



11217  
Universidad Nacional Autónoma de 56

FACULTAD DE MEDICINA 2 ej  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO ABIERTO COMPARATIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA, Y TOLERABILIDAD DE TERCONAZOL 240 mg. OVULOS VAGINALES CONTRA CLOTRIMAZOL 600 mg. OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS VAGINAL.

### TESIS DE POSTGRADO

Que presenta la Dra. MARTHA GABRIELA GARCIA SANDOVAL, Para Obtener el Título en la Especialidad de GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, Cursada en el Hospital General "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO".

Asesor de Tesis: Dr. Carlos López Rosales



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1990

FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

=====

	Paginas
Introducción .....	1 - 3
Objetivos y Justificación .....	4
Material y Metodos .....	5
Resultados .....	6
Cuadros y Gráficas .....	7 - 22
Análisis y Conclusiones .....	23
Bibliografía .....	24

## I N T R O D U C C I O N

El Terconazol nuevo triazol quetal, es un agente antimicótico de amplio espectro (9), eficaz para la Candidiasis Vaginal in vitro demostrado en animales modelos (3).

El Terconazol es 1,4,2, - (2,4 - diclorofenil) - 2 (1-dimetil) 1,3-deopsalan-4-dimetoxifenil-4-metil-etil) piperazina, es un triazol con estructura similar al Ketoconazol, con buena eficacia ---- despues de su administracion, ejerce una actividad antimicótica selectiva, cuyo efecto más notable es contra la Candida Albicans ---- (1,2,5) siendo esta una de las causas mas frecuentes de leucorrea y molestias como prurito, ardor, disuria, dispareunia, inhibiendo la -formacion de hifas (9), se sabe también que el embarazo, la Diabetes Mellitus y la ingesta de hormonales son factores predisponentes para la Candidiasis, presentandose además frecuentes recidivas. El efecto terapéutico del Terconazol se dirige a la inocuidad para la madre y el feto, así como a la comodidad de la paciente siendo pocas las recurrencias que se presentan (4).

Las pruebas clinicas confirman la eficacia y la inocuidad de este medicamento para el tratamiento de la Candidiasis Vaginal a --corto plazo (4,6).

La infestación vaginal por Candida Albicana es una de las causas más frecuentes de leucorrea en la consulta ginecológica, estimandose su frecuencia entre 20 a 36% segun Curtis; y 55% en nuestra experiencia, durante el tercer trimestre del embarazo tiene además el inconveniente de que puede contaminar al producto durante su paso por el canal de parto y producir, desde infección bucal (algodoncillo o Muquet) hasta una grave micosis visceral. Fuera del embarazo produce -molestias, a veces muy severas, siendo las mas frecuentes la leucorrea ardor vulvoperineal y disuria.

En general, la mucosa vulvovaginal se encuentra enrojecida y exudativa, pero en ocasiones se observan pústulas e incluso úlceras.

A veces se observan una intensa vulvovaginitis (gran edema y eritema de la mucosa vulvar), lo que sugiere hipersensibilidad al hongo a sus productos metabólicos.

Es interesante resumir algunos aspectos de la biología del hongo causal que pertenece a la clase Adelomycetes o Deuteromycetes (fungi imperfecti), que comprende 4 ordenes, pero el más importante es el de los moniliales, que se reproducen por talosporas y conidios. Estos hongos son considerados tradicionalmente como levaduriformes, aunque algunas especies producen micelios verdaderos, otras especies producen clamidosporas o pseudomicelios. Tienen un catabolismo oxidativo, aunque algunas especies lo tienen -- fermentativo (4).

La observación e identificación de Candida es fácil: si el producto patológico procede del tegumento exterior o de una mucosa en donde el hongo puede existir como saprofito, se le puede encontrar al microscopio tratando la muestra del epitelio con solución de KOH al 10% para destruir la capa córnea.

