The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown. The seal is surrounded by Latin text: "ACADEMIA CAROLINA CONSPICUA" at the top, "SALUTEM ALII SEQUITUR" on the left, and "ULTRA" on the right. The bottom part of the seal is partially obscured by the author's name.

"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA
TERAPEUTICA ENTRE EL NITRATO DE ISOCONAZOL
EN UNA SOLA DOSIS Y EL CLOTRIMAZOL EN DOSIS
DIARIAS DURANTE SEIS DIAS EN EL TRATAMIENTO
DE LAS MICOSIS VAGINALES".

RICARDO ERNESTO HURTADO NAVAS

PLAN DE TESIS

	<i>Página</i>
I INTRODUCCION	1
II OBJETIVOS	3
III MATERIAL Y METODO	5
IV CONSIDERACIONES GENERALES DEL TEMA	7
V HIPOTESIS	11
VI PRESENTACION DE RESULTADOS	13
VII CONCLUSIONES	19
VIII RECOMENDACIONES	21
IX BIBLIOGRAFIA	23

I. INTRODUCCION

Uno de los motivos de consulta más frecuentemente expresado por las pacientes ginecológicas es el flujo vaginal o leucorrea. En la mujer madura, una de las formas más comunes de leucorrea es la causada por levaduras, la cual, en la mayor parte de los casos, presenta síntomas y signos clínicos característicos.

Los medicamentos de primera elección, actualmente en boga en el tratamiento de las micosis vaginales, son los derivados imidazólicos, por su amplio espectro y elevada eficacia frente a levaduras, hongos levaduriformes y bacterias gram positivas.

Los preparados disponibles actualmente para uso intravaginal son: tabletas, óvulos, tampones y cremas, en presentaciones favorables para que sean aplicadas por la misma paciente. El período de tiempo que debe durar el tratamiento varía entre un mínimo de tres días hasta un máximo de 28 días, dependiendo de la presentación comercial de los preparados. Sin embargo, a pesar de las ventajas mencionadas, uno de los principales problemas encontrados en las fallas terapéuticas de estos productos, es la interrupción prematura del tratamiento, debido, en un alto porcentaje, a la idiosincrasia de la mujer de nuestro medio, que le provoca repugnancia el tener que aplicarse ella misma el medicamento intravaginalmente; y por lo tanto, al experimentar una mejoría subjetiva de los síntomas, decide suspender el tratamiento.

El presente trabajo de tesis constituye el estudio de la eficacia terapéutica del Nitrato de Isoconozol, aplicado en una sola dosis de dos tabletas vaginales, en comparación con el Clotrimazol administrado en la forma

convencional que se presenta actualmente en el mercado: 1 óvulo vaginal cada noche, durante 6 días consecutivos.

Uno de los motivos de consulta más frecuentemente expresada por las pacientes ginecológicas es el flujo vaginal. En la mujer madura, una de las formas más comunes de infección es la causada por levaduras, la cual en la mayor parte de los casos presenta síntomas y signos clínicos característicos.

Las nuevas formas de primario elección actualmente utilizadas en el tratamiento de las micosis vaginales son los derivados imidazólicos, con un amplio espectro y elevada eficacia frente a levaduras, hongos levaduriformes y bacterias anaerobias.

Los preparados disponibles actualmente para uso intravaginal son: tabletas, óvulos, tampones y cremas, en presentaciones favorables para ser aplicadas por la propia paciente. El período de tiempo que debe durar el tratamiento varía entre un mínimo de tres días hasta un máximo de 28 días, dependiendo de la presentación comercial de los preparados sin embargo, a pesar de las ventajas mencionadas, una de las principales problemáticas encontradas en las fallas terapéuticas de estos productos, es la interrupción prematura del tratamiento, debido a un alto porcentaje de la inhibición de la mujer de aceptar el medicamento, que se provoca repugnancia al tener que aplicar ella misma el medicamento intravaginalmente; y por lo tanto, al experimentar una mejoría subjetiva de los síntomas, decide suspender el tratamiento.

