



112
11217
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**"ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO DEL ESQUEMA
CORTO DE FENTICONAZOL VS METRONIDAZOL/
FENTICONAZOL VS CLOTRIMAZOL/METRONIDAZOL
PARA EL TRATAMIENTO DE LA CERVICOVAGINITIS
MIXTA EN EL EMBARAZO"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

P R E S E N T A:



DR. CARLOS NAVARRO ALVAREZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA

230



INPer

ASESOR:

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN

DR. J. ROBERTO AHUED AHUED

DIRECTOR GENERAL

MEXICO, D. F.

PROFESOR TITULAR

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

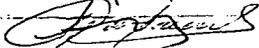


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

AUTORIZACION PARA EL DESARROLLO DE LA TESIS
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
NOMBRE: NAVARRO
ALVAREZ CARLOS
FECHA: 02/10/03
FIRMA: 

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA

TITULO:

ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO DEL ESQUEMA CORTO DE FENTICONAZOL VS
METRONIDAZOL/FENTICONAZOL VS CLOTRIMAZOL/METRONIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO
DE LA CERVICOVAGINITIS MIXTA EN EL EMBARAZO

TESISTA

DR. CARLOS NAVARRO ALVAREZ

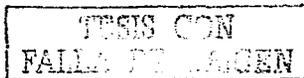
ASESOR.

DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN
Investigador titular INPer

Ricardo Figueroa D.

COASESOR:

DR. JUAN MANUEL GROSSO
Médico Adscrito al Departamento de Obstetricia INPer



***“La magia de nuestras manos
esta en el saber de la mente”***

al Instituto Nacional de Perinatología

a mis maestros y compañeros

a mi madre Ana Maria Alvarez Escudero

a mi padre Roberto Navarro Nava

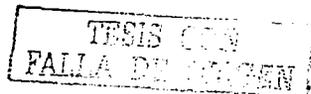
a mi hermano Roberto Navarro Alvarez

a mi compañera Marisol Pérez Bustos

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ÍNDICE GENERAL

1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2. JUSTIFICACION	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. HIPOTESIS	8
5. OBJETIVO	8
6. METODOLOGIA	9
6.1 VARIABLES A MEDIR	9
6.2 TIPO DE ESTUDIO DE INVESTIGACION	9
6.3 IDENTIFICACION DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION	10
6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	10
6.4 SELECCION Y RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA	11
6.5 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	11
6.6 RECOLECCION DE DATOS	12
6.7 ANALISIS DE DATOS	12
6.7.1 ANALISIS TERAPEUTICO	13
6.7.2 ANALISIS ESTADISTICO	14
7. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	14
8. DISCUSION	21
9. CONCLUSION	26
10. BIBLIOGRAFIA	27



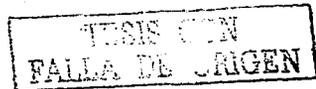
1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

Las infecciones vaginales son las enfermedades ginecológicas más frecuentes. La vaginitis infecciosa produce aumento del exudado vaginal, irritación y prurito vulvares, disuria externa y olor desagradable. En mujeres con vaginitis infecciosa hay microorganismos no propios de la flora vaginal (como tricomonas) o aumento cuantitativo de dicha flora (*candida*, *Gardnerella vaginalis* y *anaerobios*).

Se han identificado al menos cuatro variantes de vaginitis infecciosa a saber: candidiásica, tricomoníasis, bacteriana (inespecífica) y gonocócica. La combinación de cualquiera de ellas constituye la denominada vaginitis mixta. El diagnóstico específico es imperativo porque de él depende la selección del tratamiento eficaz.

La flora bacteriana que coloniza el aparato genital femenino se localiza en las siguientes estructuras anatómicas: genitales externos, vagina y cuello uterino. Normalmente los órganos genitales internos son estériles, por lo que la presencia de cualquier microorganismo en ellos podemos considerarlo como patógeno (1,2). Normalmente el 90% de la flora microbiológica vaginal son lactobacilos sp. Estos mantienen el equilibrio del ecosistema vaginal por tres mecanismos: pH vaginal ácido, intervención en la degradación de glucógeno a ácido láctico y la producción de peróxido de hidrógeno, el cual es tóxico para la microflora anaeróbica. El pH bajo inhibe directamente el crecimiento de algunos microorganismos incluyendo los anaerobios.

El equilibrio de esta microflora es importante, especialmente en la edad reproductiva, ya que algunas infecciones, como la vaginosis bacteriana y/o mixta, están relacionadas con parto prematuro, nacimiento pretérmino, ruptura prematura de membranas y endometritis posparto o postcesárea (3, 4,5).



La vaginosis bacteriana es una de las infecciones más frecuentes en la edad reproductiva de la mujer, la encontramos en un 20% a 30% durante el embarazo dependiendo de la población en estudio (6), en esta condición la flora vaginal con predominio de lactobacilos es sustituida por concentraciones relativamente elevadas de *Gardnerella vaginalis*, bacterias anaerobias, mobiluncus y micoplasmas (7). *Gardnerella vaginalis* es un bacilo anaeróbico facultativo, no formador de esporas, no encapsulado, no móvil y gram variable. La elevada prevalencia y concentración de este microorganismo en la vaginosis bacteriana manifiesta su influencia en esta entidad clínica.

En 1983 Spiegel y cols. (8) introdujeron un método diagnóstico para la vaginosis bacteriana que consiste en la cuantificación de morfotipos en la tinción de gram. Hay 4 categorías: 1+ (< 1 por campo), 2+ (1 a 5 por campo) y 4+ (> 30 por campo). La interpretación de esta prueba coincide con la vaginosis en el número de lactobacilos, el cual está disminuido (1+ a 2+), en cambio el número de *G. vaginalis* y anaerobios se encuentran aumentados (3+ a 4+).

