

11226
Fol
27

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

CLINICA HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1 CON MEDICINA FAMILIAR.

OAXACA OAX.

" ESTUDIO COMPARATIVO DEL KETOCONAZOL Y NISTATINA EN EL TRATA-
MIENTO DE LAS VULVOVAGINITIS POR
CANDIDA"

DR. LUIS ANGEL PEREZ GARCIA.
RESIDENTE DE MEDICINA FAMILIAR.



TEESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

C O N T E N I D O
.....

1.- INTRODUCCION.....pág. 1
2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....pág. 5
3.- MATERIAL Y METODOS.....pág. 6
4.- ANALISIS Y RESULTADOS.....pág. 7
5.- RESUMENpág.14
6.- DISCUSION.....pág.15
7.- BIBLIOGRAFIA.....Pág.16

INTRODUCCION.

Los hongos o levaduras fueron descritos por primera vez -- en 1839 por Schonlein al descubrirse el hongo causante del Favus (padecimiento del cuero cabelludo) y en ese mismo año La -- genbeck describió el microorganismo que produce el afta el cual es semejante a una levadura; en 1944 Robin denominó a este hongo *Oidium Albicans*.

El género *Candida* es una levadura que participa activamente condicionando patología en distintas partes del organismo y del cual existen diferentes tipos, siendo las mas frecuentes la *Albicans* (70%), *Tropicalis* (20%), *Stellatoides* (5%) y *Pseudotropicalis*, *Krusei* y *Candida* sp (5%).

De las especies de *Candida* la más frecuente es la *Albicans* y algunos autores consideran que el 80% de las micosis es producida por ella; se le describe morfológicamente como células proliferantes, gramnegativas, que miden aproximadamente 5 micras, ovaladas o redondas con doble contorno, las cuales tienen un micelio, sinuoso, tabicado y también con doble contorno.

Esta levadura existe en forma saprófita y requiere de un ambiente o condiciones favorables para convertirse en patógena; se desarrolla en numerosas partes del organismo humano citándose como más frecuentes el tracto gastrointestinal, la cavidad oral, la región anal, la cavidad vaginal, el tracto urinario y las uñas y espacios interdigitales; existen regiones del organismo como son los pulmones, en los que también se localiza este tipo de microorganismos.

Para que la *Candida* pase del estado saprófito al patógeno se requiere de factores predisponentes que favorezcan su desarrollo y patogenicidad y se señalan dos vías preferentes para lograr este cambio de actividad: la local y la sistémica.(FIG.1)