El presente trabajo de tesis constituye el estudio de la eficacia terapéutica del flúto de laconazol, aplicado en una sola dosis de dos tabletas vaginales, en comparación con el Clotrimazol administrado en la forma

II. OBJETIVOS

A. Generales

- 1: Dar a conocer nuevos métodos terapéuticos que brinden una mayor comodidad en su aplicación, tanto al médico como a la paciente.
- 2: Adaptar la técnica de administración de un medicamento a las características socioculturales de las pacientes, para que de esta forma el tratamiento sea más efectivo.
- 3: Que el presente trabajo sea un estímulo para que se realicen más investigaciones basadas en los problemas ginecológicos que más frecuentemente se presentan en nuestro medio.
- 4: Aportar información actualizada de nuevos esquemas terapéuticos en el tratamiento de las micosis vaginales.

B. Específicos

- 1: Tratar de comprobar que con los derivados imidazólicos se puede reducir al mínimo la duración del tratamiento de las micosis vaginales, manteniendo la misma elevada eficacia, para evitar las interrupciones prematuras comunes en las terapéuticas prolongadas.
- 2: Determinar los síntomas que con mayor frecuencia refieren las pacientes que padecen de micosis vaginal.

3: Determinar el factor predisponente que más frecuentemente se presentó en pacientes con diagnóstico de micosis vaginal.

4: Determinar los factores que intervinieron en los casos de falla terapéutica en el presente estudio.

III. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en pacientes embarazadas y no embarazadas, con cultivo vaginal positivo para monilia, detectados en la consulta externa de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios, la Clínica de Control Prenatal del Centro de Salud No. 1 y Clínicas Particulares, durante un período de tres meses, a quienes se les dio tratamiento bajo dos esquemas terapéuticos, a manera de formar dos grupos. A un grupo se le dio tratamiento con Nitrato de Isoconazol, dos tabletas vaginales de 300 mg. cada una, aplicadas en una sola dosis, más dos tubos de crema de 20 g. cada uno, para aplicación local de la paciente afectada y su compañero sexual; al otro grupo se le trató con Clotrimazol, seis óvulos vaginales de 100 mg. cada uno, para aplicación diaria durante seis días consecutivos, más dos tubos de crema de 20 g. cada uno, también para aplicación tópica del área genital de la paciente afectada y su compañero sexual.

Una semana después de terminado el tratamiento, se les tomó un cultivo de control y quince días después del primero un segundo cultivo de control.

Para poder tabular los datos aportados por las pacientes, éstos fueron recopilados en hojas individuales de seguimiento.

IV. CONSIDERACIONES GENERALES DEL TEMA

Las infecciones vaginales pueden ser desencadenadas por distintos agentes tales como: levaduras, tricomonas, bacterias o asociaciones de los mencionados gérmenes. Las dos formas más frecuentes de leucorrea en la mujer madura son la causada por *Candida Albicans* y *Tricomonas*.

La *Candida Albicans* es un hongo levaduriforme, oval, Gram positivo, gemante, que produce pseudomicelios; mide más o menos de 2 a 3 X 4 a 6 μ m; es miembro de la flora normal de las mucosas del aparato respiratorio, digestivo y genital femenino. En estos y otros lugares del organismo y en condiciones favorables, puede llegar a proliferar y producir enfermedad. Las Candidiasis vaginales se presentan principalmente después de la pubertad y su incidencia se mantiene prácticamente constante entre los 20 y 45 años, para luego disminuir nuevamente en el climaterio.

En una vagina sana el manto ácido-fisiológico brinda un mecanismo de defensa frente a las invasiones microbianas. Esta protección fisiológica existe bajo un PH de 3.8 a 4.4 mantenido por los bacilos de Doderlein que catabolizan el glucógeno liberado en la citolisis de las células superficiales de la vagina, produciendo ácido láctico. Por lo tanto, un empeoramiento de las condiciones de vida de los bacilos de Doderlein, provoca una disminución de la producción de ácido láctico y con ello un desplazamiento del PH, con lo cual los gérmenes patógenos ya no son destruidos y sobreviene su proliferación.

