

RESISTENCIA DE LA *TRICHOMONAS VAGINALIS* AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON UNA DOSIS UNICA DE DOS GRAMOS DE METRONIDAZOL.

F. H. Botero F., J. H. Espitaleta G., M. Saldarriaga L.*

PALABRAS CLAVES: *Trichomonas vaginalis*, Resistencia, Metronidazol.

RESUMEN

Estudio observacional de tipo descriptivo, con 75 pacientes sobre resistencia de *Trichomonas vaginalis* al tratamiento convencional con dos gramos de METRONIDAZOL, dosis única entre octubre de 1991 y octubre de 1992.

Los exámenes paraclínicos utilizados fueron: directo de flujo vaginal en el momento del diagnóstico y método de cultivo aerobio (TRICOCEL) tanto diagnóstico como de control.

El promedio de edad de la población fue de 30.5 años con una desviación estandar de 6.62 años.

Las características asociadas con la infección fueron: 96% presentan flujo vaginal, 55.6% presentan flujo vaginal por primera vez, 88% presentan compañero sexual estable, 14.7% había recibido tratamiento para enfermedad de transmisión sexual, tenían antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS) un 14.7%.

Con respecto a los resultados obtenidos se encontró que: no hay una resistencia in vivo de la tricomoniasis vaginal con una dosis única de dos gramos de METRONIDAZOL mientras que los in vitro señalan que hay resistencia parcial hasta las diluciones de 6.3 microgramos en un 27% y de 25 microgramos en 5.3%, lo cual se correlaciona con la actividad in vivo del METRONIDAZOL cuyos niveles sanguíneos posteriores a la ingesta de dos gramos dosis única son de 40 microgramos por milímetro.

Se buscó asociación entre el hecho de detectarse o no resistencia con: la presencia de *Trichomonas vaginalis*, frecuencia, cantidad, tipo y aspecto de flujo; número de compañeros sexuales; antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y tratamiento anterior sin asociación estadísticamente significativa entre ellas.

Los resultados del estudio permiten sugerir que el METRONIDAZOL (FLAGYL) de 500 miligramos en dosis única de dos gramos tanto para la paciente como para el compañero sexual debe considerarse como la droga de elección; por lo que no amerita tratamiento prolongado por 7 días con dicha droga.

* Dr. Francisco H. Botero F.
Dr. Jorge H. Espitaleta G.
Dr. Mauricio Saldarriaga L.
Médicos Internos
Instituto de Ciencias de la Salud CES

Asesores:

Dr. Marcos Restrepo I.
Médico Especialista en Parasitología
Dr. Jorge Julián Osorio G.
Médico Magister en Salud Pública
Medellín, Colombia

SUMMARY

A descriptive type was held with 75 patients with *Trichomonas vaginalis* resistance with the unique dosis at two grams of METRONIDAZOLE. The diagnosis was made clinicly and paraclinically.

The study was started an october 1991 and ended an october 1992.

The age average at the population studied was 30,5 years with a standard deviation at 6,62.

The paraclinic tests used were: direct in the moment of the diagnosis and aerobic (TRICOCEL) culture method an both control and diagnostic.

With respect to the obtained results it was found that there's no life resistance of the trichomoniasis vaginal with a unique dosis of two grams of METRONIDAZOLE while the in vitro showed a partial resistance up the 6.3 micrograms in a 27% dilution and 25 micrograms in a 5.3% solution which correlates with the living activity at the METRONIZOLE whas blood levels posterior to the two grams unique ingestion were of 40 micrograms/milimeter.

The results of the sexually transmitted disease were questioned finding positive results an 11 patients which is equivalent to 14.7%.

And asociation was serched between the fact at detecting ar not resistance with the presence of *Trichomonas vaginalis*; frecuency, quantity, type, presence and aspect at flaw; number of sexually companians; antecedents of sexually transmitted diseases; earlier treatment without asociation estadisticaly significative between them.

KEY WORDS

- *Trichomonas vaginalis*
- Resistance
- Metronidazole

INTRODUCCION

Debido a la alta incidencia de vaginitis y en especial de flujo vaginal y sus múltiples etiologías y teniendo en cuenta que es uno de los principales motivos de consulta médica, nos interesó investigar acerca del grado de resistencia que ha desarrollado, en especial, uno de los gérmenes implicados en la vaginitis como lo es la *Trichomonas vaginalis*, al tratamiento convencional con METRONIDAZOL.

