

## Azitromicina en el tratamiento de uretritis agudas. Primer estudio multicéntrico nacional de eficacia clínico-microbiológica

Dres. Walter Pedreira<sup>1</sup>, Leonardo Anzalone<sup>2</sup>,  
Julio Blanco Tolosa<sup>3</sup>, Téc. Walter Vicentino<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivos:** evaluar la actividad de los antibióticos recomendados contra *N. gonorrhoeae*; concomitantemente realizar un estudio de eficacia clínico-microbiológica y seguridad con azitromicina (monodosis 1 g) en el tratamiento de uretritis aguda no complicada en hombres con diagnóstico etiológico conocido.

**Material y método:** fueron estudiadas 46 cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas de pacientes sin tratamiento previo durante el período de setiembre de 1994 a julio de 1995. Además se estudiaron 48 pacientes hombres que consultaron en policlínicas del Hospital Policial y Laboratorio Montevideo con uretritis. Se investigaron *C. trachomatis*; *U. urealyticum* y *N. gonorrhoeae* con valoración de su concentración inhibitoria mínima (CIM) para los distintos antibióticos. Los pacientes fueron evaluados clínico-microbiológicamente a los 7, 15, 21 y 28 días del inicio del antibiótico.

**Resultados:** en las 46 cepas, 25 fueron *N. gonorrhoeae* productora de penicilinasa (PPNG), 8 fueron *N. gonorrhoeae* resistentes no productoras de penicilinasa (NOPPNNG) y 13 penicilina sensibles (PEN sensibles).

Para azitromicina la CIM 90 fue de 0,25 mg/l, para eritromicina la CIM 90 fue de 1 mg/l y para tetraciclina la CIM 90 fue de 1,5 mg/l; no se encontró determinante de resistencia para ciprofloxacina, ceftriaxona, cefixime y especitomicina.

De los 48 pacientes, 40 fueron incluidos en el análisis de eficacia. Las etiologías fueron: *N. gonorrhoeae* en 17 con CIM 90 de 0,38 mg/l para azitromicina; *C. trachomatis* en 16; *N. gonorrhoeae* más *C. trachomatis* en 5 y *U. urealyticum* en 2.

En el primer control se encontró erradicación microbiológica y cura clínica en 40/40 de los pacientes. La azitromicina fue bien tolerada; sólo tres pacientes presentaron efectos colaterales leves.

**Conclusiones:** *N. gonorrhoeae* presentó CIM baja para azitromicina no existiendo determinantes de resistencia para ésta. La dosis de 1 g fue bien tolerada, efectiva y práctica para el tratamiento de uretritis gonocócica y no gonocócica.

**Palabras clave:** *Uretritis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Chlamydia trachomatis*

*Ureaplasma urealyticum*

*Azitromicina*

1. Profesor Agregado del Depto. de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Microbiólogo Jefe de la Unidad de Diagnóstico y Control de Infecciones. Hospital Maciel, MSP.

2. Profesor Adjunto del Depto. de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Microbiólogo Encargado de la Sección Bacteriología del Depto. de Microbiología. Hospital Policial.

3. Asistente del Depto. de Laboratorio Clínico. Sección Microbiología. Facultad de Medicina

4. Técnico del Laboratorio de Patología Clínica del CASMU.

Trabajo conjunto del Depto. de Microbiología del Hospital Policial y de la Unidad de Diagnóstico y Control de Infecciones del Hospital Maciel MSP.

Fuente de apoyo parcial: Pfizer Corporation S.A.

Correspondencia: Dr. L. Anzalone. Ramos 4403 apto. 203. Montevideo.

Recibido 16 de enero de 1996

Aceptado 12 de abril de 1996

## Introducción

*Neisseria gonorrhoeae* es aún uno de los patógenos más importantes causante de enfermedades de transmisión sexual (ETS), en todas las áreas del mundo.

A pesar de comprobarse una disminución de su incidencia en la era del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida), las complicaciones que provoca: enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), infección diseminada, etcétera y el aumento de su resistencia antibiótica, constituyen un problema de salud pública.

