

Eficacia y seguridad de clindamicina y clotrimazol, en cápsulas blandas vaginales, en mujeres con diagnóstico de infección vaginal inespecífica

Efficacy and safety of clindamycin/clotrimazole, vaginal soft capsules in patients with nonspecific vaginal infections

Jorge Luis Basauri-Quiroz¹

RESUMEN

En mujeres con diagnóstico de infección vaginal inespecífica (IVI), el tratamiento debe incluir antibióticos y antifúngicos, por lo que en este estudio se evaluó la seguridad de la combinación de clindamicina más clotrimazol en cápsulas blandas vaginales (Clindamizol®). Se realizó un ensayo clínico exploratorio en 90 pacientes con diagnóstico de IVI, las cuales se aplicaron cápsulas blandas vaginales durante tres noches consecutivas. Las evaluaciones realizadas en los días 0 y 10 incluyeron historia clínica, exploración ginecológica y diagnóstico microbiológico de infección vaginal. No fueron incluidas pacientes que estaban recibiendo tratamiento al momento del enrolamiento. El porcentaje de curación que se alcanzó fue 100% para *Candida*, 87,8% para *Gardnerella vaginalis* y 33,3% para *Trichomonas vaginalis*. Se presentaron eventos adversos leves en 15,5% de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Infección vaginal inespecífica, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, clindamicina, clotrimazol.

ABSTRACT

In women with a diagnosis of non-specific vaginal infection (NSVI), treatment should include antibiotics and antifungals, so this study evaluated the safety of the combination of clindamycin plus clotrimazole in vaginal soft capsules (Clindamizol®). An exploratory clinical trial was performed in 90 patients with NSVI, who were given soft vaginal capsules for three consecutive nights. Evaluations performed on days 0 and 10 included clinical history, gynecological examination and microbiological diagnosis of vaginal infection. Patients who were receiving treatment at the time of enrollment were not included. The cure rate was 100% for *Candida*, 87.8% for *Gardnerella vaginalis* and 33.3% for *Trichomonas vaginalis*. There were mild adverse events in 15.5% of patients.

KEY WORDS: Non-specific vaginal infection, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, clindamycin, clotrimazole.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones vaginales (IV) constituyen un grupo prevalente de enfermedades del tracto genital femenino incluidas dentro del síndrome de descarga vaginal anormal. Según Mandell,¹ el diagnóstico diferencial incluye básicamente tres entidades clínicas, la vaginosis bacteriana (VB), la candidiasis vulvovaginal (CVV) y la tricomoniasis vaginal (TV). Adicionalmente, las IV son consideradas las afecciones ginecológicas de mayor prevalencia en la población femenina. Los reportes de la literatura médica refieren que hacia los 30 años de edad, 70 % de las mujeres ha presentado un episodio de vaginitis por hongos en alguna etapa de su vida; 29 % ha recibido tratamiento por VB y 26 % por TV.²

Por otro lado, la VB es muchas veces asintomática, pero causa complicaciones como parto prematuro, ruptura prematura de membranas, enfermedad inflamatoria pélvica y cervicitis, y aumenta el riesgo de adquirir otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Esto implica que el tratamiento

1. Médico gineco-obstetra

seguro, rápido y eficaz de las IV es una condición de gran impacto para la salud pública.³