La formación de glucógeno en el epitelio vaginal, es hormono dependiente: los estrógenos favorecen el depósito de glucógeno, en tanto que la producción de progesterona inhibe su acumulación. Consecuentemente, en la segunda mitad del ciclo

menstrual y durante el embarazo existe especial predisposición para padecer de micosis vaginales, ya que la existencia de progesterona provoca una disminución de la acumulación del glucógeno en el epitelio vaginal y con ello el desplazamiento del Ph normal en sentido alcalino.

En la fase prepuberal y post-menopáusica, no existe prácticamente glucógeno en el epitelio vaginal; en consecuencia, en estas fases, está disminuido el manto ácido protector y por lo tanto sería de esperar una multiplicación de las levaduras, pero esto no sucede así, ya que los gérmenes para su alimentación necesitan glucosa y esta sustancia no puede formarse sino existe glucógeno.

Durante el embarazo aumenta considerablemente la aparición de vaginitis por levaduras, a causa de los cambios hormonales que se suceden. La Candidiasis vaginal tiende a ocurrir 10 a 20 veces más frecuentemente en mujeres embarazadas que en no embarazadas, incluso durante el curso del embarazo se observa un paulatino incremento.

Entre los recién nacidos de madres con vaginitis moniliásica al momento del parto, se observan infecciones en el 60 a 90o/o de los casos. Esto provoca en los lactantes micosis cutáneas extensas que pueden desencadenar una septicemia y poner en peligro la vida del niño.

En las últimas décadas, la incidencia de vulvovaginitis por Candida ha aumentado. Esto se debe principalmente a varios factores:

a.- Aumento del consumo de medicamentos tales como antibióticos de amplio espectro, contraceptivos orales, corticosteroides, citostáticos e inmunosupresores.

b.- Aumento de enfermedades predisponentes como / diabetes mellitus, enfermedades infecciosas leucemias, Carcinomas e Insuficiencia del sistema Inmunitario.

c.- Cambios en el comportamiento Social. Esto se refiere a la ropa moderna fabricada a base de fibras sintéticas y a la promiscuidad sexual.

La candidiasis vaginal se caracteriza clínicamente por un leucorrea mantecosa, espesa grumosa, en forma de queso "Cottage" que tiene un olor ligeramente dulce. Con frecuencia se acompaña de prurito, ardor y dispareunia. En la mucosa vaginal se observan signos inflamatorios como enrojecimiento tumefacción, ocasionalmente se pueden observar las placas lechosas (muguet) las cuales son características. Las micosis vaginales van acompañadas de vulvitis en el 40 a 60o/o de los casos produciéndose inflamación de los labios mayores y menores y de la zona perineal.

El diagnóstico de candidiasis vaginal se hace básicamente por medio de las características clínicas antes descritas, examen microscópico en fresco y cultivo. Los principales medios de cultivo que se utilizan son el Nickerson-agar y el Sabouroud-Kimmig agar. En nuestro estudio el medio de cultivo que se utilizó fue el agar Biggy.

En el tratamiento de las micosis vaginales lo importante es eliminar lo antes posible el agente causal para que desaparezca también los síntomas de la enfermedad. La terapéutica actual realiza principalmente por vía intravaginal, empleando derivados del imidazol tales como: Clotrimazol, Nitrato de econazol, Nitrato de Miconazol y Nitrato de Isoconazol. También alternativamente se utilizan los antiguos antibióticos poliénicos como Nistatina, anfotericina B y Natamicina. Los derivados del imidazol muestran in vitro una elevada eficacia frente a levaduras, hongos

levaduriformes y bacterias Gram positivas, mientras que los antibióticos poliénicos solo son activos frente a levaduras y hongos levaduriformes. A causa de la gran eficacia de los imidazoles a concentraciones mínimas, fue posible reducir la duración del tratamiento primero de 14 a 7 días y posteriormente a 3 días. Con esto se logró disminuir considerablemente la suspensión prematura del tratamiento.

Una medida que debe tomarse muy en cuenta para evitar reinfecciones, es la de administrar tratamiento a la pareja. El contacto sexual supone una posible fuente de reinfección, ya que en el 10 a 30o/o de los hombres se encuentran levaduras en la región genital; sin embargo solamente en un tercio de los casos se producen síntomas. Por lo tanto para evitar el llamado efecto de "ping-pong" se recomienda tratar simultáneamente al compañero sexual de la paciente; para este fin se dispone de preparados en crema para aplicación local, tanto en los derivados imidazólicos como en los antibióticos poliénicos.

