

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**TRATAMIENTO DE NEISSERIA GONORRHOEAE CON
DOSIS UNICA DE OFLOXACINA**

(Estudio en 50 pacientes de sexo masculino que presentaron infección genital por Neisseria Gonorrhoeae atendidos en la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del Dispensario Municipal No. 3, Guatemala, Ciudad).

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

P. O. R.

EMILIA MARIA CASTILLO ALVARADO

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MARZO DE 1994.

FIGURA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
05
+(6871)

muni

servicios públicos municipalidad

sanidad guatemala

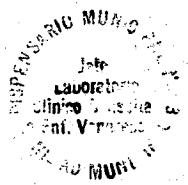
Guatemala 16 - 2 - 98.

A QUIEN INTERESE:

Por este medio me dirijo a Usted para informarle que el Bachiller EMILIA MARIA CASTILLO ALVARADO, que se identifica con el Carnet número 8812707, realizó el trabajo de campo del Proyecto de Tesis TRATAMIENTO DE NEISSERIA -- GONORRHOEAE CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA, en el Dispensario Municipal No. 3, Guatemala, Ciudad.

Sin otro particular,

Atentamente.



MUNICIPALIDAD DE GUATEMALA
CENTRO MEDICO MUNICIPAL
No. 3



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 15 de febrero
IF-006-94

de 1994

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EMILIA MARIA CASTILLO
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos
ALVARADO Carnet No. 88-12707
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"TRATAMIENTO DE NEISSERIA GONORRHOEA CON DOSIS UNICA DE
OFLOXACINA"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos
metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de
las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y cien-
tífica del mismo, por lo que firmamos conformes:

Firma del estudiante

Dr. Erwin Recalvo Salazar Carranza
MEDICO Y CIRUJANO
Col. No. 7246

Asesor

Firma y sello personal

DR. CARLOS MEJIA
Medicina Interna-Infecctologia
Colegiado 4113

Revisor

Firma y sello

Registro Personal

4608

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E C O N S T A R Q U E :

El Bachiller: EMILIA MARIA CASTILLO ALVARADO

Carnet Universitario No. 88-12707

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"TRATAMIENTO DE NEISSERIA GONORRHOEA CON DOSIS UNICA DE

OFLOXACINA

Avalado por asesor(es) y revisor, por lo que se emite la presente
ORDEN DE IMPRESION

Guatemala, 15 de febrero de 1994

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

I M P R I M A S E :



Rafael Ernesto Cabrera Franco
D E C A N O

INDICE :

I. Introducción	1
II. Definición y Análisis del Problema	2
III. Justificación	3
IV. Objetivos	4
V. Revisión Bibliográfica	5
VI. Metodología	6
VII. Procedimiento	6
VIII. Presentación de Resultados	6
IX. Discusión y Análisis de Resultados	7
X. Conclusiones	5
XI. Recomendaciones	5
XII. Resumen	5
XIII. Referencias Bibliográficas	59
XIV. Anexos	68

I. INTRODUCCION :

La Neisseira gonorrhoeae es el agente causal de la gonorrea, una enfermedad transmitida por contacto sexual.

En la actualidad hay un aumento en la incidencia de infecciones por Neisseria gonorrhoeae productoras de B-lactamasa, lo que ha llevado a catalogarla como rebelde al tratamiento, ya que se requiere de un tratamiento efectivo contra organismos productores de la misma.

Debido a esta situación es necesario encontrar alternativas de tratamiento para Neisseria gonorrhoeae que puedan ser utilizadas en el futuro, y este trabajo pretende demostrar la eficacia de ofloxacina en el tratamiento de N. gonorrhoeae y así proveer evidencias para el uso potencial de este agente como régimen de tratamiento alternativo o de elección en el futuro.

El presente estudio se realizó en 50 pacientes de sexo masculino con diagnóstico de Neisseria gonorrhoeae, que acudieron a la Clínica de ETS. de el Dispensario Municipal No. 3 en la ciudad de Guatemala, durante el período comprendido de noviembre de 1993 a enero de 1994; y que quisieron voluntariamente colaborar con la investigación.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA:

La Neisseria Gonorrhoeae es el agente causal de la gonorrea, una enfermedad transmitida por contacto sexual, y de la cual el único hospedero natural es el hombre.

En las preparaciones de pus gonorreico teñidas con gram, Neisseria gonorrhoeae se agrupa en pares, los cuales están en contacto por sus caras planas y son gram negativos.

En la actualidad hay un aumento en la incidencia de infecciones por Neisseria gonorrhoeae productoras de B-lactamasa, infecciones mixtas, etc., por ello el presente trabajo pretendió demostrar la utilidad y efectividad del tratamiento con dosis única de ofloxacina para ser utilizada como tratamiento alternativo o de elección en el futuro.

III. JUSTIFICACION:

Debido al creciente fracaso terapéutico con los esquemas actuales de tratamiento que se ha venido observando actualmente contra la Gonorrea, se hacen necesarios estudios para investigar alternativas terapéuticas. Una vez que se encuentre la droga apropiada, la posibilidad de curación será del 90 %. Sin embargo la mayoría de drogas que se utilizan actualmente no ofrecen buenos resultados.

La gonorrea ha sido catalogada actualmente como rebelde al tratamiento, ya que requiere de un tratamiento efectivo contra organismos productores de B-lactamasa, sin embargo unos estudios han demostrado que un esquema de tratamiento con dosis única es suficiente y es efectivo, logrando la concentración mínima inhibitoria entre 16 a 36 horas.

La eficacia de ofloxacina en el tratamiento de Neisseria gonorrhoeae proveerá evidencias para el uso potencial de este agente como régimen de tratamiento alternativo o de elección en el futuro.

IV. OBJETIVOS:

GENERAL:

- Establecer la eficacia y seguridad con dosis única de ofloxacin (400 mgs P.O.), para el tratamiento de Neisseria gonorrhoeae en los pacientes que consultaron a la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual de el Dispensario Municipal No. 3.

ESPECIFICOS :

- Establecer un régimen de tratamiento eficaz y menos complicado para facilitar su cumplimiento en los pacientes del estudio.
- Determinar los efectos secundarios de la ofloxacin en pacientes con régimen de tratamiento con dosis única.
- Identificar factores relacionados en los pacientes con la patología estudiada.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA :

NEISSERIA GONORRHOEAE:

A. HISTORIA:

La gonorrea fue descrita por el emperador chino Hauang-Ti (2637 A.C.), quien definió la enfermedad como una inflamación de la uretra, causada por el contacto del pene con materia de peculiar naturaleza, la cual era emitida por los órganos genitales femeninos.

Esta enfermedad fue conocida por los hebreos, Moisés en Leviticus XV (1500 A.C.), habló de dichas descargas y a la vez, estableció las regulaciones sanitarias para su control, Hipócrates conoció acerca de la gonorrea (4000 A.C.), y la denominó estranguladora, pero realmente fue el médico griego llamado Galeno (130 A.C), quien ejercía en Roma, en denominarla gonorrea. Paracelcus en 1530, pensó que la gonorrea era el síntoma inicial de la sífilis. En 1879 Neisser describió el organismo causante de la gonorrea y cinco años más tarde Hans Gram, bacteriólogo danés facilita la identificación tintorial del agente causal de la enfermedad. (19, 20).

B. MORFOLOGIA:

Neisseria gonorrhoeae, es el agente causal de la gonorrea, una enfermedad transmitida generalmente por contacto sexual, el único hospedero natural es el hombre.

En las preparaciones de pus gonorréico teñidas con Gram, N. gonorrhoeae se agrupa en pares, los cuales están en contacto por sus caras planas y son gram negativo de 0.6 a 1.5 micras de diámetro.

En cultivos puros, los cocos son ovales o esféricos y a menudo se agregan en masas irregulares, faltando la disposición típica en diplococos.

En los frotis es frecuente la distribución irregular dentro de los fagocitos, muchos leucocitos polimorfonucleares no contienen gérmenes, mientras que otros pueden contener cincuenta o más cocos.

Las colonias de *N. gonorrhoeae* son mejor observadas con la ayuda de una lupa o preferiblemente con un estereoscopio.

Después de 24 horas de incubación las colonias son aproximadamente de 0.5 a 1 mm. de diámetro y suelen ser de un color que va de gris a blanco brillante, ciertas colonias aisladas pueden incrementar su tamaño a 3 mm. con una incubación mayor.

Kellog y colaboradores demostraron que el crecimiento de *N. gonorrhoeae* en un medio claro y observado microscópicamente con luz difusa, producen cuatro tipos de colonias distintas denominadas tipo 1 a tipo 4. (T1, T2, T3, T4).

Los tipos de colonias T1 y T2 predominan en aislamientos clínicos agudos, son células gonocócicas con fimbrias (pili), las cuales son sumamente virulentas para los humanos, ya que poseen el fenómeno de adherencia.

Neisseria gonorrhoeae debe su éxito de virulencia a su habilidad especial que posee de atacar muy firmemente la superficie de las células de epitelio uretral por medio de finas fimbrias (pili), que están debidamente distribuidas y que se proyectan desde su superficie, por medio de las cuales estas bacterias se adhieren a células epiteliales afectando tejido más profundo.

Solamente los tipos T1 y T2 son virulentos, o sea, los tipos que poseen fimbrias (pili). Las fimbrias purificadas parecen poseer características inmunológicas específicas para N. gonorrhoeae y tener alguna utilización en la serodetección de los portadores. Es así que la respuesta del hospedero es específica para su especie y testifica para la insuficiencia actual de una clasificación antigénica satisfactoria de N. gonorrhoeae. (1, 3).

Los cultivos pueden mantenerse en este estado por medio de subcultivos selectivos de las colonias T1 y T2. Sin embargo, con no selectivos, estas colonias pueden disociarse a colonias T3 y T4, las cuales están compuestas de N. gonorrhoeae avirulentas sin pili.

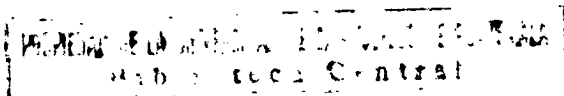
Neisseria gonorrhoeae posee cápsula, no es móvil no forma esporas.

Las bacterias del género Neisseria son estructuralmente como las demás bacterias gram-negativo. La ultra estructura del citoplasma y la pared celular de Neisseria meningitidis y de Neisseria gonorrhoeae, son similares. La estructura celular está compuesta de tres elementos principales: la membrana citoplásmica, la capa rígida de peptidoglicano y la membrana exterior, esta última con lipopolisacáridos, fosfolípidos y proteínas, las cuales son inmunológicamente significativas. (11).

C. FISIOLOGIA:

Las necesidades nutritivas de N. gonorrhoeae hacen de ella una bacteria muy exigente, en particular para su aislamiento primario, el cual requiere de un medio de cultivo enriquecido.