En el diagnóstico clínico diferencial de las leucorreas, se reconoce que la presentación clínica de las diferentes infecciones genitales no siempre es característica para un determinado agente, y, además, existe la posibilidad de infecciones vaginales mixtas.⁴ Como los diagnósticos basados en criterios solo clínicos pueden tener un margen de error elevado y llevar a un manejo terapéutico ineficaz e inapropiado, que podría incrementar el riesgo de complicaciones ginecológicas o sistémicas graves,⁵ es necesario recurrir a pruebas diagnósticas de laboratorio, las cuales suelen reservarse solo a aquellos casos refractarios a los tratamientos habituales⁶ o, cuando no hay disponibilidad de tiempo o económica de realizarlas, a un tratamiento empírico eficaz que cubra los agentes patógenos más frecuentes. La sintomatología y las características del flujo vaginal pueden ser orientadoras, sin embargo, el diagnóstico clínico presuntivo de las infecciones vaginales puede tener un margen de error elevado y conllevar a manejos terapéuticos inadecuados. Fuenmayor-Boscán et al. evidenciaron una concordancia débil (56,7 %) entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico definitivo, la que disminuyó a 38,2 % cuando fueron excluidos los casos asintomáticos, y dificultad para diagnosticar clínicamente las infecciones mixtas y los casos compatibles con vaginitis aeróbica o vaginosis citolítica. Solo 58,9 % de los casos diagnosticados presuntivamente como VB ($k = 0,525$; $p < 0,01$, concordancia moderada) y 35,5 % de los diagnosticados como candidiasis ($k = 0,319$; $p < 0,01$, concordancia débil) fueron confirmados por el estudio microbiológico. Asimismo, 33,4 % de los casos compatibles con VB (11 pacientes) y 47 % de los compatibles con CVV (8 pacientes) según los criterios para el diagnóstico definitivo, no lo fueron aparentemente en la clínica.⁴

Asimismo, en el estudio de Schwirtz et al., que enroló 220 mujeres, el mal diagnóstico de las molestias vaginales fue muy alto. Los médicos participantes diagnosticaron la VB como causa de molestia en 80 casos; VVC, en 109 casos e infecciones mixtas, en 8 casos. Sin embargo, la VB definida como falta de lactobacilos de H₂O₂, presencia de organismos marcadores (*G. vaginalis*, *Bacteroides spp.* o *Atopobium vaginae*) y un pH elevado solo estuvo presente en 45 casos y la *Candida spp.*, en 46 casos. Los errores en el diagnóstico de VB (61 %) y de VVC (77 %) fueron altos.⁷

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de IV son el uso de dispositivos intrauterinos (DIU), el uso inconsistente de

condones, el inicio precoz de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales y su cambio frecuente y los factores relacionados con conductas sexuales de riesgo, que son más frecuentes en adolescentes y mujeres en edad fértil. Para la VB también son considerados factores de riesgo el uso de duchas vaginales, hormonas anticonceptivas, uso de tabaco, coito en el periodo menstrual y estrés crónico.

Existe una estrecha relación entre la vaginosis y el uso de DIU, estos dispositivos constituyen un factor predisponente. El epitelio de la vagina es un ecosistema, que se afecta por influencias endógenas y exógenas, con una flora vaginal, influenciada por factores hormonales, constituida por *Lactobacillus spp.*, principalmente, y por *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Difteroides*, varias especies de *Streptococcus*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Veilonella spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.* y *Enterococcus spp.*

En ocasiones, la concentración de lactobacilos en la vagina disminuye, lo que es aprovechado por patógenos oportunistas que proliferarán hasta hacerse dominantes. La disminución de lactobacilos en el epitelio vaginal origina VB, cuyos agentes etiológicos más habituales son *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*, candidiasis, producida por *C. albicans* (85 %), *C. glabrata* y *C. tropicalis*, y tricomoniasis, por proliferación de *Trichomonas vaginalis*.⁸ Tanto los DIU como los espermicidas inhiben el desarrollo de los lactobacilos, y favorecen la aparición de vaginosis.⁹ Un estudio en la India en 100 mujeres con DIU encontró tasas de VB significativamente superiores (12%) al compararlas con el grupo control.¹⁰

Los gérmenes que determinan la aparición de la IV en las mujeres son múltiples e influyen en diversa medida en la aparición de la enfermedad. Se ha identificado hongos como *C. albicans*, protozoarios como *T. vaginalis* y varios gérmenes anaerobios, entre los más frecuentes *G. vaginalis*, *Prevotella sp.*, *Mobiluncus sp.* y *Peptostreptococcus spp.*^{8,11}