V. HIPOTESIS

El índice de curación en el tratamiento de las micosis vaginales con Nitrato de Isoconazol 600 mg. aplicados en una sola dosis, en comparación con Clotrimazol a dosis de 100 mg. cada día durante 6 días consecutivos, presenta una variación menor del 15o/o.

VI. PRESENTACION DE RESULTADOS

A.— PRESENTACION DE CUADROS.

Cuadro No. 1

RESULTADOS DE LOS CULTIVOS DE PACIENTES
TRATADAS CON AMBOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS,
EN SU PRIMER CONTROL.

MEDICAMENTO	No. de Casos	Cultivo Negativo	o/o*	Cultivo Positivo	o/o*
Nitrato de Isoconazol	35	27	77.1	8	22.8
Clotrimazol	35	26	74.2	9	25.7

* el o/o se refiere al No. de Casos.

Cuadro No. 2

RESULTADOS DE LOS CULTIVOS DE PACIENTES
TRATADAS CON AMBOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS,
EN SU SEGUNDO CONTROL.

Medicamento	No. de Casos	Cultivo Negativo	o/o*	Cultivo Positivo	o/o*
Nitrato de Isoconazol	35	26	74.2	9	25.7
Clotrimazol	35	29	82.8	6	17.1

* el o/o se refiere al No. de Casos.

Cuadro No. 3

FACTORES QUE CONTRIBUYERON A LA OBTENCION DE CULTIVOS POSITIVOS EN EL PRIMER Y SEGUNDO CONTROL EN AMBOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS.

		Primer Control	o/o*	Segundo Control	o/o*
NITRATO DE ISOCONAZOL	Cultivos Posit.	8	100	9	100
	Embarazo	8	100	9	100
	No Embarazo	—	—	—	—
	Tratamiento Interrumpido	—	—	—	—
	Cónyugue sin Tratamiento	2	25	2	22.2
	Relación Sexual	5	62.5	8	88.8
CLOTRIMAZOL	Cultivos Positivos.	9	100	6	100
	Embarazo	5	55.5	4	66.6
	No Embarazo	4	44.4	2	33.3
	Tratamiento Interrumpido	1	11.1	1	16.6
	Cónyugue sin Tratamiento	1	11.1	2	33.3
	Relaciones Sexuales.	7	77.7	5	83.3

* El o/o se refiere al No. de cultivos positivos.

Cuadro No. 4

DISTRIBUCION DE PACIENTES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS EN AMBOS GRUPOS TERAPEUTICOS.

Medicamento	Embarazadas	o/o*	No embarazadas	o/o*
Nitrato de Isoconazol	30	42.8	5	7.1
Clotrimazol	23	32.8	12	17.1
TOTAL=	53	75.6o/o	17	24.2o/o

* el o/o se refiere al total de pacientes del estudio.

Cuadro No. 5

FACTORES PREDISPONENTES OBSERVADOS EN LAS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MONILIASIS.

Factores predisponentes	No. de Casos	o/o*
Embarazo	53	75.7
Contraceptivos	7	10
Antibióticos	6	8.5
Diabetes	2	2.8

*= el porcentaje se refiere al total de pacientes del estudio.

Cuadro No. 6

SINTOMAS PRESENTADOS POR LAS PACIENTES DEL ESTUDIO EN SU PRIMERA CONSULTA.

SINTOMAS	No. de Pacientes	o/o*
Flujo	67	95.7
Prurito	55	78.5
Ardor	43	61.4

*= el porcentaje se refiere al total de pacientes del estudio.

Cuadro No. 7

DISTRIBUCION DE GRUPOS ETAREOS DE LAS PACIENTES DEL ESTUDIO.

No. de Grupo tareo	No. de Pacientes	o/o*
15 -20 años	21	30
21 - 30 "	34	48.5
31 - 40 "	9	12.8
41 - 50 "	6	8.5
TOTAL=	70	100o/o

*= el porcentaje se refiere al total de pacientes incluidas en el estudio.

