

Efecto de la terapia combinada en la vaginosis bacteriana recurrente en mujeres del Eje Cafetero, Colombia

 Franklin José Espitia De La Hoz.¹

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia combinada, en la vaginosis bacteriana recurrente, en mujeres del Eje Cafetero (Colombia).

Métodos: Estudio observacional, en 189 mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de vaginosis bacteriana recurrente siguiendo el puntaje de Nugent. Se les suministró terapia combinada (inducción oral con 500 mg de metronidazol por siete días más 600 mg de ácido bórico vaginal una vez al día durante veintiún días, seguido de 500 mg de nifuratel y 200 000 UI de nistatina vaginal por seis días, cada mes, durante seis meses); quienes asistieron a consulta entre 2017 y 2020. Se hizo seguimiento clínico y de laboratorio utilizando el puntaje de Nugent, a la semana de finalizado el tratamiento oral, al mes, a los tres, seis, nueve y doce meses. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: La edad media de las participantes fue $34,17 \pm 5,31$ años. La tasa de curación después de la terapia inicial fue 80,42 % (a la semana), al mes: 82,01 %, a los tres meses: 91,53 %, a los seis: 90,47 %, a los nueve: 90,47 % y a los doce meses: 86,24 %. Al finalizar el estudio, la tasa de fracaso fue 9,52 %. No hubo eventos adversos graves; la tasa de satisfacción fue elevada (90,47 %).

Conclusiones: La terapia combinada en la vaginosis bacteriana recurrente mejoró la cura clínica y microbiológica y disminuyó el riesgo de recurrencia a los doce meses de seguimiento. Se requiere validación de los presentes resultados en un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, Metronidazol, Nifuratel, Efecto Primario.

Effect of combined therapy on recurrent bacterial vaginosis in women from the Coffee Region, Colombia, 2017-2020

SUMMARY

Objective: To evaluate the effect of combined therapy in recurrent bacterial vaginosis in women from the Coffee Region (Colombia).

Methods: Observational study, in 189 women over 18 years, diagnosed with recurrent bacterial vaginosis following the Nugent score. They were given combination therapy (oral induction with 500 mg metronidazole for seven days plus 600 mg vaginal boric acid once daily for twenty-one days, followed by 500 mg nifuratel and 200,000 IU vaginal nystatin for six days, every month, for six months); who attended consultation between 2017 and 2020. Clinical and laboratory follow-up was performed using Nugent's score, one week after the end of oral treatment, at one month, three, six, nine and twelve months. Descriptive statistics were used.

Results: The mean age of participants was 34.17 ± 5.31 years. The cure rate after initial therapy was 80.42% (at week), at month: 82.01 %, three months: 91.53 %, six: 90.47 %, nine: 90.47 % and at twelve months: 86.24 %. At the end of the study, the failure rate was 9.52%. There were no serious adverse events; the satisfaction rate was high (90.47 %).

Conclusions: Combination therapy in recurrent bacterial vaginosis improved clinical and microbiological cure and decreased the risk of recurrence at twelve months follow-up. Validation of the present results is required in a randomized controlled clinical trial.

Keywords: Bacterial vaginosis, Metronidazole, Nifuratel, Primary Effect.

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. Sexología Clínica - Máster en Sexología: Educación y asesoramiento sexual, Universidad Alcalá de Henares. Especialista en Epidemiología, Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá. Especialista en Infecciones de Transmisión Sexual y VIH, Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona. Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico, FUCS/Unicamp, Brasil. Director Científico, Hator, Clínica Sexológica. Correo de correspondencia: espitiafranklin@hotmail.com

Forma de citar este artículo: Espitia De La Hoz FJ. Efecto de la terapia combinada en la vaginosis bacteriana recurrente en mujeres del Eje Cafetalero, Colombia, 2017-2020. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(1): 18-27. DOI: 10.51288/00830105

INTRODUCCIÓN

La vaginosis bacteriana (VB), es una disbiosis común en mujeres en edad reproductiva; esta caracteriza un síndrome clínico polimicrobiano, donde hay una sustitución de los *Lactobacillus* spp. por bacterias anaerobias (1, 2).

La prevalencia de la VB varía tanto a nivel internacional como nacional (3, 4), oscilando del 20 % al 60 % de un país a otro, así como entre etnias, edad y condiciones sociodemográficas (3). En Colombia, la prevalencia se reporta entre el 10 % y 40 % (5, 6).