En la vagina basta, en general, suspender el exudado en solución salina y observándolo en "contraste de fases". En cultivo las blastosporas y filamentos permiten la identificación del género Candida; y el de la especie albicans, se hace por su habilidad de producir clamidosporas cuando se cultiva en medio de Sabouraud, o mas recientemente en medio más específico como el de Nickerson o Biggy, en los cuales las colonias toman un color café negruzco muy característico.

La lista de métodos para tratar la micosis por Candida es un reflejo de que no se ha encontrado aún el medicamento ideal para la erradicación o el procedimiento adecuado para su aplicación.

Entre los métodos de tratamiento se tienen: Soluciones de violeta de genciana al 1%, soluciones acidificantes, ácidos grasos de bajo peso molecular (undecilénicos), antibióticos poliénicos - (nistatina) (5), derivados imidazólicos (locales o sistémicos) a este último nos referimos al Terconazol que establece un depósito de sustancia activa en la vagina, con 1 a 2 ml. de secreción vaginal, el ovulo se desintegra por efectos de factores locales, re -

sultando la formación de una suspensión pastosa que cubre la vagina. Se alcanzan concentraciones locales mayores de 6 mcg/ml. - (dosis que inhibe el crecimiento de Candida). (10).

El Terconazol, cuya fórmula es 1,4,2,-(2,4-diclorofenil)-2-(1-dimetil-4-metil-etil) piperazina, es una sustancia antimicrobiana potente nueva en la serie de los imidazoles que se utilizan en el tratamiento local de las micosis, ejerciendo un efecto antifúngico al inhibir la biosíntesis del ergosterol, que es el principal esteroide en las membranas y otros organelos intracelulares de los hongos. El sitio probable de acción es en la conversión de lanosterol a ergosterol por un sistema de enzimas microsomales que utilizan como factor el citocromo P-450. La inhibición de las síntesis de ergosterol produce un daño directo al hongo e indirecto por la acumulación de esteroides anormales como el 14 -- alfa metileno y su incorporación en las membranas.

Después de la administración cutánea, del Terconazol este -- tiene una amplia biodisponibilidad en las capas cutáneas infestadas, prácticamente no sufre metabolismo en la piel, y su absorción percutánea es nula (9).

**O B J E T I V O**

=====

El objetivo de este estudio, es la demostración de la efectividad terapeutica y tolerabilidad del tratamiento con una sola -- dosis de Terconazol 240 mg. en ovulos vaginales, comparados con el tratamiento de Clotrimazol 200 mg. cada 12 horas en ovulos vaginales durante 3 dias.

Comprobar que en dosis única el Terconazol puede controlar la Candidiasis Vaginal al igual que el tratamiento tradicional de Clotrimazol tratamiento de 6 dosis.

**J U S T I F I C A C I O N**

=====

La justificación de este estudio, es brindar al paciente un tratamiento rápido, seguro y eficaz en la Candidiasis Vaginal haciendo un estudio comparativo en el tratamiento de una sola dosis comparado con los tratamientos convencionales.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio abierto, para confirmar la eficacia de una dosis única de 240 mg. de terconazol ovulos vaginales contra Clotrimazol ovulos vaginales de 200 mg. uno cada 12 hrs., por 3 días.

De Agosto de 1988 a Enero de 1989, se estudiarón 40 pacientes, entre los 22 y 42 años que presentaban candidiasis vaginal, de una semana a 8 meses de duración previo a su ingreso al estudio.

A todas las pacientes estudiadas se les confirmó el diagnóstico micológicamente antes de su ingreso al estudio.

Las pacientes fueron distribuidas de forma aleatoria en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, recibiendo los fármacos en estudio de la siguiente manera :

GRUPO A.- Terconazol en ovulos vaginales de 240 mg. una sola dosis.

GRUPO B.- Clotrimazol ovulos vaginales de 200 mg. uno cada 12 horas, durante 3 días.

Se instruyó a las pacientes para no usar otro tratamiento vaginal, duchas o tampones durante el estudio, así como antibióticos sistémicos u otras drogas en investigación.

Una vez confirmado el diagnóstico mediante frotis y cultivo en medio de Nickerson, se asignó a cada paciente su tratamiento, además se les instruyó para llenar la hoja de signos y síntomas (Tabla I), en esa misma consulta fueron exploradas por el médico para evaluar los datos contenidos en la (Tabla II).