Aunque éste ha sido usado por cerca de dos décadas, muy poco es conocido acerca de la interrelación entre la susceptibilidad del organismo a la droga y la eficacia de los tratamientos estandarizados de METRONIDAZOL. (1).

De esto se ha hablado y profundizado mucho en otros países sin que por ello en nuestro medio se haya llegado a comprobar tal resistencia.

La vaginitis persistente por *Trichomonas vaginalis*, se considera usualmente el resultado de pacientes con terapia incompleta o reinfección. Las infecciones por *Trichomonas vaginalis* resistentes al tratamiento con METRONIDAZOL pueden ser causadas por tolerancia del microorganismo, luego de múltiples tratamientos. (2).

Algunos informes refieren que utilizando métodos clínicos y con ayuda de otros paraclínicos sencillos como: PH, prueba de aminos y células guía, puede hacerse correctamente la mayoría de diagnósticos de esta enfermedad. (4), es decir que en un caso determinado, la vaginitis no es causada exclusivamente por *Trichomonas vaginalis* o por un germen determinado, sino por la interacción de dos o más que pueden reforzar a la *Trichomonas vaginalis* para hacerla resistente al tratamiento.

En algunos casos dicha resistencia conduce a la necesidad de aumentar la concentración inhibitoria mínima. Tratamiento con altas dosis de METRONIDAZOL 3 tabletas de 750 miligramos por vía oral y 100 miligramos usados tópicamente por catorce días, más terapia de sustitución con zinc, condujeron a la curación clínica y eliminación del germen patógeno. (4).

Altas dosis intravenosas de METRONIDAZOL fueron usadas para el tratamiento de una paciente en quien la terapia oral había fallado.

Resistencia al METRONIDAZOL fue documentada por cultivos aeróbicos más no así por cultivos anaeróbicos. (5), mientras que en otros se llegó a la conclusión de fracaso en el tratamiento de acuerdo con los diferentes tipos de resistencia que se pudieran presentar. (5) (6) (7) (8). Puesto que no se encontró resistencia se puede continuar con el esquema para tratar dicha enfermedad con la certeza de que el METRONIDAZOL sigue siendo la droga de elección para el tratamiento de dicha patología, al no reportar casos de resistencia in vivo, en el estudio pretendimos establecer la presencia de resistencia al tratamiento propuesto con METRONIDAZOL, teniendo en cuenta que en Colombia de las causas de flujo que provienen del cervix o la vagina son uno de los principales motivos de consulta ginecológica.

METODOLOGIA

El estudio experimental se realizó en mujeres entre 15 y 45 años de edad, sexualmente activas con flujo por *Trichomonas vaginalis*, se utilizó una encuesta por medio de la cual llegamos a seleccionar las pacientes que ingresan al estudio; posterior a la selección se les tomó un cultivo inicial, suministrándoles posteriormente 2 gramos de METRONIDAZOL dosis única, siendo citadas a los tres días para la toma del cultivo control postratamiento.

Las muestras se tomaron en PROFAMILIA, teniendo como orden de procedimientos el siguiente: Encuesta, Laboratorio (Directo y cultivo).

Se excluyeron del estudio las pacientes con las siguientes características: Embarazo, prostitución, diabetes, desnutrición, inmunosupresión, menores de 15 años, mayores de 45 años e infección vaginal activa causada por hongos.

Para comprobar la resistencia se le adicionó cantidades al medio de cultivo crecientes de METRONIDAZOL hasta llegar a una concentración máxima inhibitoria de 0.25 microgramos por mililitro que está de acuerdo con lo obtenido en el marco teórico.

En los cultivos positivos se hicieron cuatro diluciones, considerándose resistencia in vitro, pacientes con cultivo de control positivo, que no tengan respuesta clínica. Analizándose las diluciones con METRONIDAZOL tres días posteriores a la preparación con tinción de eosina la cual tiñe la membrana de las *Trichomonas* muertas y deja observar con libre movimiento y sin tinción las *Trichomonas vaginalis* que aún quedan vivas.

En este trabajo se definió resistencia in vitro parcial como: observar *Trichomonas vaginalis* vivas en concentraciones inhibitorias mínimas menores de 100 microgramos.

