

Tratamiento de la vaginosis y vaginitis: eficacia de la combinación itraconazol / secnidazol vía oral.

Drs. Rita Pizzi¹, Mireya González Blanco², Marisol Fernández³, María Eugenia Noguera⁴, Enrique Alvarez⁵, David Martín⁶, José Moreno⁶, José Loreto⁷.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de itraconazol/secnidazol en el tratamiento de la vulvovaginitis y vaginosis.

Métodos: Estudio multicéntrico realizado en 4 ciudades de Venezuela, incluyó 91 mujeres entre 18 y 50 años, que presentaban flujo vaginal anormal. El diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana se realizó con al menos tres criterios de Amsel y el microbiológico por los criterios de Nugent y cultivos bacteriológicos, *Cándida* y *Tricomonas*. Se indicó itraconazol/secnidazol (33,3/166,6 mg) vía oral. Se evaluó la eficacia y los eventos adversos.

Resultados: Pretratamiento, los síntomas fueron flujo vaginal 98,9 %, prurito 54,9 %, ardor 51,6 %, dispareunia 36,3 %, disuria 23,1 %; los criterios de Amsel fueron positivos para vaginosis bacteriana en 62,6 % y los criterios de Nugent en 29,7 %. Los cultivos pretratamiento fueron positivos para *Cándida albicans* (39,6 %), *Escherichia coli* (29,7 %) y *Gardnerella vaginalis* (22 %); hubo coinfección en 16,5 % de los casos y cultivos negativos en 22 %. El tratamiento fue eficaz en mejorar los síntomas y los criterios de Amsel y Nugent ($p < 0,05$). Al comparar los cultivos pre y postratamiento hubo mejoría estadísticamente significativa ($p = 0,000$), se observó mejoría en *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y *Streptococcus agalactiae*, pero no en infecciones por *Escherichia coli*. El 81,5 % de las pacientes no reportó efectos adversos, entre los reportados, los más frecuentes fueron cefalea, náuseas y pirosis.

Conclusiones: El tratamiento con itraconazol/secnidazol vía oral, ofrece mejoría clínica y microbiológica en pacientes con vaginosis y vaginitis, con buena tolerancia y adherencia al mismo

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, Flujo vaginal, Vaginitis, Secnidazol, Itraconazol

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of itraconazole plus secnidazole in the treatment of vulvovaginitis and vaginosis.

Methods: A multicenter study performed in 4 cities in Venezuela included 91 women between 18 and 50 years old who had abnormal vaginal discharge. The clinical diagnosis of bacterial vaginosis was performed with at least three Amsel criteria and the microbiological criteria according to Nugent criteria and bacteriological culture, *Candida* and *Trichomonas*. Itraconazole plus secnidazole (33.3 / 166.6 mg) was indicated orally. Efficacy and adverse events were evaluated.

Results: Pretreatment, symptoms were vaginal discharge 98.9%, pruritus 54.9%, burning 51.6%, dyspareunia 36.3%, dysuria 23.1%. The Amsel criteria were positive for bacterial vaginosis in 62.6% and Nugent criteria in 29.7%. Pretreatment cultures were positive for *Candida albicans* (39.6%), *Escherichia coli* (29.7%) and *Gardnerella vaginalis* (22%); there was coinfection in 16.5% of cases and negative cultures in 22%. The treatment was effective in improving the symptoms and Amsel and Nugent criteria ($p < 0.05$). Comparison between pre and post treatment cultures showed a statistically significant improvement ($p = 0.000$) in *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* and *Streptococcus agalactiae*, but not in *Escherichia coli* infections. 81.5% of the patients did not report adverse effects, among those reported, the most frequent were headache, nausea and heartburn

Conclusions: Itraconazole plus secnidazole oral treatment offers clinical and microbiological improvement in patients with vaginosis and vaginitis, with good tolerance and compliance.

Key words: Bacterial vaginosis, Vaginal discharge, Vaginitis, Secnidazole, Itraconazole.

INTRODUCCIÓN

La secreción vaginal anormal es uno de los motivos de consulta más frecuente en las mujeres en edad fértil.

¹Hospital Universitario de Caracas, ²Maternidad Concepción Palacios, ³Hospital Chiquinquirá Universidad del Zulia, ⁴Hospital Universitario de los Andes, ⁵Hospital Antonio María Pineda. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, ⁶Clínica Ávila, Caracas, ⁷Escuela de Educación de la UCV.

El ecosistema de la vagina es un sistema complejo y dinámico de diversos microorganismos en diferente cantidad y relación. La flora vaginal normal está constituida principalmente por especies de lactobacilos, estos y sus productos metabólicos son los garantes del equilibrio y protección del ecosistema vaginal. Cuando existe una alteración en este equilibrio, se manifiesta clínicamente como una secreción vaginal anormal, síntoma que ocasiona una gran molestia para la paciente, además, suele acompañarse de otros, como prurito, disuria y dispareunia (1).