Las recomendaciones terapéuticas del Center for Disease Control (CDC)1993 incluyen pocos antibióticos a ser suministrados para el tratamiento de las infecciones por este germe: ceftriaxona 250 mg intramuscular, cefixime 400 mg vía oral (98% tasa de curación) o ciprofloxacina 500 mg vía oral todos en dosis única, en combinación con antimicrobianos activos contra *C. trachomatis* (doxiciclina 100 mg cada 12 h, eritromicina 500 mg cada 6 h) en el encare sindrómico de uretritis y cervicitis, cubriendo la asociación entre ambos patógenos durante un período de siete días con tasas de abandono no despreciables.

En nuestro país, relevamientos previos <sup>(1)</sup> de uretritis y cervicitis muestran que *N. gonorrhoeae* constituye la causa de alrededor de 35% a 39% del total de uretritis, asociándose en 15% a 20% con *C. trachomatis* y de 1% de las cervicitis agudas en la población general, siendo el porcentaje desconocido como etiología de EIP.

La incidencia de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de betalactamasas ha ido en aumento, encontrándose actualmente en el rango de 52-56%<sup>(1)</sup>. Hay resistencia a tetraciclina de origen cromosómico, con aparición de cepas *N. gonorrhoeae* tetraciclina resistentes (TRNG) de origen plasmídico en reciente reporte<sup>(2)</sup>. No se han comunicado determinantes de resistencia a ciprofloxacina, ceftriaxona y espectinomicina.

Un antibiótico que sea activo simultáneamente contra *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* resulta una posibilidad muy atractiva para el manejo de infecciones por estos gérmenes.

La azitromicina \* es un nuevo macrólido azárido ácido estable de 15 carbonos con una vida media prolongada, que logra una excelente concentración a nivel genital, con un espectro de actividad que abarca *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *H. ducreyi* y una actividad prometedora contra *N. gonorrhoeae* (CIM 90=0,25 mg/l).

Reportes previos<sup>(3-6)</sup> señalan a este antibiótico como una alternativa de tratamiento en monodosis (1 g) para este tipo de infecciones, con eficacia comprobada en es-

tudios comparativos con doxiciclina en infecciones por *C. trachomatis*.

En *N. gonorrhoeae* se comprobó también su erradicación en localizaciones extragenitales (faríngea, anal) <sup>(7-9)</sup> y se mostró segura para su uso en pacientes embarazadas<sup>(10)</sup>.

Los objetivos del presente trabajo fueron dobles: 1) evaluar la actividad antimicrobiana de diferentes fármacos recomendados contra *N. gonorrhoeae*, incluyendo eritromicina y azitromicina; 2) concomitantemente realizar un estudio multicéntrico de eficacia clínico-microbiológica y seguridad de la azitromicina en el tratamiento de uretritis anterior aguda no complicada en hombres con diagnóstico etiológico conocido (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*) administrándoles monodosis de 1g de azitromicina y realizando un seguimiento clínico-microbiológico de un mes.

## Material y método

### Población y diseño del estudio

1) Fueron estudiadas 46 cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas de uretritis y cervicitis en pacientes sin tratamiento antibiótico previo durante los últimos 15 días, provenientes de distintos centros asistenciales durante el período de setiembre de 1994 a julio de 1995.

2) También se estudiaron 48 pacientes hombres que consultaron en policlínicas del Hospital Policial y en el Laboratorio Montevideo entre 18 y 53 años (media=26) con diagnóstico de uretritis anterior aguda. Estos fueron enrolados durante el mismo período previo consentimiento informado. El diagnóstico se hizo en base a anamnesis, examen físico y estudio microbiológico del exudado uretral.

Fueron posteriormente evaluados sólo aquellos pacientes con etiología conocida (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*). Se excluyeron pacientes portadores de VIH, sífilis activa, hepatitis B activa, antecedentes de insuficiencia hepatocística, alergia a macrólidos o utilización de antibióticos en los últimos 15 días.