Las necesidades nutricionales de N. gonorrhoeae son complejas, aunque algunas cepas pueden desarrollarse sobre agar glucosa digerido por tripsina, que además contenga cistina. El desarrollo mejora mucho si se incuba en jarro con una atmósfera que contenga aproximadamente 10 por ciento de CO₂ esta medida es fundamental para el aislamiento



primario, ya que el requerimiento de dióxido de carbono de los microorganismos para su crecimiento y reproducción está bien establecido. En organismos aeróbicos, el requerimiento de CO₂ está limitado a la fase lag de crecimiento, desde que las células en crecimiento en la fase logarítmica poseen una producción neta del CO₂ metabólico para cubrir su requerimiento. Por consiguiente, el mecanismo de requerimiento de CO₂ en *N. gonorrhoeae* permanece incierto y los aspectos cuantitativos en relación a la fase de crecimiento, aún no se han establecido, sin embargo, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* requieren de una concentración incrementada de CO₂ para su aislamiento del material clínico.

La temperatura óptima para el desarrollo es de 36 grados C., no hay crecimiento por debajo de 30 grados C., y la temperatura de 40 a 41 grados C., son generalmente perjudiciales a gonorrea. Se desarrolla en anaerobiosis, pero fundamentalmente es un germen aerobio. También es sensible a la desecación, en condiciones normales puede resistir poco tiempo a la exposición del aire (de una a dos horas). *Neisseria gonorrhoeae* no es muy activa bioquímicamente, fermenta la glucosa produciendo principalmente ácido láctico, no produce indol ni reduce nitratos, ni altera la leche tornasolada. Puede distinguirse de otras *Neisserias* por fermentar la glucosa. (11, 38).

D. CLINICA:

Los gonococos atacan las mucosas de las vías genitales, el ojo, el recto y la garganta y producen supuración aguda que puede culminar en invasión tisular; a continuación sobrevienen inflamación crónica y fibrosis. En el varón suele ocurrir uretritis con pus de color amarillo cremosos y micción dolorosa. El proceso puede extenderse hasta el epidídimo. Al ceder la supuración en la infección no tratada sobreviene fibrosis, que a veces produce estrecheces uretrales. La infección uretral en el varón puede ser asintomática. En la mujer la infección primaria ocurre en el endocervix y se extiende hasta uretra y

vagina, y origina descarga mucopurulenta. A continuación puede progresar hasta las trompas uterinas y producir salpingitis con fibrosis y obliteración de las mismas. Ocurre esterilidad en 20 % de las mujeres que han sufrido salpingitis gonocócicas. La cervicitis y proctitis gonocócicas crónicas a menudo son asintomáticas. (32, 52).

La bacteriemia gonocócica produce lesiones cutáneas (en especial pápulas o pústulas hemorrágicas), en manos, antebrazos, pies y piernas, y tendosinovitis y artritis supurativa, por lo general de rodillas, tobillos, y muñecas. Pueden cultivarse gonococos sólo de 30 % de los casos de artritis gonocócica. La endocarditis gonocócica es una infección poco común pero grave. Los gonococos producen a veces meningitis e infecciones oculares en los adultos, estas infecciones tiene manifestaciones semejantes a las producidas por los meningococos.

La oftalmía neonatal gonocócica, infección de los ojos del neonato, se adquiere durante el paso de éste por el conducto de parto infectado. La conjuntivitis inicial progresa con rapidez y, si se deja sin tratamiento, da por resultado ceguera. Para prevenir la oftalmía neonatal gonocócica es obligatorio por ley en Estados Unidos, y en casi el resto del mundo, la instilación de tetraciclina, eritromicina, o nitrato de plata en el saco conjuntival del neonato. (52, 32)

E. TRATAMIENTO:

Según las normas establecidas por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta Georgia. CDC., los tratamientos de Neisseria gonorrhoeae han sido diversos, no existiendo un único patrón terapéutico. Sin embargo, el aumento en la incidencia de infecciones por N. gonorrhoeae productoras de B-lactamasa, la frecuencia elevada de infecciones mixtas, tales como infecciones por N. gonorrhoeae con Chlamydia trachomatis, y una evaluación de sus serias complicaciones, acompañado

del uso de nuevos antimicrobianos, en particular nuevas cefalosporinas, que suelen ser efectivas en el tratamiento de infecciones producidas por *Neisseria gonorrhoeae*, se trata de informar algunos de los tratamientos de elección de primera y segunda línea efectivos para *N. gonorrhoeae*, así mismo, como los tratamientos a seguir en el caso de cepas de *N. gonorrhoeae*, así mismo, como los tratamientos a seguir en el caso de cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de B-lactamasa. (5, 14).

Hombres y mujeres expuestos a gonorrea, deberán de ser examinados, efectuárseles el gram y cultivo respectivo y ser tratados con uno de los regímenes mencionados:

- Ciprofloxacina 500 mgs P.O. dosis única
- Roxitromicina 300 mgs P.O. dosis única
- Ceftriaxone 250 mgs I.M. dosis única.
- Espectinomicina 2 gr. I.M. dosis única.
- Cefotaxima 500 mgs. I.M. dosis única. (34).

F. CEPAS PRODUCTORAS DE B-LACTAMASA:

Una amplia característica de las décadas pasadas, ha sido la recrudescencia de las enfermedades venéreas, con el aparente control de las mismas. A la vez, se ha desarrollado resistencia de los microorganismos a los antibióticos, la cual fue notada primeramente con las sulfonamidas durante la II Guerra Mundial, afectando a la mayoría de los antibióticos por su amplio uso, particularmente a la penicilina. (7).

Meheus y colaboradores, en un estudio efectuado en Bélgica, durante el período comprendido de febrero de 1974 a marzo de 1975, reportaron 42 por ciento de cepas con valores intermedios de resistencia a la penicilina y el 2 por ciento mostró total resistencia. (36).

Todas las cepas bacterianas susceptibles a la penicilina, las cuales se han estudiado, también están en capacidad de dar origen a cepas resistentes. Muchas bacterias son capaces de sintetizar penicilinasa, enzima específica que inactiva la penicilina dependiendo particularmente de la cepa, la penicilinasa ocurre en el periplasma o bien extracelularmente, o en ambos a la vez.

La enzima puede conferir resistencia y producción puede ser en forma negativa, no existiendo correlación cuantitativa entre el grado de resistencia y la producción de penicilinasa.

La resistencia a la penicilina puede también estar ligada o relacionada a la ausencia del ligamento del componente de la penicilina o bien a una inaccesible localización para el mismo.

En la actualidad se encuentran una gran variedad de métodos disponibles para la determinación de B-lactamasa. Los mismos dependen de diferentes factores, tales como: la baja de Ph, como consecuencia de la formación de ácido peniciloico, la hidrólisis de un substrato cefalosporino de la unión lactámica, también por la actividad de la inhibición directa de la penicilina. Sin embargo, en laboratorios de bajo volumen en pruebas han presentado dificultades relacionadas principalmente con el almacenaje de los materiales y el mantenimiento de los organismos de controles. También se conoce que la inactivación de la penicilina resulta por la hidrólisis de su anillo B-lactámico por la penicilinasa.

En años recientes se ha descubierto enzimas inactivadoras para varios antibióticos en cepas resistentes de ciertos microorganismos y estas enzimas se consideran uno de los factores mayoritarios en este tipo de resistencia.

El desarrollo de una substancia que tenga determinado efecto sobre una enzima, la cual inactiva a los antibióticos está considerada ser una

prueba útil para el control de cepas resistentes a los antibióticos. En el caso de la penicilina se ha demostrado que el antibiótico es inactivado por la penicilinasasa, la cual es derivada de las cepas resistentes a la penicilina.

De esta manera, si una substancia, la cual inhibe la acción de la penicilina, puede desarrollar un menor grado de efectividad en su modo de actuar contra cepas resistentes a la misma, de tal manera se podrá revertir su forma de actuar, cuando sea utilizada como inhibidor de la penicilinasasa.

No obstante se han efectuado estudios contando con la posibilidad que los tejidos humanos y animales contengan enzimas como la B-lactamasa por tal razón dicho tópico es motivo de continua investigación. Recientemente se ha reportado que cierta especie de ratones albinos poseen tales enzimas en sus riñones.

Aparentemente se ha convencido que la susceptibilidad de *N. gonorrhoeae* varía de ciudad a ciudad, no obstante aún no es clara tal explicación para dicha variabilidad. (3, 5, 6, 7, 8).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO:

A. MUESTRAS:

Se toman pus y secreciones de uretra, cuello uterino, recto, conjuntiva, garganta y líquido sinovial para cultivo y frotis. Se requiere hemocultivo en caso de enfermedad generalizada, pero es de utilidad un sistema especial de cultivo, puesto que los gonococos son sensibles al sulfonato de polianetol que se encuentra en los medios estándar para hemocultivo.

B. FROTIS:

Los frotis teñidos con coloración de gram de los exudados uretrales o endocervicales revelan muchos diplococos dentro de piocitos. Esto plantea un diagnóstico de presunción. Los frotis teñidos del exudado uretral de varones, tienen una sensibilidad aproximada de 90 % y una especificidad de 98 a 99 %. Los frotis teñidos de exudados endocervicales tienen una sensibilidad cercana a 50 % y una especificidad aproximada de 95 % cuando los examina un microscopista experimentado. No son necesarios los cultivos de los exudados uretrales de varones cuando la coloración es positiva, pero sí deben efectuarse cultivos de las mujeres. Deber ser también diagnósticos los frotis teñidos de los exudados conjuntivales, pero por lo general carecen de utilidad los de las muestras obtenidas de garganta o recto.

C. CULTIVO:

Inmediatamente después de la obtención se siembran mediante rayado pus o moco sobre medio selectivo enriquecido (por ejemplo, medio modificado de Thayer-Martin- Public Health Rep 1966; 81:559), que se

incuba en una atmósfera que contenga 5 % de CO₂ (jarra de anaerobiosis por extinción con vela) a 37 grados centígrados. Para evitar la proliferación de microorganismos contaminantes, el medio de cultivo debe contener fármacos antimicrobianos (por ejemplo, vancomicina, 3 ug/ml; colistina, 7.5 ug/ml; anfotericina B, 1 ug/ml y trimetoprim, 3 ug/ml). Si no es posible la incubación inmediata, la muestra debe ponerse en un sistema de cultivo JEMBEC o en un medio de transporte semejante. Al transcurrir 48 horas de cultivo se pueden identificar con facilidad los microorganismos por su aspecto en el frotis teñido con coloración de gram, positividad a la oxidasa y por coagulación, coloración de inmunofluorescencia u otras pruebas de laboratorio. La especie de bacteria subcultivada suele determinarse por las reacciones de fermentación. Es indispensable identificar las especies de las bacterias aisladas de sitios anatómicos distintos a las vías genitales.

D. SEROLOGIA:

El suero y el líquido genital contienen anticuerpos IgG e IgA contra las vellosidades, las proteínas de la membrana exterior y el LPS del gonococo. Algunas IgM de los sueros humanos son bactericidas para los gonococos in vitro.