La vaginosis bacteriana (VB) y la candidiasis, han sido reportadas como las causas más frecuentes de estos síntomas (1). La VB se describe como una alteración del equilibrio dinámico del ecosistema vaginal, con disminución de lactobacilos y predominio de *Gardnerella vaginalis*, bacterias anaeróbicas y presencia de células clave (2,3). Dicha patología se caracteriza clínicamente por la presencia de pocos síntomas irritativos, ausencia de una respuesta inflamatoria, abundante flujo con olor fétido, pH > 4,5 y en algunas ocasiones se presenta escozor. Otras alteraciones del ecosistema vaginal son la vaginitis aeróbica (VA), la candidiasis vulvovaginal (CV) y la vaginosis citolítica (VC). La VA se caracteriza clínicamente por inflamación de la vagina, secreción amarillenta y dispareunia, consistentes con los hallazgos microscópicos de flora cocácea grampositiva o bacilar gramnegativa y leucocitosis vaginal además de disminución en la cantidad de lactobacilos (3). La candidiasis vulvovaginal se caracteriza por leucorrea blanquecina o amarillenta, inflamación y, por lo general, prurito muy intenso. La VC clínicamente se asemeja a la candidiasis, pero se diferencia de ella, por la gran cantidad de lactobacilos activos que dañan las células epiteliales debido a la acidez extrema y bajo pH (4). La vaginitis por *Trichomonas* se caracteriza por presentar un flujo amarillo verdoso, espumoso, con pH > 4,5 (2).

Diversos estudios han reportado la prevalencia de las alteraciones de la flora vaginal. En pacientes con flujo anormal, Jahic y col. (2), encontraron diferentes microorganismos en 96 % de los casos y solo 4 % de los cultivos fueron normales. Estos autores reportan VA en 51 % de las mujeres

examinadas, *Cándida albicans* en 17 %, VB en 15 % y *Trichomonas vaginalis* en 13 %.

En el estudio de González y col. (1), realizado en Venezuela, se reportó 25 % de flora vaginal normal y 75 % de flora vaginal alterada: VB en 25 %, VA en 13,2 %, candidiasis 11 % y VC 25,7 %, entre las pacientes con VB, los autores reportaron *Gardnerella vaginalis* en un alto porcentaje, bien como único patógeno o asociado a otras bacterias, principalmente *S. aureus* y *Enterococcus sp*, seguido por bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*.

Para el diagnóstico adecuado de las pacientes con dichas infecciones, es importante el examen clínico y el examen directo de la secreción vaginal teñido con la coloración de Gram, el cual es una herramienta sencilla y asequible en cualquier laboratorio clínico. De ser posible, el estudio microbiológico completo debe acompañar la evaluación de las pacientes, a fin de identificar el organismo causal. En este sentido, dos métodos se han utilizado para el diagnóstico de la VB: el primero, descrito por Amsel y col. (5), implica la presencia de al menos tres de los siguientes criterios: flujo homogéneo; pH vaginal mayor de 4,5; olor a pescado después de la adición de KOH al 10 % al flujo (prueba de aminas positivo) y presencia de células clave en la evaluación microscópica de extendidos preparados con solución salina. El segundo método, la coloración de Gram del extendido de la secreción, de acuerdo con Nugent y col. (6), involucra la cuantificación microscópica de diferentes morfotipos bacterianos, estableciendo una puntuación de 0 a 10, siendo indicativa de VB cuando es igual o mayor a 7 (7, 8).

Una vez establecido el diagnóstico, se debe iniciar el tratamiento y se debe tratar concomitantemente a la pareja, cuando esté indicado (2,3). En muchas ocasiones no es posible realizar los estudios microbiológicos, en estos casos el tratamiento sintomático de la secreción vaginal anormal, con medicamentos eficaces en infecciones mixtas, puede representar una alternativa válida (9).

La asociación de parásitos, bacterias y hongos en las vulvo-vaginitis, crea la necesidad de un tratamiento combinado para estos patógenos.

Diversos estudios han reportado la eficacia de los efectos antimicóticos del itraconazol y del secnidazol sobre las bacterias gram negativas y protozoarios, con una rápida remisión de la enfermedad y menor duración del tratamiento (10 – 12).

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento con una combinación de itraconazol y secnidazol (Fungosec®), en un grupo de mujeres con diagnóstico de vulvovaginitis y vaginosis, en el período noviembre 2015 y abril 2016.

MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico en 4 ciudades de Venezuela: Caracas, Maracaibo, Barquisimeto y Mérida, en centros públicos y privados, que incluyó 109 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado:

- Mujeres mayores de 18 años y menores de 50 años.
- Pacientes que acudan a la consulta de ginecología y refieran flujo vaginal anormal, o que durante el examen ginecológico se observe la presencia de este.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Menopáusicas o con falla ovárica precoz
- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia
- Sangrado vaginal
- Hipersensibilidad conocida al itraconazol o secnidazol, o usuarias de los siguientes medicamentos, con los que puede haber interacción medicamentosa: terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina, pimozide, inhibidores de la HMG-COA reductasa (simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina), triazolam y midazolam oral, quinidina, pimozide, disulfiram, ni bebidas alcohólicas, por ocasionar intolerancia; fenobarbital, litio, rifampicina, ciclosporina, inhibidores de la bomba de protón, antagonistas H₂, anticoagulantes orales, bloqueadores de los

canales de calcio, digoxina, carbamazepinas, buspirona, alfentanil, alprazolam, midazolam IV, rifabutina, metilprednisolona, inmunosupresores, esteroides o quimioterápicos.

- Uso de espermicida, ducha vaginal, tratamientos antimicóticos o antimicrobianos por cualquier vía (oral, vaginal o parenteral), en los 10 días previos al ingreso al estudio.
- Pacientes positivas para virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) o con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, cáncer en tratamiento con radioterapia, diabetes mellitus, o cervicitis purulenta.

Procedimiento:

El diagnóstico clínico de VB se realizó con al menos tres de los criterios descritos por Amsel y col. (5).

Utilizando un espéculo estéril se tomaron muestras de secreción del fondo de saco vaginal, introduciendo secuencialmente 3 hisopos estériles. El primer hisopo se utilizó para realizar frotis de secreción vaginal para su teñido con la coloración de Gram; el segundo hisopo se colocó en un tubo con 1 ml de solución salina fisiológica estéril para el examen directo al fresco; el tercer hisopo se colocó en el medio de transporte y fue mantenido a temperatura ambiente hasta la siembra en el laboratorio.

El frotis teñido con la coloración de Gram se utilizó para valorar la flora bacteriana siguiendo los criterios de Nugent y col. (6), basados en la presencia de los siguientes morfotipos: bacilos de Döderlein, bacilos curvos gramnegativos o gramvariables y cocobacilos gramnegativos. También se valoró la presencia y cantidad de leucocitos polimorfonucleares (PMN), y de hifas, pseudohifas y blastoconidias.

El examen directo al fresco, se utilizó para investigar la presencia de *Trichomonas*, células clave, levaduras y leucocitos polimorfonucleares.

Una vez tomadas las muestras se prescribió a la paciente el tratamiento con el medicamento suministrado en forma gratuita: itraconazol, 33,3 mg y secnidazol, 166,6 mg, en cápsulas para

administración oral. Se indicó la posología: 2 cápsulas cada 12 horas, junto con los alimentos (desayuno y cena), por 3 días.

Se citó a la paciente a una segunda visita, a los 14 días de iniciado el tratamiento. En esa cita se evaluaron los síntomas, y se realizó nuevamente el estudio microbiológico completo. De igual manera se evaluó, el cumplimiento del tratamiento y la presencia de efectos adversos.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 17.0; la significancia estadística se estableció para la prueba Chi² y el coeficiente de correlación de Pearson (para variables cuantitativas) con un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 109 pacientes, de las cuales se excluyeron 18 que no acudieron a los controles postratamiento, por lo que la muestra para el análisis son 91 pacientes.

Las características de las pacientes se presentan en las tablas 1 y 2. La edad promedio de las pacientes fue de $33,45 \pm 9,05$ años, y la edad promedio de

Tabla 1

Características de la población. Variables cuantitativas.

VARIABLES	Rango	Media	DE
Edad (años)	18-50	33,45	9,054
Edad de la menarquia (años)	8-17	12,56	1,500
Edad de la primera relación sexual (años)	13-32	19,11	3,851
Número de parejas en el último año	0-7	1,41	1,135
Número de embarazos	0-4	1,14	1,160
Número de partos	0-3	0,36	0,753
Número de abortos	0-3	0,22	0,554
Número de cesáreas	0-3	0,62	0,827
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	16-45	24,49	4,701

Tabla 2

Características de la población. Variables cualitativas.

VARIABLE	Frecuencia	Porcentaje
Institución		
Pública	20	22
Privada	71	78
Nivel Socioeconómico		
A	25	27,5
B	42	46,2
C	14	15,4
D	9	9,9
Sin información	1	1,1
Antecedente de infección de transmisión sexual		
Si	18	19,8
Antecedentes de vaginosis		
Si	59	64,8
Patologías médicas		
Ninguna	90	98,9
Diabetes	1	1,1

la primera relación sexual $19,11 \pm 3,85$ años. El promedio del número de parejas sexuales en el último año fue $1,41 \pm 1,13$, 72,5 % de ellas reportó una sola pareja durante el último año, 22 %, dos o más parejas sexuales y 5,5 % no tuvieron pareja sexual en los últimos 12 meses. Acudieron a consulta privada 78 % y a instituciones públicas, 22 %. El nivel socio económico, evaluado por la escala de Graffar, mostró que 27,5 % pertenecían al estrato A y 46,2 % al estrato B y 25,3 % a los estratos C y D. Dieciocho mujeres (19,8 %) refirieron el antecedente de enfermedad de transmisión sexual y 64,8 % dijo haber presentado vaginosis.