CANDIDOSIS VAGINAL

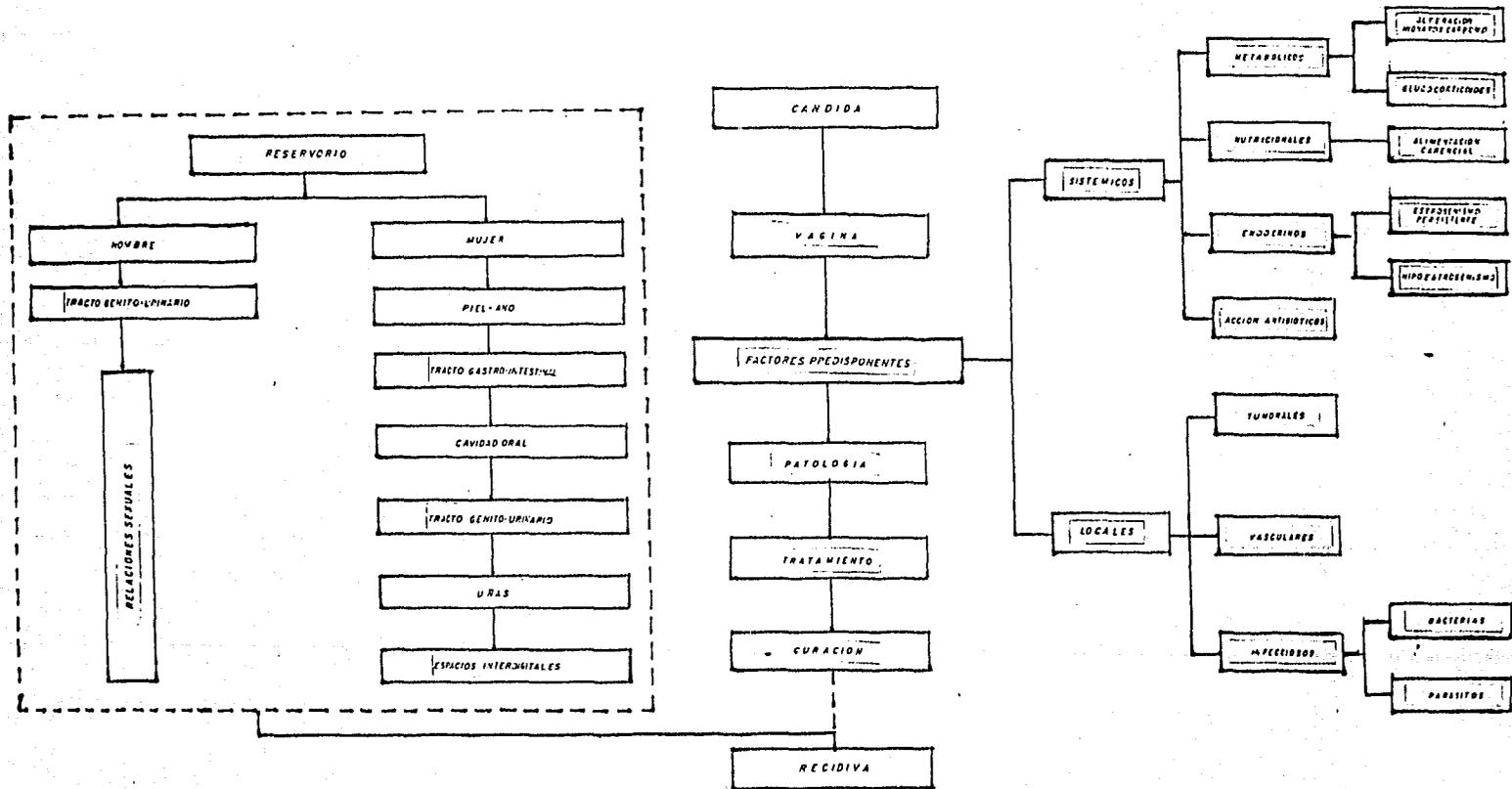


FIGURA 1

H.P.

En la vía local, consideramos como factores predisponentes los mecánicos en los que incluimos las causas tumorales y vasculares y las infecciones, entre las que están las bacterias y hongos.

En la vía sistémica, consideramos a los factores metabólicos (alteración del metabolismo de los hidratos de carbono), en dócrinos (hiperestrogenismo o hipoestrogenismo), los nutricionales (carenciales), y la acción de algunos antibióticos (cloranfenicol, tetraciclinas, ampicilina, etc).

Así como se señalan factores predisponentes, existen algunos que aparentemente impiden el desarrollo de la Candida como son los anticuerpos antimicóticos circulantes que al parecer inhiben el crecimiento de esta levadura y se reportan titulaciones de estos anticuerpos específicos, señalándose para el periodo neonatal la titulación de 1:28, para el adolescente de 1:1000 y para el adulto de 1:4000 mencionándose obstáculos naturales para su desarrollo en el aparato genital, como son el vello pubiano, el desarrollo total de los labios mayores, desarrollo adecuado de la mucosa vaginal y la presencia del bacilo de Döderlein.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y comprenden desde síntomas muy leves que suelen pasar inadvertidos por la paciente, hasta los casos severos caracterizados por prurito vulvovaginal, frecuentemente acompañado de disuria, dispareunia irritación local y dolor, enrojecimiento de la mucosa vulvovaginal, existiendo un escurrimiento vaginal anormal, de color blanco con aspecto de "requesón o algodón".

El diagnóstico se corrobora por medio del laboratorio, para lo cual debe realizarse una investigación en fresco y cultivo en medio de Saboureaux o Nikerson.

Establecido el diagnóstico, el tratamiento específico con las drogas que se recomiendan para el efecto suelen ser efectivas para condicionar una curación clínica de la micosis; sin embargo es importante hacer la consideración de la frecuencia con que se encuentra la recidiva del padecimiento y es en este momento en donde es preciso recordar que los reservorios de ésta levadura existen tanto en el hombre como en la mujer, siendo en ésta quizás el más importante el que se refiere al tracto gastro intestinal y a que por contigüidad es fácil el paso del hongo a la cavidad vaginal.