En 1983, Amsel y cols. publican sus criterios, los cuales han sido aceptados para el diagnóstico de este síndrome, y se caracterizan por: presencia de secreción vaginal homogénea, pH vaginal elevado, prueba de aminas positiva (olor a pescado) y presencia de células guía en el fluido vaginal, observadas en la prueba de fresco. Si encontramos tres de estos cuatro criterios se establece el diagnóstico.

La candidiasis vulvovaginal constituye hasta casi un tercio de los casos vistos en la consulta privada. *C. albicans* causa más de 90% de las infecciones vaginales por levaduras. Especies de otros géneros también producen infección. Estos hongos saprofitos se aíslan de la vagina de 15 a 25% de



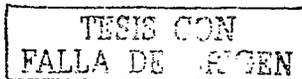
las mujeres asintomáticas. Tal proliferación se debe a cambios de la resistencia del huésped o de la flora bacteriana local.

La vulvovaginitis candidiásica es más común en el embarazo ya que ocurre en un 10 % de las mujeres durante el primer trimestre y en un 36 a 55% de las mujeres en el tercer trimestre. La enfermedad sintomática se ha desarrollado hasta en un 60 a 90% de portadoras embarazadas. La prevalencia de portadoras de candida vaginal se incrementa en usuarias de anticonceptivos orales contra las usuarias de otros métodos, sin embargo regímenes con dosis bajas de estrógenos están asociados con una menor incidencia de la enfermedad.

El mecanismo de la predisposición estrogénica no es muy claro, sin embargo se ha propuesto que el efecto es en el pH a nivel vaginal que hace al huésped más predispuesto para la colonización. Los estrógenos inducen cambios en el epitelio vaginal que incrementan la adhesividad. El mecanismo del incremento de glucógeno a nivel vaginal también se ha asociado a un incremento en la incidencia de esta enfermedad sobre todo en mujeres diabéticas con descontrol metabólico.

En cuanto al diagnóstico, es sabido que en la infección candidiásica el pH es generalmente normal y la adición de KOH 10% a la descarga vaginal no libera olor característico a pescado. Se deberá demostrar la presencia del organismo en una muestra en fresco agregando KOH al 10 o 20% para eliminar los elementos celulares y facilitar el reconocimiento del organismo.

Estudios experimentales han demostrado que los microorganismos de la vulvovaginitis producen factores de patogenicidad que incluyen proteasas (IgA, colagenasa, fosfolipasa A2 y C) que pueden facilitar el transporte de bacterias a las membranas ovulares y daño en la integridad de las



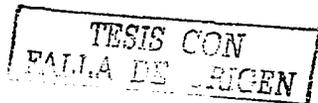
mismas (9). Estas sustancias citotóxicas provocan debilitamiento y necrosis de las membranas fetales, condiciones que relacionan a la vulvovaginitis con la ruptura de membranas y el parto pretérmino.(18)

Auth y cols demostraron que las pacientes con vaginosis y que se determinaba un ph de 5.0 o mayor o un pH vaginal de 4.5 o mayor y un resultado de frotis de Gram de 9 a 10 tuvieron un significativo incremento en nacimientos pretérminos y/o un peso al nacimiento menor de 2500g . (17)

Diversos estudios han mostrado la asociación entre la enfermedad y complicaciones del curso del embarazo; Hillier et al (10) reportaron en 1995, 16% de embarazadas con vaginosis bacteriana de las cuales 40% presentó parto antes de la semana 37 de gestación. Gibbs (11) en una revisión de la literatura encontro estudios que informaban una frecuencia mayor de infección amniótica entre mujeres con vaginosis que entre embarazadas sin esta infección. En una cohorte de embarazadas captadas entre las 8 y 17 semanas de gestación, Kurki y cols. (10) calcularon un riesgo de la vaginosis para el desarrollo de amenaza de parto pretérmino de 2.6 (IC 95%: 1.3 a 4.9) para nacimientos prematuros de 6.9 (IC 95%:2.5 a 18.8) y para ruptura prematura de membrana en embarazos pretérmino de 7.3 (IC95% : 1.8 a 29.4).

Harald y cols demostraron en una revisión de 18 estudios el riesgo de partos preterminos (2.19; 95% CI,1.54-3.12), abortos espontaneos (7.55; 95% CI, 1.80-31.6) e infección materna (2.53; 95% CI, 1.26-5.08) en pacientes con diagnostico de vaginosis, demostrando que la infección en etapas tempranas del embarazo es un factor de riesgo importante para estos resultados obstétricos . (19)

Los agentes imidazoles contienen un anillo imidazol que les confiere su actividad fungicida. La sustitución N de los imidazoles ha creado una familia de medicamentos llamados triazoles, entre los

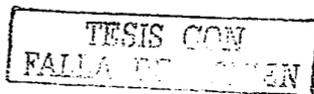


que se encuentra itraconazol, el que tiene el mismo espectro fungicida y mecanismo de acción que los imidazoles pero menor efecto en el metabolismo esteárico de los humanos.

Ambos, imidazoles y triazoles inhiben la 14 alfa demetilación del lanosterol en los hongos uniéndose a una de las enzimas del citocromo P -450. Esto lleva a una acumulación de 14 alfa metilesterol y reduce la concentración de ergosterol, esencial para la membrana citoplásmica normal del agente y permite la acumulación de 14 alfa metilesteroles y aniones peróxido que son extremadamente reactivos y potencialmente lesivos para la estructura vital de la célula fúngica, lo cual altera la disposición íntima de los fosfolípidos y con ello, modifica las funciones de algunos sistemas enzimáticos de la membrana como ATPasa dando, como resultado, la lisis del microorganismo. Muchos de los nuevos triazoles tienen propiedades importantes como una menor inhibición hormonal, menos interacciones medicamentosas, mejor distribución en los fluidos orgánicos, menos efectos gastrointestinales y menos hepatotóxicos. La sustitución N de los imidazoles le confiere mayor estabilidad metabólica en los triazoles.

