

## LA ASOCIACION TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL (°) EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES GINECOLOGICAS

Dr. EDUARDO VALDIVIA PONCE (\*)

Dr. MARTIN GARCIA LA MADRID (\*\*)

Describimos los resultados obtenidos en el tratamiento de infecciones ginecológicas (niños y adultos) con un nuevo quimioterápico, el TRIMETOPRIM (°°) asociado al sulfametoxazol. Clínica y bacteriológicamente, se obtuvieron resultados claramente positivos.

We described the results obtained in the treatment of gynecological infections (children and adults) with a new chemotherapeutic, the TRIMETOPRIM (°°) associated with sulphamethoxazol. Clinic and bacteriologically clearly positive results were obtained.

### INTRODUCCION

Para hacer frente al incremento en la incidencia de infecciones pelvianas; los ginecólogos y obstetras necesitan disponer de una amplia variedad de drogas, las cuales deben ser de rápida acción, efectivas, fácil de prescribir y de usar y en lo posible con un mínimo de efectos secundarios.

Sin embargo, a pesar del desarrollo de nuevos antibióticos, las inflamaciones ginecológicas son todavía un problema

social (1-2) y la resistencia bacteriana, cada vez más frecuente ha incrementado el riesgo de evolución a afecciones crónicas, extremadamente difíciles de curar (3, 4, 5, 6, 7).

El propósito del presente estudio es evaluar la eficacia de un nuevo quimioterápico (8, 9, 10, 11), que consiste en la asociación de trimetoprim, un derivado pirimidínico, y sulfametoxazol, una sulfa de absorción rápida y eliminación semi-lenta. Ambas poseen media vida biológica similar (12, 13, 14, 15).

Esta asociación ha demostrado tener un amplio espectro de actividad antibacteriana (16, 17, 18) y ser un verdadero bactericida (19) debido a la actividad sinérgica de los dos componentes.

El sinergismo no es el resultado de la sumación de efectos, sino la consecuencia de un doble bloqueo enzimático en la biosíntesis de los folatos bacterianos.

---

(\*) Profesor Asociado de Ginecología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital N° 2 del Seguro Social del Perú.

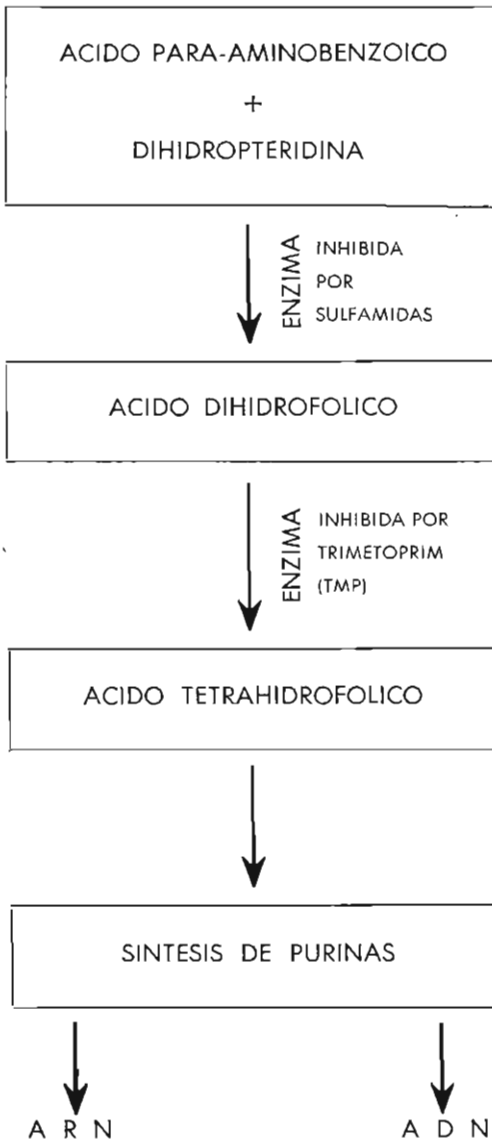
(\*\*) Profesor Auxiliar de Ginecología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Asistente del Servicio de Oncología del Hospital N° 2 del Seguro Social del Perú.