Las pacientes fueron citadas para su evaluación a la primera y cuarta semana, después de haber iniciado el tratamiento, evaluándose de la misma manera que en su primer consulta y repitiéndose los cultivos (Tabla III).

## RESULTADOS

GRUPO A.- Terconazol, comprendido por 20 pacientes de 22 a 42 años de edad, con una media de 29.6 años; 4 pacientes (20%) cursaron con embarazo durante el tratamiento; 10 (80%) cursaron sin embarazo 7 (35%) estaban bajo control de la fertilidad: - 1 (5%) con anticonceptivos hormonales y 6 (30%) con Dispositivo Intrauterino.

La duración de la sintomatología tuvo un rango de 1 semana a 8 meses, 3 de las pacientes habían recibido tratamiento previo por espacio de 3 semanas a 3 meses, una recibió tratamiento con Nistatina, la otra Nitrofurazona y se desconoce el tratamiento que recibió la última paciente.

GRUPO B.- Clotrimazol, comprendido por 20 pacientes de 22 a 40 años de edad con una media de 28.1 años, 5 pacientes (25%) es tuvieron embarazadas, 15 (75%) cursaron sin embarazo; 7 (35%) -- tenían control de la fertilidad: 3 (15%) con hormonales orales y 4 (20%) con Dispositivo Intrauterino.

La duración de la sintomatología varió de 1 semana a 4 meses. Una recibió tratamiento previo por espacio de 7 meses des conociéndose el tipo de tratamiento, ninguna recibió otro tipo de medicamentos.

Una de las pacientes que a la cuarta semana permanecía con flujo leve, blanquecino se le realizó una Cauterización por cursar con cuadro de cervicitis.

Otra tenía Diabetes Mellitus la cual con el tratamiento - que se administró cedio la sintomatología.

**TABLA I. SINTOMATOLOGIA AL INGRESO DE LAS PACIENTES**  
**( TERCONAZOL )**

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	90%	100%	90%	5%	55%
LEVE	38.88%	35%	11.11%	*	*
MODERADO	50%	25%	66.66%	*	*
SEVERO	11.11%	40%	22.22%	100%	100%

PRIMER EXAMEN DE SEGUIMIENTO

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	11.11%	60%	22.22%	0%	0%
LEVE	100%	83.33%	75%	*	*
MODERADO	*	16.66%	25%	*	*
SEVERO	*	*	*	*	*

- 7 A -

SEGUNDO EXAMEN DE SEGUIMIENTO

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	0%	10%	5.55%	0%	0%
LEVE	*	100%	100%	*	*
MODERADO	*	*	*	*	*
SEVERO	*	*	*	*	*

TABLA II. SIGNOS ENCONTRADOS A LA EXPLORACION FISICA  
( TERCONAZOL )

		INGRESO	1o. EXAMEN	2o. EXAMEN
ERITEMA VULVAR 75%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
EDEMA VULVAR 20%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
ERITEMA VAGINAL 65%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
EDEMA VAGINAL 40%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
ESCORIACIONES 5%	LEVE	0%	100%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	100%	0%
LEUCORREA 95%	LEVE	0%	47.36%	5.26%
	MODERADO	63.15%	0%	100%
	SEVERO	36.84%	0%	0%
COLOR	BLANCO	73.68%	33.33%	100%
	AMARILLO	26.31%	0%	0%
	CLARO	66.66%	0%	0%