Los síntomas referidos al inicio del tratamiento fueron flujo vaginal 98,9 %, ardor 51,6 %, prurito 54,9 %, dispareunia 36,3 % y disuria 23,1 %.

Pretratamiento, los criterios de Amsel fueron positivos para el diagnóstico de vaginosis bacteriana en 62,6 % (57 pacientes) y los criterios de Nugent en 29,7 % (27 mujeres).

TRATAMIENTO DE LA VAGINOSIS Y VAGINITIS:
EFICACIA DE LA COMBINACIÓN ITRACONAZOL / SECNIDAZOL VÍA ORAL.

Hubo 20 cultivos pretratamiento negativos. Los gérmenes con mayor presencia en cultivo pretratamiento fueron Cándidas en 36 pacientes (39,6 %), de ellas 31 fueron *Candida albicans* y 5 no *albicans*. *Escherichia coli*, 27 casos (29,7 %) y *Gardnerella vaginalis* en 20 pacientes (22 %). Hubo 12 casos en los que se reportaron otros gérmenes, 1 caso cada uno, destacando *Mobiluncus*, *peptoestreptococo*, bacteroides y anaerobios. Hubo coinfecciones en 15 pacientes (16,5 %), en 12 casos eran dos gérmenes, en 2 casos tres gérmenes y en 1 caso cuatro gérmenes; los resultados microbiológicos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Distribución de pacientes según el resultado del cultivo pretratamiento

GERMEN	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	20	22
Cándidas	36	39,6
<i>Escherichia coli</i>	27	29,7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20	22
<i>Enterococcus fecalis</i>	5	5,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4,4
<i>Klebsiella pneumonie</i>	3	3,3
<i>Streptococcus agalactie</i>	3	3,3
Otros gérmenes	12	13,2

El 98,9 % de las pacientes cumplió con el 100 % del tratamiento, solo una paciente cumplió menos del 50 % de las dosis. El 81,3 % no reportó ningún efecto adverso, y entre aquellos reportados, los más frecuentes fueron cefalea, náuseas y pirosis (Gráfico 1).

El tratamiento fue eficaz en mejorar los síntomas de flujo, ardor, prurito y dispareunia (Gráfico 2), así como en los criterios de Amsel y Nugent (Gráfico 3) ($p < 0,05$).

Los resultados de los cultivos postratamiento se presentan en la tabla 4. Hubo 45 casos negativos (49,5 %). En 11 cultivos (12,1 %) creció cándidas y

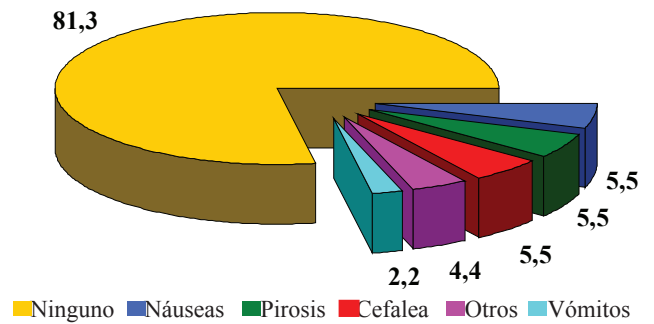


Gráfico 1

Distribución porcentual de los efectos adversos

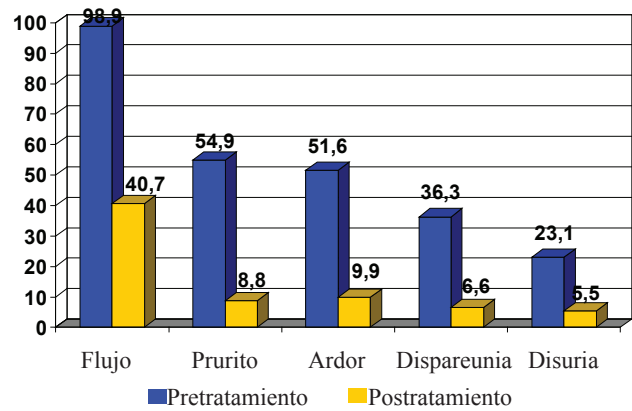


Gráfico 2

Distribución de pacientes según la remisión de los síntomas

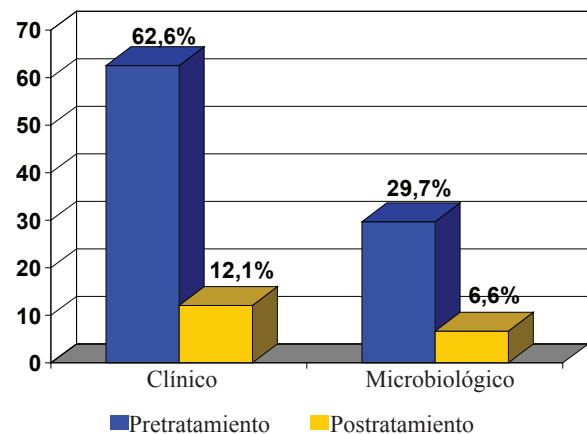


Gráfico 3

Distribución de pacientes según el diagnóstico clínico y microbiológico de vaginosis