La preparación, siembra y conservación del medio de cultivo, fueron realizados por personal específicamente preparado y pertenecientes al Instituto de Medicina Tropical de Medellín.

Para la realización del medio de cultivo se utilizó:

- Medio de cultivo Tricocel, B B L (Cockeysville, Md)
- Suero equino,
- Tubos de ensayo de 1 por 13.5,
- Pipetas capilares de punta corta,
- Filtro de membrana de nitrocelulosa Ref. A045-A047.
- Prefiltros: GC 9047 mm. y DP 7047 mm.
- METRONIDAZOL: Tabletas de 500 mg. (FLAGYL).
- METRONIDAZOL: Ampollas de 500 mg. (FLAGYL).
- Penicilina y Gentamicina Ampollas.

La tabulación y análisis de los datos se realizó en computador IBM compatible. En los programas Epi-Info y Microstat, la programación se realizó por el programa Harvard-Graphics 3.1

RESULTADOS

Se hizo un estudio de tipo descriptivo en 75 pacientes entre 15 y 45 años con diagnóstico de *Trichomonas vaginalis* por directo que acudieron al servicio de Profamilia octubre de 1991 a octubre de 1992.

La distribución por edades de las pacientes se ilustra en la tabla 1:

TABLA 1

DISTRIBUCION POR EDADES DE LAS PACIENTES CON TRICOMONIASIS EN PROFAMILIA MEDELLIN 1991 - 1992

Distribución por edades	Porcentaje de pacientes
16-21	4.00
21-26	10.67
26-31	44.00
31-36	20.00
36-41	12.00
41-46	8.00
46-51	0.00
51-56	1.33

El promedio de edad fue de 30.54 años con una desviación estándar de 6.62 años lo que indica la prevalencia de la enfermedad en un grupo relativamente joven lo que se relaciona con una edad de actividad sexual alta.

Se averiguaron las características asociadas con la infección, encontrándose los siguientes resultados: 96% presentan flujo vaginal, 55.6% presentan flujo vaginal por primera vez, 44.4% tenían flujo repetido, 88% tenían compañero sexual estable, 14.7% había recibido tratamiento para enfermedad de transmisión sexual.

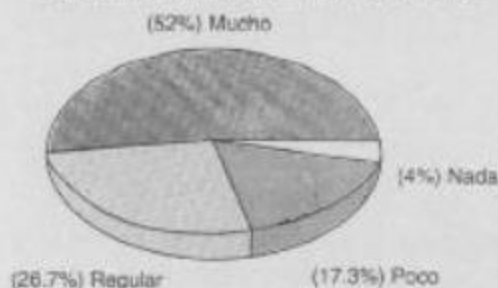
En cuanto a la cantidad de flujo se hizo una clasificación subjetiva en: abundante, regular, poca o nada. Los resultados son ilustrados en la gráfica 1.

En dicha gráfica podemos observar que predomina el flujo abundante con 52% y es muy escaso encontrar pacientes con dicha infección sin presentar flujo con un 4%.

Con respecto al tiempo de duración del flujo vaginal fue en promedio 109.6 días con una desviación estándar de 223.6 días y el mayor porcentaje de duración de flujo se encontró en 83.3% según se ilustra en la gráfica 2.

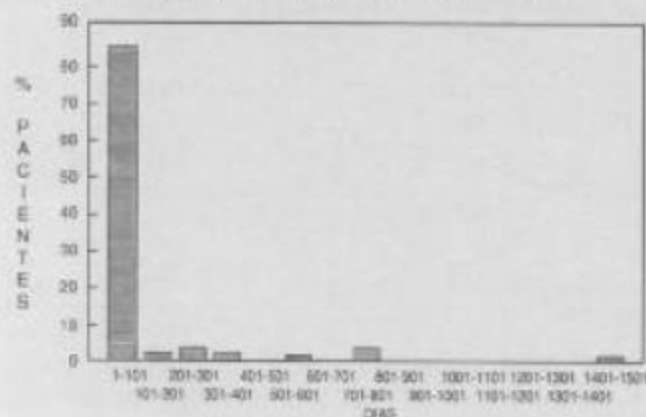
GRAFICA 1

GANTIDAD DE FLUJO VAGINAL EN PACIENTES DEL ESTUDIO DE RESISTENCIA DE *Trichomonas vaginalis*, PROFAMILIA 1991-1992