Se ha reportado que alrededor del 30 % de las mujeres con VB y respuestas iniciales a la terapia, tienen recurrencia de los síntomas dentro de los próximos tres meses (7), y más del 50 % experimentan una recurrencia dentro de los siguientes 12 meses (8).

La vaginosis bacteriana recurrente (VBr) hace referencia a la presencia de tres o más episodios de VB en un periodo de 12 meses (8, 9). En 2006, Bradshaw y cols. (8) reportaron un 58 % de recurrencia. En este estudio los antecedentes de VB, una pareja sexual regular y las parejas sexuales femeninas se asociaron con la recurrencia de la VB. Las duchas vaginales, las relaciones sexuales frecuentes sin condón y la imposibilidad de restablecer una flora vaginal predominante de *Lactobacillus* son otros factores que se han asociado con la recurrencia de la VB (10); también se ha sugerido que la formación de una biopelícula vaginal podría ser uno de los factores más involucrados en la VBr (9).

En las manifestaciones clínicas, entre el 50 % y 75 % de las mujeres con VB, son asintomáticas; en aquellas que son sintomáticas, usualmente se detecta flujo y/u olor vaginal (11). La secreción es blanquecina, delgada, grisácea y suave, con un característico desagradable olor a pescado; el olor vaginal suele ser más fuerte después de las relaciones sexuales y durante la menstruación (11, 12).

El diagnóstico de la VB se puede hacer con facilidad utilizando los criterios de Amsel que, a pesar de requerir de la microscopía, no es complicado de realizar (13). Los diagnósticos de tecnología incluyen la prueba de actividad de la sialidasa, la sonda de ADN basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el sistema

OSOM BVBlue (una prueba diagnóstica cromogénica de punto de atención, la cual evalúa la actividad de la enzima sialidasa en muestras vaginales) (14). BD Affirm™ VPIII es una herramienta de diagnóstico de ADN para detectar la presencia de *Gardnerella vaginalis* (14, 15), es una opción viable para clínicas sin microscopía (los resultados de la prueba tardan alrededor de una hora). Si bien la tecnología ofrece más opciones de diagnóstico, tiene un costo más alto (5, 16).

En el tratamiento de la VBr los resultados de los estudios no son definitivos, sin embargo, existen opciones terapéuticas que se utilizan con frecuencia en la práctica clínica; entre ellas es popular el uso de óvulos vaginales de ácido bórico durante 21 días seguidos de gel de metronidazol al 0,75 % dos veces por semana durante 4 a 6 meses, después de completar el régimen convencional (17-19).

En algunos estudios se ha reportado que ciertas intervenciones farmacológicas, incluido el nifuratel, no solo son útiles para tratar la vaginosis bacteriana, sino que pueden prevenir la recurrencia y restaurar la microbiota vaginal (5, 20, 21); por eso este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la terapia combinada, en la vaginosis bacteriana recurrente.

MÉTODOS

Diseño y población. Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal, en el que participaron mujeres mayores de 18 años, residentes en el Eje Cafetero (Colombia), con diagnóstico de vaginosis bacteriana recurrente (VBr), según la lectura del puntaje de Nugent; las que fueron atendidas en la consulta externa de ginecología y obstetricia, entre el 01 de febrero de 2017 y el 28 de febrero de 2020, en tres clínicas privadas de alta complejidad y referencia, que atienden a pacientes al régimen contributivo y

*EFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA EN LA VAGINOSIS BACTERIANA
RECURRENTE EN MUJERES DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA*

subsidiado, en el Sistema General de Seguridad Social en Colombia. Se excluyeron las mujeres gestantes o en lactancia, ITS (infecciones de transmisión sexual), diabetes, inmunosupresión, usuarias de glucocorticoides, mujeres en menopausia, las que no completaron más del 80 % del seguimiento, las que se cambiaron de sitio de residencia y las que no desearon participar. Se hizo muestreo por conveniencia, y no se realizó cálculo de tamaño de muestra.

Intervención. A cada mujer se le suministró -como terapia de inducción- metronidazol 500 mg vía oral, cada doce horas, durante siete días, más 600 mg de ácido bórico vía vaginal, una vez al día (a la hora de acostarse a dormir), durante veintiún días. Al tercer día, después de la última dosis del ácido bórico, se comenzó la combinación de nifuratel (500 mg) –nistatina (200 000 UI), cada mes -por seis (6) días-, durante seis (6) meses como terapia de supresión. Las pacientes debieron retrasar el uso de los óvulos de ácido bórico hasta después de la próxima menstruación, a fin de no interrumpir la terapia consecutiva de los 21 días, debido al sangrado menstrual.