TABLA III. CULTIVOS REALIZADOS A LAS PACIENTES

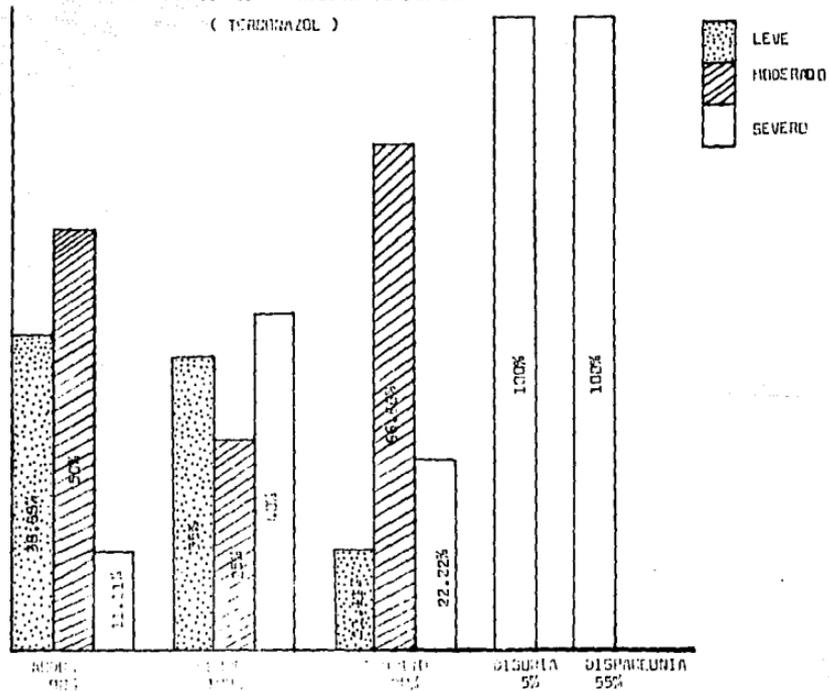
	INGRESO	1o. EXAMEN	2o. EXAMEN
MEDIO DE NICKERSON	POSITIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
TRICOMONAS	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
G. VAGINALES	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
KOH al 10%	POSITIVO 60%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%

## EVALUACION DEL TRATAMIENTO

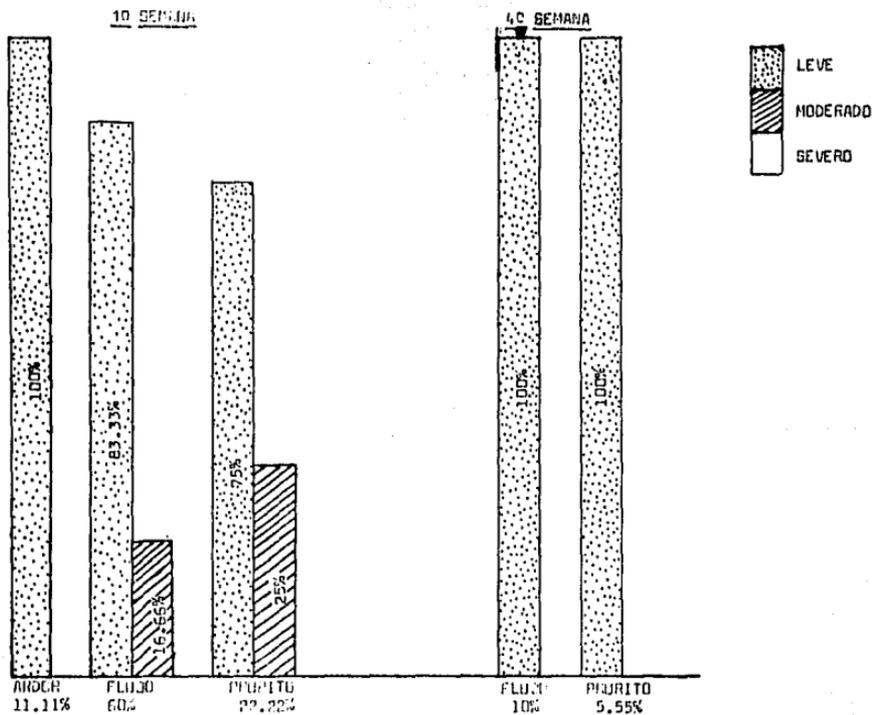
(TERCOHAZOL)