Nitrato de Fenticonazol es un derivado imidazólico con propiedades antimicóticas y antibacterianas. El preparado se presenta en forma de polvo cristalino, no higroscópico, incoloro e inodoro. A temperatura ambiente, es prácticamente insoluble en agua, soluble en metanol y en CHCl₃. También es soluble en alcoholes y glicoles a temperaturas elevadas.

Gran parte de las infecciones vaginales mixtas, son causadas por microorganismos como *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y *Trichomona vaginalis*. Jones y cols. investigaron la actividad antibacteriana *in vitro* de fenticonazol; comparada con clotrimazol, miconazol, tetraciclina y metronidazol

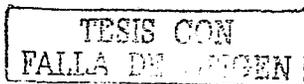


en 177 cepas bacterianas asociadas a vaginosis o infecciones de piel por medio de dilución agar. Los bacteroides asociados a la vulvovaginitis, aislados a partir de *Melaninogenicus-B*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* y cocos gram positivos anaerobios, fueron altamente susceptibles al Nitrato de Fenticonazol. Esta actividad antibacterial de fenticonazol es muy útil en el tratamiento tópico de infecciones mixtas donde coexisten *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y bacterias asociadas a la vaginosis, así como *Trichomona vaginalis* (12).

Angionella estudió la actividad inhibitoria sobre la secreción de proteinazas de diferentes antimicóticos. Los cultivos de *candida* se aislaron en pacientes con vulvovaginitis. El crecimiento *in vitro* de *candida* se evaluó a partir de un número inicial de células. Se iniciaron controles regulares para determinar el número de colonias formadas.

En este estudio se demostró que solo nitrato de fenticonazol y no los otros derivados imidazólicos, ejercen una acción inhibitoria de la secreción de proteinazas ácidas, efecto que resultó ser dosis-dependiente (13).

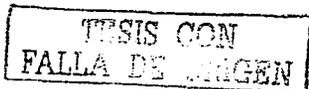
Bernardis comparó la actividad de fenticonazol y de econazol sobre la secreción de proteinazas ácidas, medidas por determinación inmunológica demostrando que fenticonazol inhibe en forma dosis-dependiente la secreción de proteinazas, mientras que econazol, inhibe poco o nada esta secreción (14).



2. JUSTIFICACIÓN

En México, aproximadamente 15 millones de mujeres se encuentran en edad reproductiva. Las enfermedades cervicovaginales son una de las causas más frecuentes de consulta y de complicaciones fundamentalmente en el período gestacional, puerperio y período neonatal. La cervicovaginitis hoy día, ocupa a nivel nacional uno de los primeros lugares dentro de las infecciones genitales femeninas; por lo tanto la atención adecuada de la mujer que acude por esta causa a los servicios de salud, amerita la aplicación de una medida terapéutica para prevenir cualquier complicación materna o prenatal. Hay reportes escasos que evalúen el riesgo al cual está sometida la mujer embarazada portadora de cervicovaginitis; así como la utilidad del tratamiento antimicrobiano dado a su pareja sexual. Por lo que consideramos este estudio de importancia, como parte del manejo de la embarazada complicada con problemas infecciosos.

Existe poca experiencia en la eficacia terapéutica del *fenticonazol* en el tratamiento de la cervicovaginitis mixta en el embarazo y los tratamientos de corta duración también han sido evaluados en una frecuencia baja durante la gestación. Es por ello que el presente estudio permitiría ampliar la información sobre opciones terapéuticas para el manejo de la cervicovaginitis mixta así como de la eficacia de los esquemas cortos de tratamiento los que reducirían riesgos de exposición a fármacos y costos.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

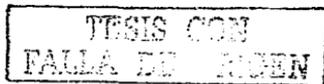
¿Es superior la tasa de curación de la cervicovaginitis mixta en pacientes embarazadas con el esquema corto de fenticonazol en comparación con los esquemas de metronidazol/clotrimazol y metronidazol/fenticonazol?

4. HIPÓTESIS

"La tasa de curación de la cervicovaginitis mixta es mayor en pacientes embarazadas con el esquema corto de fenticonazol que con los esquemas de metronidazol/clotrimazol y metronidazol/fenticonazol "

5. OBJETIVO

Comparar la tasa de curación de la cervicovaginitis mixta entre pacientes embarazadas tratadas con el esquema corto de fenticonazol y en pacientes tratadas con los esquemas de metronidazol/clotrimazol y metronidazol/fenticonazol.



6. METODOLOGÍA

6.1 Variables a Medir

Independientes: Exposición.

Esquema de tratamiento.

Dependientes: Resultado.

Tasa de curación (clínica y microbiológica)

De Control: Frecuencia de relaciones sexuales

Uso de preservativos

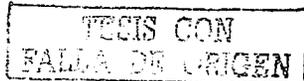
Diabetes gestacional

Embarazo múltiple

Infección de vías urinarias

6.2 Tipo de estudio de Investigación

Estudio prospectivo longitudinal de una cohorte de mujeres con cervicovaginitis mixta tratada con esquema corto de fenticonazol y con los esquemas de metronidazol/clotrimazol y metronidazol/fenticonazol, con duración de 12 meses.



6.3 Identificación de la Unidad de Investigación

Universo: Mujeres embarazadas con cervicovaginitis mixta.

Muestra: Mujeres embarazadas con cervicovaginitis mixta que acuden a control prenatal al Instituto Nacional de Perinatología.

6.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

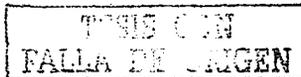
Se incluirán en el estudio solamente pacientes con:

- ✓ Embarazo corroborado por prueba inmunológica positiva y/o ultrasonido
- ✓ Diagnóstico de cervicovaginitis mixta establecido por la identificación de vaginosis bacteriana mas candidiasis, vaginosis bacteriana mas tricomoniasis o candidiasis mas tricomoniasis.
- ✓ Embarazo cursando entre las 18 –28 semanas cumplidas de gestación.
- ✓ Edad entre 15 –45 años
- ✓ Pareja estable.
- ✓ Aceptación para tomar y completar el tratamiento.
- ✓ Participación voluntaria por escrito en el estudio (Carta de consentimiento informado).