Esta situación de etiologías múltiples se ve reflejada también en el abordaje terapéutico de los casos de IV. La medicación es variada y va desde tratamientos artesanales tópicos hasta medicaciones sistémicas de gran complejidad para gérmenes multidrogosresistentes.⁹ En un intento por la estandarización de la terapia contra las IV, la OMS propuso el manejo sindrómico de las ITS y, dentro de ellas, consideró que las IV seas incluidas en el grupo de síndrome de flujo vaginal anormal.¹¹ Toma en cuenta el criterio de frecuencia y multietiológico de la enfermedad en la población en vez

de la forma de transmisión, dado que no todos los casos de IV son transmitidos por vía sexual.¹²

Si bien es cierto esta aproximación al tratamiento cumple el objetivo de tratar rápida y oportunamente los gérmenes de mayor prevalencia, muchas veces los medicamentos prescritos en primera línea, presentan eventos colaterales que dificultan el cumplimiento por las pacientes. Tal es el caso del metronidazol y los azoles en dosis única por vía oral, que están asociados a manifestaciones gastrointestinales muy intensas.¹³

Estas consideraciones son los motivos que llevan al planteamiento de la presente intervención terapéutica en IV. En el presente estudio proponemos utilizar una novedosa combinación de dos medicamentos, clotrimazol 100 mg y clorhidrato de clindamicina 100 mg, bajo la presentación de tabletas vaginales, con el nombre comercial de Clindamizol® cápsula blanda vaginal, de aplicación tópica intravaginal.

Clindamicina

La clindamicina (DCI) es un antibiótico semisintético producido por la sustitución del grupo 7(R)-hidroxilo por cloro en la posición 7(S) del compuesto madre, lincosamidas y derivado de lincomicina por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo (HO). Es más eficaz contra las infecciones causadas por cocos grampositivos aerobios, incluidos algunos estafilococos y estreptococos (por ejemplo, neumococos); bacilos gramnegativos anaerobios, incluidos algunos miembros de los géneros *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

La clindamicina se administra comúnmente en cápsulas como clorhidrato o en suspensión oral como clorhidrato del palmitato. También está disponible para la inyección intravenosa como fosfato y en preparaciones tópicas como clorhidrato o fosfato.

Para la administración vaginal aproximadamente 5 % de la dosis administrada se absorbe sistémicamente.^{14,15} La eficacia de clindamicina ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos aleatorizados con grupos control, en los que se ha observado que al ser aplicada en múltiples esquemas (1, 3 y 7 días) es efectiva y bien tolerada.¹⁶⁻¹⁸ En la actualidad se prefiere el régimen de 3 días porque mejora la adhesión al tratamiento.¹⁹ El uso de clindamicina administrada por vía oral o vaginal tiene una tasa elevada de curación (70% a 80 % a las cuatro semanas de seguimiento).

La clindamicina tiene efecto bacteriostático. Interfiere con la síntesis de las proteínas, en una manera similar a la eritromicina y el cloranfenicol, mediante su unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Esto causa el antagonismo entre la clindamicina y la eritromicina o el

cloranfenicol si son administrados simultáneamente, y hace posible una resistencia cruzada.

Aproximadamente 90 % de la clindamicina oral administrada se absorbe en el tracto gastrointestinal, y se distribuye extensamente a través del cuerpo, excepto en el sistema nervioso central. En la administración vaginal, aproximadamente 5 % de la dosis administrada se absorbe sistémicamente.^{20,21} La clindamicina se distribuye en muchos sitios del cuerpo, incluidos bilis, hueso, sinoviales, saliva, próstata y pleura, y se acumula en polimorfonucleares, macrófagos y en abscesos. La clindamicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna.

La mayoría de la clindamicina se metaboliza en el hígado, y se generan algunos metabolitos activos, por ejemplo N-dimetil y los disulfóxido metabolitos, y otros inactivos. La vida media de la clindamicina es de dos a tres horas. La clindamicina activa y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina y algo en la bilis. En la bilis se pueden encontrar altas concentraciones de clindamicina, unas 100 veces superiores a las del plasma.