	1o. EVALUACION	2o. EVALUACION
MUY BIEN	75%	100%
BIEN	25%	4

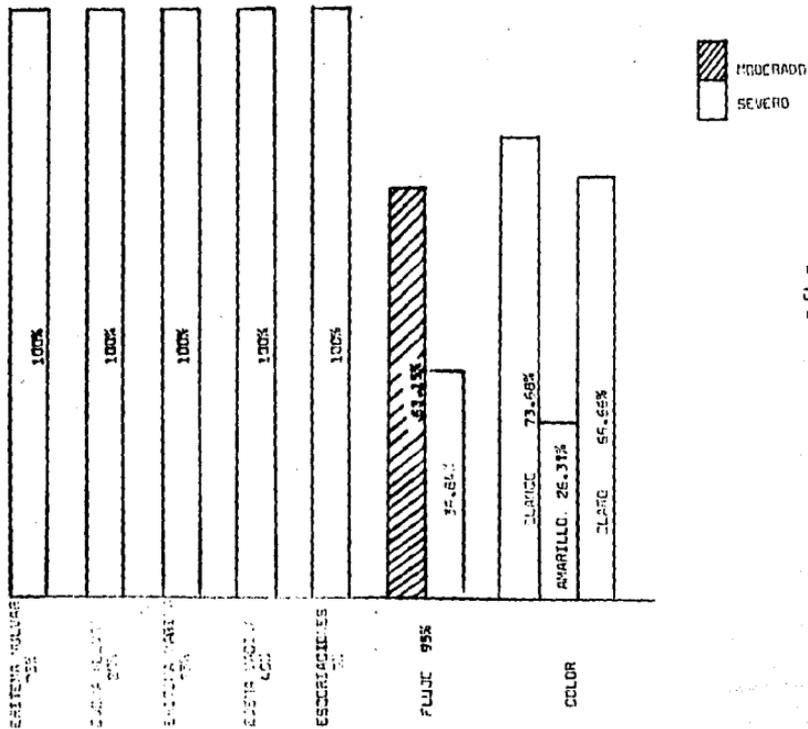
GRAFICA 1. SINTOMATOLOGIA AL INGRESO  
( TERAPIA AZOL )



SEGUIMIENTO PRIMERA Y SEGUNDO EXAMEN. ( TERCONAZOL )



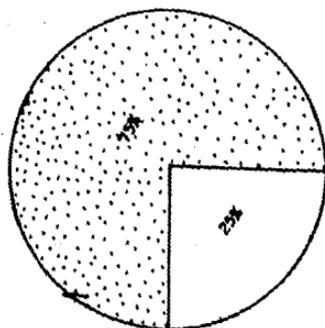
GRAFICA II. SÍNTOMAS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA ( TERCERAZOL )



GRAFICA III.

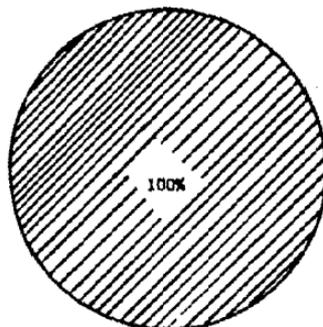
EVALUACION DE TRATAMIENTO ( TERCONAZOL )  
PRIMERO Y SEGUNDO EXAMEN

10 SEMANA



■ MUY BIEN  
□ BIEN

40 SEMANA



MUY BIEN

TABLA I. SINTOMATOLOGIA AL INGRESO DE LAS PACIENTES  
 (CLOTRIMAZOL)

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	100%	100%	95%	10%	55%
LEVE	45%	45%	42.10%	*	*
MODERADO	40%	40%	42.10%	*	*
SEVERO	15%	15%	15.78%	100%	100%

PRIMER EXAMEN DE SEGUIMIENTO

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	10%	25%	15.78%	0%	0%
LEVE	100%	100%	100%	0%	0%
MODERADO	*	*	*	*	*
SEVERO	*	*	*	*	*

SEGUNDO EXAMEN DE SEGUIMIENTO

	DOLOR URENTE	LEUCORREA	PRURITO	DISURIA	DISPAREUNIA
	0%	5%	0%	0%	0%
LEVE	*	100%	*	*	*
MODERADO	*	*	*	*	*
SEVERO	*	*	*	*	*

TABLA 2. SIGNOS ENCONTRADOS A LA EXPLORACION FISICA  
(CLOTRIMAZOL)