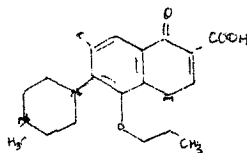
En sujetos infectados se pueden identificar anticuerpos contra las vellosidades y las proteínas de la membrana exterior del gonococo mediante prueba de mancha inmunitaria, radioinmunoinvestigación y ELISA (prueba de inmunosorbencia ligada a enzima). Sin embargo, estas pruebas carecen de utilidad como auxiliares diagnósticos por diversos motivos: la heterogenicidad antigénica de los gonococos, el retraso en el desarrollo de los anticuerpos en caso de infección aguda, y un gran nivel de fondo de anticuerpos en la población sexualmente activa.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y FÍSICAS

La ofloxacinina perteneciente a una nueva generación de quinolonas, es un ácido piridínico derivado del ácido nalidíxico, es el ácido (=/+ 9 fluoro- 2,3,-dihidro 3-metil-10) (4 metil 1 piperacínil) 7 oxo-7H pirido (1,2,3, de) (1,4) benzoxacina 6 carboxílico. su fórmula estructural es la siguiente:

Fluorino

- Amplio espectro antibacteriano incluyedo P. aeruginosa.
- Actividad bactericida.



N- metilpiperazina

- Alta actividad anti-bacterina contra grampositivos y anaero.. bios obligados.
- Características lipofílicas.

Anillo oxacínico

- Difícilmente metabolizado
- Incremento en la seguridad.
- Características hidrofílicas.

- Buenas características anfotéricas.

Su fórmula molecular es C₁₈H₂₀FN₃O₄, con peso molecular de 361.37. Ofloxacina tiene apariencia de cristales o polvo cristalino de color amarillo pálido a claro, con punto de fusión de 260 a 270 grados Centígrados (descomposición). Es libremente soluble en ácido acético glacial, escasamente soluble en agua, metanol, etanol y acetona. La ofloxacina tiene potencial de quelación in vitro para ciertos iones metálicos de transición, el orden decreciente de estabilidad para los iones que se han probado es: Cu, Pb, Zn y Mg. Bario y calcio no mostraron potencial de quelación in vitro.

Tanto los compuestos nuevos como los originales (ácido nalidíxico, ácido oxolínico), tienen un núcleo de 4-quinolona y un átomo sustituyente de carboxilato en la posición 3. Un átomo sustituyente 6-fluoro y 7-piperacino es común para todas las nuevas fluoroquinolonas.

Las quinolonas fluorinadas (4-quinolonas) difieren entre sí en la posición 1-nitrógeno de la quinolona y la posición para el grupo piperacino. La ofloxacina se distingue de las demás quinolonas por la presencia de un enlace anular de 1-nitrógeno y 8-carbono del núcleo de la quinolona.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA:

Las quinolonas fluorinadas han demostrado un espectro mucho más amplio de actividad y mayor potencia que el ácido nalidíxico contra la mayoría de las bacterias.

La ofloxacina es un agente antibacteriano de amplio espectro que ha demostrado su actividad contra patógenos gonocócicos y no gonocócicos relacionados con muchas enfermedades que se transmiten sexualmente.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA INHIBITORIA IN VITRO:

La actividad in vitro se basa en las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), determinadas utilizando técnicas de dilución en agar o caldo de cultivo y un inóculo de 10×4 a 10×6 potencia, unidades formadoras de colonias (UFC), frente a muestras clínicas obtenidas en todo el mundo.

La ofloxacin ha mostrado ser un inhibidor mucho más potente de las enterobacteriáceas que la gentamicina y aproximadamente igual que aztreonam y cefotaxima.

La ofloxacin ha demostrado un alto grado de actividad in vitro contra *Neisseria gonorrhoeae* cepas positivas que producen penicilinas.

NEISSERIACEAE:

La ofloxacin mostró actividad frente a *Acinetobacter Calcoaceticus*. Este fármaco fue un inhibidor más potente que la mayoría de las quinolonas restantes, y mostró una potencia equivalente al de la ciprofloxacina.

Las cepas de *Neisseria Gonorrhoeae* tanto B-lactamasa negativas como positivas son sensibles a la ofloxacin según estudios.

Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* tanto B-lactamasa negativas como positivas son sensibles a la ofloxacin aunque los estudios que se han realizado no diferencian los resultados obtenidos en cada uno. Kaneko et al (1985), compararon la actividad in vitro de 38 fármacos antibacterianos frente a más de 100 cepas de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de penicilinas, aisladas de pacientes

japoneses con enfermedades de transmisión sexual, únicamente la cefotaxima demostró ser un inhibidor más potente que la ofloxacina.

SINERGIA Y ANTAGONISMO ANTIBACTERIANOS:

La información publicada acerca de la actividad de la ofloxacina en combinación con otros fármacos antibacterianos es escasa. Scribner (1984) no observaron sinergia ni antagonismo al combinar las quinolonas (incluyendo ofloxacina, enoxacina y ciprofloxacina), con cloranfenicol, cefrazidima, cotrimoxazol, trimetoprim, rifampicina, carbenicilina, tetraciclina o trobamicina, frente a P. cepacia, utilizando la técnica del antibiograma in vitro. Sin embargo, Smith (1984) demostró que el cloranfenicol y la rifampicina antagonizaban marcadamente la actividad bactericida de la ofloxacina y otras 4 quinolonas, frente a E. Coli, como resultado de sus efectos inhibidores de la síntesis proteica y síntesis de RNA, respectivamente.

MECANISMO DE ACCION:

DESARROLLO DE RESISTENCIA:

La evidencia actual sugiere que la inhibición de la actividad de la DNA girasa bacteriana, una topoisomerasa tipo II, explica la actividad antibacteriana de las quinolonas. La DNA girasa controla la estructuración helicoidal del DNA. Es una enzima simple formada por 2 subunidades A y 2 subunidades B; las subunidades A inducen incisiones escalonadas monocatenarias en el cromosoma bacteriano y posteriormente vuelven a cerrar el cromosoma después de la

estructuración helicoidal, las subunidades B inducen una estructuración helicoidal negativa en el DNA bicatenario tras la acción inicial de las subunidades A, proceso que requiere ATP (Smith, 1984). Se cree que la actividad bactericida primaria de todas las quinolonas se basa en la inhibición del cierre del DNA bicatenario mediado por las subunidades A de la DNA girasa tras la configuración helicoidal.

Ello deja al DNA monocatenario expuesto y puede permitir una síntesis incontrolada de RNA mensajero y proteínas, formación de exonucleasas, degradación del DNA cromosómico y por lo tanto un mecanismo bactericida.

Algunos autores han demostrado una correlación entre la inhibición de la configuración helicoidal de DNA dependiente de la girasa y los valores CIM de las quinolonas.

La observación de que su actividad bactericida en un amplio rango de concentraciones muestra una respuesta bifásica viene a complicar la hipótesis del mecanismo de acción de las quinolonas enunciado anteriormente. Para cada fármaco existe una concentración bactericida máxima por encima de la cual la actividad disminuye. Se cree que la bacteriostásis que se produce a concentraciones elevadas es debida a la inhibición de la síntesis de RNA, (ya sea por efecto directo o como resultado de una inhibición muy marcada de la DNA girasa) la cual, como se comentó anteriormente, juega un papel integral en la actividad de estos fármacos.

La fase secundaria de la curva de respuesta bactericida de ofloxacin y ciprofloxacina difieren de las otras quinolonas en que la supervivencia bactericida a concentraciones elevadas sólo alcanza el 1 % en comparación con el 10 % aproximadamente para el ácido nalidixico, la norfloxacina. Además la actividad bactericida del ácido nalidixico, la norfloxacina y algunas otras quinolonas es abolida completamente por el inhibidor de la síntesis de RNA rifampicina o el inhibidor de la síntesis proteica cloranfenicol,

mientras que en el caso de ofloxacin y ciprofloxacina tienen un mecanismo de acción adicional. Esta acción adicional puede implicar la inhibición de las subunidades B de la DNA girasa.

La actividad antibacteriana in vitro de la ofloxacin y otras quinolonas desarrolladas recientemente, tiende a ser superior a la del ácido nalidíxico, lo cual se ha atribuido a diferencias en la capacidad de estos fármacos para penetrar en la membrana celular bacteriana externa. El aumento de la permeabilidad de la membrana externa mediante la adición de EDTA al medio de cultivo, aumentó la actividad del ácido nalidíxico.

ACTIVIDAD IN VIVO:

El efecto de la ofloxacin administrada por vía oral a ratones con infecciones experimentales se ha comparado con el de diversos fármacos antibacterianos. En infecciones causadas por microorganismos gram negativo, las dosis de ofloxacin que curaron eficazmente al 50 % de los animales oscilaron entre aproximadamente 0.5 a 44 mg/kg. La ofloxacin fue de 2 a 8 veces más potente que la norfloxacina y considerablemente más potente que el ácido nalidíxico, mostrando una potencia similar a la gentamicina. En las infecciones debidas a microorganismos gram positivo, la ofloxacin fue menos potente.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS:

INFLUENCIA EN EL SISTEMA INMUNITARIO:

Los estudios in vivo en ratones no han demostrado influencia de la

ofloxacina en la respuesta inmunitaria celular ni humoral (Pulvere et al, 1986) o bien un pequeño aumento (De Simone et al, 1985), con dosis comprendidas entre un mínimo de 5 mg/kg/día y un máximo de 20 mgs/kg/día; la ofloxacina mostró un efecto depresor sobre las respuestas inmunitarias humoral y celular. (De Simone et al, 1985).

Se han comunicado hallazgos contradictorios acerca de los efectos de la ofloxacina sobre la función linfocitaria humana in vitro. Considerando la importancia de la integridad del sistema inmunitario en la defensa del huésped frente a la infección, la influencia sobre la respuesta inmunitaria de la ofloxacina, y las otras quinolonas, a concentraciones clínicamente factibles, requiere una investigación más detallada.

ESTUDIOS SOBRE MUTAGENICIDAD Y CITOTOXICIDAD:

Tal como se ha comentado se cree que el principal mecanismo de acción de las quinolonas en las células bacterianas consiste en la inhibición de la subunidad A de la DNA girasa. Esta acción no está limitada a la topoisomerasa tipo II bacteriana. Hussy et al (1986), investigaron la influencia de las 4-quinolonas sobre la topoisomerasa II de mamíferos y la replicación del DNA en células eucariotas. El orden de potencia de las quinolonas en cuanto a inhibición de la topoisomerasa II en los mamíferos fue: ciprofloxacina mayor que norfloxacina mayor que ácido nalidíxico mayor que la ofloxacina. La síntesis de DNA en mamíferos por el complejo polimerasa alfa primasa fue inhibida por concentraciones elevadas de quinolonas (+ 100 mg/l), pero en mayor grado en el caso de ciprofloxacina y norfloxacina que el de ofloxacina, las 4-quinolonas no mostraron influencia significativa sobre la tasa media de errores del complejo. Por lo tanto, aunque se ha demostrado que la ofloxacina es una de las quinolonas más potentes en cuanto a actividad antibacteriana, y al

igual que otras quinolonas muestra cierto potencial citotóxico en los estudios in vitro, sería aparentemente la 4-quinolona con menor influencia sobre la replicación del DNA en la célula eucariota, presentando además un escaso potencial mutagénico.