Procedimiento. Una enfermera profesional (contratada para esta investigación) contactó a las mujeres a la salida de la consulta, las invitó a participar y evaluó los criterios de inclusión y exclusión. Si cumplían los criterios se les explicaba el objetivo del estudio, recalcando los aspectos éticos y explicándoles el consentimiento informado. Una vez este era firmado por la paciente, se le aplicaba el cuestionario donde se recogía la información de las características sociodemográficas y de comportamiento sexual.

A cada una de las participantes se le hicieron siete seguimientos: basal (inicio), a la semana, al mes, a los tres meses, a los seis, nueve y doce meses de iniciada la terapia (seis meses después de finalizado el tratamiento), en el cual el investigador principal les realizaba la valoración clínica; adicionalmente se

les tomaba una muestra del fondo de saco vaginal. La muestra fue tomada por una enfermera profesional, ajena al estudio. Se tomaron cuatro muestras, donde la primera (en un hisopo) se utilizó para la medición de pH con papel tornasol; la segunda (en suero fisiológico) para la observación en fresco (de células, parásitos y levaduras). La tercera fue usada para la prueba de aminos con KOH al 10 % (observación microscópica de elementos levaduriformes). Con la cuarta muestra se hizo el extendido para la observación de bacterias (mediante la tinción de Gram, con posterior lectura del puntaje de Nugent). Los estudios de los frotis fueron procesados y evaluados por dos bacteriólogas, debidamente certificadas.

La evaluación de la sintomatología posterior al manejo se hizo mediante una escala subjetiva de mejoría: «Franca»: ausencia de signos o síntomas; «Leve»: presencia de dos o menos signos o síntomas; «Ausente»: presencia de tres o más síntomas.

La tasa de curación se determinó de acuerdo con el cumplimiento de ciertos criterios, y se clasificó en «Completa»: a) remisión del agente etiológico, b) pH vaginal < 4,5, c) ausencia de sintomatología y d) puntaje de Nugent ≤ 3 ; «Leve» (presencia de dos o menos de los criterios): a) remisión del agente etiológico, b) pH vaginal < 4,5, c) presencia de dos o menos signos y/o síntomas y d) puntaje de Nugent > 3; «Ausente»: (presencia de tres o más de los criterios): a) ausencia de remisión del agente etiológico, b) pH vaginal > 4,5, c) persistencia de la sintomatología y d) puntaje de Nugent ≥ 7 . Se consideró como “vaginosis bacteriana no resuelta” un puntaje de Nugent ≥ 7 en presencia de sintomatología, a los siete (7) días de iniciada la terapia combinada.

Los eventos adversos se evaluaron mediante un cuestionario subjetivo y, la satisfacción con la terapia a través de una escala subjetiva de tolerabilidad de la medicación (“Buena”: ≥ 80 %, “Tolerable”: 60 - 79,

“Mala”: 41 - 59 o “Pésima”: ≤ 40). La seguridad se evaluó por medio de la presencia de eventos adversos graves que obligaran al retiro de la medicación (se contrató a un médico general entrenado en urgencias, para enfrentarlo y/o resolverlo).

VARIABLES MEDIDAS. Socio-demográficas (edad, procedencia, etnia, régimen de seguridad social, nivel de escolaridad, estrato socioeconómico, estado civil, ocupación, condición espiritual); peso, talla, índice de masa corporal (IMC); salud sexual y reproductiva (edad de la primera relación sexual, paridad, método anticonceptivo, número de parejas sexuales); comportamiento sexual (orientación sexual, masturbación, sexo oral, coito –vaginal o anal–, frecuencia promedio de relaciones sexuales semanales e infidelidad); hábitos (tabaquismo, ingesta de alcohol, uso de sustancias psicoactivas); manifestaciones clínicas y eventos adversos. Las principales variables de resultado fueron la mejoría porcentual de los síntomas a la semana de terminado el tratamiento convencional y a los seis meses de finalizada la terapia con la combinación nifuratel –nistatina; además de la tasa de curación a los tres y seis meses de iniciada la intervención.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables cualitativas se resumen a través de frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión según su distribución. Los datos que no presentaron una distribución normal, se les aplicó el test de Friedman y se hizo la comparación entre medias con el test de Wilcoxon. El valor de significancia se estableció con un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el *software* estadístico SPSS 16.0.1.