Efectos secundarios

Los fármacos orales se han asociado con mayor número de efectos adversos en comparación con los de administración vaginal.^{15,22}

Los efectos secundarios comunes son principalmente trastornos gastrointestinales. La clindamicina puede causar la colitis pseudomembranosa, causada por el bacilo oportunista *Clostridium difficile*, que prolifera cuando las bacterias sensibles y la flora saprófita sensibles a la clindamicina han sido eliminadas. La colitis pseudomembranosa en la mayoría de las veces es un tipo de complicación en infecciones nosocomiales, pero la suspensión del tratamiento además de las medidas adecuadas de apoyo, incluidas la administración de vancomicina o metronidazol, revierten este efecto. Los síntomas de la colitis pseudomembranosa pueden manifestarse tanto durante como después del tratamiento antimicrobiano.

Eficacia

La eficacia de clindamicina ha sido evaluada en múltiples estudios clínicos aleatorizados con grupos control, en los que se ha observado que al ser aplicada en múltiples esquemas (1, 3 y 7 días) es efectiva y bien tolerada.²³⁻²⁵ En la actualidad, se prefiere el régimen de 3 días porque mejora la adhesión al tratamiento.¹⁴

El uso de clindamicina administrada por vía oral o vaginal tiene una tasa elevada de curación (70 % a 80 % a las cuatro semanas de seguimiento).

Clotrimazol

Medicamento antimicótico comúnmente usado para el tratamiento de infecciones como las infecciones vaginales por levaduras, candidiasis oral y dermatofitosis (tiñas). Comúnmente está disponible en crema en diversas dosificaciones y en combinación con otros medicamentos, en especial para las infecciones del oído. También está disponible como pastillas para la odinofagia. Para las infecciones del oído, se aplica usualmente como gotas óticas.

El clotrimazol es principalmente fungistático, inhibe la división y el crecimiento de hongos, aunque a concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria tiene actividad fungicida. Su modo de acción es alterando las propiedades de permeabilidad de la membrana micótica y de las levaduras. También inhibe la incorporación de acetato de ergosterol, lo que altera la integridad y la función de la membrana micótica. Estudios demuestran que las concentraciones mínimas de clotrimazol causan la fuga de compuestos de fósforos intracelulares hacia el medio ambiente junto con la descomposición de los ácidos nucleicos celulares y una aceleración en la salida de K^+ . No se propaga apreciablemente a través del cuerpo del usuario, pero se mantiene en el punto de aplicación.

El clotrimazol se absorbe de 3% a 10% después de una aplicación por vía vaginal y 0,5% de la dosis por vía tópica.²⁴ Se metaboliza rápidamente en el hígado y se excreta una pequeña porción por vía biliar, únicamente 1% del medicamento es activo por su metabolito activo, el 2-clorofenil-4-hidroxifenil-fenilmetano, y se excreta por la orina. Los estudios clínicos demuestran que el clotrimazol se absorbe poco por la piel (hasta 0,5%). Sin embargo, cuando se administra por vía oral, se absorbe rápida y casi completamente, y se distribuye en todo el organismo en cuestión de horas. Las mayores concentraciones se encuentran en hígado, tejido adiposo y piel. Aproximadamente 25% del fármaco se excreta en la orina y el resto se excreta en las heces durante 24 horas. Bajo condiciones de prueba, las concentraciones inhibitorias mínimas se encuentran en niveles de 0,0642 a 4 mg/L.

Existe el potencial de interacciones farmacológicas con el clotrimazol oral, ya que es un potente inhibidor específico del citocromo P450 oxidasa y podría alterar el metabolismo de otros medicamentos. Disminuye el efecto hipoglucemiante.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios incluyen erupción cutánea, urticaria, ampollas, ardor, picazón, descamación, enrojecimiento, hinchazón, dolor u otro signo de irritación de la piel.