TOXICIDAD REPRODUCTIVA Y EFECTOS SOBRE EL CARTILAGO ARTICULAR:

La administración oral de ofloxacin a ratas embarazadas, durante 10 días de la gestación no indujo efectos teratógenos relacionados con el fármaco a dosis de 10 a 90 mgs/Kg diarios (Takayama et al, 1986). A la dosis superior se observó cierto retraso de la osificación en los fetos, mientras que con una dosis de 810 mg/kg/día se produjo retraso de la osificación, reducción del peso corporal y trastornos esqueléticos en los fetos. La ofloxacin careció de efectos sobre el cartilago articular en ratas y perros adultos. Sin embargo, en animales en crecimiento el tratamiento durante 7 días con dosis relativamente bajas de ofloxacin (300 mgs/kg en ratas y 10 mg/Kg en perros), produjo ampollas y erosión del cartilago articular (Annon, 1985). A la vista de estos hallazgos, la ofloxacin está contraindicada en niños o adolescentes en fase de crecimiento, así como en mujeres gestantes y durante la lactancia.

ABSORCION Y CONCENTRACIONES PLASMATICAS:

La concentración sérica máxima media tras una dosis de 300 mgs osciló entre 2.8 y 4.6 mg/l en los diversos estudios alcanzándose tras un promedio de 1 a 2 horas.

Los alimentos tuvieron escasa influencia sobre la absorción de la ofloxacin, provocando únicamente reducciones mínimas de la concentración sérica máxima y del área bajo la curva concentración

plasmática-tiempo (AUC), tras la administración de dosis únicas de 200 a 300 mgs en voluntarios sanos (Flor et al, 1985).

Sin embargo, la absorción fue más rápida en condiciones de ayuno. La administración de dosis múltiples de 300 mgs de ofloxacin dos veces al día durante 3 a 14 días en voluntarios sanos, dió lugar a concentraciones séricas máximas y mínimas en el último día de 3.3 a 5.9 mg/l y 1 a 1.4 mg/l, respectivamente (Dragosa et al 1986).

DISTRIBUCION:

La ofloxacin se administra por vía oral aunque se está desarrollando una formulación parenteral. Tras una dosis única intravenosa de 22 a 25 mgs en 10 voluntarios sanos, se calculó un volumen de distribución de 2.4 a 3.5 Kg/l (Loñe et al 1986).

En algunos estudios se ha calculado el volumen de distribución a partir de los datos cinéticos registrados tras la administración de dosis orales, de acuerdo con los valores obtenidos para otras quinolonas fluoradas, se ha estimado que es superior a 1 l/kg (Ichihara et al, 1984, Lockley et al 1984).

ELIMINACION:

En estudios de experimentación animal, la ofloxacin se excretó mayoritariamente inalterada por vía renal, aunque se han descrito pequeñas concentraciones de 3 metabolitos: ofloxacin, N-desmetilada, ofloxacin N-óxido y ofloxacin glucurónico. (Dudo et al, 1984).

También en el hombre la excreción renal de fármaco inalterado supone un porcentaje muy elevado de la eliminación de ofloxacin.

Estudios en voluntarios sanos han objetivado que entre un 72 y un 98.5 % de una dosis única de 100 a 600 mgs de ofloxacin se excreta

en forma inalterada por la orina en 48 horas. (Ichihara et al, 1984, Verho et al 1985).

VIDA MEDIA DE ELIMINACION:

En los estudios realizados con voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la ofloxacin en suero, calculada tras la administración de dosis única mayores de 200 mgs, ha oscilado entre 5 y 7.5 horas. (Dragosa et al, 1986; Ichihara et al 1984 ; Lockley et al 1984), en la mayoría de estudios ha sido mayor de 6 horas. La vida media de eliminación tendió a ser más prolongada tras dosis únicas más elevadas (Ichihara et al, 1984); y tras la administración de dosis múltiples (Dragosa et al 1986, Verho et al, 1985).

INFLUENCIA DE LA FUNCION RENAL EN LA FARMACOCINETICA DE LA

OFLOXACINA:

Teniendo en cuenta que la eliminación de la ofloxacin tiene lugar casi exclusivamente por vía renal en el hombre, parecería probable que el deterioro de la función renal produjera alteraciones significativas de la farmacocinética del fármaco.

Diversos estudios con dosis única han comunicado un retraso en el tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima, una vida media de eliminación prolongada y una disminución del aclaramiento renal de ofloxacin en pacientes con insuficiencia renal en comparación con individuos sanos. (Arosio et al, 1985; Lameire et al 1985; Leroy et al 1985; Nakano et al 1985; Tsugaya et al 1985).

Aunque no se han publicado resultados detallados acerca de la concentración sérica de ofloxacin a tras la administración de dosis múltiples en pacientes con deterioro renal, la alteración del perfil farmacocinético observada tras una dosis única de indicaría la necesidad de ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal.

OFLOXACINA:

La ofloxacina, pertenece a una nueva generación de quinolonas, es un ádicopiridincarboxílico derivado del ácido nalidixico.

El perfil farmacocinético de la ofloxacina incluye baja fijación a las proteínas (25 %), y máximas concentraciones en el suero en estado estable de alrededor de 5.0 mcg/ml y superiores que se obtienen de 1.5 a 2 horas después de repetidas dosis de 400 mgs.

Su vida vedia de eliminación varia de 5 a 7 horas y su biodisponibilidad es de 95 % o más.

El alto volumen de distribución y la excelente penetración en fluidos y en tejidos corporales, junto con las demás propiedades farmacocinéticas, dan como resultado un área óptima bajo la curva que puede considerarse como la mejor entre las quinolonas.

La ofloxacina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de una amplia gama de infecciones agudas y crónicas, incluyendo las que afectan los tractos respiratorio, urinario y gastrointestinal, la piel, los tejidos blandos y los huesos. La ofloxacina es igualmente efectiva en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual tanto gonocóccicas como no gonocóccicas, incluyendo las provocadas por cepas resistentes a la penicilina e incluso por oganismos productores de beta-lactamasa.

FARMACOCINETICA:

La adición de un átomo de flúor al núcleo de 4-quinolona en la posición C6 y la introducción de diferentes cadenas laterales en las posiciones C1 y C7 dieron como resultado moléculas de nuevas quinolonas con amplio espectro antibacteriano y mejores propiedades farmacocinéticas,

incluyendo concentraciones séricas más elevadas, vida media de eliminación más prolongadas y excelente biodisponibilidad después de la administración oral.

La ofloxacinina ha demostrado una biodisponibilidad insuperable de un 90 a 95 % tanto en estudios en animales como en seres humanos.

ABSORCION Y CONCENTRACIONES SERICAS EN ANIMALES:

La ofloxacinina se absorbe rápidamente y en particular en las porciones superior y media del intestino de la rata y los incrementos en los niveles sanguíneos están relacionados con las dosis.

Los niveles tisulares (rata, perro, mono) con dosis equivalentes son más elevados que los sanguíneos en todos los tejidos excepto el nervioso. La concentración tisular renal es la más elevada sin tendencia a la acumulación.

En todas las especies animales, la ofloxacinina se excreta principalmente por la orina sin producirse acumulación del fármaco ni demora en la excreción cuando el animal de experimentación recibe dosis repetidas.

ABSORCION Y CONCENTRACION EN EL SUERO DE LOS HUMANOS:

La biodisponibilidad de la ofloxacinina es del 85 a 95 %.

La ofloxacinina es la única que no produce un oximetabolito. Esto tiene implicaciones, clínicas ya que esta trayectoria metabólica es la implicada en la interacción adversa con la teofilina.

Alrededor del 70 al 90 % de la ofloxacinina se elimina a través de los riñones.

La ofloxacinina se absorbe rápidamente después de su ingestión.

Se absorbe bien a través del íleon y deficientemente a través del estómago. Aunque la ofloxacin se absorbe más rápidamente en condiciones de ayuno, no se ha demostrado que el alimento constituya un factor principal en el porcentaje o la extensión de la absorción.

No existen diferencias significativas en el tiempo necesario para alcanzar la concentración sérica máxima después de la dosis de 100 (1.64 horas), 300 (1.10), 600 mgs (1.18 horas).

La vida media de la ofloxacin es de aproximadamente 6 horas e independiente de las dosis utilizadas.

Los valores del área bajo la concentración en suero son de 15.85 mg-hora-ml.

Las concentraciones tisulares de ofloxacin tienden a ser más elevadas que los valores correspondientes en el suero en el tejido pulmonar, la vesícula biliar y la bilis.

Las concentraciones en la próstata y en los tejidos genitourinarios han sido tanto o más altas que los valores en suero. Aproximadamente iguales en la saliva, el líquido lagrimal y el tejido cutáneo y más bajos en el líquido de ampollas y en el esputo. (46, 47).

LA OFLOXACINA EN PADECIMIENTOS GONOCOCCICOS Y NO-GONOCOCCICOS:

La creciente incidencia de infecciones de este tipo ha estimulado la investigación de su terapia. La ofloxacina ha demostrado ser efectiva contra infecciones urogenitales gonocócicas y no-gonocócicas tanto en regímenes de una sola como de múltiples dosis.

En el II Symposium Internacional sobre Nuevas Quinolonas (Ginebra, Suiza, agosto 25-27, 1988), Tack y cols., presentaron sus resultados a propósito de la efectividad de la ofloxacina en regímenes de una y múltiples dosis en el tratamiento de enfermedades por transmisión sexual (gonorrea, uretritis y cervicitis). En un estudio de una sola dosis, 220 pacientes con gonorrea fueron asignados aleatoriamente a 400 mgs de ofloxacina (n= 117), o 3 gr. de amoxicilina con 1 gr. de probenecid. Se observó curación clínica en 116 pacientes (99 %), que recibieron ofloxacina y en 97 casos (94 %), tratados con amoxicilina. De las 136 cepas aisladas en el grupo ofloxacina, 135 (99 %), fueron erradicadas; en el grupo amoxicilina/probenecid 111 de 117 (95 %), de los aislados fueron erradicados.

En el mismo evento científico citado, Black y cols, reportaron haber realizado una prueba multicéntrica comparativa para evaluar eficacia y seguridad de la ofloxacina en dosis única oral de 400 mgs comparándola con 3 gr. de amoxicilina más 1 gr. de probenecid en el tratamiento de infecciones gonocócicas no complicadas; su población de estudio fue amplia y comprendió 120 hombres y 126 mujeres.

De las 196 muestras sujetas a evaluación para curación bacteriológica, 95 de 96 (99 %), pacientes que tomaron ofloxacina se curaron y 95 de 100 (95 %), que tomaron amoxicilina. En el grupo de ofloxacina, el total de 13 pacientes con frotis rectales positivos así como 8 a 9 pacientes con cultivos positivos de la garganta. Se observaron resultados semejantes en el grupo amoxicilina. Sin embargo, el total

de 18 pacientes con cepas aisladas previamente al tratamiento y que mostraban una CIM de amoxicilina mayor que 1.0 mcg/ml alcanzaron la tasa de curación de la ofloxacina (48).

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS SEXUALMENTE :

En países de América del Sur particularmente en Argentina en base al Programa de Vigilancia en 1989 se encontró un 18 % de cepas productoras de B-lactamasa, esto sucede al igual en Guadalajara, México; por lo que estudios recientes en USA. (1993), se ha comprobado que la ofloxacina en dosis única de 400 mgs por vía oral es efectiva para la erradicación de Neisseria gonorrhoeae hasta en un 95 %. (40, 49).