Por lo anterior consideramos que al trazar un programa terapéutico en la Candidosis Vaginal es necesario suprimir los -- factores predisponentes y abordar los reservorios en la mujer - (tracto gastrointestinal) mediante drogas por vía oral, ya que dicho tratamiento dá al clínico la oportunidad de tratar simultáneamente las infecciones del intestino y la vagina.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El KETOCONAZOL es un antimicótico de amplio espectro que ha mostrado gran eficacia terapéutica.(12)

Químicamente es un derivado de los Imidazoles y es un potente inhibidor de la biosíntesis de ergosterol, principal esteroide encontrado en las membranas celulares de levaduras y hongos. Su fórmula es Cis-1-Acetil-4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-ylmetoxi)fenil)piperazina. (11-12)

El ketoconazol ha sido bien documentado en el tratamiento de varias micosis superficiales y sistémicas.(11)

El concepto de un tratamiento oral para la Vulvovaginitis por Cándida, puede constituir un importante avance terapéutico aunque se tienen pocos datos clínicos al respecto.(4,6)

Este estudio pretende constituir un informe preliminar de una valoración a largo plazo del Ketoconazol a razón de 1 comprimido (200 mg) mañana y noche durante 5 días, en el tratamiento de la Vulvovaginitis por Cándida.(4,6,11,12.)

El objeto de este informe es valorar la respuesta terapéutica del Ketoconazol oral en dicha patología y conocer utilidad y ventajas sobre la Nistatina, así como demostrar que la posología empleada proporciona una adecuada curación clínica y micológica en un grupo de pacientes con historia de infecciones de repetición.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes de la Consulta Externa de Medicina Familiar, entre 18 y 44 años de edad, con una media de 30 años, que tuvieran síntomas y signos de vulvovaginitis por *Candida Albicans*, confirmando el diagnóstico por Laboratorio y Papanicolau de las secreciones genitales.

Fueron divididas en 2 grupos de 25 pacientes cada uno, y -- fueron excluidas del estudio si se hallaban en estado de gestación, si padecían alguna enfermedad grave como Tuberculosis o -- Diabetes Mellitus.

A la entrada en el estudio, se registró la historia clínica completa correspondiente a cada paciente y se valoraron los signos y síntomas de Candidiasis Vaginal como AUSENTES, LEVES, MODERADOS o IMPORTANTES. Un grupo de pacientes fueron provistas de 10 comprimidos de 200 mgs de Ketoconazol indicandoseles que tomaran 1 tableta cada 12 hs por 5 días con los alimentos. Al otro grupo se le proveyó de 10 ovulos de Nistatina para aplicación diaria intravaginal. (de 100,000 U.I.)

Se les recomendó no usaran ningún otro medicamento antimicótico durante el curso del tratamiento y se les insistió en la -- abstinencia sexual durante el mismo. No se trató al compañero -- sexual.

Se citó nuevamente a la paciente, con resultado de Exudado-Cervicovaginal de control y se interrogó acerca de síntomas y -- signos para tener un criterio clínico y bacteriológico de curación.

Las pacientes que no se curaron con este primer tratamiento recibieron uno más en la misma forma.

ANALISIS Y RESULTADOS:

En el cuadro I se muestra la edad de las pacientes.

Edades en años	Casos	Por ciento
De 20 a 29 años	24	48.0
De 30 a 39	21	42.0
De 40 a 44	5	10.0
Total	50	100.0

CUADRO I

Como puede observarse, los mayores porcentajes de infestación vulvovaginal por *Candida Albicans* se encontraron en pacientes entre los 20 y los 40 años de edad, coincidiendo con -- otros autores, yá que és la época de mayor actividad sexual en la mujer.

Dos mujeres eran solteras (4.0 por ciento) y las otras 48-pacientes eran casadas (96.0 por ciento).

En 36 casos (72.0 por ciento) se encontraron factores predisponentes a la Candidiasis, de los cuales en 5 - había más de uno a la vez y solamente en 14 casos no se encontró ninguno (28.0 por ciento).

FACTORES PREDISPONENTES

Factores	Casos	Por ciento.
Esteroides Anticonceptivos	14	28.0
Dispositivo Intrauterino	9	18.0
Uso de antimicrobianos	7	14.0
Tricomonicidas (metronidazol)	6	12.0
Ningún factor	14	28.0
TOTAL	50	100.0

CUADRO II

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Todas las pacientes fueron sintomáticas. La frecuencia y la intensidad de los signos y síntomas de Candidiasis Vaginal antes del tratamiento con Ketoconazol y Nistatina aparecen en el cuadro III detectados en la consulta inicial en que se estableció el diagnóstico y 15 días después de haber terminado el tratamiento respectivo en el cuadro V y VI.