Todos los pacientes recibieron una dosis única 1 g de azitromicina en el primer día del estudio en presencia del médico investigador. Se realizó un seguimiento de un mes con controles semanales para valoración clínica, microbiológica y pesquisa de efectos adversos. Se les instruyó acerca de abstinencia sexual y en su defecto del uso de preservativos durante el período de observación.

### Metodología del estudio microbiológico

Los pacientes fueron evaluados por examen directo del corrimiento uretral y cultivo en medio de Thayer-Martin

\* Zitromax®, provisto por Laboratorio Pfizer, Uruguay.

**Tabla I. CIM comparativas de cepas de *N. gonorrhoeae***  
**n = 46**

	<i>Tetraciclina</i>	<i>Eritromicina</i>	<i>Azitromicina</i>
PPNG n=25	rango: 0,094-4mg/l resistencia n=5 intermedia n=6 sensibilidad n=14	rango: 0,12-1mg/l resistencia n=0 intermedia n=4 sensibilidad n=21	rango: 0,047-0,5mg/l sensibilidad n=25
no PPNG n=8**	rango: 0,25-32 sensibilidad n=1 resistencia n=1 * intermedia n=6	rango: 0,25-0,38 sensibilidad n=5 intermedia n=3	rango: 0,064-0,38 sensibilidad n=8
Penicilina sensibilidad n=13	rango: 0,25- 24 sensibilidad n=7 intermedia n=5 resistencia n=1 *	rango: 0,19-1,5 sensibilidad n=8 intermedia n=5	rango: 0,064-0,75 sensibilidad n=13
	CIM 90=1,5 mg/l	CIM 90=1 mg/l	CIM 90=0,25mg/l

- CIM ciprofloxacina ≤ 0,06 - todas sensibles
- CIM ceftriaxona ≤ 0,016 - todas sensibles
- CIM espectinomicina ≤ 32 - todas sensibles

\* Cepas probablemente TRNG (resistencia a tetraciclina de origen plasmídico)

\*\* Sólo dos con resistencia absoluta

para *N. gonorrhoeae* con identificación estándar, American Society for Microbiology (ASM)<sup>(11)</sup>.

No se realizó el aislamiento en localizaciones extragenitales (faringe, recto).

Se determinó la presencia de betalactamasas en *N. gonorrhoeae* por método cromogénico con discos de Nitrocefina (Cefinasa BBL). La CIM para azitromicina, eritromicina, penicilina, ceftriaxona, ciprofloxacina y tetraciclina se determinó por técnica de difusión E-test Epsilometer (AB Biodisk) en agar GC II (BBL) más 1% de suplemento polivitamínico. La sensibilidad para cefixime y espectinomicina fue determinada con discos comerciales (Difco) en el mismo medio.

Para su realización e interpretación se siguieron las normas de la National Committee for Clinical Laboratory Standards EEUU, (NCCLS) 1993<sup>(12)</sup>.

Se tomaron como puntos de corte en la evaluación de rangos de resistencia: para penicilina, resistencia absoluta >1 mg/l, resistencia intermedia 0,12 a 1 mg/l y sensibles < 0,06 mg/l; para eritromicina, resistencia absoluta > 4 mg/l, resistencia intermedia 1 a 4 mg/l y sensibles ≤ 0,5 mg/l; para tetraciclina, resistencia absoluta ≥ 2 mg/l, resistencia intermedia 0,5 a 1 mg/l y sensibles ≤ 0,25 mg/l; para ciprofloxacina sensibles ≤ 0,06 mg/l; para ceftriaxona sensibles ≤ 0,016 mg/l; para cefixime sensibles halo > 30 mm (CIM < 0,016 mg/l); para espectinomicina halos > 18 mm (CIM < 32 mg/l).

La CIM 90 y CIM 50 fueron calculadas en base a la CIM de cada cepa ordenándolas en forma creciente, tomando como valor de CIM 90 y 50 aquel que engloba 90% y 50% respectivamente de las cepas estudiadas.

La búsqueda de *C. trachomatis* se realizó por técnica de ELISA (Clamidiazyme-Abbott) con prueba confirmatoria o inmunofluorescencia directa (Biomerieux) o ambas.