ASPECTOS ÉTICOS. El estudio recibió el aval del comité de ética en investigación de la institución participante. Se solicitó la firma del consentimiento informado para incluir a cada una de las mujeres al estudio y se

garantizó tanto la privacidad como la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

En el periodo de seguimiento se atendieron 16 848 mujeres en la consulta externa de ginecología y obstetricia, de las cuales 3024 presentaron vaginosis bacteriana recurrente (VBr) correspondiente al 17,94 %. De estas 963 (31,84 %) no completaron más del 80 % del seguimiento o se cambiaron de sitio de residencia, 795 (26,28 %) eran gestantes, 651 (21,52 %) se encontraban lactando, 279 (9,22 %) estaban en posmenopausia, 147 (6,25 %) no desearon participar; de esta forma, en total se incluyeron 189 mujeres. Todas ellas fueron seleccionadas para el análisis final.

La edad promedio de las participantes fue de $34,17 \pm 5,31$ años (inferior: 18 y superior: 45). La mediana en la escolaridad fue de 12 años (rango entre 3 y 18 años de estudio), la mayoría eran empleadas (69,31 %), hispanicas (59,7 %), casadas o en unión libre (54,49 %), estrato social medio (48,14 %), católicas (86,77 %), procedentes del área urbana (90,47 %) y pertenecientes al régimen contributivo de seguridad social en salud (92,59 %). En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de la población participante.

La edad de la primera relación sexual fue de $16,38 \pm 2,58$ años (inferior: 12 y máximo: 21). El número de parejas sexuales reportó una mediana de 9 (rango entre 3 y > 15). Se encontró una mediana de 3 hijos en la paridad (rango entre 0 y 9). El 41,79 % de las mujeres manifestó que la pareja le había sido infiel. El 27,51 % afirmó haber sido infiel, de estas, el 19,23 % refirió ser infiel con frecuencia. En los métodos anticonceptivos, el 83,59 % usaba algún método anticonceptivo, de los

*EFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA EN LA VAGINOSIS BACTERIANA
RECURRENTE EN MUJERES DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA*

Tabla 1. Características sociodemográficas de las mujeres con vaginosis bacteriana recurrente

VARIABLES	Media ± DE
Edad (años)	34,17 ± 5,31
Talla (m)	1,63 ± 4,29
Peso (Kg)	62,57 ± 8,32
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	23,71
	n (%)
Raza	
Hispanas	113 (59,78 %)
Afrocolombianas	68 (35,97 %)
Indígenas	8 (4,23 %)
Nivel de educación	
Primaria	11 (5,82 %)
Secundaria	56 (29,62 %)
Técnica	58 (30,86 %)
Universitaria	64 (33,86 %)
Estado civil	
Casada o unión libre	103 (54,49 %)
Soltera	57 (30,15 %)
Divorciada o viuda	29 (15,34 %)
Actividad laboral	
Amas de casa	22 (11,64 %)
Empleadas	131 (69,31 %)
Desempleadas	23 (12,16 %)
Pensionadas	13 (6,87 %)
Estrato social	
Alto	64 (33,86 %)
Medio	91 (48,14 %)
Bajo	34 (17,98 %)

cuales el 74,68 % utilizaba anticoncepción hormonal, estando la píldora en primer lugar (75,42 %), seguida del implante (16,94 %) y, en tercer lugar, la inyección (7,62 %).

La orientación sexual es predominantemente heterosexual (88,35 %). La práctica sexual más frecuente es el coito vaginal (100 %), y la menos usual el coito anal (37,56 %); la masturbación es

considerada una práctica común para el 78,83 % de las participantes. En la frecuencia promedio de relaciones sexuales semanales, se encontró una mediana de 2 (rango entre 0 y 3).

En los hábitos, el 18,51 % eran fumadoras habituales (mediana de 6 cigarrillos diarios; rango entre 0 y >30), el 86,24 % consumía alcohol, y el uso de sustancias psicoactivas se detectó en el 8,99 %.