SIGNOS Y SINTOMAS DE CANDIDIASIS VULVOVAGINAL.

	Casos	Por ciento
AUSENTES	0	0
LEVES	9	18.0
MODERADOS	34	68.0
IMPORTANTES	7	14.0
CASOS CON SIGNOS Y SINTOMAS	50	100.0

CUADRO III

Se encontró que la más alta incidencia de Vulvovaginitis por Cándida se presentó en mujeres con 3 Gestaciones correspondiente a 17 casos (34.0 por ciento) y 12 casos (24.0 por ciento) con Gesta II, siendo relativamente más bajo para las primigestasy y multigestas con 9 casos respectivamente (18.0 por ciento); a este respecto Mc Lennan reporta en sus casos un 25 -- por ciento de Candidosis Vaginal en embarazadas. (Cuadro IV.)

INCIDENCIA DE CANDIDIASIS VULVOVAGINAL DE ACUERDO AL NUMERO
DE GESTACIONES.

Gesta	Casos	Por ciento.
I	9	18.0
II	12	24.0
III	17	34.0
IV y +	9	18.0
Nuligestas	3	6.0
Total	50	100.0

CUADRO IV.

Todas las pacientes presentaron síntomas y signos como lo muestra el Cuadro III. Para el cálculo estadístico global, consideramos todos los síntomas y signos en conjunto (100 %) de los 50 casos.

-Si analizamos los signos y síntomas observados a las 2 semanas de control después del tratamiento con Ketoconazol, encontramos que en 24 pacientes (96.0 por ciento) desaparecieron totalmente los síntomas y signos de ésta infección, y 1 paciente persistió con la misma sintomatología (4.0 por ciento) probablemente condicionado por ingesta de múltiples medicamentos (anovulatorios, metronidazol oral y local así como nifuratel) que requirió nuevo tratamiento. Cuadro V.

-Al efectuar el control a las 2 semanas de haber concluido el tratamiento, hubo curación clínica y la investigación de *C. Cándida* por estudio bacteriológico (frotis) y DOC resultó negativa en 24 casos (96.0 por ciento) y sólo en 1 caso (4.0 por ciento) continuó la infección.

SIGNOS Y SINTOMAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON
KETOCONAZOL.

	Casos	Por ciento
AUSENTES	24	96,0
LEVES	0	0,0
MODERADOS	1	4,0
IMPORTANTES	0	0,0
TOTAL	25	100.0

CUADRO V.

En contraste con el análisis de signos y síntomas observados a las 2 semanas de control, después del tratamiento con Nistatina local (1 ovulo diario de 100,000 U.I. durante 10 días) - encontramos que en 9 pacientes hubo mejoría desapareciendo totalmente el cuadro clínico, (36.0 por ciento), en 6 pacientes - la mejoría fué parcial continuando con leucorrea mínima, prurito y ardor leves lo que hace un 24.0 por ciento y en 10 casos - persistieron los signos y síntomas, que iban de leves a moderados condicionados unos por abandono de tratamiento y otros por expulsión de los óvulos, resultando un 40.0 por ciento de fracaso clínico.

Cabe mencionar que existen varios esquemas de tratamiento con Nistatina, por ejemplo: 1 óvulo de 100,000 U.I. cada 12 hs -- por 2 semanas (14 días), 1 óvulo diario durante 28 días por 3 - ciclos. Nosotros escogimos el más común y rápido utilizado por la mayoría de Médicos y así poder comparar su respuesta terapéutica.

Al efectuar el control micológico post-tratamiento (frotis) encontramos Negatividad en 15 pacientes (60.0 por ciento) y 10 - casos continuaron con positividad del examen en fresco (40.0 -- por ciento) que requirieron de un segundo tratamiento. CUADRO VI

SIGNOS Y SINTOMAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON NISTATINA

	Casos	Por ciento
AUSENTES	9	36.0
LEVES	1	4.0
MODERADOS	9	36.0
IMPORTANTES	0	0.0
MEJORIA PARCIAL	6	24.0
TOTAL	25	100.0

CUADRO VI.

En resumen, 24 de 25 pacientes tratadas con Ketoconazol con un sólo tratamiento obtuvieron curación clínica y micológica -- haciendo un índice de curación de 24/25 es decir del 96.0 por ciento de éxito.