Los *U. urealyticum* se cultivaron en medio Mycofast (Biomerieux).

#### *Evaluación clínica y bacteriológica del ensayo de eficacia*

Los pacientes fueron evaluados antes del tratamiento, a los 7, 15, 21 y 28 días del mismo, clínicamente buscando disuria y descarga uretral.

Se categorizaron en curación, mejoría, falla y no evaluable.

Fueron además realizados exudados uretrales en cada consulta con evaluación mediante cultivo de *N. gonorrhoeae* en cada oportunidad.

La respuesta microbiológica fue categorizada en erradicación, persistencia, erradicación con recurrencia, erradicación con reinfección y no evaluable.

**Tabla 2.** CIM para azitromicina en cepas de *N. gonorrhoeae*  
n=46

	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1
PPNG	2	4	11	4	1	2		1		
N=25										
No PPNG		2	2		1	2	1			
N=8										
Sensibilidad	1	2	5		2			2	1	
N=13										

\* Todas fueron sensibles:

CIM 50 = 0,094 mg/l

CIM 90 = 0,25 mg/l

\* No encontramos cepas con determinante de resistencia cromosómica MTR (CIM  $\geq$  2 mg/l para eritromicina).

## Resultados

### Estudio microbiológico

En las 46 cepas de *N. gonorrhoeae* estudiadas 25 fueron resistentes a la penicilina por producir betalactamasas (*Neisseria gonorrhoeae* productores de penicilinasa, PPNG), 8 fueron resistentes a la penicilina no por producción de betalactamasas (no PPNG) y 13 fueron penicilina sensibles; con rangos para azitromicina de 0,047 a 0,75 mg/l y una CIM 90 = 0,25 mg/l y una CIM 50 = 0,094 mg/l respectivamente; los rangos de CIM para eritromicina de 0,12 a 1,5 mg/l y una CIM 90 = 1 mg/l; los rangos para tetraciclina fueron de 0,094 a 32 y una CIM 90 = 1,5 mg/l; la CIM para ciprofloxacina fue  $\leq$  0,06 mg/l; la CIM para ceftriaxona fue  $\leq$  0,016 mg/l; y los halos de cefixime y espectinomicina se mostraron dentro del rango de sensibilidad (tablas 1 y 2).

No se encontraron determinantes de resistencia para ciprofloxacina, ceftriaxona, cefixime y espectinomicina.

La resistencia a tetraciclina fue principalmente cromosómica, con dos cepas de CIM elevada que podrían corresponder a resistencia a tetraciclina de origen plasmídico (TRNG).

No existieron diferencias entre cepas PPNG y no PPNG en cuanto a su CIM para eritromicina y azitromicina.

### Ensayo de eficacia clínica y bacteriológica

De los 48 pacientes enrolados, 40 fueron incluidos en el análisis y seguimiento de eficacia clínico-bacteriológica.

De los ocho pacientes excluidos en siete no se encontró etiología en la primera consulta, uno presentó complicación (epididimitis) no diagnosticada al inicio, presentando erradicación de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

**Tabla 3.** Etiologías

<i>N. gonorrhoeae</i>	n=17
<i>C. trachomatis</i>	n=16
<i>N. gonorrhoeae</i> más <i>C. trachomatis</i>	n=5
<i>U. urealyticum</i>	n=2

tis con mejoría clínica en el primer control pasando a tratamiento con doxiciclina (14 días).

Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad del antibiótico.

De los evaluados, tres no concursaron al último control, uno faltó al tercero y otro al tercer y cuarto control.

### Etiologías

Las etiologías se detallan en la tabla 3.

Las cepas de *N. gonorrhoeae* halladas (n=22) presentaron un rango de CIM para azitromicina de 0,047 a 0,5 mg/l con CIM 90 = 0,38 mg/l y CIM 50 = 0,094 mg/l (tabla 4); un rango de CIM para eritromicina de 0,19–1 mg/l y una CIM 90 = 1 (tabla 5).

### Respuesta y evolución clínico-microbiológica

La respuesta clínica y bacteriológica se representa en las tablas 6 y 7 respectivamente.