Criterios de Exclusión:

Se excluirán del estudio las pacientes:

- * Embarazadas con infecciones cervicovaginales concomitantes, como infección por *Chlamydia trachomatis* o gonorrea.
- * Embarazadas con enfermedades crónicas.



- × Embarazadas con más de una pareja sexual.
- × Embarazadas que cursan con problemas de inmunosupresión.
- × Embarazadas en tratamiento con esteroides o fármacos inmunosupresores.
- × Que hubieran recibido terapia antimicrobiana local o sistémica en los 30 días previos a la fecha del estudio.
- × Con sangrado transvaginal.
- × Embarazadas con antecedente de al menos 2 partos pretérmino.

6.4 Selección y reclutamiento de la muestra

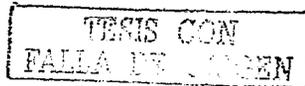
Método de muestreo: Consecutivo, no probabilístico.

Tamaño de la muestra: 32 pacientes

6.5 Descripción general del estudio

En la consulta externa del Instituto Nacional de Perinatología se identificaron mujeres embarazadas con datos clínicos de vaginosis mixta en base cuando menos a 3 de los criterios de Amsel y uno de Spiegel, así como frotis en fresco con la identificación de levaduras o pseudomicelio y trofozoitos de tricomonas.

A las pacientes embarazadas evaluadas se les solicitó consentimiento informado para participar en el estudio. Una vez aceptado, se realizó exploración ginecológica con toma de muestra de secreción cervico-vaginal para buscar los criterios mencionados y se realizó un primer cultivo.



Las pacientes embarazadas a quienes se diagnosticó cervicovaginitis mixta se asignaron en uno de los siguientes grupos de tratamiento de manera aleatoria:

TABLA I. Grupos de tratamiento

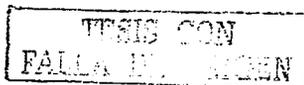
	TRATAMIENTO	INDICACIONES
GRUPO F	Fenticonazol	Óvulos vaginales de 1 g cada 24 horas dos aplicaciones
GRUPO FM	Fenticonazol y	Óvulos vaginales de 1 g cada 24 horas dos aplicaciones
	Metronidazol	Óvulos vaginales de 500 mg cada 24 horas por siete días
GRUPO CM	Clotrimazol y	Óvulos vaginales de 100 mg cada 24 horas por siete días
	Metronidazol	Óvulos vaginales 500 mg cada 24 horas por siete días.

6.6 Recolección de datos

La evaluación del resultado terapéutico se realizó a los 30-40 días después de haber finalizado el tratamiento, a través de la búsqueda de criterios de Amsel, frotis en fresco y la realización de un segundo cultivo de la secreción cérvicovaginal. En cada consulta se valoró recalcada de la infección genital; esta se basó en los criterios clínicos de la paciente y con la realización del examen en fresco de la secreción cervico-vaginal y cultivos.

TOMA DE LA MUESTRA CERVICO-VAGINAL.

Se utilizó una lámpara y un espéculo vaginal inspeccionando la vulva, paredes vaginales y cervix; se observó si hubo lesiones, eritema y/o escoriaciones. En presencia de secreción se evaluó el



color, la consistencia, el olor y se precisó origen vaginal o cervical. Se realizó la prueba en fresco de la secreción y un primer cultivo cervico-vaginal para descartar otras causas de cérvico-vaginitis.

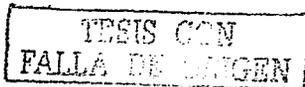
Los cultivos cervico-vaginales estuvieron dirigidos para la identificación de *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *G. vaginalis* y *Trichomona vaginalis*.

6.7 Análisis de Datos

6.7.1 Análisis Terapéutico

La evaluación del resultado terapéutico se llevó a cabo a través de las siguientes definiciones:

- a. *Curación*.- Cuando la paciente no presentó ninguna manifestación clínica ni criterios de cervicovaginitis a lo largo de todo el seguimiento y cultivos cervicovaginales negativos para patógenos.
- b. *Fracaso*.- Cuando la paciente persistió con datos clínicos de cervicovaginitis o la persistencia de patógenos relacionados a esta infección durante su seguimiento.
- c. *Erradicación Microbiológica*.- Todo cultivo negativo de secreción cervico-vaginal y ausencia de tricomonas en el estudio de frotis en fresco.
- d. *Persistencia Microbiológica*.- Todo cultivo positivo para patógenos relacionados a cervicovaginitis mixta o la presencia de tricomonas en el frotis en fresco después del tratamiento.



6.7.2 Análisis Estadístico

Se aplicó estadística descriptiva para la caracterización de las pacientes de cada grupo. Las variables de tipo nominal se compararon mediante las pruebas de hipótesis de chi cuadrada o exacta de Fischer. Las variables cuantitativas continuas se compararon con la prueba t de Student.

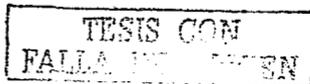
7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 32 pacientes cuyo promedio de edad fue de 28.4 ± 7.9 años con una mediana de 29 y un intervalo entre 15 y 45 años.

Ocho (25%) pacientes fueron solteras, 19 (59.4%) casadas y 5 (15.6%) declararon vivir en unión libre. Catorce (43.8%) mencionaron tener una actividad remunerada y 18 (56.3%) señalaron que su actividad eran las labores domesticas de su hogar.

De acuerdo a la clasificación económica realizada por el instituto 27 (84.4 %) se encontraban en un nivel socioeconómico bajo y 5 (15.6%) se encontraban en un nivel de medio a alto.