Tabla 4
Distribución de pacientes según
el resultado del cultivo postratamiento

GERMEN	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	45	49,5
Cándidas	11	12,1
<i>Escherichia coli</i>	27	29,7
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	1,1
<i>Enterococcus fecalis</i>	4	4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4,4
<i>Klebsiella pneumonie</i>	1	1,1
<i>Streptococcus agalactie</i>	2	2,2
Otros gérmenes	1	1,1

solo en 1 (1,1 %) se cultivó *Gardnerella vaginalis*. Se mantuvo el número de casos con *Escherichia coli* en 27 (29,7 %). Al comparar los cultivos pre y postratamiento, hubo una mejoría estadísticamente significativa ($p = 0,000$) (Gráfico 4), pero al evaluar cada patógeno individualmente, se observó mejoría en Cándidas, *Gadnerella vaginalis* y *Streptococo agalactiae*, pero no en infecciones por *Escherichia coli*.

En el presente estudio no se encontraron correlaciones entre la presencia de infecciones vaginales y variables tales como: índice de masa corporal, edad de la primera relación sexual número de parejas

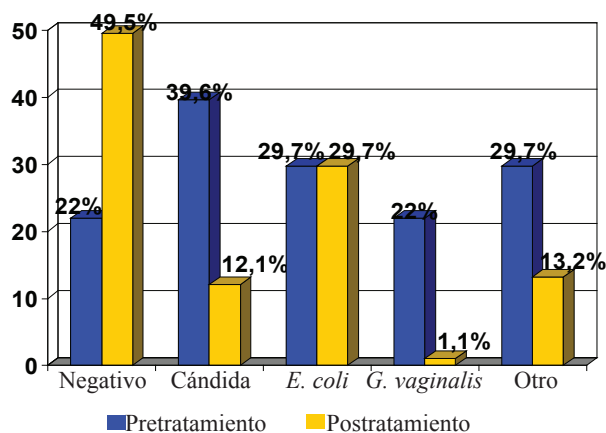


Gráfico 4
Distribución de pacientes según
el diagnóstico clínico y microbiológico de vaginosis

sexuales en el último año, uso de tampones, uso de protectores diarios, métodos anticonceptivos, duchas vaginales y nivel socio económico.

DISCUSIÓN

Las infecciones cérvico-vaginales son comunes en la práctica clínica y constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en mujeres en edad reproductiva. Estas infecciones pueden llevar a complicaciones como infertilidad, cáncer del cuello uterino y, durante la gestación, pérdidas gestacionales y parto pretérmino, contribuyendo a generar altos costos en los sistemas de salud (13)

Una amplia variedad de microorganismos puede afectar el tracto genital femenino, siendo los más frecuentes *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y *Trichomona vaginalis* (13).

La VB es la causa de flujo vaginal y mal olor, de mayor prevalencia entre las mujeres que acuden a consulta, sin embargo, también se ha determinado que, en la mayoría de las mujeres, la infección cursa en forma asintomática (7). En Estados Unidos es la principal infección vaginal (14).

Las características de las pacientes que ingresaron al estudio muestran las características generales de la población ginecológica que acude a consulta por infecciones vaginales, si bien, el tipo de diseño no permitió establecer algún factor de riesgo específico, porque no se incluyeron pacientes sanas. Ahmadina y col. (15) señalan una mayor prevalencia de infecciones en habitantes de áreas urbanas y usuarias de dispositivo intrauterinos y en otros estudios previos, la VB se ha asociado con los siguientes factores de riesgo: múltiples parejas sexuales, nueva pareja, no uso de preservativos y ausencia de lactobacilos. En la década pasada, varios estudios han presentado evidencias sobre la contribución de la actividad sexual a la VB, sin embargo, es difícil catalogar a la VB como infección de transmisión sexual (ITS) sin haber identificado el agente etiológico (16). A pesar de que no se considera una infección de transmisión sexual, se ha establecido que las mujeres

con VB tiene un incremento del riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual, por ejemplo, VIH, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, y herpes virus tipo 2, lo cual convierte a la VB en un problema de salud pública (7, 16). También tienen riesgo de complicaciones después de cirugías ginecológicas, complicaciones del embarazo y recurrencia de la vaginosis (7). En este grupo de pacientes, casi 20 % reportó antecedentes de ITS y 64,8 % refirió haber tenido un episodio anterior de vaginosis.