De los 40 evaluados todos presentaron desaparición de la sintomatología en las primeras 72 horas posteriores al inicio de la ingesta del antibiótico.

En el primer control se encontró erradicación microbiológica y cura clínica en 40/40 (100%) de los pacientes, presentando uno de ellos reinfección por *N. gonorrhoeae* en la ter-

**Tabla 4. CIM para azitromicina en cepas de *N. gonorrhoeae***

	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1
PPNG n=14	1	2	4	2	1	1	1	1		
no PPNG N=1		1								
Sensibilidad N=7		2	3			1	1			

\* Todas fueron sensibles

CIM 50 = 0,094 mg/l

CIM 90 = 0,38 mg/l

**Tabla 5. CIM comparativas de cepas de *N. gonorrhoeae***

n = 22

	Tetraciclina	Eritromicina	Azitromicina
PPNG n=14	rango: 0,094-2 mg/l resistencia n=2 intermedia n=5 sensibilidad n=7	rango: 0,19-1 mg/l resistencia n=0 intermedia n=5 sensibilidad n=9	rango: 0,047-0,5 mg/l sensibilidad n=14
no PPNG n=1	rango: 0,25 sensibilidad n=1	rango: 0,25 sensibilidad n=1	rango: 0,064 sensibilidad n=1
PEN sensibilidad n=7	rango: 0,25-0,5 mg/l sensibilidad n=5 intermedia n=2 CIM 90=1,5 mg/l	rango: 0,25-1 mg/l sensibilidad n=6 intermedia n=1 CIM 90=1 mg/l	rango: 0,064-0,38 mg/l sensibilidad n=7 CIM 90=0,25 mg/l

\* no se encontraron determinantes de resistencia para ciprofloxacina, ceftriaxona, espectinomicina

\* no se encontró el determinante de resistencia MTR (CIM  $\geq$  2 para eritromicina)

cera consulta, manteniendo la cepa una CIM para azitromicina igual que la observada previo al tratamiento, retra-tándose con cefixime (400 mg vía oral) en dosis única.

#### Seguridad

La dosis de azitromicina fue muy bien tolerada. Sólo tres pacientes presentaron efectos adversos leves de epigastrialgias. No fueron evaluadas anormalidades de laboratorio como test de función hepatocítica.

#### Discusión y conclusiones

Varios estudios han mostrado la actividad in vitro de azitromicina contra *N. gonorrhoeae* con amplia variabilidad<sup>(13-18)</sup>.

Todos ellos compararon la actividad de azitromicina frente a eritromicina y otros antibióticos de uso en este tipo de infecciones. Estos encuentran que azitromicina es de dos a cuatro veces más activa que eritromicina con una CIM 90 = entre 0,25 y 0,5 mg/l.

Slaney et al<sup>(15)</sup> en un estudio de 300 cepas aisladas en Canadá y Nairobi reporta una CIM 90=2 mg/l para eritromicina con 14% de cepas con fenotipo de resistencia

cromosómica MTR producto de cambios en la permeabilidad de membrana (CIM para eritromicina  $\geq$  de 2). En dichas cepas la CIM para azitromicina fue cuatro veces más alta que en las no MTR, existiendo el riesgo de selección de éstas con el uso de este antibiótico en dichas infecciones.

El presente estudio muestra que la CIM para azitromicina es baja, CIM 90=0,25 mg/l no existiendo cepas con fenotipo MTR.

No hallamos diferencias en la CIM para azitromicina en cepas PPNG y no PPNG como ocurre habitualmente (tablas 1 y 5).

Welsh et al.<sup>(19)</sup>, Niki et al.<sup>(20)</sup>, reportan una muy buena actividad in vitro de azitromicina para *C. trachomatis* (CIM 50 = 0,125 mg/l).

Ferreruela et al<sup>(21)</sup> y Renaudin et al. la muestran para micoplasmas genitales<sup>(22)</sup>.

El resultado del presente ensayo indica que una dosis única de 1 g de azitromicina por vía oral fue una efectiva y bien tolerada terapia para uretritis gonocócica y no gonocócica.