Por lo que respecta a los antecedentes personales patológicos del Grupo F una (7.7%) paciente reporto antecedente de Ca endometrial y hepatitis A remitidos. Del Grupo FM dos (25%) pacientes reportaron enfermedad tiroidea bajo tratamiento específico y en el Grupo CM una (9.1%) paciente reporto epilepsia bajo tratamiento. Del Grupo F dos (15.4%) pacientes con antecedente quirúrgico de laparotomía exploradora y apendicectomía respectivamente. En el Grupo FM dos (25%) pacientes con antecedentes de legrado uterino y del Grupo CM tres (27.3%) pacientes con antecedente de cesárea previa.



Entre los antecedentes no patológicos solo una paciente manifestó tabaquismo positivo pero 2 señalaron el uso de cocaína.

Diez (31.3%) pacientes cursaban su primer embarazo; 6 (18.7%) cursaban su segunda gestación, 8 (25%) su tercera gesta y las 6 restantes cursaban su cuarto o subsecuente embarazo. Trece (40.6%) pacientes tenían el antecedente de abortos previos y 9 (28.1%) el antecedente de cesárea.

El promedio de la edad de la menarca fue 12.3 ± 1.9 años con una mediana de 12 y un intervalo entre 9 y 15 años. El promedio de edad de inicio de la vida sexual fue 19.9 ± 5.7 años con una mediana de 18.5 y un intervalo entre 14 y 41 años.

Las pacientes se distribuyeron de la siguiente manera a los grupos de tratamiento:

TABLA II. Distribución de pacientes según el grupo de tratamiento

GRUPO DE TRATAMIENTO	NÚMERO DE PACIENTES
Fenticonazol (F)	13
Fenticonazol/ Metronidazol (FM)	8
Clotrimazol/Metronidazol (CM)	11

El promedio de edad de las pacientes del grupo de F fue de 31 ± 7.9 años, de las pacientes del grupo de FM fue de 27.9 ± 7.1 años y de las pacientes del grupo de CM fue de 25.8 ± 8.1 . La distribución de los grupos de edad de las pacientes en los diferentes grupos de tratamiento se muestra en la Tabla III.

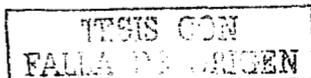


TABLA III. Distribución de los grupos de edad de las pacientes

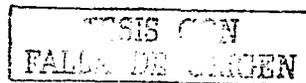
GRUPO DE EDAD:	GRUPO DE TRATAMIENTO:		
	Años	F	FM
15-20	2	2	5
21-25	1	1	0
26-30	4	0	2
31-35	3	5	3
36-40	1	0	1
41-45	2	0	0
TOTAL PACIENTES	13	8	11

La mediana de edad gestacional al inicio del tratamiento antimicrobiano de acuerdo al grupo terapéutico fue: F 26 semanas con un intervalo de 16 -28, FM 20.5 semanas con un intervalo de 16-28 y para CM 21 semanas con un intervalo de 16-28. En la Tabla IV se muestra la distribución por semanas de gestación del inicio del tratamiento en los diferentes grupos.

TABLA IV. Distribución por semanas de gestación del Inicio del Tratamiento

SDG:	TRATAMIENTO:		
	F	FM	CM
14-20	4	4	2
21-25	2	3	3
26-30	7	1	6

De las pacientes tratadas con F 9 (69.2%) fueron casadas, 3 (23%) solteras y una (7.7%) paciente cuyo estado civil fue unión libre. Del grupo de FM 3 (37.5%) fueron casadas, 2 (25%) solteras y 3 (37.5%) vivían en unión libre. Finalmente de las pacientes del grupo de CM 7 (63.6%) fueron casadas, 3 (27.3%) solteras y una (9%) en unión libre.



Con relación a la ocupación del grupo de F 6 (46.1%) señalaron una actividad remunerada, 4 (50%) mencionaron esta actividad entre las pacientes del grupo FM y también 4 (36.3%) del grupo CM señalaron desarrollar una actividad económicamente remunerada.

Con relación a la clasificación socioeconómica realizada en el instituto, de las pacientes en el grupo de F 9 (69.2%) tuvieron un nivel bajo y 4 (30.8%) un nivel medio o alto. De las pacientes del grupo FM 7 (87.5%) tuvieron clasificación de nivel bajo y solo una (12.5%) se le ubicó en un nivel medio o alto. En el grupo CM las 11 (100%) se encontraron clasificadas como un nivel socioeconómico bajo. Estos resultados se muestran en la Tabla V.

TABLA V. Distribución por clasificación socioeconómica

GRUPO SOCIOECONÓMICO SEGÚN EL INPER	GRUPO DE TRATAMIENTO		
	F	FM	CM
1	1	0	3
2	4	2	4
3	4	5	4
4	2	1	0
5	1	0	0
6	1	0	0

Por lo que respecta a los antecedentes personales patológicos del grupo de F 1 (7.7%) paciente reporto antecedente de Ca Endometrial y hepatitis A remitidos, del grupo de FM 2 (25%) pacientes reportaron enfermedad tiroidea bajo tratamiento específico y hepatitis A remitida respectivamente y en el grupo CM 1 (9.1%) paciente reporto Epilepsia bajo tratamiento específico. Del grupo F 2 (15.4%) pacientes con antecedente quirúrgico de Laparotomía Exploradora y apendicectomía respectivamente, en el grupo FM 2 (25%) pacientes con antecedente de legrado uterino y del grupo CM 3 (27.3%) con antecedente de cesarea previa.



Con relación a los antecedentes gineco-obstétricos el promedio de edad de inicio de la vida sexualmente activa para las mujeres del grupo de F fue 21.7 ± 7 años, para el grupo de FM fue de 17 ± 1.9 años y 19.8 ± 5.2 años para las pacientes del grupo CM.

Cuatro pacientes (30.8%) del grupo de F fueron primigestas, 2 (15.9%) secundigestas, 3(23%) cursaban su tercera gestación y 4 (30.8%) cursaban su cuarta o subsecuente gestación. El historial gineco-obstétrico de este grupo de pacientes se muestra en la Tabla VI.