GRAFICA 2

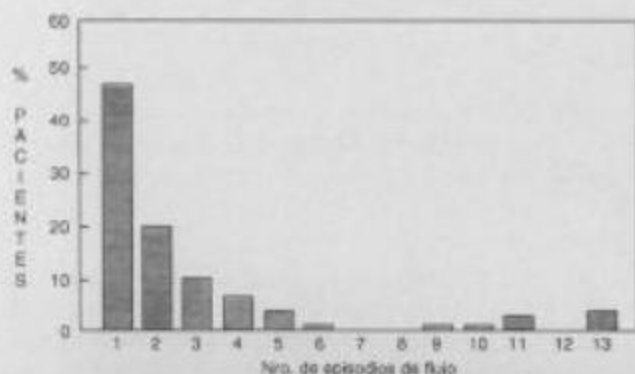
TIEMPO DE FLUJO VAGINAL EN PACIENTES DEL ESTUDIO DE RESISTENCIA DE *Trichomonas vaginalis*, PROFAMILIA, 1991 - 1992



En referencia con la presencia de flujo se detectaron un promedio de 1.8 flujos/año con una desviación estándar de 3.06 flujos con la distribución mostrada en la gráfica 3.

GRAFICO 3

EPISODIOS DE FLUJO VAGINAL EN EL ULTIMO AÑO POR *Trichomonas vaginalis*, PROFAMILIA 1991 - 1992



Número de compañeros sexuales también fue indagado; sus resultados son mostrados en la tabla 2.

TABLA 2

NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES EN PACIENTES CON TRICOMONIASIS EN PROFAMILIA MEDELLIN 1991 - 1992

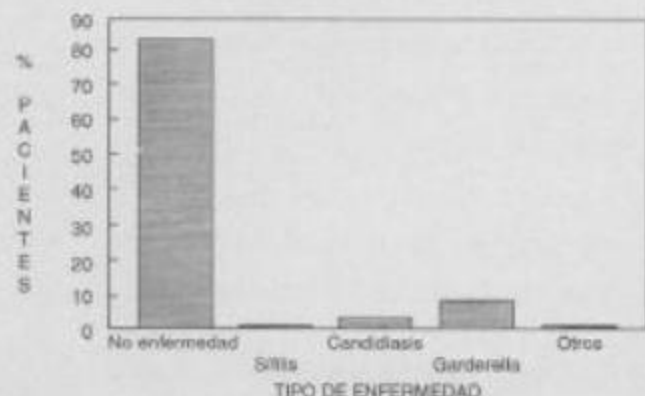
Número de compañeros sexuales	Porcentaje
1	92%
2	4%
3 o más	4%

En ésta podemos apreciar que la mayor parte de la población tiene un sólo compañero sexual en el momento de la encuesta (con un 92%) lo que se correlaciona con la respuesta dada que un compañero sexual es llamado estable en un 88%.

Se indagó sobre enfermedades de transmisión sexual (exceptuando la *Trichomonas vaginalis*) se detectó que el mayor antecedente *Gardnerella* con un 8% seguido por la candidiasis en un 5%.

GRAFICA 4

PRESENCIA DE ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL EN PACIENTES DEL ESTUDIO DE *Trichomonas vaginalis*, PROFAMILIA 1991 - 1992



Teniendo en cuenta las diluciones realizadas con METRONIDAZOL, para comparar la resistencia in vitro de la *Trichomonas vaginalis* encontramos el siguiente comportamiento ilustrado en la tabla 3.

TABLA 3

RESULTADO IN VITRO DE LAS DILUCIONES PROGRESIVAS CON METRONIDAZOL EN PACIENTES CON *Trichomonas vaginalis* EN PROFAMILIA 1991 - 1992

	DILUCION DEL CULTIVO							
	6.3 mcgr		25 mcgr		10 mcgr		400 mcgr	
Resultados	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%	Nro.	%
Positivo	20	27	4	5.3	0	0	0	0
Negativo	55	73	71	94.7	100	100	100	100

De dicha tabla podemos extractar que a la concentración máxima a la cual las *Trichomonas vaginalis* fue resistente es de 25 microgramos por mililitro así: a 6.3 microgramos 20 pacientes que equivale al 27%; a 25 microgramos 4 pacientes que equivalen a 5.3%, pero con concentraciones de dos gramos dosis única de METRONIDAZOL (FLAGYL) se adquieren niveles sanguíneos mayores que éstos y no se alcanzó ninguna paciente resistente: teniéndose una resistencia in vitro parcial del 32.3%.