**Tabla 6.** Evaluación de respuesta clínica

	Cura	Mejoría	Falla terapéutica	No evaluable
1era. consulta 7 días n=40	40/40	—	—	—
2da consulta 14 días n=40	40/40	—	—	—
3era. consulta 21 días n=38	38/38	—	—	2/40
4ta consulta 28 días n=36	36/36	—	—	4/40

**Tabla 7.** Evaluación de respuesta bacteriológica

	Erradicación	Persistencia	Erradicación/ Recurrencia	Erradicación/ Reinfección	No evaluado
1era. consulta	40/40	—	—	—	—
N.G=17	17/17	—	—	—	—
C.T=16	16/16	—	—	—	—
N.G+C.T=5	5/5	—	—	—	—
U.U=2	2/2	—	—	—	—
2da. consulta	40/40	—	—	—	—
N.G=17	17/17	—	—	—	—
C.T=16	16/16	—	—	—	—
N.G+C.T=5	5/5	—	—	—	—
U.U=2	2/2	—	—	—	—
3era. consulta	38/38	—	—	—	2/40
N.G=16	16/16	—	—	—	1/17
C.T=16	16/16	—	—	—	—
N.G+C.T=4	4/4	—	—	—	1/5
U.U=2	2/2	—	—	—	—
4ta. consulta	36/36	—	—	—	4/40
N.G=15	15/15	—	—	—	2/17
C.T=14	14/14	—	—	—	2/16
N.G+C.T=5	5/5	—	—	—	—
U.U=2	2/2	—	—	—	—

La erradicación bacteriológica y curación clínica se determinó en 100% de los casos evaluados al primer control.

Estos resultados son comparables con estudios previos (7,9,23) que muestran una cura clínica y erradicación bacteriológica de *N. gonorrhoeae* en el orden de 95% a 100% con un seguimiento de 15 días.

Dos reportes no publicados (comunicación personal citada en (24)) en Marsella (Francia) y Seattle (EEUU) con 14 y 8 pacientes respectivamente revelan que la dosis de 1 g de azitromicina tendría una erradicación menor de 90% en *N. gonorrhoeae* lo que no es admisible para su

utilización; esto llevó a estudios comparativos usando 2 g de azitromicina frente a 250 mg de ceftriaxona intramuscular (24) encontrándose una erradicación similar a costo de un aumento de los efectos adversos.

Tales resultados de falla terapéutica no fueron encontrados por nosotros, pero creemos necesario continuar los estudios de eficacia en *N. gonorrhoeae* para obtener un número mayor de pacientes evaluados.

Los estudios citados anteriormente (7,9,23) junto con los de Whatley et al. (6), Lister et al. (5), Lauharanta et al. (4) en los cuales se realizan estudios comparativos frente a doxiciclina, muestran que la eficacia en la cura y erradi-

cación de *C. trachomatis* con un seguimiento de tres semanas está en el orden de 90-95%.

En recientes presentaciones de estudios multicéntricos no comparativos<sup>(25)</sup> y comparativos con ciprofloxacina (monodosis 500 mg)<sup>(26)</sup>, 1 g de azitromicina mostró una erradicación y cura de 100% para uretritis gonocócica.

Todos los estudios encontraron una excelente seguridad en el tratamiento con azitromicina.

La dosis única de 1 g con azitromicina aparece especialmente apropiada para el tratamiento de uretritis aguda no complicada gonocócica y no gonocócica y en infecciones concomitantes por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

A pesar de no existir estudios publicados sobre uretritis posgonocócica la azitromicina sería una lógica elección para el tratamiento de éstas.

## Résumé

**Objectifs:** évaluer l'action des antibiotiques ordonnés contre *N. gonorrhoeae*; de même, faire une étude d'efficacité clinique-microbiologique et de sécurité avec azithromycine (monodose 1g) au traitement de l'urétrite aigüe pas compliquée chez des hommes à diagnostic étiologique connu.