		INGRESO	1o. EXAMEN	2o. EXAMEN
ERITEMA VULVAR 75%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
EDEMA VULVAR 20%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
ERITEMA VAGINAL 85%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
EDEMA VAGINAL 40%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
ESCORIACIONES 15%	LEVE	0%	0%	0%
	MODERADO	0%	0%	0%
	SEVERO	100%	0%	0%
LEUCORREA 100%	LEVE	30%	20%	0%
	MODERADO	55%	25%	0%
	SEVERO	15%	100%	0%
COLOR	BLANCO	65%	75%	0%
	AMARILLO	40%	25%	0%
	CLARO	0%	0%	0%

TABLA 3. CULTIVOS REALIZADOS A LAS PACIENTES

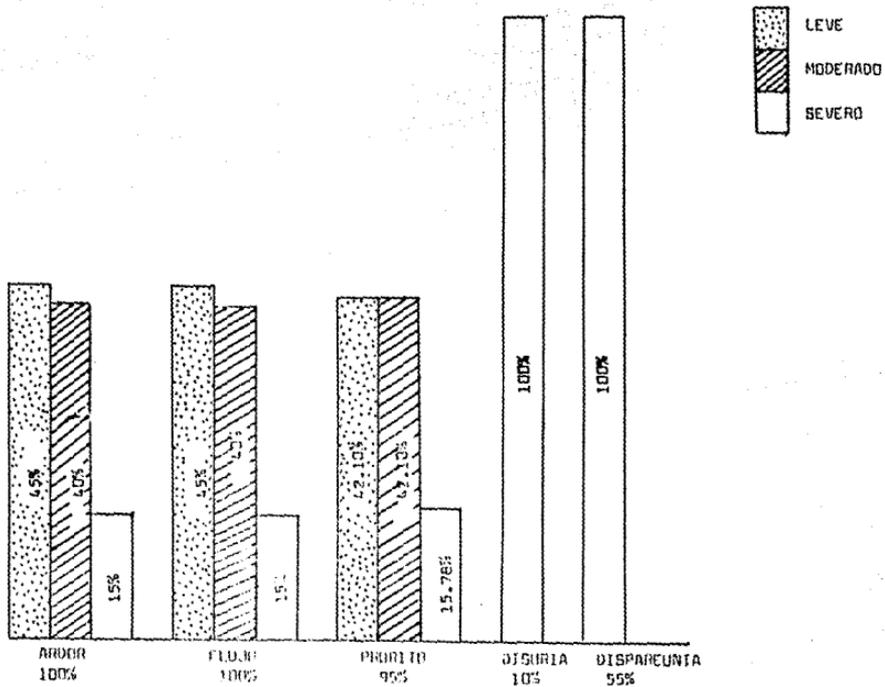
	INGRESO	1o. EXAMEN	2o. EXAMEN
MEDIO DE NICKERSON	POSITIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
TRICOMONAS	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
G. VAGINALES	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%
KOH al 10%	POSITIVO 30%	NEGATIVO 100%	NEGATIVO 100%