(°) SEPTRIN, Laboratorios Wellcome.

(°°) TRIMETOPRIM, descubierto y desarrollado por el doctor Hitchings de los Laboratorios de Investigación Wellcome.

En el esquema siguiente se detalla el desarrollo de la actividad antienzimática:

MECANISMO DE ACCION DEL  
TRIMETOPRIM + SULFAMETOXAZOL



MATERIAL Y METODOS

El material corresponde a un grupo de 80 pacientes con infección ginecológica de diferente etiología y con evidencias clínica de infección grave, siendo necesaria la hospitalización de algunos pacientes para una mejor evaluación. A 60 se les dio la asociación trimetoprim/sulfametoxazol, 10 recibieron ampicilina y los 10 restantes fueron tratados con tetraciclina.

La asociación TMP/SMX fue administrada a la dosis standard de 2 tabletas (160 mg TMP/800 mg SMX) cada 12 horas por siete días, aunque en muy pocos casos fue requerido prolongar el tratamiento.

La dosis de ampicilina varió de 12 a 32 g siendo el promedio de 18.6 g. La de tetraciclina varió entre 12 y 24 g con un promedio de 17.4 g.

Nuestros pacientes estuvieron comprendidos en los grupos de 4 a 58 años de edad, con un promedio de 24.8 años. El 54% de ellos estuvieron en el grupo de 20-39 años, en que la vida sexual es particularmente activa.

Todos los pacientes presentaron secreción abundante, purulenta y a menudo de mal olor, edema y congestión de labios y mucosa de la membrana vaginal y dolor pélvico.

El diagnóstico clínico está indicado en la Tabla I.

TABLA I

Diagnóstico	Nº de casos
Vaginitis	32
Vulvovaginitis	17
Cervicitis	8
Cervicovaginitis	6
Anexitis	6
Endometritis	6
Vulvitis	3
Endocervicitis	2

## RESULTADOS

Los microorganismos causales más comúnmente aislados fueron:

Escherichia coli.  
 Estafilococo aureus coagulasa positivo.  
 Estafilococo albus.  
 Haemophilus vaginalis.  
 Streptococos anaerobios  
 Gonococos.  
 Klebsiella aerobacter.  
 Proteus morgani.  
 Proteus vulgaris.

Demostrado mediante cultivo bacteriológico y tipificación.

Escherichia coli fue responsable del 44.4% de las infecciones, mientras que estafilococo aureus coagulasa positivo fue el organismo responsable en el 24% de los casos. En algunos casos prevaleció una flora mixta.

Desde el punto de vista citológico (depuración vaginal) todos nuestros pacientes se encontraban en el 3º y 4º grado.

Lo más comúnmente encontrado fue el 3º grado, con escasos bacilos de Döderlein, pocas células epiteliales, prevalencia de leucocitos polinucleados y un promedio de pH 7.

Después del tratamiento con la asociación trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina o tetraciclina, todos los pacientes mostraron una citología vaginal correspondiente al 1º grado (depuración vaginal).

Los recuentos sanguíneos antes del tratamiento, mostraron incremento del número de leucocitos en el 76.7% de nuestros pacientes cuyos ESR fueron encontrados constantemente altos.

Cultivos y test de sensibilidad de la secreción local fueron llevados a cabo rutinariamente antes del tratamiento, al concluir el tratamiento y dos semanas después.

## COMENTARIOS

El estudio de las infecciones pelvianas sigue siendo de gran interés médico-social por la frecuencia con que se presentan y las graves consecuencias que pueden ocasionar.

El advenimiento de la antibiótico y quimioterapia ha modificado los cuadros de estas infecciones, ayudando a solucionar en gran parte, los cursos clínicos graves y sus secuelas.

Creemos estar frente a un medicamento excepcionalmente activo frente a numerosas infecciones, en las que se han conseguido en las 60 pacientes tratadas con la asociación trimetoprim + sulfametoxazol, la esterilización del cultivo y la desaparición de los síntomas en un 100%, especialmente con la Escherichia coli y Estafilococos que actualmente aparecen como resistentes a numerosos antibióticos de amplio espectro. También se ha podido observar la buena tolerancia clínica al producto, sin evidencia tóxica sobre la médula. Por lo demás la tolerancia fue perfecta, sin que clínicamente asistiéramos a ninguna manifestación de toxicidad colateral debida al medicamento.