**Outils et méthode:** pendant la période de septembre 94 à août 95, on étudie 46 cèpes isolées de *N. gonorrhoeae*, de patients sans traitement préalable. On étudie d'ailleurs, 48 patients hommes avec urétrite qui avaient consulté aux polycliniques de l'Hôpital Policier et au Laboratoire Montevideo.

On analyse *C. trachomatis*, *U. urealyticum* et *N. gonorrhoeae* et valora leur concentration inhibitrice minimale CIM pour les différents antibiotiques.

Les patients furent évalués cliniquement et microbiologiquement aux 7e, 15e, 21e et 28e jours d'avoir pris l'antibiotique.

**Réultats:** des 46 cèpes, 25 sont *N. gonorrhoeae* productrices de pénicillinase (PPNG), 8 sont *N. gonorrhoeae* résistantes pas productrices de pénicillinase (NOPPNNG) et 13 pénicilline-sensibles (PEN sensibles).

Pour azithromycine, la CIM 90 fut de 0,25 mg/l, pour erithromycine elle fut de 1mg/l et pour tétracycline, la CIM 90 fut de 1.5mg/l; on ne trouve pas de déterminant de résistance pour cyprofloxacine, ceftriaxone, cefixime et spectrinomycine.

Des 48 patients, 40 furent inclus à l'analyse d'efficacité. Les étiologies furent: *N. gonorrhoeae*=17 à CIM 90=0.38 mg/l pour azithromycine; *C. trachomatis*=16; *N. gonorrhoeae* + *C. trachomatis*=5 et *U. urealyticum*=2.

Au premiercontrôle, on trouva éradication microbiologique et guérison clinique chez 40/40 des patients.

L'azithromycine fut bien tolérée; seulement trois patients présentèrent des effets secondaires légers.

**Conclusions:** *N. gonorrhoeae* présente CIM basse pour

azithromycine, n'ayant pas de déterminants de résistance pour celle-ci. La dose de 1 g fut bien tolérée, effective et pratique pour le traitement d'urétrite gonocoxique et pas gonocoxique.

## Summary

**Aims:** to evaluate activity of the antibiotics prescribed against *N. gonorrhoeae*, concomitantly to carry out a study of clinico-microbiologic and safety effectiveness with azithromycin (monodosis 1 g) in the treatment of non complicated acute urethritis in males with known etiologic diagnosis.

**Materials and methods:** a study was undertaken of 46 strains of *N. gonorrhoeae* isolated from patients not undergoing previous treatment during the 9/94-7/95 period. Also studied were 48 male patients who submitted to outpatient consultation at the Police Hospital and the Montevideo Laboratory for urethritis.

Investigation was carried out of *C. trachomatis*, *U. urealyticum* and *N. gonorrhoeae* with assessment of minimal inhibitory concentration (MIC) for the different antibiotics. Patients were evaluated clinico-microbiologically at 7, 15, 21 and 28 days of antibiotic administration.

**Results:** in the 46 strains, 25 were *N. gonorrhoeae* producer of penicillin (PPNG), 8 were *N. gonorrhoeae* resistant not producer of penicillinase (NOPPNNG) and 13 penicillin sensitive (PEN-sensitive). For azithromycin MIC 90 was 0,25 mg/l, for erithromycin the MIC 90 rated 1 mg/l and for tetracycline the MIC 90 rated 1,5 mg/l; absent was the determinant of resistance for ciprofloxacin, ceftriaxone and spectinomycin.

Of the 48 patients, 40 were included in the assessment of effectiveness. The etiologies listed were *N. gonorrhoeae* = 17 with MIC 90=0,38 mg/l for azithromycin; *C. trachomatis* = 16; *N. gonorrhoeae* + *C. trachomatis* = 5 and *U. urealyticum*=2.

In the first control was found microbiologic eradication and clinical cure in 40/40 patients. Azithromycin was well tolerated; only three patients showed slight side effects.

**Conclusions:** *N. gonorrhoeae* presented low MIC for azithromycin with absent determinants thereof.

The dose of 1 g was well tolerated, effective and practical for the treatment of gonococcic and non gonococcic urethritis.