Se buscó asociación entre el hecho de detectarse o no resistencia con la presencia o no de *Trichomonas vaginalis* con presencia, cantidad, tipo, frecuencia y aspecto del flujo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y tratamiento anterior, no hallándose asociación estadísticamente significativa ($P > 0.005$).

Se detectó asociación estadística entre resistencia in vitro inicial con las diluciones a 6.3 microgramos ($P < 0.005$).

No se detectó asociación estadística entre el hecho de tener flujo por primera vez o repetido con la cantidad de flujo.

DISCUSION

En la investigación realizada al analizar los 75 pacientes con tricomoniasis se pudo constatar que la frecuencia del flujo vaginal por tricomoniasis vaginal en nuestro medio son menores a las cifras publicadas en otros estudios tanto colombianos como extranjeros, debido a que otros agentes patógenos como la *Gardnerella* y hongos son los que más participan como causa desencadenante. (9, 10).

Los resultados obtenidos comparados con los estudios mundialmente descritos del tema son similares puesto

que detallan la gran efectividad del METRONIDAZOL en el tratamiento de la *Tricomoniasis vaginal* (11, 12, 13), además del poco índice de fracasos de este régimen terapéutico. Con los hallazgos y datos encontrados en el estudio se puede postular que el tratamiento concomitante del compañero sexual con la misma dosis y droga disminuye significativamente la persistencia y reincidencia de flujo vaginal por *Trichomonas vaginalis*, a pesar de la controversia existente acerca del estado portador del hombre de este agente patógeno. (14, 15).

Además de la seguridad terapéutica de la monodosis de METRONIDAZOL no se registraron hallazgos de intolerancia al medicamento lo cual es muy común según los estudios en regímenes de 7 días. Tampoco se encontraron casos de intoxicación por el mismo. (16, 17, 18, 19, 20).

La disminución dramática de la cantidad de flujo cuando se compara el examen inicial con los 4 días post-tratamiento, se puede explicar por la gran efectividad de la droga y alcance rápidamente de niveles terapéuticos.

Otra gran ventaja de la monodosis en relación con el tratamiento de 7 días es la seguridad de que el paciente se tomará la dosis completa evitándose tratamientos parciales que favorecen la presencia de flujos a repetición o prolongados; y aparición de resistencia.

La principal dificultad del estudio fue la no presentación del paciente al control 4 días postratamiento, además de problemas para el procesamiento de algunas muestras.

Por haber encontrado discrepancias en la literatura mundial en cuanto al estado portador del hombre de la *Trichomonas vaginalis* y por no haber abordado este tópico en el estudio se sugiere investigar la posible presencia de tricomoniasis en el hombre, lo que ayudaría a explicar en parte la presencia de flujos vaginales a repetición en mujeres a pesar de un tratamiento adecuado con METRONIDAZOL.

CONCLUSIONES

1. El flujo vaginal por *Trichomonas vaginalis* al contrario de lo que se piensa no es el agente patógeno más común causante de flujo vaginal en mujeres entre los 15 y los 45 años de edad.
2. Factores asociados como: antecedentes de presencia de flujo; número de compañeros sexuales; tratamientos anteriores o cantidad de flujo no mos-

traron relación estadísticamente significativa con la presencia o no de resistencia.

3. El número de pacientes captados para el estudio en relación con la incidencia y prevalencia de la infección por *Trichomonas vaginalis* en nuestro medio, fue adecuado y los resultados no pueden ser considerados por el azar.
4. El directo sigue siendo un método paraclínico diagnóstico, sencillo, seguro y de bajo costo; por lo cual métodos de laboratorio como el cultivo son relegados para trabajos investigativos y son de poca utilidad INICIAL en la aproximación de la paciente con flujo o reacción inflamatoria vaginal.
5. Se puede sugerir que el METRONIDAZOL (FLAGYL) de 500 miligramos en dosis única de dos gramos tanto para la paciente como para el compañero sexual, debe considerarse como la droga de elección; por lo que no amerita tratamiento prolongado por 7 días con dicha droga.