EVALUACION DEL TRATAMIENTO

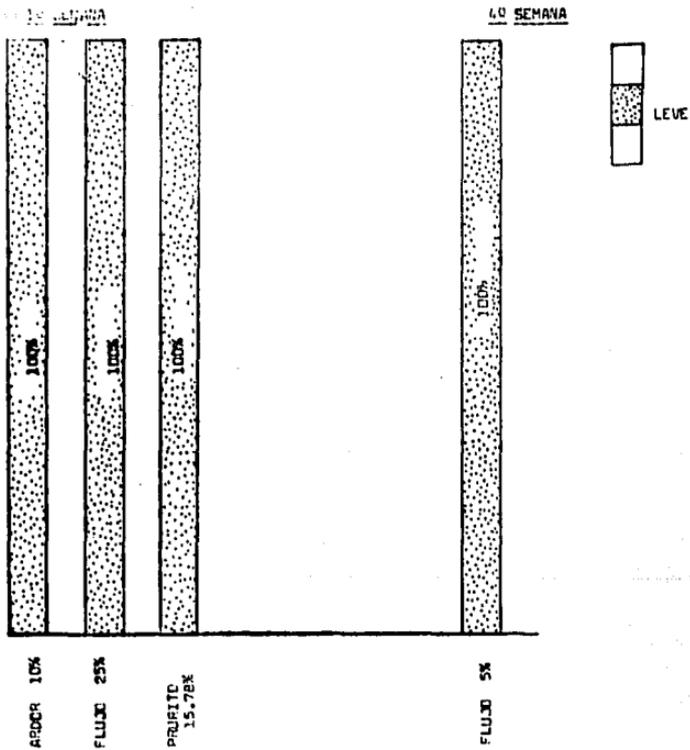
	1o. EVALUACION	2o. EVALUACION
MUY BIEN	75%	95%
BIEN	20%	5%
MALO	5%	0%

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

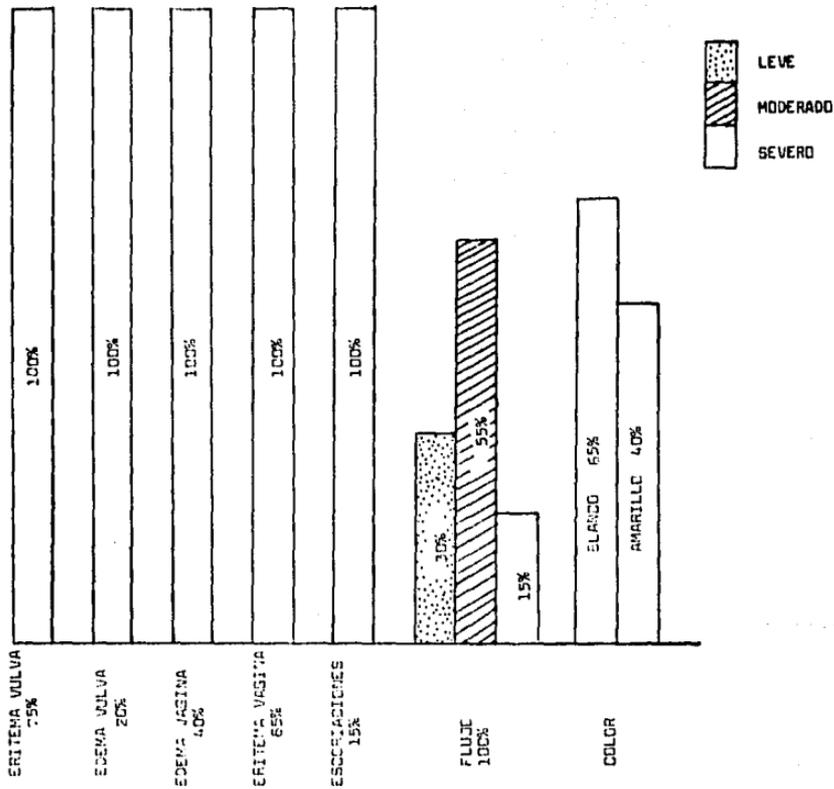
GRAFICA 1.. SINTOMATOLOGIA AL INGRESO  
( CLOTRIMAZOL )



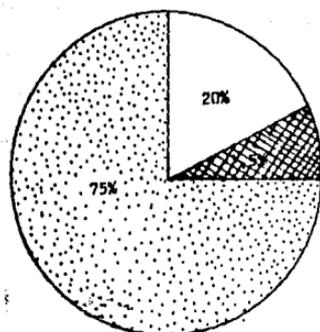
SEGUIMIENTO PRIMER Y SEGUNDO EXAMEN ( CLOTRIMAZOL )