## Bibliografía

1. Anzalone L, Rodríguez G, Jorge L, Serpa A, Pedreira W, Calandria L et al. Incidencia, resistencia y asociación de patógenos uretrales y cervicales en polyclínica de ETS. Montevideo (Uruguay). Congreso Interamericano de Infectología, 1, Córdoba, Argentina, 1994.
2. Márquez C, Roberts M, Borthagaray G, Xia M, Alén C, Acevedo A et al. Detección del determinante de resis-

- tencia TetM en cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en Uruguay. Congreso Panamericano de Infectología, 7, Cartagena de Indias, Colombia, 1995.
3. Hammerschlag M, Golden N, Oh K, Gelling M, Sturdevant M, Brown P et al. Single dose of azithromycin for the treatment of genital Chlamydial infections in adolescents. *J Pediatr* 1993; 122: 961-5.
  4. Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl. E): 177-83.
  5. Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (suppl E): 185-92.
  6. Whatley JD, Thin RN, Mumtaz G, Ridway GL. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 1991; 2: 248-51.
  7. Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25, (suppl A): 115-21.
  8. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (suppl A): 109-14.
  9. Waugh MA. 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 Chemother* 1993; 31 (suppl E): 193-8.
  10. Bush M, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical Chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 61-3.
  11. American Society for Microbiology. Manual of Clinical Microbiology. 5a. ed. Washington: ASM, 1992: 258-68.
  12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, approved standard. 3a. ed. EEUU, Dec. 1993. NCCLS Document M7-A3. V. 13 N° 25.
  13. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(12): 1939-47.
  14. Hardy D, Hensey D, Beyer J, Vojtko Ch, McDonald E, Fernandes P. Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(11): 1710-9.
  15. Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R. In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (suppl. A): 1-5.
  16. Zenilman J, Neumann T, Patton M, Reichart C. Antibacterial activities of OPC-17116, Ofloxacin, and Ciprofloxacin against 200 isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (10): 2244-6.
  17. Ison CA, Roope NS, Dangor Y, Radebe F, Ballard R. Antimicrobial susceptibilities and serotyping of *Neisseria gonorrhoeae* in southern Africa: influence of geographical source of infection. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 297-305.
  18. Rice RJ, Knapp JS. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* associated with pelvic inflammatory disease to Cefoxitin, Ceftriaxone, Clindamycin, Gentamicin, Doxycycline, Azithromycin and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38 (7): 1688-91.
  19. Welsh L, Gaydos Ch, Quinn T. In vitro evaluation of activities of Azithromycin, Erythromycin, and Tetracycline against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (2): 291-4.
  20. Niki Y, Kimura M, Miyashita N, Soejima R. In vitro and in vivo activities of Azithromycin, a new azalide antibiotic, against *Chlamydia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(11): 2296-9.
  21. Ferreruela RM, Alcaraz MJ, Farga MA, Gimeno C, García de Lomas J. Actividad de nuevos macrólidos frente a especies de micoplasmas urogenitales y respiratorios. *Rev Esp Quimioterap* 1991; 4(3): 209-15.
  22. Renaudin H, Bébérard C. Comparative in vitro activity of Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin and Lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9(11): 838-41.
  23. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton R. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by *C. trachomatis* and *U. urealyticum* in men. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 43-6.
  24. Hunter Handsfield H, Dalu ZA, Martin D, Douglas, Jr J, McCarty J, Schlossberg D et al. Multicenter trial of single-dose Azithromycin vs. Ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. *Sex Transm Dis* 1994; 21 (2): 107-11.
  25. Pontani D, Arévalo C, Gallegos B, Carmona O, Lugo L, Campos O. An open, multicenter, non-comparative study of the safety and efficacy of Azithromycin in the treatment of gonococcal and non-gonococcal urethritis. In: International Conference on the macrolides, azalides and streptogramins, 3. Lisbon, Portugal, 1996.
  26. Gruber F, Jonjic A, Grubisic-Greblo H, Lenkovic M, Stasic A. Comparative trial of Azithromycin and Ciprofloxacin in the treatment of gonorrhoea. In: International Conference on the macrolides, azalides and streptogramins, 3. Lisbon, Portugal, 1996.