Combinación de clindamicina y clotrimazol

Se han realizado estudios que evalúan la eficacia de la combinación de distintos agentes antibióticos y antifúngicos para el manejo de infección vaginal inespecífica.²⁵ Sin embargo, solo existe una publicación con la combinación en crema vaginal de clindamicina y clotrimazol, por lo que en el presente estudio observacional se evaluó la seguridad de las cápsulas blandas vaginales de clindamicina más clotrimazol, durante tres días consecutivos en el tratamiento de infección vaginal inespecífica.

La ventaja de esta presentación es que utiliza dos principios activos ya utilizados en el manejo de IV, el clotrimazol y la clindamicina. El clotrimazol es un antifúngico ampliamente usado en el manejo de infecciones micóticas localizadas, en especial *C. albicans*, y es muy seguro que tiene una indicación *over the counter* en la mayoría de países en el mundo,¹³ y la clindamicina, que es otro principio activo utilizado en el tratamiento de la mayoría de infecciones por anaerobios como medicamento de primera línea, con pocos efectos secundarios relacionados con su administración tópica de la que se tiene amplia experiencia.²⁶ El esquema que se utilizará en la intervención es la aplicación de una tableta diaria intravaginal por tres días consecutivos y se evaluará la eficacia y la seguridad de la medicación.

Finalmente, los resultados de los hallazgos del estudio, serán presentados y publicados para conocimiento de la comunidad científica.

Antecedentes y justificación

Falta de información de seguridad del uso de clindamicina + clotrimazol en cápsulas blandas vaginales (Clindamizol®), durante tres días para el tratamiento en mujeres con VB y CVV simple o de etiología mixta, en la población peruana.

Objetivos

- ▲ Evaluar la seguridad y determinar la frecuencia de reacciones adversas del tratamiento tópico vaginal con la formulación de clindamicina 100 mg + clotrimazol 100 mg, bajo la prescripción de Clindamizol® cápsulas blandas vaginales.
- ▲ Determinar la frecuencia de reacciones adversas, factores predisponentes y patrones de uso que puedan impactar en la seguridad de Clindamizol®.

Hipótesis

Clindamizol® cápsula blanda vaginal aplicado de manera tópica por tres días es un medicamento con una baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con el medicamento en el grupo del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital de San Juan de Lurigancho.

La población de estudio incluyó noventa mujeres con infección vaginal, captadas durante un período de desarrollo de diez meses, de noviembre de 2015 a agosto de 2016.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, sexo femenino, con capacidad de poder leer, comprender y firmar el consentimiento informado del estudio, con diagnóstico clínico de VB realizada por un médico especialista (ginecólogo o infectólogo) en el momento de la consulta.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con alteraciones mentales, embarazo o lactancia. Historia de pacientes contraindicados al uso de Clindamizol®, como antecedentes de enfermedad gastrointestinal, sobre todo colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos. Hipersensibilidad a la lincomicina o a la clindamicina, al clotrimazol o a cualquier ingrediente de la formulación. Pacientes usando algún otro medicamento que interactúa con Clindamizol®.

Metódo

Las pacientes enroladas al estudio tuvieron dos controles, al inicio cuando fueron diagnosticadas (visita basal, antes del tratamiento) y a su regreso para control, entre los 5 y 10 días (visita control, después del tratamiento).

Se realizó el diagnóstico clínico de IV inespecífica. Luego, a las pacientes se les tomó muestras de la secreción vaginal para la realización de un diagnóstico microbiológico. El examen de microbiología se realizó en el Hospital de San Juan de Lurigancho y en laboratorios privados. Luego de la toma de muestras para las pruebas para microbiología, las pacientes recibieron clindamicina 100 mg + clotrimazol 100 mg, bajo la prescripción de Clindamizol® cápsulas blandas vaginales, una vez en la noche, durante tres días. En la visita de control, se volvió a tomar muestras de la secreción vaginal para el examen microbiológico.

En la primera visita, se determinó la edad, la ocupación, el inicio de la vida sexual activa, el número de parejas sexuales, si habían estado o no embarazadas, el método de planificación empleado y el antecedente de episodio de IV inespecífica previo.