AGRADECIMIENTOS

A las siguientes instituciones por hacer posible la realización del proyecto investigativo:

- Instituto de Ciencias de la Salud (C.E.S.).
- Profamilia Medellín.
- Instituto Colombiano de Medicina Tropical.
- Laboratorios RHONE-POULENC-RORER.

Y en especial a las siguientes personas y grupos de personas:

- Rodolfo Alvarez Londoño Ingeniero de sistemas.
- Carlos Vásquez A. Ingeniero Químico.
- Elsa Zapata, Bacterióloga, C.I.B.
- María Judith Ochoa, Bacterióloga, C.I.B.
- Claudia Bedoya, Bacterióloga, C.I.B.
- Doctor Aníbal Castañeda, Director Profamilia Medellín.
- Señor Eduardo Giraldo

BIBLIOGRAFIA

1. MULLER M., LOSSICK J., GORRELL T.: In vitro susceptibility of *Trichomonas Vaginalis* to Metronidazole and treatment outcome in vaginal trichomoniasis. Sexually transmitted diseases Journal. Jan - Mar 1988; 17-24.
2. GROSSMAN JH., GALASK R.P.: Persistent vaginitis caused by Metronidazole resistant *Trichomonas*. Obstet Gynecol Journal Sep. 1990; 521 - 522.
3. FLEURY F. Adult vaginitis. Clin Obstet Gynecol 1981; 24; 407 - 438.
4. WEIHE J., METELMANN C., BORNER K., MEINGASSNER J., Orfanos CE.: Metronidazol - resistente Trichomoniasis und erfolgreiche therapie nach hoher dosierung Hautarzt. (GERMANY WEST) Journal Apr. 1988; 237 - 239.
5. ESCHENBACH DA: Infección vaginal. Clin Obstet Gynecol 1983; 1; 221 - 240.
6. MCKAY M. Cutaneous manifestaciones of Candidiasis. Amer Journal Obstet Gynecol 1988; 991 - 993.
7. SCHACHTER J. Chlamydial infections (3 parts). New Engl Journal of Med 1978; 298: 428 - 435, 490 - 495, 540 - 549.
8. EDELMAN DA. The use of intrauterine contraceptive devices, pelvic inflammatory disease an Chlamydia Trachomatis infection. Am J. Obstet Gynecolo 1988; 158: 956 - 959.
9. BOTERO D., RESTREPO M.: Parasitosis Humanas. Cib 2 Edición 1984; P. 63 - 65.
10. HERNANZ JM., CLAVO I., MENENDEZ B., JARENO M., MOYA D., JOVER J. Urethritis caused by *Trichomonas Vaginalis* in men: epidemiology (in Spany). Med Cutan Ibero Lat Am 1987; 15: 213 - 6.
11. BLACKWELL AL., FOX AR., PHILLIPS I., BARLOW D., Anaerobic vaginosis: Clinical, microbiological and therapeutic findings. Lancet 1983; II: 1379 - 1382.
12. LOSSIK JG., MULLER M., GORRELL TE.: In vitro Drug susceptibility and doses of Metronidazole required for cure Incases of refractor y vaginal Trichomoniasis. J. Infect Dis May 1986; P. 948 - 955.
13. LOSSICK JG.: Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginity. Reviews of Infectious Diseases Jul - Aug. 1990; P. 665 - 681.
14. LOSSICK JG. Treatment of *Trichomonas vaginalis* infections: Rev Infect Dis 1982; 4 (Suppl): S801 - 18.
15. SANDS RX. Pregnancy trichomoniasis and metronidazole: a novel dose schedule. Am J. Obstet Gynecol 1966; 94: 350 - 3.
16. KAWAMURA N. Metronidazole and tinidazole in a single large dose for treating urogenital infections with *Trichomonas Vaginalis* in men. Br. J. Vener Dis 1978; 54: 81 - 3.
17. RALPH ED., AMTNIKS YE. Potentially synergistic antimicrobial combinations with metronidazole agaisnt *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 1980; 17: 379 - 82.
18. AMON I. Placental transfer of metronidazole (letter). J. Perinat Med. 1985; 13: 97 - 8.
19. HEISTERBERG L. Placental transfer of metronidazole in the first trimester pregnancy. J. Perinat Med 1984; 12: 43 - 5.
20. LOHMEYER H. Treatment of candidiasis and trichomoniasis of the female genital tract. Postgrad Med. J. 1974; 50 (Suppl 1): 78 - 9.