En las manifestaciones clínicas, predominó la secreción vaginal homogénea, delgada, abundante, de color blanquecino-grisáceo con el 96,82 %, seguida del olor vaginal fétido a “pescado” (95,76 %) y en tercer lugar el pH aumentado (91,53 %) (tabla 2).

La mejoría «Franca» de la sintomatología, a la semana fue del 83,59 % (n = 158/189) y «Ausente» (persistencia de la sintomatología de la vaginosis) en el 5,82 % (n = 11/189); alcanzado el 93,12 % (n = 176/189) y 3,17 % (n = 6/189) a los seis meses, respectivamente (tabla 3).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en las mujeres con vaginosis bacteriana recurrente

Manifestaciones clínicas	n (%)
Dispareunia	166 (87,83)
Disuria	34 (17,98)
Empeoramiento de los síntomas después de las relaciones sexuales	159 (84,12)
Empeoramiento de los síntomas durante la menstruación	146 (77,24)
Eritema vulva-vaginal	74 (39,15)
Fisuras vulvares	46 (24,33)
Olor vaginal fétido a “pescado”	181 (95,76)
pH aumentado	173 (91,53)
Prurito vulvo-vaginal	41 (21,69)
Secreción vaginal homogénea, delgada, abundante, de color blanquecino-grisáceo	183 (96,82)

Tabla 3. Evaluación de la mejoría de la sintomatología de las mujeres con vaginosis bacteriana recurrente

Seguimiento	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
«Completa»	83,59 % (n = 158)	84,65 % (n = 160)	86,77 % (n = 164)	93,12 % (n = 176)	90,47 % (n = 171)	88,88 % (n = 168)
«Leve»	10,58 % (n = 20)	8,46 % (n = 16)	11,64 % (n = 22)	3,7 % (n = 7)	2,64 % (n = 5)	2,11 % (n = 4)
«Ausente»	5,82 % (n = 11)	6,87 % (n = 13)	1,58 % (n = 3)	3,17 % (n = 6)	6,87 % (n = 13)	8,99 % (n = 17)

En ninguna de las mujeres se documentó que hubiese empeoramiento de los síntomas vaginales.

La tasa de curación «Completa», a la semana alcanzó el 80,42 % (n = 152/189) y «Ausente» (sin cumplimiento de los ciertos criterios) en el 8,99 % (n = 17/189); logrando el 91,53 % (n = 173/189) y 4,76 % (n = 9/189) a los seis meses, respectivamente. Se documentó una tasa de fracaso del 4,76 % (n = 9) a los 6 seis meses que subió a 9,52 % (n = 18) a los 12 meses (tabla 4). A lo largo del seguimiento del estudio, no hubo la necesidad de ninguna prescripción adicional a la terapia de inducción o supresión impuesta, observándose una clara mejoría tanto clínica como microbiológica, de acuerdo al puntaje de Nugent.

El puntaje de Nugent a la semana reportó ≤ 3 en el 80,42 % de las participantes, 82,01 % al mes, 91,53 % a los seis meses, 90,47 % a los nueve meses y 86,24 % a los doce meses, coincidiendo con las tasas de curación microbiológica.

El 27,51 % (n = 52/189) de las mujeres presentaron dos o más eventos adversos, la mayoría asociados al uso del metronidazol; predominando el sabor metálico/amargo con el metronidazol (11,11 %) y la sensación arenosa en la vagina con el ácido bórico (16,4 %). Ninguna de las participantes presentó reacciones alérgicas (tabla 5). La mayoría toleró la terapia, logrando una alta tasa de satisfacción con el régimen administrado (90,47 %; n = 171/189). La candidiasis vaginal no se observó en ninguna de las pacientes durante el periodo de seguimiento.

Tabla 4. Tasa de curación de las mujeres con vaginosis bacteriana recurrente

Seguimiento	1 semana	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
«Completa»	80,42 % (n = 152)	82,01 % (n = 155)	84,12 % (n = 159)	91,53 % (n = 173)	90,47 % (n = 171)	86,24 % (n = 163)
«Leve»	10,58 % (n = 20)	11,64 % (n = 22)	11,64 % (n = 22)	3,7 % (n = 7)	3,7 % (n = 7)	4,23 % (n = 8)
«Fracaso»	8,99 % (n = 17)	6,34 % (n = 12)	4,23 % (n = 8)	4,76 % (n = 9)	5,82 % (n = 11)	9,52 % (n = 18)