PATTERNS OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF GONOCOCCI ISOLATED IN

HONG KONG, 1987-1990.

Los científicos de los laboratorios identificaron 14,528 cadenas de *Neisseria gonorrhoeae*, aisladas entre pacientes de clase alta y clase media que acudieron a las clínicas del gobierno de Higiene Social sobre Enfermedades de Transmisión Sexual en Hong-Kong entre 1987 y 1990. También usaron 100 cadenas colectadas durante el primer trimestre de 1991 como control de cadenas. Ellos querían determinar patrones de antibióticos susceptibles. El número de gérmenes aislados positivos decayó de 5,971 a 2,039 durante el período de estudio. El porcentaje de cadenas sensitivas a penicilina no tuvo gran diferencia (4.5 % en 1987 y 1989, y 3.4 % en 1988, y 6 % en 1990). Por el otro lado el porcentaje moderado de cadenas resistentes osciló entre 15.2 % a 32 %. El porcentaje de producción de penicilinasas para *N. gonorrhoeae* (PPNG), y la producción de no penicilinasas para *N. gonorrhoeae* decreció de 38.7 % a 31 % y 41.1 % a 30.9 %, respectivamente. El control de las cadenas que se exhibieron considerablemente sensitivas a ofloxacina, el antibiótico de elección para tratamiento de gonorrea no complicada así como también la espectomicina y el ceftriaxone.

Dos cadenas fueron bastante resistentes a la tetraciclina, en el pasado no existía esta resistencia. Casi todos los pacientes a los que se tomó muestra vivían en Hong-Kong (79 % en 1987 y 61 % en 1990), pero el porcentaje de pacientes extranjeros creció (21 a 39 %), el cual fue simultáneamente con el crecimiento mundial e internacional. Casi todos los extranjeros que vinieron de Hong-Kong a Macau (50 % en 1987 y 49 % en 1990),, y China (14 % en 1987 y 32 % en 1990). La población que se sirvió de estas clínicas aparentemente adquieren las muestras de clínicas privadas que pretenden servir ampliamente a los grupos viajeros para obtener un asesoramiento acucioso de las cadenas reales de la población de Hong-Kong. (51).

SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES:

H. Hunter Handsfield, M.D.

Professor of Medicine, University of Washington.
Director, STD Control Program.
Seattle-King County. Department of Public Health
Seattle, WA.

GONORRHEA:

A. Incidencia en U.S.

1. El total de casos va en decadencia, pero no para todos los grupos poblacionales.
2. La incidencia anual se mantiene por arriba o igual a 1 millón por año.

B. Resistencia antimicrobial en Neisseria gonorrhoeae:

1. Tipos de resistencia:
 - a. B-lactamasa (PPNG)
 - b. plásmido mediador resistente a la tetraciclina
 - c. resistencia a un cromosoma mediador
2. Prevalencia: mayor o igual al 20 % de todo el gonococo en U.S
3. NO SE DEBE USAR: penicilina, amoxicilina, ampicilina, tetraciclina, o eritromicina como terapia primaria.

C. Recomendaciones para el tratamiento (1993):

1. Unica dosis como terapia:
 - A. Ceftriaxone 125 a 250 mg I.M.
 - B. Defixime 400 mgs. P.O.
 - C. Ciprofloxacina 500 mgs. P.O.
 - D. Ofloxacina 400 mgs. P.O.

(50).

VI. METODOLOGIA:

1. TIPO DE ESTUDIO :

Descriptivo- Prospectivo.

2. SUJETO DE INVESTIGACION :

Todo paciente masculino comprendido entre las edades de 10 a 55 años, con diagnóstico establecido de gonorrea que presenten infección genital con Neisseria gonorrhoeae comprobada con gram de secreción y que acudan a la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del Dispensario Municipal No. 3. (50 pacientes)

3. CRITERIOS DE INCLUSION :

Todo paciente masculino comprendido entre las edades de 10 a 55 años, con diagnóstico establecido por gram de secreción genital, no importando grupo étnico, origen, residencia, prácticas o conductas sexuales.

4. CRITERIOS DE EXCLUSION :

Paciente de sexo femenino, que sea menor de 10 años de edad o mayor de 55 años de edad, paciente masculino que no tenga establecido el diagnóstico de gonorrea por gram de secreción uretral, que tenga historia de tratamiento previo.

Todo paciente que no desee participar voluntariamente en la investigación.

4. VARIABLES:

VARIABLE:	DEFINICION:	TIPO DE VARIABLE:	ESCALA:	INSTRUMENTO:
1. Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Cuantitativa	15-45	Boleta de recolección de datos.
2. Procedencia	Principio u origen de una persona.	Cuantitativa	capital municipio extranjero.	Boleta de recolección de datos.
3. Grupo étnico	Perteneciente a una nación o raza.	Cualitativa	blanco negro ladino indígena	Boleta de recolección de datos.
4. Conducta sexual.	Manera de proceder con respecto a la conducta sexual.	Cualitativa	Homosexual Bisexual Heterosexual.	Boleta de recolección de datos.
5. Prácticas sexuales.	Ejercicio y aplicación de la práctica sexual.	Cualitativa	oral vaginal anal masturbación	Boleta de recolección de datos.
6. Sintomatología	Estudio de una alteración orgánica o funcional apreciable por un médico o por el paciente.	Cualitativa	disuria, artralgias dolor, abdominal bajo, dermatosis.	Boleta de recolección de datos.

VARIABLE:	DEFINICION:	TIPO DE VARIABLE:	ESCALA:	INSTRUMENTO:
7. Efec- tos ad--	Resultado contra- rio a una acción del medicamento.	Cualitativa	nausea, vómito, diarrea, alteración del SNC.	Boleta de re- colección de datos.
8. Re- sisten- cia.	Fracaso del me- dicamento a la a la cura de la enfermedad.	Cuantitativa	curación, fracaso	Boleta de re- colección de datos.
9. Ante- cedentes.	Historia de en- fermedad de trans- misión sexual.	Cuantitativa	si, no.	Boleta de re- colección de datos.
10. Uso de pre- serva-- tivo.	Acción de utili- zar preservativo (condón) duran- te el acto sexual.	Cuantitativa	siempre, casi siempre, algunas veces, nunca.	Boleta de re- colección de datos.

5. RECURSOS :

1. MATERIALES:

a. Económicos: a.1. Medicamento: Donado por la Casa Cilac, no representa costo alguno para la Institución o el paciente.

a.2. Laboratorio: procedimientos realizados en la Institución sin costo alguno.

- b. Físicos: b.1. Dispensario Municipal No. 3. (edificio).
- b.2. Laboratorio del Dispensario Municipal No. 3.
- b.3. Ficha de recolección de datos.

- 2. Humanos: a. enfermera
- b. jefe de laboratorio
- c. pacientes
- d. investigador.

6. UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se tomaron 50 pacientes de sexo masculino que oscilan entre 15 a 45 años de edad, con diagnóstico establecido de gonorrea, que acudieron a la Consulta Externa del Dispensario Municipal No. 3, no importando grupo étnico, origen, prácticas o conductas sexuales, y que deseen voluntariamente participar en la investigación.

VII... PROCEDIMIENTO :

A los pacientes se les informó en forma verbal sobre la naturaleza del estudio, y la importancia de realizar una visita post tratamiento para evaluar eficacia de gonorrea con tratamiento de ofloxacin.

A todo paciente que llenó los criterios de inclusión se procedió a tomar muestra de la secreción uretral luego el material obtenido se sometió a una prueba diagnóstica mediante la tinción de Gram de la manera siguiente:

- Fijar el frote al calor
- Cubrir con violeta genciana por 1 minuto
- Lavar con agua
- Cubrir con lugol por 1 minuto
- Lavar con agua
- Decolorar por 10 a 30 segundos con acetón (30%) y alcohol (70%), agitando suavemente
- Lavar con agua
- Cubrir con fucsina de Gram (sufrana). (Sol 2.5 % en OH al 95 %) por 30 segundos.
- Lavar con agua y esperar que seque
- Observar el microscopio.

Con la observación al microscopio se trató de observar las características morfológicas de diplococos gram negativo intracelulares y extracelulares (diplococos de Neisseria gonorrhoeae), con ello tuvimos un 98 % de seguridad de diagnóstico de Neisseria gonorrhoeae. (52).

FORMA DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO:

Se administró en presencia del investigador 2 comprimidos de 200 mgs cada uno, con 240 ml. de agua y se dará cita para control.

Se recolectaron datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente en forma confidencial para fines de análisis.

Finalmente se citó al paciente a los 3 y 7 días después de haber recibido el medicamento para tomar muestra para gram y cultivo Thayer Martin y con ello evaluar fracaso o cura de Neisseria gonorrhoeae con dosis única de ofloxacina. (400 mgs P.O.).

GRAFICA DE GANT :

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES :

- Aprobación de Informe Final	XXX
- Presentación de Informe Final	XXX
- Elaboración de Informe Final	XXX
- Análisis de datos	XXXXXX
- Proceso de datos	XXX
- Ejecución de Proyecto	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
- Aprobación de Proyecto USAC	XXX
- Autorización de Institución	XXX
- Elaboración de Proyecto	XXXXXX
- Recopilación Bibliográfica	XXXXXXXXXXXX
- Elección de asesor y revisor	XXX
- Selección de tema de Proyecto de Investigación	XXX

1 2 3 4 5 6 7 8 9

SEMANAS...

VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS :

CUADRO 1

Edad de los 50 pacientes tratados con ofloxacin 400 mg. p.o. dosis única con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae de la Clínica de E.T.S. del dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Edad en años	No.	%
< 15 - 19	13	26
20 - 24	14	28
25 - 29	6	12
30 - 34	7	14
35 - 39	3	6
40 - 44	4	8
45 - >	3	6
TOTAL	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

CUADRO 2

CUADRO

Relación de las personas con quien tuvieron el primer contacto sexual, los 50 pacientes con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae, tratada con dosis única de ofloxacina 400 mg p.o., que acudieron a la clínica de E.T.S. del Dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Relación Personal	No.	%
Amiga	13	26
Novia	7	14
Prostituta	26	38
"Muchacha"	1	2
Familiar	3	6
TOTAL	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

CUADRO 3

Persona con quien tuvieron el último contacto sexual, los 50 pacientes con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae, tratados con dosis única de ofloxacina 400 mg p.o., que acudieron a la clínica de E.T.S. del Dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Relación Personal	No.	%
Amiga	6	12
Novia	4	8
Esposa	5	10
Prostituta	35	70
TOTAL	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

CUADRO 4

Estado Civil de los 50 pacientes, con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae tratados con dosis única de ofloxacina 400 mg p.o., que acudieron a la clínica de E.T.S. del Dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Estado Civil	No.	%
Casado	10	20
Unido	8	16
Soltero	28	56
Divorciado	1	2
Viudo	3	6
Total	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

CUADRO 5

Antecedentes de E.T.S. de los 50 pacientes con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae tratados con dosis única de ofloxacina 400 mg p.o., que acudieron a la clínica de E.T.S. del Dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

E.T.S. (Antecedentes)	No.	%
*Sx uretral	23/50	46
**Sx ulcerativo	6/50	12
Papilomatosis	4/50	8
Hepatitis	4/50	8
Sin Antecedentes	16/50	32

Fuente: Fichas Clínicas

*Sx uretral: Gonorrea, Clamidia, Tricomoniasis
 Uretral, Herpes Simple virus.