El manejo del medicamento es fácil y ofrece la conveniencia de dosificación dos veces al día.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

Hemos realizado un estudio con 80 pacientes ginecópatas, portadores de problemas de infección.

De éstas, 60 fueron tratadas con un nuevo medicamento asociación de trimetoprim + sulfametoxazol y comparativamente 10 pacientes con ampicilina y otras 10 con tetraciclina.

En las 60 pacientes estudiadas con la asociación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) se resume lo siguiente:

El hallazgo fue entre los 4 y 58 años de edad. El grupo de mujeres entre los 20-40 años representaron el 54% de infecciones ginecológicas.

El 44.4% de las infecciones fueron debidas a *Escherichia coli*, correspondiendo a estafilococos aureus coagulasa positivo al 24% de las infecciones.

La asociación *E. coli*/estafilococos aureus fue encontrado con cierta frecuencia.

Vaginitis y vulvovaginitis fueron las infecciones clínicas que prevalecieron (59%).

Con excepción de unos pocos casos, particularmente infecciones mixtas, el tratamiento estandar de 7 días con la asociación trimetoprim + sulfametoxazol, produjeron resultados satisfactorios, con cura clínica y bacteriológica de casi 100%.

El manejo del medicamento es fácil, 2 tabletas cada 12 horas por 7 días.

En niñas de acuerdo a la edad, se administró 1 ó 2 cucharaditas (5-10 ml), de suspensión de TMP/SMX, por un período similar de tiempo.

Se observó tolerancia clínica al producto, no hubo signos de intolerancia gástrica y repetidos recuentos de sangre no mostraron evidencia de discrasia sanguínea. Esto mismo se observó en un paciente con infección mixta, que reci-

bió la asociación TMP/SMX durante 28 días consecutivos. Igualmente no fueron observados efectos secundarios entre los pacientes tratados con ampicilina y tetraciclina.

En cuanto a los estudios comparativos no se observaron estadísticamente diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratados con la asociación TMP/SMX, y los tratados con ampicilina y tetraciclina.

Una paciente portadora de vaginitis por *E. coli* recibió 24 g. de ampicilina, no lográndose la regresión de los síntomas ni disminución bacteriológica. Habiéndose cambiado a la asociación TMP/SMX, cedió la sintomatología y se negativizó el cultivo en la segunda dosis.

No tenemos duda que este nuevo quimioterápico representa un buen efectivo agente antibacteriano en manos de los ginecólogos y obstetras, particularmente por su fácil administración, la ausencia casi total de efectos secundarios y la rapidez con que los pacientes responden al tratamiento.

## SUMMARY AND CONCLUSION

80 patients with gynecological infections were selected for the study. Of these, 60 were given the new association trimetoprim/sulphamethoxazole, 10 received ampicillin and the remaining ten with tetracycline.

In the study of patient treated with the association TMP/SMX, the conclusions were as follows:

Our patients were in the 4 to 59 years age group. 54% of the women with gynecological infections were in the 20-40 years group. 24% of the infections

were due to *S. aureus*, coagulase-positive, *E. coli* accounted for 44% of the infections. The association *E. coli/s. aureus* was frequently encountered.

Vaginitis and vulvovaginitis were found to be the prevailing forms of infection (59%).

Except for a few cases, especially mixed infections, the 7 days standard treatment with the association, TMP/SMX, produced highly satisfactory results, with a clinical and bacteriological cure rate of almost 100% was achieved.

This medicine is easy to prescribe and use, 2 tabs every 12 hours for seven days. In children, according to age, was given for 2 teaspoons full (5-10 ml) of paediatric suspension TMP/SMX, for a similar of period.

There were no signs of gastric intolerance, and repeated blood counts showed no evidence of blood dyscrasis. The same was the case in a patient with mixed infection, who received the association for 28 consecutive days. Similarly, no side-effects were recorded among the patients treated with Ampicillin and Tetracycline.