*EFEECTO DE LA TERAPIA COMBINADA EN LA VAGINOSIS BACTERIANA
RECURRENTE EN MUJERES DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA*

Tabla 5. Eventos adversos en mujeres con vaginosis bacteriana recurrente

Eventos adversos	n (%)
Anorexia	11 (5,82)
Cefalea	15 (7,93)
Debilidad o fatiga	6 (3,17)
Diarrea	8 (4,23)
Epigastralgia	19 (10,05)
Eritema vulvar	9 (4,76)
Náuseas	17 (8,99)
Quemazón vulvar	13 (6,87)
Sabor metálico/amargo	21 (11,11)
Secreción vaginal acuosa	25 (13,22)
Sensación arenosa en la vagina	31 (16,4)

En promedio, la actividad sexual se reanudó a la semana de finalizada la terapia con el ácido bórico, por parte del 100 % de las participantes, sin presentar alteraciones de ninguna índole; con una mediana de 3 a la semana (rango entre 1 y 6).

DISCUSIÓN

En este estudio, el uso de la terapia combinada (terapia de inducción oral con metronidazol por siete días más ácido bórico vaginal -una vez al día durante 21 días, seguido de nifuratel/nistatina por seis días -cada mes, durante seis meses), reportó una mejoría clínica «Completa» de la sintomatología de la vaginosis bacteriana recurrente (VBr) del 83,59 % en la primera semana de tratamiento, la cual subió al 93,12 % a los seis meses; por su parte la tasa de curación fue de 80,42 % y 91,53 %, respectivamente. La tasa de fracaso fue del 4,76 % a los 6 seis meses y del 9,52 % a los 12 meses, extendiéndose el beneficio en el 95,76 % de las mujeres, hasta los doce meses (seis meses después de

finalizada la terapia). El 27,51 % de las participantes documentaron dos o más eventos adversos, la mayoría relacionados con el metronidazol; observándose una alta tasa de satisfacción con el régimen administrado (90,47 %). El seguimiento al mes, posterior al tratamiento, se asoció con una extraordinaria sensación subjetiva de mejoría y de sorprendentes exámenes clínicos objetivos que reportaron disminución o ausencia de flujo vaginal y, de ausencia de flora bacteriana patógena en la microscopía de las muestras vaginales.

Si bien no se encontró ninguna publicación donde fuera aplicada la terapia combinada aquí usada, si se observó que fue superior a los resultados de Sobel y cols. (19), los que, en un estudio prospectivo multicéntrico, usaron un gel de metronidazol o placebo (dos veces por semana), durante 16 semanas y sin tratamiento durante 12 semanas. Los investigadores observaron que la probabilidad de las mujeres de permanecer curadas fue del 70 % con metronidazol en comparación con el 39 % con placebo; aunque esta terapia no fue curativa, si resultó en una importante reducción de la recurrencia de la vaginosis bacteriana (VB). Los presentes resultados también superan el 70 % reportado por Armstrong-Buisseret y cols. (22), quienes realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado donde la intervención consistió en 5 ml de gel de ácido láctico intravaginal una vez al día durante 7 días o tabletas orales de metronidazol (400 mg) dos veces al día durante 7 días.

Si bien la aplicación nocturna de metronidazol tópico, dos veces por semana, durante seis meses, es el único tratamiento aprobado para el tratamiento de la VBr (23), Gustin y cols. (24) después recetar metronidazol (500 mg) dos veces al día, reportaron que el 25 % de las mujeres no logró eliminar la vaginosis bacteriana (VB), mientras que el 35,7 % demostró una eliminación transitoria. Estos hallazgos hablan del importante porcentaje de fracasos con la terapia.

Los hallazgos de esta investigación, después de doce meses de iniciada la terapia combinada, fueron una tasa de curación del 86,24 %, lo que contrasta con la afirmación de Bostwick y cols. (25), ya que reporta tasas de recurrencia de la VB por encima del 70 % dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento. En estas circunstancias, se plantea la hipótesis de que el ácido bórico podría influir en la degradación de la biopelícula, una matriz a la que se adhieren otras bacterias patógenas a las células epiteliales vaginales, además de dificultar la penetración de los antibióticos y la erradicación de la infección (9), ayudando a mejorar el efecto antibacteriano de la terapia convencional; en este sentido, el ácido bórico lograría erradicar la biopelícula, lo cual expondría a los patógenos a la acción antibacteriana del nifuratel o del metronidazol.