TABLA VI. Historial gineco-obstétrico del Grupo F

PACIENTE N°	AGO						Hijos	
	Gestas	Partos	Cesáreas	Abortos	Menarca (Años)	IVSA (Años)	Vivos	Muertos
1	3	2			12	18	2	
2	3			2	13	18		
4	5	1		3	14	30	1	
7	2		1		13	18		1
9	2		1		11	24	1	
12	1				12	15		
15	4	1		2	11	23	1	
16	1				12	20		
21	5	1		3	12	17	1	
23	6	4	1		12	19	5	
29	3		1	1	13	22	1	
30	1				14	17		
32	1				12	41		

Dos (25%) pacientes del grupo de FM fueron primigestas, 2 (25%) secundigestas, una (12.5%) cursaban su tercer embarazo y 3 (37.5%) cursaban su cuarto o subsecuente embarazo. El historial gineco-obstétrico de este grupo de pacientes se muestra en la Tabla VII.

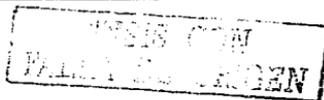
TABLA VII. Historial gineco-obstétrico del Grupo de FM

PACIENTE NO.	AGO						Hijos	
	Gestas	Partos	Cesáreas	Abortos	Menarca (Años)	IVSA (Años)	Vivos	Muertos
10	3	1	1		15	19	1	1
11	2			1	13	15		
14	6	4		1	14	23	3	1
19	4			3	15	21		
22	4			3	11	19		
25	2	1			12	16	1	
28	1				9	22		
31	1				12	16		

Cuatro (36.3%) pacientes del grupo CM fueron primigestas, 2 (18.2%) secundigestas, 4 (36.3%) cursaban su tercera gesta y una (9%) cursaba su cuarta o subsecuente gesta. El historial gineco-obstétrico de este grupo de pacientes se muestra en la Tabla VIII.

TABLA VIII. Historial gineco-obstétrico del Grupo de CM

PACIENTE NO.	AGO						Hijos	
	Gestas	Partos	Cesáreas	Abortos	Menarca (Años)	IVSA (Años)	Vivos	Muertos
3	3	1		1	14	19	1	
5	2		1		12	20	1	
6	3		2		12	26	2	
8	1				12	15		
13	3	1		1	13	32	1	
17	4	2		1	11	15	2	
18	2		1		12	20	1	
20	3		1	1	11	21	1	
24	1				11	15		
26	1				12	16		
27	1				12	19		



Los resultados terapéuticos obtenidos con el tratamiento se muestran en la Tabla IX.

TABLA IX. Resultados terapéuticos por grupo de tratamiento

GRUPO DE TRATAMIENTO	RESULTADOS TERAPÉUTICOS
GRUPO F	Curación clínica se obtuvo en 9(69.2%) de las pacientes, erradicación microbiológica se obtuvo en 8 (61.5%) de los tratamientos. Como resultado global se curó a 8 (61.5%) pacientes y hubo falla terapéutica en 5 (38.5%) de las mujeres tratadas.
GRUPO FM	Curación clínica se observó en 3 (37.5%) pacientes, erradicación microbiológica solamente en 2 (25%); el resultado global mostró curación de solo 2 (25%) de las pacientes tratadas y hubo falla terapéutica en 6 (75%) de las mujeres tratadas.
GRUPO CM	Curación clínica se observó en 7 (63.3%) pacientes, erradicación microbiológica en 6 (54.5%); el resultado global mostró curación de 6 (54.5%) de las pacientes y hubo falla terapéutica en 5 (45.5%) de las mujeres tratadas.

El análisis estadístico no mostró diferencia entre ninguno de los grupos tratados según lo mostrado en la Tabla X.

TABLA X. Análisis estadísticos de los resultados terapéuticos

RESULTADO TERAPÉUTICO	GRUPO DE TRATAMIENTO		
	F	FM	CM
Exito	8 (61.5%)	2 (25%)	6 (54.5%)
Falla	5 (38.5%)	6 (75%)	5 (45.5%)

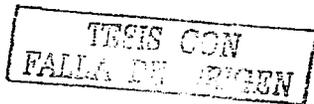
P = 0,2

Dentro de los efectos adversos observados durante el estudio, una paciente del grupo CM presentó aborto incompleto a la semana 19 de gestación. En el resto de los grupos no se informaron efectos secundarios por las pacientes.

8. DISCUSIÓN

La atención adecuada de la mujer embarazada con cervicovaginitis que acude a los servicios de salud amerita la aplicación de una medida terapéutica novedosa para prevenir complicaciones perinatales. Es por ello que este estudio permitió comparar la información sobre opciones terapéuticas para el manejo de esta patología, así como la eficacia de los esquemas cortos de tratamiento los que reducirían riesgos de exposición a fármacos y costos.

Se ha demostrado por diversos estudios que la vaginosis bacteriana es tratada con éxito a base de metronidazol con esquemas de 7 días con rangos de curación reportados hasta en un 80 a 90%, sugiriendo que la dosis única es inadecuada. El nitrato de fenticonazol ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos demostrando resultados negativos en pruebas micológicas hasta en un 96% encontrando alta sensibilidad de estos microorganismos al fenticonazol. En este estudio los resultados reportan que las pacientes respondieron en un 61.5% con resultados microbiológicos negativos con fenticonazol dos dosis comparado con los grupos de esquemas convencionales en donde el resultado global mostró curación del 25% de pacientes tratadas con fenticonazol/metronidazol y 54.5% en pacientes tratadas con clotrimazol/metronidazol. Sin embargo, el análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre ninguno de los grupos tratados ($P = 0.2$).

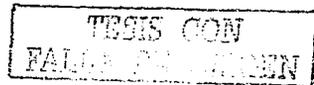


Lawrence y cols estudiaron un grupo de 153 pacientes con vulvovaginitis. El estudio comparó *fenticonazol* y clotrimazol, demostrando la eficacia clínica y micológica de *fenticonazol*. El 50% de las pacientes incluidas en el estudio habían padecido ya episodios similares en los doce meses precedentes. A pesar de que el número de pacientes con antecedentes de vulvovaginitis era inicialmente más elevado en el grupo tratado con *fenticonazol* la incidencia de recidivas fue menor.