**Sx ulcerativo Herpes Simple virus, Chancroide,
 Sifilis, Chancro Mixto (Rollet).

CUADRO 6

Consumo de tabaco de los 50 pacientes con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae tratados con dosis única de ofloxacina 400 mg. p.o., que acudieron a la clínica E.T.S. del Dispensario Municipal No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Consumo de cigarrillos al día	No.	%
10 cigarrillos al día	8	16
10 - 20	2	4
20 o más al día	1	2
Ocasional	16	32
Nunca	23	46
Total	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

CUADRO 7

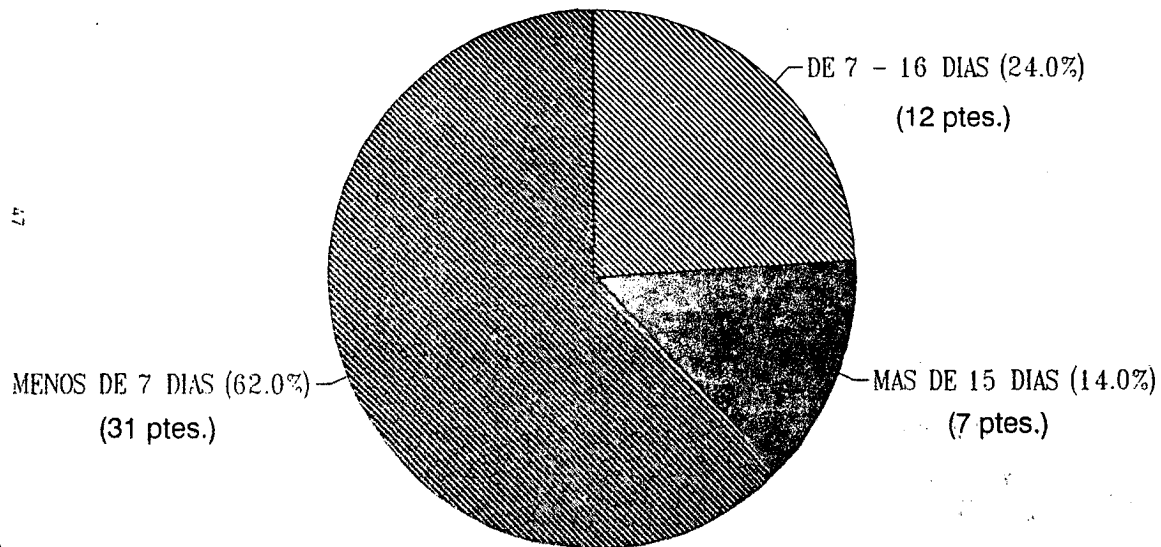
Consumo de alcohol de los 50 pacientes con diagnóstico de Neisseria Gonorrhoeae tratados con dosis única de ofloxacina 400 mg. po que acudieron a la clínica E.T.S. del Dispensario Mpal. No. 3. Guatemala, ciudad, 1994.

Frecuencia	No.	%
1 vez/semana	8	16
2 veces/semana	5	10
3 veces/semana	2	4
Ocasional	20	40
Nunca	15	30
Total	50	100

Fuente: Fichas Clínicas.

GRAFICA 1

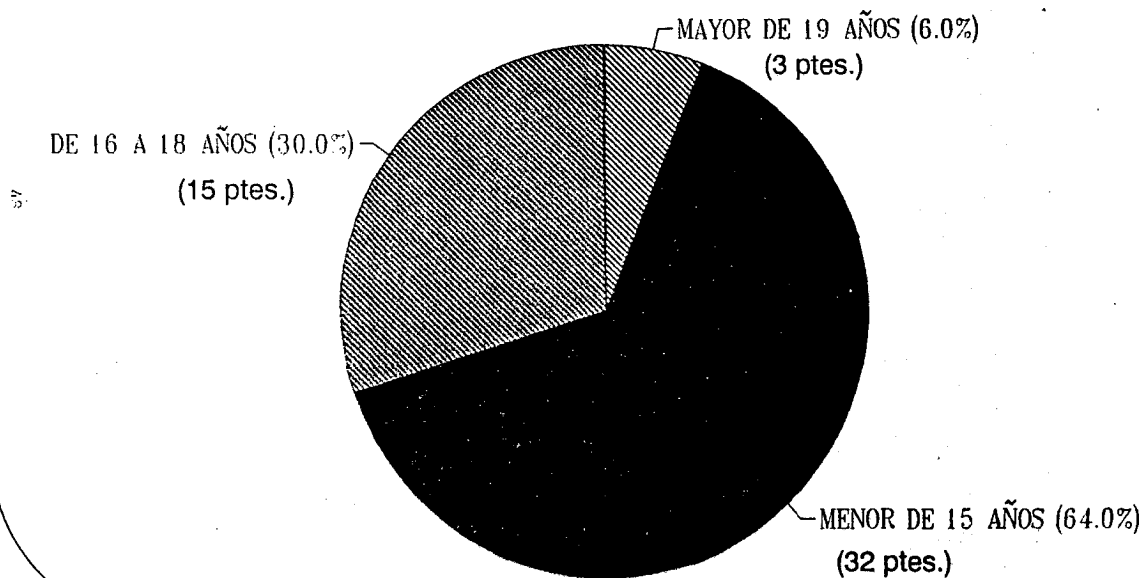
TIEMPO DE SINTOMATOLOGIA DE LOS 50 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

GRAFICA 2

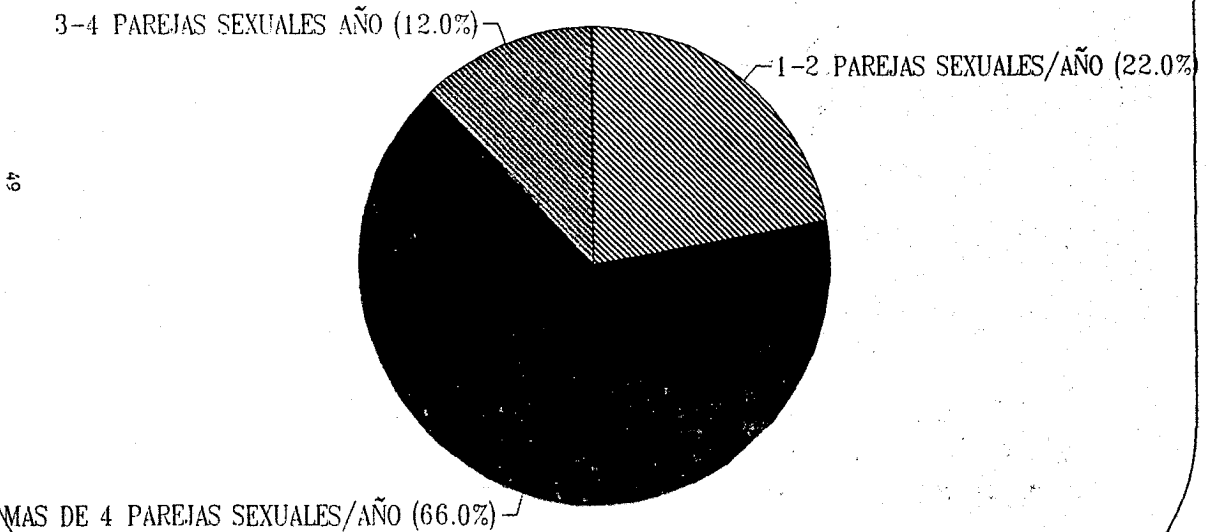
EDAD REFERIDA DEL 1er. CONTACTO SEXUAL DE LOS 50 PTES. CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

GRAFICA 3

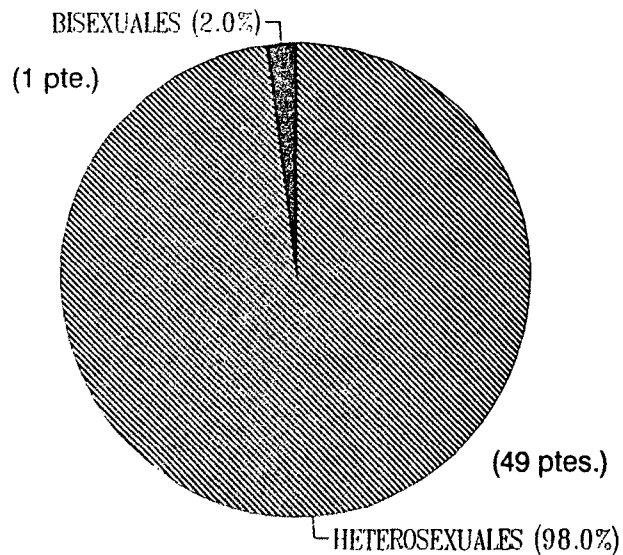
No. DE PAREJAS SEXUALES DIFERENTES/AÑO DE LOS 50 PTES. CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

GRAFICA 4

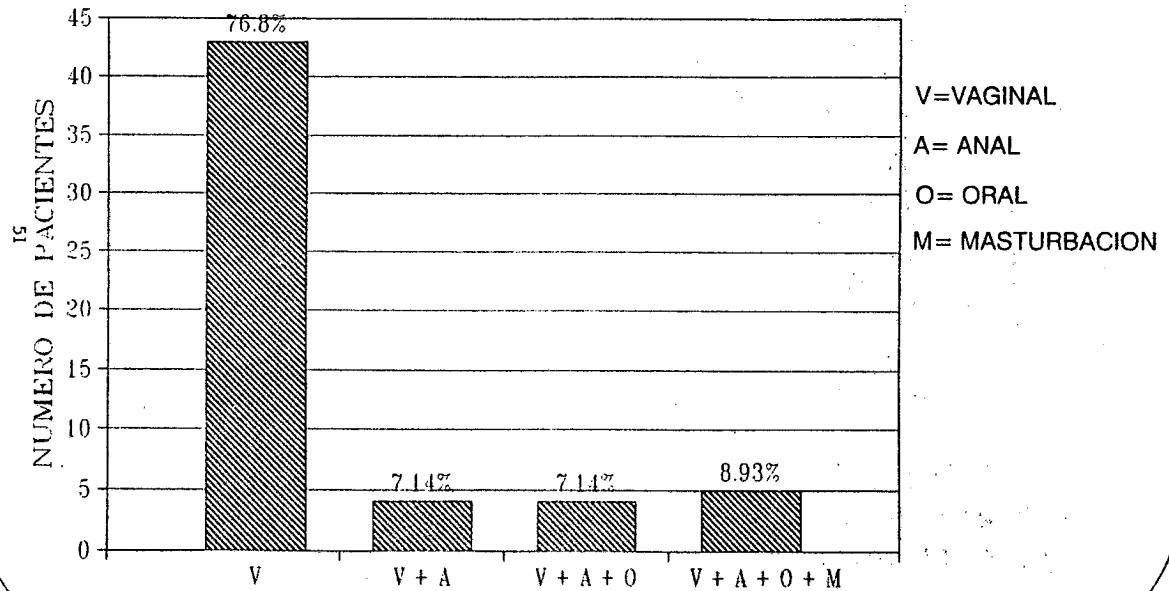
PREFERENCIA SEXUAL REFERIDA POR LOS 50 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