No statistically significant differences between the group of patients treated with the association TMP/SMX, and those treated with Ampicillin and Tetracycline, were seen.

One patient with vaginitis due to *E. coli* received 24 g of ampicillin. There was no regression of symptoms or bacteriological control. The treatment was changed to TMP/SMX, the symptoms disappeared, and the bacteriological culture became negative after the second dose.

We have no doubt that this new chemotherapeutic represents a good and effective antibacterial agent in the hands of the gynecologist, particularly for its easy way of administration, the almost total absence of side-effects and the rapidity with which patients respond to treatment.

#### AGRADECIMIENTO

Esta investigación fue apoyada por The Wellcome Foundation a quien reconocemos su generosidad al proporcionar la droga SEPTRIN y el material de laboratorio. Estamos particularmente agradecidos al doctor F. V. Privitera, Asesor Científico de The Wellcome Foundation para Latinoamérica, por su amistosa colaboración en las diferentes etapas de nuestro trabajo.

#### REFERENCIAS

- 1.— Roger J.: Ensayo clínico del SMX más TMP en urología. *Acta urológica Bélgica*, 37, 399-406 (1969).
- 2.— Carrol B.R.T.: TMP/SMX en el tratamiento de la Uretritis no Gonocócica y de la Gonorrea. *Br. J. Vener. Dis.* 40, 31 (1970).
- 3.— Pourbaix F.: Ensayos clínicos y bacteriológicos de la nueva droga Trimetoprim en asociación con SMX en varias infecciones del tracto urinario.
- 4.— Dr. Nusser E.: Tratamiento de la Cistopielitis con un nuevo agente químico. *Arstliche Praxis* 1969, 21, 2504 - 06 (1969).
- 5.— Honschke H. J.: Una nueva combinación del T/AP en el tratamiento de las infecciones urológicas no específicas. *Fortschritte der Medizin*, 88, 445-7 (1970).
- 6.— Reeves D. S.: TMP/SMX. Estudio comparativo en infecciones urinarias en Hospital. *Edware General Hosp.*
- 7.— Grüneberg R. N.: TMP en el tratamiento de las infecciones urinarias en el Hospital. *Whittington Hosp. London.*
- 8.— Midtvedt T.: TMP un nuevo agente químico terapéutico. *Tisskr Norske Laegeforen* 88, 2050 (1968).

- 9.— Petty L. G.: Un nuevo agente antibacteriano. Reimpreso de *The Chemist and Druggist* 12 - X - 1968 (1968).
- 10.— Csonka G. W. y Knight G.: Ensayo terapéutico del TMP como potenciador de las Sulfas en la Gonorrea. *Br. J. Ven.* 43. 161 (1967).
- 11.— Nazir A. Choudhary: TMP/SMX en el tratamiento de la neumonía. "The Medicus" Enero 1970 Vol. 39 N° 4. (1970).
- 12.— Dr. Marvan Uwaydah: El tratamiento de la infección Tifoidea con TMP/SMX. Univ. Amer. de Beirut - Líbano.
- 13.— Brodie J. M. D.: Eficacia de la combinación TMP/SMX en el tratamiento de los portadores sanos de salmonellas. *The Br. Med. J.* 8-VIII-70-pág. 318.
- 14.— Farid: TMP/SMX en la infec. Tifoidea. *Br. Med. J. B.* VIII-70.
- 15.— Noall E. W. P.: Tratamiento con éxito de un caso de septicemia por proteus. Hospital de St. Andrew.
- 16.— Marzaria: R.N. Meningitis Neonatal tratada con TMP/SMX. *Dpt. Ped. Radcliffe.*
- 17.— Banzas T.: Ensayo clínico de Pediatría en la combinación de TMP/SMX. *Prens. Med. Arg.* 57: 1202, 1970.
- 18.— Keuth U. Sabbagh M.: Terapéutica de las infecciones Bacterianas en Lactantes y Niños mayores. *Munich. Med. Wachr.* 112-802-806 (1969).
- 19.— SEPRIN una guía de las pruebas de sensibilidad usando el método de difusión del disco. PN. Wellcome Service in Lab. Techn.