B. ANALISIS DE RESULTADOS.

Cuadro No. 1

En este cuadro se puede observar que el porcentaje de eficacia de ambos grupos terapéuticos durante el primer control sobrepasa el 70o/o existiendo una diferencia de 2.9o/o a favor del Nitrato de Isoconazol.

Cuadro No. 2

En este cuadro a diferencia del anterior se puede observar que durante el segundo control, el Clotrimazol excede en el porcentaje de eficacia al Nitrato de Isoconazol en 8.6o/o ya que en este último grupo aumentó el número de cultivos positivos mientras que en el grupo de pacientes tratados con el Clotrimazol disminuyó.

Cuadro No. 3

En este cuadro se puede apreciar que en el grupo de pacientes con cultivos positivos tratados con Nitrato de Isoconazol, el 100o/o estaban embarazadas, mientras que en el grupo de pacientes tratados con clotrimazol solamente estaban embarazadas el 55.5o/o y 66.6o/o en el primero y segundo control respectivamente. Esto nos indica probablemente porque el número de pacientes con cultivos positivos en el grupo del nitrato de Isoconazol aumentó entre el primero y segundo control, mientras que en el grupo del clotrimazol disminuyó.

También se puede observar que de el total de pacientes con cultivos positivos en el primero y segundo control, en ambos grupos terapéuticos más del 60o/o tuvieron relaciones sexuales entre el inicio de la administración del medicamento y el primer control, y/o entre el primero y el segundo.

Cuadro No. 4

En el presente cuadro podemos observar que entre el total de pacientes tratadas bajo ambos esquemas terapéuticos, el 75.6o/o eran pacientes embarazadas.

Cuadro No. 5

Entre el total de pacientes del presente estudio, los tres factores predisponentes para padecer moniliasis vaginal que más se observaron en orden de frecuencia fueron: Embarazo, Contraceptivos hormonales y Antibióticos.

Cuadro No. 6

El flujo vaginal fue el síntoma que ocupó el primer lugar de frecuencia entre los pacientes del presente estudio, aunque este es bastante inespecífico ya que puede ser ocasionado no solo por gérmenes patógenos, sino que también por alteraciones del medio químico de la vagina, cuerpos extraños, oxiuros, factores endógenos y otros.

Cuadro No. 7

En este cuadro se puede observar que el 78.5o/o de las pacientes afectadas están comprendidas dentro de los grupos etareos de 15 a 20 años y 21 a 30 años, probablemente por que en nuestro medio a esas edades ya se lleva una vida sexual activa y la incidencia de embarazos es alta.

VII. CONCLUSIONES

- 1.- El nitrato de isoconazol administrado en una sola dosis brinda una eficacia terapéutica similar en comparación con el Clotrimazol administrado en dosis diarias durante seis días, ya que se obtuvo una diferencia menor del 10o/o en el porcentaje de curación entre los dos medicamentos.
- 2.- El embarazo constituye el factor predisponente más frecuentemente encontrado en las pacientes con diagnóstico de moniliasis vaginal.
- 3.- Los grupos etareos más afectados con moniliasis vaginal en el presente estudio fueron los de 15 a 20 años y de 21 a 30 años.
- 4.- Los síntomas más frecuentes reportados por las pacientes del presente estudio en orden descendente fueron: flujo, prurito y ardor.
- 5.- El tener relaciones sexuales durante la administración del tratamiento y 15 días después de finalizado éste, contribuye en forma determinante en los casos de falla terapéutica.

VIII. RECOMENDACIONES

- 1.- Siempre que se administre cualquier tipo de tratamiento, en las micosis vaginales, es muy importante tratar también a los compañeros sexuales de la paciente para que de esta forma se eviten las reinfecciones.
- 2.- Siempre que se sospeche clínicamente una micosis vaginal, antes de dar tratamiento, tratar de confirmar el diagnóstico a través del examen microscópico en fresco, para evitarles gastos y molestias innecesarias a las pacientes.
- 3.- Dar un buen plan educacional a la paciente enferma, haciendo énfasis en la importancia que tiene el tratamiento del consorte, el abstenerse de tener relaciones sexuales durante la administración del tratamiento y por lo menos una semana después de finalizado el mismo y el que no vaya a interrumpir prematuramente el tratamiento solamente por una aparente mejoría subjetiva de los síntomas.
- 4.- Tratar de administrar el tratamiento a la paciente, en un período de tiempo, en el cual no vaya a ser interrumpido por la menstruación.