GRAFICA 5

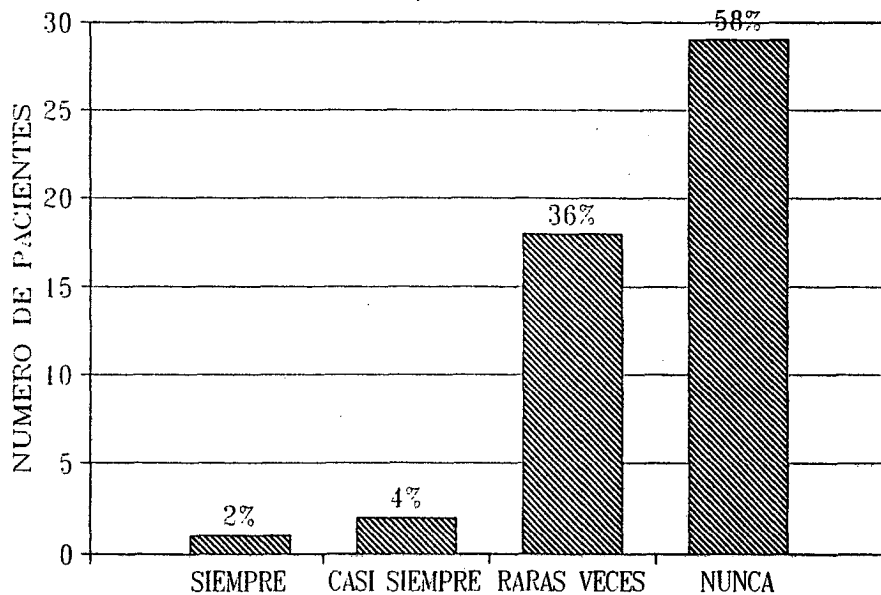
PRACTICA SEXUAL REFERIDA POR LOS 50 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

GRAFICA 6

FRECUENCIA EN EL USO DEL CONDON DE LOS 50 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEISSERIA GONORRHOEAE TRATADOS CON DOSIS UNICA DE OFLOXACINA 400 mg p.o., EN LA CLINICA DE E.T.S. DEL DISPENSARIO MUNICIPAL No. 3. GUATEMALA, CIUDAD 1994.



FUENTE: FICHAS CLINICAS

IX. DISCUSION Y ANALISIS:

Se efectuó un estudio Descriptivo-Prospectivo en 50 pacientes con diagnóstico de gonorrea que acudieron a la Clínica del Dispensario Municipal No. 3, durante el período comprendido de noviembre de 1993 a enero de 1994, en la ciudad de Guatemala.

Respecto a la edad del grupo investigado (ver Cuadro No. 1), se observó que la mayoría oscila entre los 15 a 34 años de edad, es decir el 80 %, lo cual es lógico ya que es la edad sexualmente activa.

El resto se encuentra uniformemente distribuido entre los diferentes grupos de edad.

La sintomatología referida por los pacientes se encontró secreción uretral en un 100 % (50 pacientes), al igual que disuria 100 % (50 pacientes), únicamente el 14 % (7 pacientes) refirieron dolor perineal y 2 % (1 paciente) refirió edema y por último la fiebre fue referida por el 8 % (4 pacientes).

Respecto al tiempo de apareamiento de los signos y síntomas (ver Cuadro No. 3), observamos que el 62 % (31 pacientes), los presentó por menos de 7 días; 24 % (12 pacientes) entre 7 a 14 días, y el 14 % (7 pacientes) por más de 15 días.

En cuanto a la edad referida del primer contacto sexual (Cuadro No. 3), el 64 % (32 pacientes) refirieron haber tenido su primer contacto sexual antes de los 15 años; el 30 % (15 pacientes) entre los 16 a 18 años de edad; y únicamente el 6 % (3 pacientes) lo tuvo después de los 19 años; así mismo la persona con quien tuvo su primer contacto sexual (ver Cuadro No. 4) refirieron el 26 % (13 pacientes) con una amiga, el 14 % (7 pacientes) con su novia, el 52 % (26 pacientes) con prostituta, 2 % (1 paciente) con la " muchacha ", y el 6 % (3 pacientes) con familiar. Al referirse al número de parejas sexuales diferentes al año (ver Cuadro # 6), el 66 % (33 pacientes refirió tener más de 4 parejas/año, el 12 % (6 pacientes) entre 3 y 4

parejas/año, y el 22 % (11 pacientes) entre 1 y 2 parejas/año.

Respecto a la preferencia sexual (ver cuadro No. 5), el 98 % (49 pacientes) refirió ser heterosexual y únicamente el 2 % (1 paciente) refirió ser bisexual; y el tipo de contacto sexual (ver Cuadro No. 9), el 76 % respondió contacto vaginal, el 7 % (4 pacientes) además de vaginal, el anal y el 7 % (4 pacientes) además de vaginal, anal refirió practicar el oral, y el 8 % (5 pacientes) refirió practicar el sexo vaginal, oral, anal y masturbación.

Cabe mencionar que el 68 % (ver Cuadro No. 10) refirió tener antecedentes de ETS, siendo la más frecuente el Sx. uretral (44 %).

Con respecto al uso de condon (ver Cuadro No. 11), se observó claramente que el 58 % (29 pacientes) nunca lo ha utilizado, el 36 % (18 pacientes) raras veces lo han utilizado, el 4 % (2 pacientes) casi siempre lo ha utilizado y el 2 % (1 paciente) siempre lo utiliza. De los pacientes que si lo utilizan, lo han utilizado como preventivo de embarazo y no como profiláctico contra ETS.

En cuanto al consumo de tabaco y alcohol (ver Cuadro 12 y 13) el 46 % (23 pacientes) refirió nunca haber fumado, el 32 % (16 pacientes) lo hace ocasionalmente, el 2 % (1 paciente) fuma 20 o más cigarrillos diarios, el 4 % (2 pacientes) fuma entre 10 y 20 cigarrillos al día y un 16 % (8 pacientes) fuma menos de 10 cigarrillos al día.

Con respecto al consumo de alcohol el 30 % (15 pacientes) nunca lo hacen, el 40 % (20 pacientes) lo hacen ocasionalmente, el 4 % (2 pacientes) lo hacen 3 veces o más, 10 % (5 pacientes) lo hacen 2 veces por semana y 16 % (8 pacientes) 1 vez por semana.

Ninguno refirió utilizar drogas I.V. y por último con respecto al estado civil referido por el grupo investigado (ver Cuadro No. 8) el 20 % (10 pacientes) refirieron ser casados, 16 % (8 pacientes) refirió estar unido, 56 % (28 pacientes) solteros, 2 % (1 paciente) divorciado, y 6 % (3 pacientes) son viudos.

X. CONCLUSIONES :

1. La media de edad del grupo investigado fue de 21.5 +- 2.28 años.
2. El 74 % de los pacientes osciló entre los 15 a 29 años de edad.
3. El promedio de días de sintomatología fue de 8.12 días.
4. El promedio de edad del primer contacto sexual fue de 16 años.
5. La trabajadora del sexo es la persona con quien tuvieron el primer contacto sexual.
6. El promedio de parejas diferentes al año del grupo investigado fue 3.3.
7. La trabajadora del sexo fue la persona con quien tuvieron el último contacto sexual.
8. El 2 % del grupo investigado refirió tener preferencia bisexual.
9. El 76.11 % refirió tener práctica eminentemente vaginal.
10. El 68 % refirió haber tenido antecedentes de ETS.
11. El 94 % refirió nunca haber utilizado condón. El 6 % restante lo utiliza siempre como método de prevención de embarazo y no como método profiláctico de ETS.
12. El promedio de consumo de tabaco fue de 2.92 cigarrillos por día.
13. El 70 % del grupo investigado tiene un consumo ocasional de alcohol.

14. El medicamento fue eficaz en el 100 % del grupo investigado.

15. No existió ninguna reacción adversa al medicamento.

XI. RECOMENDACIONES :

1. Efectuar estudios sobre conductas, actitudes y prácticas sexuales en diferentes grupos poblacionales, considerados con práctica de alto riesgo y así poder plantear políticas y estrategias a corto y mediano plazo.

2. Dar mayor énfasis en la educación sexual, así como en la prevención de las ETS, haciendo uso del condón como método profiláctico.

3. Efectuar un estudio sobre la prevalencia actual de cepas productoras de B-lactamasa, así como también la asociación de Neisseria gonorrhoeae con Chlamidia Trachomatis para no seguir observando fracasos terapéuticos.

XII. RESUMEN :

Se efectuó un estudio descriptivo-prospectivo en 50 pacientes de sexo masculino con diagnóstico de Neisseria gonorrhoeae que acudieron a el Dispensario Municipal No. 3, en la ciudad de Guatemala.

Se tomaron variables como: edad, procedencia, grupo étnico, conducta sexual, prácticas sexuales, sintomatología, efectos adversos, resistencia, antecedentes, uso de preservativo.

Se tomaron muestras de secreción uretral y luego el material obtenido se sometió a prueba diagnóstica mediante la tinción de gram.

Y luego se dió tratamiento oral de ofloxacina a los pacientes con gram positivo para Neisseria gonorrhoeae Finalmente se dió cita para comprobar fracaso o cura, a los 3 y a los 7 días post-tratamiento efectuándoles cultivo de Thayer-Martin.

Se determinó que la edad promedio de los pacientes del estudio fue de 21.5 +/- 2.28 años; refiriendo ser originarios en su mayoría de esta capital.

Por último se concluyó que la ofloxacina en dosis única de 400 mgs P.O. fue eficaz en un 100 % para el tratamiento de Neisseria gonorrhoeae, en los pacientes estudiados.

XIII. BIBLIOGRAFIA:

1. Anthony, W.C. & A.G. Metighe (1982). Mechanisms of drug resistance STAPHYLOCOCCUS AUREUS and NEISSERIA GONORRHOEAE.
2. Bailey, WR. & E. G. Scott. (1974). Diagnostic Microbiology. 4th. ed. C.V. Mosby Co., St. Loues., pag 129 a 131.
3. Center for disease control. (1979). Laboratory. Detection of B-lactamse in Neisseria Gonorrhoeae and Haemophilus Influenzae. U.S. Department of health education and welfare. Atlanta Georgia.
4. Center for disease control (1975). Public health service. Gonorrhoeae; recomend treatment echedules. Ann Int. Me., 82 (2); 230,233.
5. Center for disease control (1977). Epidemiologic notes and reports; follow-up on antibiotic-resistant Neisseria Gonorrhoeae, Mor. Mort Wkly. Rep., 26:29.
6. Center for disease control. (1982). Global distribution of penicillinase producing Neisseria Gonorrhoeae, Morb. Mort. Wkly. Rep., 31:1.
7. Citri, N. (1964). Determination of penicillinase activity. Methos. Med. Res., 10: 221, 232.