Se encontró que los criterios de Amsel y col. (5) fueron positivos para el diagnóstico de vaginosis bacteriana (VB) en 62,6 % de las pacientes, pero los criterios de Nugent y col. (6) solo confirmaron el diagnóstico en 29,7 %. Se ha establecido que la BV puede ser diagnosticada mediante la evaluación de las manifestaciones clínicas, utilizando los criterios de Amsel y col. (5) o a través de una coloración de Gram (7). La coloración de Gram, considerada el patrón de oro entre los métodos de laboratorio para diagnosticar vaginosis bacteriana, es usada para determinar la concentración relativa de lactobacilos, bacilos y cocos Gram positivos y Gram variables y bacilos Gram negativos curvos, característicos de las BV. Según la CDC (7), la detección de tres de los cuatro criterios de Amsel, se correlaciona bien con los resultados de la coloración de Gram, sin embargo, en esta serie, solo hubo concordancia en cerca de la mitad de los casos, encontrándose una relación lineal positiva con un $\sigma = 0,168$ (diagnósticos clínicos 62,6 % y diagnósticos microbiológicos 29,7 %). En 2016, Onderdonk y col. (17), describieron que pacientes con una puntuación en la prueba de Nugent y col. (6) de 7 a 10 puntos, se asocian con los criterios propuestos por Amsel y col. (5) en menos del 50 % de los casos. La importancia de cada uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de VB ha sido discutida ampliamente y, a pesar de que no todos los casos sospechosos de VB cumplen con los criterios de Amsel y col. (5), estos criterios continúan siendo considerados como la mejor aproximación al diagnóstico clínico de BV, aunque tengan baja sensibilidad en comparación con otros métodos basados en pruebas de laboratorio (17).

La prevalencia de vaginosis bacteriana reportada en la literatura varía, entre 22 % a 50 %, en mujeres en edad reproductiva. Mundialmente, se estima que 20 % a 30 % de las mujeres en edad reproductiva, que son evaluadas en clínicas por ITS tienen VB y que la prevalencia puede ser tan alta como 50 % a 60 % en poblaciones de alto riesgo (16, 18). La prevalencia encontrada en esta investigación, cuando se consideraron solo los criterios clínicos, fue más alta, sin embargo, una vez confirmada aplicando los criterios de Nugent, se encuentra en valores ubicados dentro del rango descrito. En Venezuela, previamente se ha reportado una prevalencia de 20 % a 28 % (1). Diversos estudios han reportado infección vaginal por *Cándida* entre 2,2 % a 30 % y *Trichomona vaginalis* entre 0 % a 34 % (15). El estudio de González y col. (1), en Venezuela, reportó en 136 pacientes, 25 % de flora vaginal normal y 75 % de flora vaginal alterada: vaginosis bacteriana en 25 %, vaginitis aeróbica en 13,2 %, candidiasis vulvo-vaginal 11 % y vaginosis citolítica 25,7 %. Los autores encontraron una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la vaginosis bacteriana y los criterios de Amsel y los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus grupo B*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (1).

Se practicó cultivo en todos los casos antes del inicio del tratamiento, 22 % de ellos fueron negativos. Los gérmenes con mayor presencia en los cultivos pretratamiento fueron *Cándida* (*C. albicans*, *C. no albicans* y *C. ssp*) en 39,6 %, *Escherichia coli* en 29,7 % y *Gardnerella vaginalis* en 22 %. Llamó la atención un alto número de coinfecciones (15 casos, 16,5 %). En relación a estos casos, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) ha señalado que el cultivo de *G. vaginalis* no se recomienda como recurso diagnóstico porque es poco específico (7). Por otro lado, en la VB los lactobacilos son reemplazados no solo por *Gardnerella vaginalis*, sino también por otros anaerobios como *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Megasphaera* y otros, los cuales son difíciles de cultivar (18). Entre los casos catalogados como otros, se cultivó *Mobiluncus*, bacteroides, peptoestreptococo y

otros anaerobios tradicionalmente vinculados a la vaginosis.

El tratamiento de la VB está recomendado para mujeres con síntomas, otros beneficios potenciales del tratamiento incluyen la reducción en el riesgo de adquirir *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, infección por VIH, y herpes simple tipo 2 (7). Precisamente, esa relación con *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, y herpes virus tipo 2, plantea la importancia de la consejería y el tratamiento adecuado en pacientes con VB, aun cuando, en un cierto porcentaje las pacientes puedan estar asintomática. Así, el diagnóstico de VB debe ser considerado como una alerta en relación al riesgo de adquirir ITS, por lo que el tratamiento adecuado debe ser la regla (16).