Estudios en animales de experimentación demuestran la seguridad de *fenticonazol* el cual no ha producido efectos letales ni colaterales en dosis de hasta 3000 mg/kg por vía oral en ratones y ratas. Se administraron hasta 750mg/kg por vía subcutánea en ratas sin que se presentaran efectos adversos. Se realizaron estudios de toxicidad en perros y cobayos, aplicando *fenticonazol* sobre diversas superficies cutáneas, equivalentes a 5,10 y 15% de la superficie corporal a dosis de 150, 300 y 600 mg/kg/día. Los exámenes histológicos y analíticos no mostraron efectos sistémicos.

Nitrato de fenticonazol ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos y en diversos países, incluyendo 1,249 pacientes con vulvovaginitis. Lawrence y cols realizaron un estudio clínico abierto, aleatorio, comparativo en 153 pacientes que padecían candidiasis vaginal sintomática tratada con *fenticonazol* y clotrimazol respectivamente. Al día siete las pruebas micológicas mostraron resultados negativos en 96% de las pacientes tratadas con *fenticonazol* y 88.5% de las tratadas con clotrimazol (15).

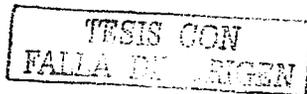
Jones y cols realizaron un estudio *in vitro* con el fin de conocer el efecto de *fenticonazol* sobre microorganismos asociados a vaginosis bacteriana, como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, cocos



gran positivos anaerobios, *Staphylococcus aureus* y *Staphulococcus pyogenes*. El estudio demostró que estos microorganismos son altamente sensibles a *fenticonazol* (16).

Bukowsky realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia y tolerabilidad de *Fenticonazol* intravaginal en el tratamiento de tricomoniasis sola o en conjunto con infecciones causadas por otros agentes etiológicos. Ochenta y siete pacientes en las cuales se comprobó la infección por *Tricomonas* fueron integradas en el estudio. En adición a la infección, *Candida albicans* sola fue encontrada en 31 pacientes, *Candida* y otros agentes patógenos en 26 pacientes y otros organismos en 14 pacientes. Siete días después de la administración de un solo óvulo de 600mg, las pacientes fueron reevaluadas clínica y microbiológicamente, siendo el estudio negativo para todos los organismos en 39 casos (45%) para *Tricomonas vaginalis* en 58 (67%) y para *Candida albicans* en 55 (96%) (17).

Se han realizado revisiones sistemáticas de la literatura en relación a los tratamientos complementarios mas comunes utilizados y terapéuticos de medicina alternativa para la vaginitis fúngica y vaginosis bacteriana. La reconolización con lactobacilos (via yogurt o cápsulas) muestra algo de efectividad para la vaginosis con daño potencial mínimo. El ácido bórico pudiera ser indicado en pacientes con cervicovaginitis por *Candida* recurrente quienes han demostrado ser resistentes a diversos tratamientos convencionales, sin embargo pudiera ocasionar ardor vaginal además de la posibilidad de toxicidad del boro durante el embarazo. Debido a la falta de adecuada documentación sobre el riesgo de las duchas vaginales, ésta continua siendo una práctica que no debiera ser recomendada para el tratamiento de la vaginosis. Finalmente el consumo de té de aceite de arbol o ajo muestra algún potencial de beneficio *in vitro* para el tratamiento de la vaginitis.

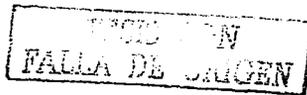


Es necesario realizar investigaciones controladas sobre la eficacia de estos tratamientos para la vaginitis antes de hacer cualquier recomendación sobre el uso de los mismos. (20)

Algunos factores son importantes de destacar como condicionantes de incrementar la incidencia y prevalencia de la afección al tracto genital por microorganismos patógenos como sería el nivel socioeconómico, ya que se ha observado que muchos tratamientos no se inician y/o terminan por recursos insuficientes. De igual manera la condición de múltiples compañeros sexuales y relaciones maritales inestables incrementa el riesgo de contraer la enfermedad. En este estudio se pudo visualizar que hasta un 84% de las pacientes pertenecían a un nivel socioeconómico bajo, 25% de ellas eran solteras y 5% mantenían relaciones inestables con sus parejas.

Sin ser un condicionante para contraer vaginosis el propio embarazo ha demostrado ser un factor de riesgo, por lo que se sigue la existencia de una dependencia hormonal en esta afección. El crecimiento de *Candida* por lo general es inhibido por el entorno vaginal normal, pero durante el embarazo hay un aumento en la frecuencia del estado de portador vaginal como resultado de una alteración en la microflora vaginal secundaria a las fluctuaciones hormonales. También el embarazo produce un aumento del glucógeno vaginal de manera secundaria a los estrógenos, adelgazamiento vaginal por las hormonas progestacionales, metabolismo alterado de la glucosa y alteración de los hábitos sexuales.

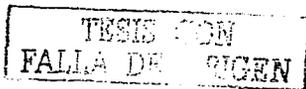
Se ha documentado la seguridad de utilizar medicamentos contra la vaginosis durante el embarazo encontrándose controversia significativa acerca de las posibles oncogenicidad, mutagenicidad y teratogenicidad de los mismos. Las conclusiones contradictorias acerca de inocuidad del metronidazol



en el embarazo produjeron preocupación por su amplio uso en las mujeres con trichomoniasis. Morgan (1978) informó que el metronidazol no influyó en el peso al nacer, ni en la viabilidad fetal, ni aumentaba las anomalías congénitas. Un estudio con asignación al azar, a doble ciego y controlado con placebo del tratamiento con metronidazol con una sola dosis intravaginal versus una sola dosis oral en mujeres con cultivos positivos buscó evitar el uso sistémico. Sin embargo una única dosis intravaginal resultó inferior al régimen de una sola dosis oral. Aunque no se dispone de estudios que apoyen el efecto teratogénico del metronidazol, por lo general se recomienda no indicarlo durante el primer trimestre del embarazo. Tanto el clotrimazol como el miconazol son seguros durante el embarazo. Con nitrato de fenticonazol no se han demostrado efectos mutagénicos o teratogénicos en animales de experimentación.