8. Chaina, M.S. & et al. (1981). Hallazgo de cepas de Neisseria Gonorrhoeae productoras de B-lactamasa en Costa Rica. Rev. Me. Costa Rica., 477: 97 a 99.

9. D'amato, R.G. & et al. (1978). Rapid identification of Neisseria Gonorrhoeae and Neisseria Meningitidis by using enzymatic profiles. J. Clin., Microbio., 7 : 77-82.

10. Dans. Pe. (1976). Diagnostic test for sexually trasmitted disease. (letter). J. Ams. Med. Assoc., 235: 2583.

11. David, T.S., F.C. Norman y otros. Microbiología de Zinsser. 3era. Edición. Traductor Antonio Capella. Editorial Uteha. México D.F., 1967. Pág. 544-545.

12. Davis Bernanrd D., Renato Dulbecco & et al. (1973). Microbiology. "nd Edition. Harper & Row. New York. Pag 161-165.

13. Debord, G.C. (1942). Species of the tribes MIMAE, Neisseria, and Streptococcae wich confuse the diagnosis of gonorrhoea by smears. J. Lab. Clin. Med., 28: 710-714.

14. Department for health, education, and welfare. (1973). Criteria and techniques for the diagnosis of gonorrhoea. Atlanta Georgia. Public health service.

15. Dieter. W.G. & et al. (1973). Increased susceptibility of Neisseria gonorrhoeae from a rural area. Antimicrob. Agents Chemother., 3: 503- 505.

16. Faur, Y. & et al. (1977). Field evaluation of New York City medium in the biological environment- CO2 chamber in recovery of Neisseria Gonorrhoeae and urogenital mycoplasma. J. Clin. Microbiol., 5: 137-141.

17. Fiumara, N.J. (1972). The diagnosis and treatment of gonorrhea. J. Med. Clin. North America., 56: 1144-1148.

18. Fleming, A. (1941). Penicillin. Br. Med. J., 2: 386.

19. Funes, J.M. (1972). Algunas consideraciones sobre la prostitución y su íntima correlación con las venereopatías. Ministerio de Salud y Asistencia Social. Publicaciones de la Dirección General de Servicios de Salud. Pág: 3.

20. García, J.C. (1971). Aspectos psicológicos, sociales y culturales de las enfermedades venéreas. Publicación científica O.P.S., 220: 69, 81.

21. George, S.T. & J.K. Reginald. (1974). Simplified Sugar fermentation plate technique for identification of Neisseria Gonorrhoeae. Appl. Microbiol., 27: 415-417.

22. Gjonnoes, Halvard. & Holten, Ejrik. (1978). Doxycycline in pelvic inflammation disease. Acta. Obstet. Gynecol, Scand., 57: 137-139.

23. Granato, P.A. (1981). Use of New York City medium of improved recovery of Neisseria Gonorrhoeae from clinical specimens. J. Clin. Microbiol., 13: 963-968.

24. Grimble, A. & R.G. Armitage. (1974). Surface Structures of the gonococcus. Brit. J. Vener. Dis., 50: 354-359.

25. Hata. T. & et al. (1972). Studies in penicillinase inhibitor produced by microorganisms. J. Antibiot., 25: 374- 473.

26. Hodge, W. & et al. (1978). Simple method for detection penicillinase producing Neisseria Gonorrhoeae. J. Clin. Microbiol., 7: 102-104.

27. Iwai, Y, & et al. (1973). Screening and isolation of penicillinase inhibitor KA-107. Antimicrob. Agents. Chemother., 4: 222-225.

28. Jephcott, A.E. & et al. (1976). Improved transport and culture susem for the rapik diagnosis of gonorrhoeae. Br. J. Vener. Dis., 52 (4): 250-252.

29. Joklik, W.K. & A.T. Smith. Sinsser Microbiology. 15 th. Edition, Appleton Century Crofts. New York, USA. 1972 . Pág: 463-467.

30. Jorgense, J. & et al. (1977). Rapid penicillinase paper strip test for detection of B-lactamase producing Haemophilus Influenzae and Neisseria Gonorrhoeae. Antimicrob. Agents. Chemotner., 11: 1807-1808.

31. Kellogg. D.S. & et al. (1963). Neisseria Gonorrhoeae. I Virulence genetically linked to clonal variation. J. Bacteriol., 85: 1274-1279.

32. Lennette, E.G., E.H. Spaulding & J.P. Truant. Manual of Clinical Microbiology. 2nd Edition. American Society for Microbiology Washington. 1974., Pág 124-128.

33. Lewis, J.F. & J.J. Alexander. (1974). Isolation of Neisseria Meningitidis from the vagina and cervix. AmJ. Clin. Pathol., 61: 216-217.

34. Lucas, J. & et al. (1971). Gonococcal resistance to antibiotics. J. Clin. Pathol., 61: 216-217.

35. Mac-Cormack. WM. (1977). Treatment of gonorrhoea. Is penicilin passe Nw. Engl. J. Me., 6: 934-936.

36. Meheus, A. & et al. (1976). Activity in vitro of ten antimicrobial agents against Neisseria Gonorrhoeae. A study of the correlation between the sensitivities. Br. J. Vener. Dis., 52: 329-332.

37. Neisseria gonorrhoeae productora de B-lactamasa (penicilinas). (1977). boletin de la O.P.S., 82: 271-272.

38. Noble, R.C. (1982). Sexually Transmitted Diseases. 2nd. Edition. Medical Examination Publishing. Co., Inc., New York., Pág 16-37.
39. Novick. R. (1962). Analysis by transduction of mutations affecting penicillinase formations in *S. aureus*. *J. Gen. Microbiol.*, 33: 121-136.
40. Ohno, H & et al. (1973). In vitro and in vivo activity of penicillinase inhibitor KA_ 107 against *Staphylococcus Aureaus*. *Agents. Chemother.*, 4: 226-230.
41. Odegaard. K. & et al. (1976). Isolation of a penicillinase producing strain of *Neisseria gonorrhoeae*. *Acta. Pathol, Microbiol Sacand.*, 84: 458-460.
42. Otros casos notificados de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas. (1976). *Boletín de la O.P.S.* 81: 466.
43. Pelouze. P.S. (1941). Gonorrhoea in the male and female. 3erd. Edition Philadelphia, W.S. Saunders Co., Pág 87-88.
44. Percival, A. & et al (1976). Penicillinase producing gonococci in Liverpool. *Lancet.*, 2: 1379-1382.
45. Phillips. C. & et al. (1976). Penicillinase producing *Neisseria Gonorrhoeae*. *Lancet.*, 11: 960.

38. Noble, R.C. (1982). Sexually Transmitted Diseases. 2nd. Edition. Medical examination publishin Co., Inc., New York., Pág 16-37.

39. Nowick, R. (1962). Analysis by transducction of mutations affecting penicillinase formations in *S. aureus*. *J. Gen. Microbio.*, 33: 121-136.

40. Ohno, H. & et al. (1973). In vitro and in vivo activity of penicillinase inhibitor KA-107 against *Sthaphylococcus aureus*. *Agents. Chemother.*, 4: 226-230.

41. Odegaard, K. & et al. (1976). Isolation of apenicilinase producing strain of *Neisseria gonorrhoeae*. *Acta. Pathol, Microbiol, Sacand.*, 84: 458-460.

42. Otros casos notificados de *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas. (1976). *Boletín de la O.P.S.* 81: 466.

43. Pelouze. P.S. (1941). Gonorrhoea in the male and female. 3erd. Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Co., Pág 87-88.

44. Percival, A. & et al (1976). Penicillinase producing gonococci in Liverpool. *Lancet.*, 2 : 1379-1382.

45. Phillips. C. & et al. (1976). Penicillianase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet.*, 11: 960.

46. Lode H. Hoffken C. Prinzing C. et al: Comparative Pharmacokinetics of new quinolonas. Drugs. 1987, 34 (Supl 1) 21-25.

47. Okasaki O. Kurata T. Hashimoto K. et al : metabolic disposition of DL-8280. The second report: Absorption, distribution and excretion of 14 C-DI- 8280 in various animals species. Chemotherapy 1984: 32 (Supl 1); 1202.

48. Black JR. Handfield HH y Hook EW: A multicentric, randomized trial of single dose ofloxacin vrs amoxicilin/probenecid for treatment of uncomplicated gonococcal infection, resumen 280.
Libro de resúmenes del OO Simposio Internacional sobre las Nuevas Quinolonas, Ginebra, agosto 25-27, 1988.

49. Clinical Therapeutics. The International Journal of Drug Therapy. Volumen 13. 21 de octubre de 1990. Atlanta Georgia. EE.UU.

50. STD UPDATE '93. STDs in the '90s: Men, Women, and families. Sponsored by the Association of Reproductive Health Professionals. Mayo 21-23; 1993. San Francisco, California.

51. Popline. The International Journal of Drug Therapy. SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES. 1992 Sep-Oct; 19 (5); 284-7. Kam KM: Lai CF: Egglestone S; Chan CB.

52. Microbiología Médica. Ernest Jawetz, Joseph L. Melnick, Edward A. Adelberg. 12 Edición. México D.F. 1987.

53. Wolfson J.S. y Hooper DC: The fluoroquinolonas: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 581-586.

54. Hayakawa, Atarashi S. Yokohama S. et al: Synthesis and antibacterial activities to optically active ofloxacin. Antimicrob agents Chemother 1986, 29: 163-164.

55. Smith JT: Mutational resistance to 4 quinolone antibacterial agents. Eur J. Clin Microbiol 1984, 3: 347-350.

56. Seibert G. Klesel N. Limbert M, et al: Comparison of the antibacterial in vitro and in vivo activity of ofloxacin (HOE 208 DL 8280), and nalidixic acid analogues. Eur J. Clin Microbiol 1983: 2: 548-533.

57. Bergan T. Thorateinsson SB. Solberg R. Pharmacokinetics of ciprofloxacin: Intravenous and increasing oral doses. Am L. Med 1987; 82 (sup 4 A). Pages: 97-102.

XIV. ANEXOS:

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

NOTA: Información confidencial pra fines académicos

NOMBRE: _____

DIRECCION: _____

EDAD: _____

FECHA: _____

1. HISTORIA:

Disuria _____ Secreción Uretral _____ Fiebre _____

Dolor perineal _____ Otro _____ Especifique _____

2. TIEMPO DE PRESENTAR SINTOMAS:

Menos de 7 días _____ De 7 a 14 días _____ Más de 15 d. _____

3. EFECTOS ADVERSOS:

Ninguno _____ Náusea _____ Vómito _____ Diarrea _____ Otros _____

Especifique _____

4. THAYER MARTIN:

Positivo _____ Negativo _____

5. EDAD DEL PRIMER CONTACTO

menor de 15 años _____ de 16 a 18 años _____ mayor de 19 años _____

6. PERSONA CON QUIEN TUVO EL PRIMER CONTACTO:

Amiga _____ Novia _____ Prostituta _____ Muchacha _____ Familiar _____

Otro: _____ Especifique _____