En ninguno de los 25 casos tratados se apreciaron efectos colaterales de importancia clínica atribuibles al medicamento.

Tomando en cuenta la incidencia tan alta de factores predisponentes, existentes en nuestro grupo de estudio, (72.0 por ciento) puede considerarse que el Índice de recaída después del tratamiento con Ketoconazol es bajo. (4.0 por ciento).

Aunque el número de pacientes estudiadas nó es significativo consideramos que son datos que deben de tomarse en cuenta.

DISCUSION:

Benson (1982) ha manifestado que la aceptación del tratamiento de la Candidiasis Vaginal por parte de la paciente puede, en última instancia, decidir el éxito de un fármaco.

Este estudio demuestra que la mayoría de las pacientes prefieren un tratamiento oral a otro intravaginal, y algunos autores han comentado que la interrupción del tratamiento local de la Candidiasis vaginal puede deberse a pérdida de medicación - por parte de la vagina y la principal razón para preferir un - tratamiento oral son la higiene y limpieza así como su comodidad y fácil administración.

Los resultados preliminares obtenidos en el presente estudio sugieren que un ciclo de tratamiento con 2 comprimidos - de KETOCONAZOL mañana y noche durante cinco días es sumamente efectivo en la reducción de los signos y síntomas de Candidiasis vaginal. El alto porcentaje de curación micológica (96 %) - presente 15 días después del tratamiento es similar al hallado en pacientes con Candidiasis Vaginal Aguda 30 días después de finalizar un ciclo de tratamiento de 3 días con 400 mg de Ketoconazol diarios (92%) (6,11,12).

La recurrencia de Candidiasis Vaginal ha sido atribuida a recolonización de la vagina por Candida procedente del reservorio intestinal.

La introducción de un tratamiento oral da al clínico la oportunidad de tratar simultáneamente las infecciones del intestino y la vagina.

La existencia de levaduras en la vagina de pacientes asintomáticas no sugiere necesariamente infección y aproximadamente el 70 % no presenta ningún síntoma. Las pacientes sólo acudían a su médico cuando tengan síntomas.

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

- 1.- BENSON. Rolph C.
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO GINECO-OBSTETRICO.
2a. Edición. Editorial: El Manual Moderno S.A. (1982).
- 2.- KRUPP Marcos A. CHATTON Milton J.
DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO.
18a. Edición. Editorial: El Manual Moderno. (1983).
- 3.- NOVAK E. Jones G. Jones H.
GINECOLOGIA.
9a. Edición. Editorial: Interamericana (1977).
- 4.- DISTRIBUTION OF ORAL KETOCONAZOLE TO VAGINAL TISSUE.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 23/4; 331-333. (1982).
- 5.- AN IMMUNOLOGIC STUDY OF VAGINAL CANDIDIASIS.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 18: 398-403 (1980).
- 6.- EXPERIENCES WITH THE ORAL ANTIMYCOTIC KETOCONAZOLE IN
VAGINAL FUNGAL INVOLVEMENT.
Med. Welt. Aug. 20;33 (33):11279. (1982)
- 7.- GENITAL CANDIDOSIS.
Clin. Exp. Dermatol. Jul; 7 (4): 345-354. (1982)
- 8.- ALGUNAS CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS SOBRE CANDIDIA
SIS VAGINAL.
Ginec. Obstet. Méx. Vol. 46 Año XXXIV. No. 275:229-33.
(1979).
- 9.- ESTUDIO DE MONILIASIS VAGINAL.
Ginec. Obstet. Méx. Vol. 39 - Año XXXI. No. 232:105-10
(1976).
- 10.- SIGNIFICACION PATOGENICA DE CANDIDA EN PACIENTES CON-
VAGINITIS.
Ginec. Obstet. Méx. Vol. 50.No 302: 145-48. (1982).
- 11.- MICOSIS. ESTUDIO CLINICO DEL KETOCONAZOLE.
Janssen Pharmaceutica. Clinical Research Report.
R-41400. (1981).
- 12.- KETOCONAZOLE SYMPOSIUM.
The American Journal Of Medicine. January 24, (1983).
- 13.- LA VAGINA. VAGINITIS DE LA ADULTA.
Clínicas Obstetricas y Ginecol.de Norteamerica.
Editorial: Interamericana. 2: 415-28. (1981)