Por la diversidad y falta de estudios confirmatorios sobre la seguridad de éstos fármacos durante el primer trimestre del embarazo en este estudio se utilizó el régimen terapéutico a partir del segundo trimestre donde la mediana de edad de inicio de tratamiento fue de 16-28 semanas de gestación sin observar efectos adversos perinatales.

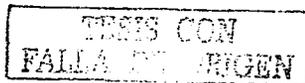
Se han reportado dentro de los efectos adversos en el uso de estos medicamentos tópicos el prurito y la irritación o ardor en el área de aplicación, así como afecciones gastrointestinales con el uso sistémico en un 1% de los casos. Durante nuestro estudio no se reportaron efectos adversos con ninguno de los medicamentos utilizados; únicamente se reportó un aborto inevitable de segundo trimestre posterior a tratamiento condicionado por ruptura prematura de membranas.



9. CONCLUSION

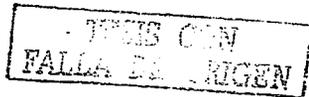
En relación a este estudio podemos concluir sobre la diversidad de esquemas de tratamiento para la cervicovaginitis mixta en el embarazo cuya eficacia ha sido demostrada en diferentes revisiones. En este caso en particular la respuesta a la pregunta sobre la superioridad de la tasa de curación de la cervicovaginitis mixta en pacientes embarazadas con el esquema corto de fenticonazol en comparación con los esquemas de metronidazol/clotrimazol y metronidazol/fenticonazol es la ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

Es importante señalar que debido al tamaño de la muestra es necesario realizar estudios que incluyan una población más amplia que permitan corroborar estos resultados preliminares. De igual forma es acertado establecer la seguridad de la utilidad de estos fármacos para el tratamiento de esta afección genital durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, como se demostró durante el transcurso del estudio, así como la ausencia de efectos adversos a destacar en el mismo.

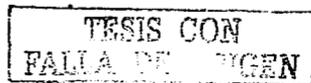


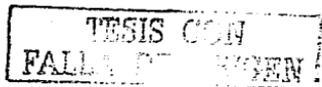
9. BIBLIOGRAFÍA

1. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C.S., Escenbach D. Holmes K.K. Nonspecific Vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med. 1983. 74; 14-22.
2. Rodríguez M. Infecciones e infestaciones del aparato genital femenino. Tesis, INPer, México DF, 1994.
3. Eschenbach D.A. History and review of bacterial vaginosis. Am J Obstet. Gynecol. 1999. 169; 441-445.
4. Villegas H., Gonzalez M., Fuentes S., Casanova G., Beltrán M., Flores E., Infecciones por *Gardnerella vaginalis* en parejas heterosexuales, estudio ultraestructural. Tesis. INPer, México DF. 1997.
5. Hillier S.J. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet. Gynecol. 1993. 169; 455-459.
6. Lamont R.F. Fisk N.M. The role of infection in the patogénesis of preterm labor. In: Studd J.W.W. eds. Progress in obstetrics and gynaecology. London, Churchill Livingstone, 1993. 10; 135-138.
7. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Morb Mort Weekly Rep. 1998. 47, p. 73.



8. Narcio R.L., Solórzano S.F. Arredondo G.J. Calderón, J.E. Beltrán M. Etiología de la infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas . Ginec Obstet Mex. 1989. 57; 41-46.
9. Kurki T. Sivonen A., Renkonene O.V. Savia E. Ylikokala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. Obset Gynecol. 1992. 80; 173-177.
10. Figueroa R., Bueso E., Arredondo J.L. Uso de antibióticos en el embarazo Ginec.Obstet. Mex. 1993. 61; 53-59.
11. Hillier S.L. Nugent R.P. Escenbach D.A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth weight infant: the vaginal infections an prematurity study group. N. Eng J Med. 1995. 333; 1737-1742.
12. Jones MB, Geary I, Lee ME, Duerden BI. Comparison of the in vitro activities of fenticonazole, other imidazoles, metronidazol, and tetracycline against organisms associated with bacterial vaginosis and skin infections. Antimicrob Agents Chemother. 1989. Jun; 33(6); 970-2.
13. Angionella L, De Bernardis F, Bromuro C, Mondello F, Ceddia T, Cassone A. The effect of a antimycotics on secretory acid proteinase of *Candida albicans*. Department of Bacteriology and Medical Mycology, Instituto Superiore di Sanita, Rome, Italy.
14. De Bernardis F, Cassonne A. Comparison of the effects of fenticonazole and econazole on aspartic proteinase secreted by *Candida albicans*. Contracept Fétil Sex. 1996. Feb; 24 (2): 163-5.





15. Lawrence AG, Houang ET, Hiscock E, Well MB, Colli E, Scatigna M. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. *Curr Med Res Opin.* 1990. Mar ;12 (2): 114-20.
16. Bukowski I, Shneider, Arielli, Caspi. Fenticonazole in the treatment of vaginal tricomonas and vaginal mixed infections. *Advances in therapy.* 1991. July/August : 8(4).
17. Aut., John, Cora, MacPherson, et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2003. March 188(3): 831-835.
18. Ronnie F, Lamont. Recent evidence associated with the condition of preterm prelabour rupture of the membranes. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2003. April 15(2): 91-99.
19. Leitich, Harald, Barbara, Bodner-Adler Brunbauer, Mathias. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2003. July 189(1):139-147.
20. Katherine, Van Kessel, Nassim, Assefi, Heanne, Marrazzo. Common Complementary and Alternative Therapies for Yeast Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2003. May 58(5): 351-358.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**