En su estudio, Agúin y cols. (26) compararon 500 mg versus 750 mg de metronidazol, con o sin miconazol, por vía intravaginal durante 7 días, encontraron que en la visita cuatro (60 a 70 días), persistió una diferencia significativa en las tasas de curación clínica entre las pacientes que recibieron metronidazol 750 mg \pm miconazol (68,4 %) en comparación con las que recibieron metronidazol 500 mg \pm miconazol (33,3 %; $p < 0,05$), en ambos grupos se observa que hubo una mayor tasa de fracaso en la curación respecto del 4,76 % (a los tres meses) reportado en el presente estudio.

En Detroit, Surapaneni y cols. (27) evaluaron un grupo de 105 mujeres con VBr, a las que se les prescribió una combinación de nitroimidazol oral, 500 mg dos veces al día durante 7 días, y ácido bórico, 600 mg diarios simultáneos por terapia vaginal durante 30 días; a partir de entonces, se les prescribió gel de metronidazol vaginal dos veces por semana durante 5 meses en un intento de prevenir la recurrencia, seguido de un período de observación de 6 meses. Ellos demostraron que la curación, a largo plazo, en un seguimiento de 12 meses fue casi el 69 % en las mujeres que alcanzaron la fase de observación de 6 meses. Lo cual reafirma la

tremenda frustración expresada por los profesionales de la salud y las desafortunadas pacientes, ya que sigue siendo enorme la tasa de recurrencia a pesar de innovar los diferentes manejos.

Se ha publicado por distintos autores que las mujeres presentan con frecuencia episodios sintomáticos recurrentes (a menudo > 4 ataques al año), enfatizando que hay menos orientación u opciones terapéuticas disponibles (8, 20, 28). Por eso, el autor coincide en que las consecuencias emocionales, sexuales y económicas, de la VBr, son incalculables, así como una importante fuente de frustración tanto para los médicos como para las pacientes.

La seguridad y la eficacia del ácido bórico ha sido probada por Marrazzo y cols. (29), quienes lo utilizaron para el tratamiento de la VBr; estos publicaron que a pesar de que el ácido bórico es tóxico, por vía vaginal el producto es seguro y bien tolerado, siendo el ardor vulvovaginal el evento adverso más común (9,6 %). En cuanto a la combinación nifuratel – nistatina, Espitia (20), observó que los eventos adversos son leves y no ameritan retirar la medicación, pudiéndose utilizar tanto en no gestantes como en gestantes (21).

A pesar de ser el primer estudio que evalúa la terapia combinada aquí utilizada, los hallazgos resultan prometedores, pues los hallazgos mostraron que los síntomas (secreción vaginal y mal olor), la puntuación de Nugent y la tasa de recurrencia mejoraron significativamente. Además, esta alternativa ha mostrado que, en la aparición de eventos adversos, estos resultaron leves y tolerables, en consecuencia, generalmente se considera una terapia segura de usar. En general, los resultados de esta investigación justifican ensayos clínicos más exhaustivos, con tamaños de población más grandes y controlados con placebos u otras moléculas a fin de proporcionar la evidencia suficiente para que estas alternativas sean

*EFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA EN LA VAGINOSIS BACTERIANA
RECURRENTE EN MUJERES DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA*

parte de las recomendaciones oficiales de tratamiento de la VBr. Por otro lado, el uso de ácido bórico en combinación con metronidazol y la combinación nifuratel – nistatina, generó resultados alentadores, además de mostrar un bajo costo y un notable perfil de seguridad.

En las fortalezas del estudio, primero se destaca que se trata del primer estudio realizado en Colombia acerca del manejo de la vaginosis bacteriana recurrente; en segundo lugar, la aplicación de la metodología, puesto que se le hizo el seguimiento de manera individual a cada una de las participantes, en tercer lugar, el número de muestra y cuarto la utilización del puntaje de Nugent. En las debilidades, el muestreo por conveniencia y la ausencia de un grupo control, limita la generalización de los resultados, pudiendo incrementar el riesgo de sesgos.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea agradecerle a Hathor, Clínica Sexológica, por el apoyo técnico y logístico facilitado para desarrollar y finalizar este estudio. Al señor José Francisco Espitia Hernández (“Pacho” Espitia, mi padre), por el apoyo brindado en todos nuestros proyectos.