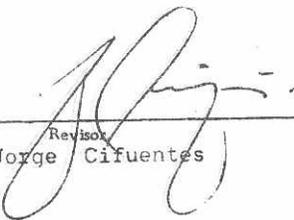
IX. BIBLIOGRAFIA

- 1: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MYCOSES. 24-25 febrero 1970, Washington, D. C. Scientific Publication No. 205.
- 2: William Harvey Andrés, Dr. "ANTIMICOTICOS LOCALES Y GENERALES. La semana médica 155, 11: 358, 1979 Argentina.
- 3: Davis E. James, MD. FACOG, Frudenfeld H. James, MD. FACOG and Goddard L. John, MD. FACOG. "COMPARATIVE EVALUATION OF MONISTAT AND MYCOSTATIN IN THE TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS", Obstetrics and Gynecology Vol. 44, No. 3, September 1974.
- 4: Spiekermann H. Paul, MD. Young D. Michael, MB. BDH, Phd. "CLINICAL EVALUATION OF CLOTRIMAZOLE". Arch. Dermatol Vo. 112. March 1976.
- 5: G. A. Hauser, "RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS VAGINALES CON GYNO-TRAVOGEN EN ADMINISTRACION UNICA". 1975, Folleto de Schering Guatemalteca, S. A.
- 6: Fechner W. Ch. y Gross Ch. "RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA TERAPEUTICA EN DOSIS UNICA CON GYNO-TRAVOGEN Y LOS TRATAMIENTOS CON NITRATO DE ECONAZOL Y CLOTRIMAZOL, DE TRES DIAS DE DURACION CADA UNO, EN LAS MICOSIS VAGINALES" 1977.

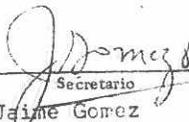
- 7: Otte G. y Winkel M. "RESULTADOS OBTENIDOS EN UNA CAMPAÑA DE TRATAMIENTO DE LAS MICOSIS VAGINALES CON GYNO-TRAVOGEN, EN APLICACION UNICA". 1976.
- 8: Marks H. J. "RESULTADOS COMPARATIVOS DE LAS PRUEBAS CLINICAS DEL GYNO-TRAVOGEN, EN APLICACION UNICA Y DEL CLOTRIMAZOL O DEL NITRATO DE ECONAZOL ADMINISTRADOS DURANTE SEIS O SIETE DIAS RESPECTIVAMENTE, EN LAS MICOSIS VAGINALES". 1978.
- 9: Junk H. J. Dr., Laenguer H. Dr., Winkel M. Dr. "MANUAL DE INTRODUCCION DE ICADEN", Schering, S. A., febrero de 1980. Editor: M. D. Wiss, Enseñanza Médica.
- 10: "COMPARACION DE RESULTADOS OBTENIDOS CON DISOLUCION DE ICADEN Y DISOLUCION DE CANESTEN".
- 11: "MANUAL OF OBSTETRICS, DIAGNOSIS AND THERAPHY". 1980 Little Brown and Company Boston.
- 12: ESTUDIO CLINICO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DE LA CREMA ICADEN Y LA CREMA CANESTEN. Clínica Dermatológica. Universidad de Dusseldorf, República Federal de Alemania. 1980.
- 13: Novak, Edmund R. TRATADO DE GINECOLOGIA. 1977. Quinta Edición.

Br. 
 Ricardo Ernesto Hurtado Navas

Dr. 
 Asesor.
 Haroldo Lopez Villaqran

Dr. 
 Revisor
 Jorge Cifuentes

Dr. 
 Director de Fase III
 Carlos A. Waldheim.

Dr. 
 Secretario
 Jaime Gomez

Vo. Bo.

Dr. 
 Decano.
 Carlos A. Waldheim.