En la VB el crecimiento de anaerobios produce sustancias nocivas como poliaminas y otros componentes que inician la liberación de citoquinas proinflamatorias y, a pesar de que los síntomas estén ausentes, las consecuencias clínicas pueden ser importantes. Entre otras condiciones patológicas, la VB se ha asociado con abortos tardíos, parto pretérmino, enfermedad inflamatoria pélvica, y cervicitis y es un factor de riesgo para la infección del tracto urinario y la adquisición de ITS (18). En un trabajo publicado en 2017, Mastromarino y col. (18), describen que un elevado número de información indica que la flora vaginal anormal facilita la adquisición de infecciones por parásitos como *Trichomonas vaginalis* y bacterias tales como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, confirmando lo señalado anteriormente. Además, continúan los autores mencionados, varios estudios observacionales han demostrado que la ausencia de lactobacilos, fisiopatológicamente asociada a la VB, es un factor de riesgo independiente para otras infecciones de transmisión sexual tales como infección por VIH, infección por virus de papiloma humano y herpes simple tipo 2, debido a la producción local de citoquinas. Varios trabajos han sido publicados en este sentido (19, 20)

El presente estudio evaluó la eficacia de la

combinación de itraconazol/secnidazol vía oral, en un grupo de mujeres con diagnóstico de vulvovaginitis y vaginosis, evidenciándose una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas de flujo, ardor, prurito y dispareunia, así como en los criterios de Amsel y col. (5) y Nugent y col. (6) ($p < 0,05$).

El síntoma más frecuente fue el flujo, presente en el 98,9 % de las pacientes al momento de la consulta. Una vez completado el tratamiento, la frecuencia se redujo a 40,7 %. Es importante destacar que la sola presencia de flujo no se debe asociar a infección vaginal. Muchas pacientes, sobre todo las más jóvenes, confunden las secreciones cervicales normales con una secreción patológica. Es importante destacar el elevado número de casos en los que, a pesar de los síntomas, el cultivo estaba negativo.

Prurito y/o ardor estuvieron presentes en, aproximadamente, la mitad de los casos antes del tratamiento y la frecuencia estuvo por debajo de 10 % una vez completado el mismo. También hubo una reducción notable de la dispareunia y la disuria. Estos síntomas, prurito, dispareunia y disuria, suelen verse asociados a la vulvovaginitis candidiásica, lo cual se correlaciona con la presencia de especies candidas en los cultivos (*C. albicans*, *C. no albicans*, *C. spp*), solas o en combinación con otros gérmenes.

Cuando se evalúa la respuesta clínica, en conjunto, se observó una reducción de un 80,7 % en el número de pacientes que reunían tres de los criterios de Amsel y col. (5), 57 mujeres (62,6 %) a 11 mujeres (12,1 %). Al evaluar la respuesta al tratamiento mediante los criterios de Nugent y col. (6), se observa una reducción similar, del 78,7 %, 27 pacientes (29,7 %) a 6 casos (6,6 %).

Al comparar los cultivos pre y postratamiento hubo una mejoría estadísticamente significativa ($p = 0,000$), sin embargo, al evaluar cada patógeno se observó mejoría en *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y *Streptococo agalactiae*, pero no en infecciones por *Escherichia coli*. Es llamativa

la elevada frecuencia de *E. coli* en los cultivos pretratamiento (27 casos, 11 como germen único y 16 en combinación con *G vaginalis* o *cándida albicans*). En los cultivos postratamiento, se mantuvo la elevada frecuencia de *E. coli*, el tratamiento indicado con la combinación de itraconazol/secnidazol, no es específico para este germen; hay que recordar que *E. coli* es saprófito del tracto digestivo y su presencia en estos cultivos podría estar expresando una contaminación. Sin embargo, se ha descrito que, en presencia de síntomas asociados a VB, la ausencia de los hallazgos descritos por Nugent y col. (6), puede ocurrir en cuadros de vaginitis aeróbica (17, 21), en ese escenario, los lactobacilos están disminuidos, pero son reemplazados por organismos tales como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *streptococci* (17). Esta información se debe tener en cuenta en casos de persistencia de los síntomas después del adecuado tratamiento.

Alvarado y col. (22) reportaron mejoría clínica significativa en las pacientes con vaginosis bacteriana y candidiasis. Fabián y col. (23), también reportaron mejoría clínica en pacientes con vaginosis bacteriana, siendo más alta en pacientes de áreas rurales (87,5 %) que en aquellas de áreas urbanas (68,7 %).

Otras opciones terapéuticas han reportado tasas de mejoría en VB, como la combinación de secnidazol más fluconazol vía oral, con una tasa de curación clínica de 90,4 %, y microbiológica de 94,1 % (12). En un metaanálisis se reportaron tasa de curación entre 85 % al 87 % con diferentes esquemas de tratamiento incluyendo clindamicina y metronidazol (24). En relación a candidiasis, una revisión sistemática demostró que tanto los tratamientos orales como los vaginales son igualmente eficaces, con tasas de curación de 82 % vs. 83 % (25).

En relación a la seguridad de la combinación de itraconazol/secnidazol vía oral, no se reportó ningún evento adverso serio; el 18,7 % reportaron algunos síntomas como náuseas, pirosis, cefalea, sabor metálico, similar a lo publicado en la literatura (26), sin conllevar a abandono del tratamiento, 98,9 % de

las pacientes cumplieron el 100 % de las dosis.

En conclusión, el tratamiento con la combinación itraconazol/secnidazol vía oral ofrece mejoría clínica y microbiológica en las pacientes con vaginosis y vaginitis, de fácil administración, con buena tolerancia y adherencia al mismo.

