el tratamiento de una E.T.S. debe cumplir las siguientes características (8). Eficacia: capacidad que tiene el medicamento de curar la enfermedad, la sensibilidad del microorganismo debe estar lo más cercana al 100%. Espectro de acción: capacidad que tiene la

droga de actuar sobre uno o más microorganismos diferentes productores de E.T.S.; lo ideal sería utilizar medicamentos con acción sobre más de un microorganismo, especialmente en aquellos casos en que se sospechan o se detectan infecciones mixtas. Inocuidad: ausencia o baja presentación de toxicidad o efectos secundarios, a menor toxicidad y efectos secundarios, mayor será la aceptación por parte del paciente. Comodidad y observación: facilidad para que el trabajador de la salud pueda administrar el tratamiento y para que el paciente pueda recibirlo y la posibilidad de cumplimiento por parte de este último. Se prefieren los medicamentos que puedan suministrarse por vía oral y en una sola toma.

Azitromicina, un azólido derivado de los macrólidos, administrada en dosis de 1 gr, proporciona elevadas concentraciones tisulares, las cuales se prolongan durante varios días, obteniendo elevadas tasas de eficacia clínica, demostrada en varios estudios con pacientes infectados con *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (13 - 16). Los resultados nuestros se comportaron de una manera similar, ver tablas 3 y 4, con una tolerancia que en la mayoría fue evaluada como excelente, ver tabla 5.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación indican que una dosis única de 1 gr de azitromicina es una efectiva y bien tolerada alternativa para el tratamiento de las ETS causadas por *Chlamydia trachomatis* y/o *Neisseria gonorrhoeae* con la enorme ventaja de un óptimo cumplimiento por su administración oral en dosis única.

La erradicación bacteriana fue total en los casos donde el gonococo estaba presente tan-

to solo como asociado con Clamidia; en el caso de las infecciones en las cuales estaba solamente Clamidia, hubo tres pacientes que requirieron una segunda dosis; uno por persistencia del patógeno y dos por reinfección. En estos últimos no se pudo confirmar con certeza, si dicha reinfección se debió a falta de efectividad de azitromicina o a que continuaron su actividad como trabajadores sexuales con el alto riesgo de contagio que esto implica.

Por lo anterior creemos que el empleo de azitromicina como medicamento de elección en las ETS causadas por *Chlamydia trachomatis* y/o *Neisseria gonorrhoeae* puede estar justificado, pues limitará en gran medida la pérdida de pacientes por incumplimiento o abandono de la terapia, o que ésta sea suspendida, con el posible riesgo de persistencia del patógeno y la obvia continuación de la diseminación en un individuo que se cree curado y las posibles complicaciones que ya se discutieron ampliamente en el texto.

REFERENCIAS

1. Villar L.A. El laboratorio como apoyo Diagnóstico en las Enfermedades de Transmisión sexual. En: Díaz F, Ospina S., Orozco B, Estrada S. Enfermedades de Transmisión Sexual. Clínica, Diagnóstico, tratamiento y prevención. Medellín CIB. 1995: 261 - 268.
2. McCormack W.M., Rein MF. Urethritis. In: Mandell GL, Douglas G.R. Bennett J.E. Principals and Practice of Infectious Diseases. Fourth ed. N.Y. Churchill Livingstone 1995: 1063 - 1074.
3. Echeverry M.L., Vélez L.M. Epidemiología de las enfermedades de Transmisión Sexual. En: Díaz F, Ospina S., Orozco B., Estrada S., Enfermedades de

- Transmisión Sexual: Clínica, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención. Medellín. CIB 1995: 227 - 237.
4. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for Prevention and Management of **Chlamydia trachomatis** Infections, 1993. MMWR 1993; 42 (No. RR - 12).
 5. Díaz F. Cuatrocientos Setenta y Siete Casos de Uretritis Masculina. *Biomédica*, 1985; 5: 90 - 91.
 6. Restrepo M., Díaz F., Gómez M. Uretritis Masculina. *Acta Médica Colombiana*. 1986; 11: 21 - 27.
 7. Orozco B., Estrada S., Benítez L., Jaramillo E. Etiología de la Uretritis Masculina. Estudio de cien pacientes y detección de B. Lactamasa. *latreia*. 1993; 6: 117 - 123.
 8. Ospina S., Estrada S. Enfoque Terapéutico de las Enfermedades de Transmisión Sexual. En: Díaz F., Ospina S., Orozco B., Estrada S. *Enfermedades de Transmisión Sexual: Clínica, Diagnóstica, Tratamiento y Prevención*. Medellín CIB. 1995: 269 - 286.
 9. Estrada S. Uretritis, Cervicitis y otras Infecciones no Gonocócicas. En: Restrepo M., Velásquez de VG. *Protocolos para la Atención Integral de la Enfermedades de Transmisión Sexual*. Medellín. ICMT. 1995: 109 - 119.
 10. Díaz F. Cervicitis. En: Díaz F., Ospina S., Orozco B., Estrada S. *Enfermedades de Transmisión Sexual Clínica, Diagnóstica, Tratamiento y Prevención*. Medellín CIB. 1995: 127 - 128.
 11. Estrada S. Enfermedades producidas por **Neisseria gonorrhoeae**. En: Díaz F., Ospina S., Orozco B., Estrada S. *Enfermedades de Transmisión Sexual Clínica, Diagnóstica, Tratamiento y Prevención*. Medellín CIB. 1995: 29 - 37.
 12. Westrom L., Svensson L., Wolner-Hanssen P., Mardh P-A. Chlamydial and Gonococcal Infections in a Defined Population of Women, *Scand J. Infect Dis*. 1982: 32 (suppl): 157 - 162.
 13. Lauharanta J., Saarinen K., Mustonen M - T. and Happonen H-P. Single - dose Oral Azithromycin versus seven day Doxycycline in the Treatment of non - gonococcal Urethritis in Males. *J Antimicrob Chemoth*. 1993; 31 (suppl E): 117 - 183.
 14. Lister PJ., Balechandran T., Ridgway G.L. and Robinson A.J. Comparison of Azithromycin and Doxycycline in the Treatment of Urethritis in Men. *J Antimicrob Chemoth*. 1993; 31 (suppl E): 185 - 192.
 15. Waugh M.A. Open Study of the Safety and Efficacy of a Single Oral Dose of Azithromycin for the Treatment of Uncomplicated gonorrhoeae in Men and Women. *J Antimicrob Chemoth*. 1993; 31 (suppl E): 193 - 198.
 16. Casanova RG., Narcio R.L., Arredondo J.L. La Azitromicina: Una Nueva Alternativa Terapéutica para algunas Enfermedades de Transmisión Sexual. *Enfermedades infecciosas y Microbiología*. 1994; 14: 89 - 92.