FINANCIACIÓN

La presente investigación fue financiada con recursos propios del autor, sin la intervención de la industria farmacéutica.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med.* 2019;131(1):8-18. DOI:10.1080/00325481.2019.1546534
2. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinguys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651-667. DOI:10.1080/1040841X.2017.1291579
3. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4. DOI:10.1186/s40779-016-0074-5
4. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):505-523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006
5. Espitia De La Hoz FJ. Síndrome de flujo vaginal (vaginitis/vaginosis): actualización diagnóstica y terapéutica. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2021;10(2):42-55. DOI:10.33421/inmp.2021224
6. Duarte HG, Romero JA, Schmalbach JE. Asociación de la citología cervico- vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una clínica de salud sexual y reproductiva en Bogotá, Colombia 1999-2003. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2004;6(3):253-269. DOI:10.1590/s0124-00642004000300003
7. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirota M, Garland SM, *et al.* Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):777-86. DOI:10.1093/cid/cis1030
8. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, *et al.* High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478-1486. DOI:10.1086/503780
9. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(2):59. DOI: 10.3390/antibiotics9020059
10. Fought BM, Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218-1226. DOI:10.1089/jwh.2018.7383
11. Jones A. Bacterial vaginosis: a review of treatment, recurrence, and disparities. *J Nurse Practit.* 2019;15(6):420-23. DOI: 10.1016/j.nurpra.2019.03.010

12. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 [consulta 3 de febrero de 2021];64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(33):924. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
13. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14-22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
14. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: An update. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00342-18. DOI: 10.1128/JCM.00342-18
15. Dessai F, Nyirenda M, Sebitloane M, Abbai N. Diagnostic evaluation of the BD Affirm VPIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS*. 2020;31(4):303-311. DOI: 10.1177/0956462419895684
16. Myziuk L, Romanowski B, Johnson SC. BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41(5):1925-1928. DOI: 10.1128/JCM.41.5.1925-1928.2003
17. Powell A, Ghanem KG, Rogers L, Zinalabedini A, Brotman RM, Zenilman J, *et al*. Clinicians' Use of Intravaginal Boric Acid Maintenance Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(12):810-812. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001063
18. Faught BM, Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Sep;28(9):1218-1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
19. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, *et al*. Suppressing antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1283-1289. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.04120.
20. Espitia De La Hoz FJ. Efficacy and safety of the combination nifuratel-nystatin and clindamycin-clotrimazole, in the treatment of bacterial vaginosis. Randomized controlled clinical trial. *Int J Reprod Med Sex Health*. 2021; 3: 1-10. DOI: 10.36811/ijrmsh.2021.110010
21. Espitia De La Hoz FJ. Efficacy and safety of Nifuratel-Nystatin in the treatment of mixed vaginitis, in pregnant women from Quindío, 2013-2017. Randomized clinical trial. *Pregn Womens Health Care Int J*. 2022;2(1):1-7. DOI: 10.53902/PWHCIJ.2022.02.000508
22. Armstrong-Buisseret L, Brittain C, Kai J, David M, Anstey Watkins J, Ozolins M, *et al*. Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(2):1-170. DOI: 10.3310/ZZKH4176
23. Marshall AO. Managing Recurrent Bacterial Vaginosis: Insights for Busy Providers. *Sex Med Rev*. 2015;3(2):88-92. DOI: 10.1002/smrj.45
24. Gustin AT, Thurman AR, Chandra N, Schifarella L, Alcaide M, Fichorova R, *et al*. Recurrent bacterial vaginosis following metronidazole treatment is associated with microbiota richness at diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):225.e1-225.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.09.018
25. Bostwick DG, Woody J, Hunt C, Budd W. Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women. *J Med Microbiol*. 2016;65(5):377-386. DOI: 10.1099/jmm.0.000236
26. Aguin TJ, Akins RA, Sobel JD. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis--a pilot study. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(2):156-161. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829a5558
27. Surapaneni S, Akins R, Sobel JD. Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience with a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressing Regimen. *Sex Transm Dis*. 2021;48(10):761-765. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001420
28. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304-311. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000972
29. Marrazzo JM, Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Perlowski C, Pontius A, Dithmer D, *et al*. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):803-809. DOI: 10.1093/cid/ciy554

Recibido: 5 de julio de 2022
 Aprobado: 3 de octubre de 2022