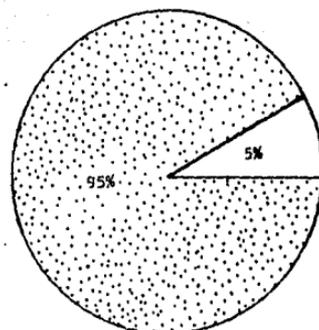
GRAFICA 2. SIGNOS A LA EXPLORACION FISICA ( CLOTRIMAZOL )



GRAFICA 3. EVOLUCION DE DESEMPEÑO ( CLOTHGRAZUL )  
PRIMERO Y SEGUNDO EXAMEN



 MUY BIEN  
 BIEN  
 MALO



 MUY BIEN  
 BIEN

## DISCUSION

Se realizo investigacion de dosis de 240 mg. de terconazol, comparado con 6 dosis de clotrimazol en el tratamiento de la candidiasis vaginal, en el cual los resultados fueron significativamente similares, en cuanto a la sintomatología y curación, realizandose cultivos en medio de Nickerson, comprobandose la presencia de candida albicans

El estudio nos demuestra que la dosis unica del terconazol da los mismos resultados que en dosis fraccionados de clotrimazol.

## CONCLUSIONES

La Candidiasis Vaginal es mas frecuente durante el embarazo, durante el control de la fertilidad con hormonales y en pacientes portadores de Dispositivos Intrauterinos.

El terconazol es un medicamento reciente en el tratamiento de Candidiasis Vaginal el cual se diseño de acuerdo a sus características farmacocinéticas, una terapéutica de una dosis única de ovulo vaginal, con las ventajas resultantes de brevedad de tratamiento, eficacia en la erradicación del hongo y disminución rápida de los síntomas.

La sensibilidad de los cultivos fue negativa en la primer semana.

La ventaja mayor del grupo Terconazol fue la aplicación de dosis única, obteniéndose los mismos resultados que con el Clotrimazol.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ander Kjaelgaard.  
Comparison of terconazole and clotrimazole vaginal tablets in the treatment of vulvovaginal candidosis.  
Pharmatherapeutica 4: 525-530, 1986.
- 2.- Ander Kjaelgaard. M.D., PH. D. and Bertil Larson M.D. Single Blin comparative clinical trial of short-tern therapy with terconazol versus clotrimazole vaginal tablets in vulvovaginal candidiasis.  
Current therapeutic research 38; 939, 1985.
- 3.- D.M. Isaacson, B. Foleno, E.L. Tolman, M.E., Rosenthale  
In vitro studies with terconazole  
Gynak Rdsch 25: (suppl. 1) 6-11, 1985.
- 4.- E. Goormans  
Comparative double-blind evaluation of the efficacy and tolerability of terconazole 240 mg. suppository (1 day) and 80 mg. suppositories (3 days) versus clotrimazole 200 mg. (3 days) in Pregnat patients with vulvoraginal candidiosis.  
Gynak Rdsch 25: (2uppl. 1) 74-82, 1985.
- 5.- E. L. Tolman B. Foleno, Guildford  
Terconazole a new triazole derivative for the treatment of - vaginal mycoses 25: 197-220, 1985.  
Gynack Rdsch. 25: 197-220, 1985.
- 6.- Hans A. Hirsch, Tubingen; Radney Y. Cartwright, Guildford  
Antifungals in Gynaecology" Focus on Terconazole, vulvovaginal Candidosis" Definition of the disease and its special problems  
Gynak 25: (suppl. 1) 1-5, 1985.
- 7.- M. Litschgi assessment of clinical efficacy and tolerability of terconazole 240 mg. vaginal suppositories  
Gynak Rdsch 25: (suppl. 1) 59-66, 1985. )
- 8.- Lopez R. Ruiz D.  
Significacion patogenica de Candida en pacientes con vaginitis Ginecologia y Obstetricia de Mexico 50: 302, 145, 1982.
- 9.- Cartwright R. Y.  
Terconazole a new triazole antifungal agent  
Gynak Rdsch 25: (suppl 1) 12-25, 1985.
- 10.- Feldman D.  
Terconazole and other imidazole derevatives as inhibitors of steroidogenesis  
Endocrine Reviews 7: 409, 1986.