Los autores expresan su agradecimiento al laboratorio Especialidades Dollder C.A., por su apoyo para la elaboración de la investigación, el cual consistió en el financiamiento de las pruebas clínicas y bacteriológicas y la donación del tratamiento.

REFERENCIAS

1. González C, Moreno MA, Nieves B, Flores A, Chille A, Carrero S, et al. Flora vaginal en pacientes que asisten a consulta ginecológica. Rev Soc Venez Microbiol. 2006; 26:19-26.
2. Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J, Jahic E, Nurkic M. Clinical Characteristics of Aerobic Vaginitis and Its Association to Vaginal Candidiasis, Trichomonas Vaginitis and Bacterial Vaginosis. Med Arh. 2013; 67(6): 428-430
3. Patterson J, Stull-Lane A, Girerd P, Jefferson K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial vaginosis-associated anaerobes. Microbiology 2010; 156:392-399
4. Guevara A, Santiago V, Domínguez A. Vaginosis citolítica: una entidad clínica poco conocida. Rev Obstet Ginecol Venez 2011;71(1):45-48
5. 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 Jan;74(1):14-22.
6. Nugent R P, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29:297-301.
7. Center for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases. Treatment Guidelines 2015. Diseases characterized by vaginal discharge. MMWR. 2015; 64(3): 69-78.
8. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. New microbiologica. 2013; 36: 229-238.
9. Pepin J, Sobela F, Khonde N, Agyarko- Poku T, Diakitè S, Deslandes S, Labbé A, Sylla M, Asomoah-

- AduC, Frost E. The syndromic management of vaginal discharge using single dose treatments: a randomized controlled trial in West Africa. *Bulletin of World Health Organization*. 2006; 84(9):729-738
10. Fabian M, González A, Téllez A, Rodríguez E, Hernández L, García T, Larios N, Gómez S, Cortés L. La combinación itraconazol/secnidazol en el tratamiento de la vaginitis/vaginosis. *Med. Interna Méx.* 1997; 15(2):56-60.
 11. Nuñez JT, Gómez G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Obstet Gynecol*. 2005; 88: 281-285.
 12. Ángel-Müller E, Rubio-Romero J, Rodríguez-Hernández A, Ruiz-Parra A. Effectiveness and safety of the combination of fluconazole and secnidazole for the treatment of Symptomatic vaginal discharge. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2014; 65: 32 - 40
 13. Rowley J, Toskin I, Ndowa F. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. World Health Organization 2012. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>
 14. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2):446-449.
 15. Ahmadnia E, Kharaghani R, Maleki A, Avazeh A, Mazloomzadeh S, Sedaghatpisheh T, et al. Prevalence and Associated Factors of Genital and Sexually Transmitted Infections in Married Women of Iran. *Oman Medical Journal* 2016; 31 (6): 439–445
 16. Bautista C, Wurapa E, Sateren W, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez J. 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 – 14.
 17. Onderdonk A, Delaney M, Fichorovab R. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29 (2): 223-238.
 18. Mastromarino P, Hemalatha R, Barbonetti A, Cinque B†, Cifone MG†, Tammaro F, Francavilla F. Biological control of vaginosis to improve reproductive health. *Indian J Med Res*. 2014; 140 (Supp): 91-97.
 19. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. *Am J Reprod Immunol*. 2014; 71(6): 555–563.
 20. Sharma H, Reshef T, Clark N, Segars J. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. *Semin Reprod Med*. 2014; 32(1): 43–49.
 21. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010; 65: 462–473.
 22. Alvarado A, Gaviño S. Itraconazol + secnidazol cápsulas vs. óvulos vaginales de acetónido de fluocinolona, nistatina y metronidazol en el tratamiento sintomático de la vaginitis. *Ginecología y Obstetricia de México*. 1998; 66:173-178
 23. Fabián MG, González P, Téllez E, Rodríguez P, García T, Larios S, Gómez P. Uso de la combinación secnidazol e itraconazol en el tratamiento sintomático de vaginitis y vaginosis en población rural y urbana. *Investigación Médica Internacional*. 1997; 24(3):72-6
 24. Lugo-Miro V, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis. *JAMA*. 1992; 268:92-5.
 25. Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2
 26. Oduyebo O, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006055. DOI:10.1002/14651858.CD006055.pub2.

VIOLENCIA CONTRA LA MUJER. VIOLENCIA DE PAREJA Y VIOLENCIA SEXUAL CONTRA LA MUJER. DATOS Y CIFRAS

- La violencia contra la mujer -especialmente la ejercida por su pareja y la violencia sexual- constituye un grave problema de salud pública y una violación de los derechos humanos de las mujeres.
- Las estimaciones mundiales publicadas por la OMS indican que alrededor de una de cada tres (35%) mujeres en el mundo han sufrido violencia física y/o sexual de pareja o violencia sexual por terceros en algún momento de su vida.

Continúa en pag. 116