En la exploración ginecológica, en la visitas basal y final, se registró la presencia de flujo vaginal y sus características y el pH vaginal. La cantidad del flujo fue medida cualitativamente como leve, moderado o abundante; la

consistencia, como líquida o espesa y espumosa o granulosa; el color, como transparente, blanco, amarillo o verde.

La paciente fue instruida para anotar cualquier molestia que presentase a partir de la aplicación del tratamiento, sobre todo ardor, irritación, prurito y aumento del flujo vaginal.

Se calculó las frecuencias, se anotaron en Excel y se calculó el valor de p, mediante la prueba de ji cuadrado.

RESULTADOS

Se evaluaron 90 pacientes con diagnóstico clínico de IV inespecífica. La edad promedio de las pacientes fue $23,2 \pm 4,6$ años y 60 % (54) tenían trabajo y 40 % (36), no.

Tres pacientes habían tenido un episodio previo de IV inespecífica. El inicio promedio de la vida sexual activa fue a los $16,5 \pm 2,6$ años y el número de parejas sexuales promedio, $2,5 \pm 1,5$. Cuarenticinco (50 %) pacientes habían tenido al menos un embarazo.

En relación a la planificación familiar, 43 (47,8 %) no usaban ningún método anticonceptivo, el uso de preservativo por la pareja era el método más empleado (18; 20 %), seguido de anticonceptivos hormonales inyectables (14; 15,5 %), anticonceptivos orales (8; 8,9 %), dispositivos intrauterinos (6; 6,7 %) y ligadura de trompas uterinas (1; 1,1 %).

Tabla 1. Exploración ginecológica antes y después del tratamiento

	Basal		Final		p
	N	%	N	%	
▲ Cantidad de flujo					
– Flujo abundante	45	50,0	20	22,2	< 0,001
– Flujo moderado	30	33,3	15	16,7	
– Flujo escaso	15	16,7	55	61,1	
▲ Consistencia de flujo					
– Consistencia espesa	19	21,1	4	4,4	< 0,05
– Consistencia líquida	25	27,8	73	81,1	
– Consistencia espumosa	19	21,1	5	5,6	
– Consistencia granulosa	27	30,0	8	8,9	
▲ Color del flujo					
– Color verde	6	6,7	2	2,2	< 0,05
– Color blanco	63	70,0	39	43,3	
– Color amarillo	18	20,0	6	6,7	
– Transparente	3	3,3	43	47,8	
▲ pH del flujo					
– pH 4	45	50,0	15	16,7	No significativo
– pH 5	6	6,7	36	40,0	
– pH 6	36	40,0	36	40,0	
– pH 7	3	3,3	3	3,3	

Tabla 2. Microorganismos patógenos aislados de la secreción vaginal de las pacientes antes y después del tratamiento.

	Basal		Final		p
	N	%	N	%	
▲ Solo GV	47	52,2	10	11,1	< 0,05
▲ Solo CA	27	30,0	0	0,0	< 0,05
▲ Solo TV	6	6,7	5	3,3	
▲ GV + CA	7	7,8	0	0,0	< 0,05
▲ GV + TV	1	1,1	1	1,1	
▲ CA + TV	0	0,0	0	0,0	
▲ GV + CA + TV	2	2,2	0	0,0	< 0,05
Total	90	100,0			
▲ <i>Gardnerella vaginalis</i> (GV)	57	63,3	11	12,2	< 0,05
▲ <i>Candida albicans</i> (CA)	36	40,0	0	0,0	< 0,05
▲ <i>Trichomonas vaginalis</i> (TV)	9	10,0	6	66,6	< 0,05

Las características del flujo vaginal en cuanto a cantidad, consistencia y color, en la primera y en la segunda visita son mostradas en la Tabla 1.

Los microorganismos patógenos identificados con mayor frecuencia antes del tratamiento fueron *G. vaginalis* (57 pacientes; 63,3 %), *Candida* (36; 40,0 %) y *T. vaginalis* (9; 10 %). Luego del tratamiento, hubo una disminución estadísticamente significativa de estos microorganismos ($p < 0,005$). El porcentaje de curación que se alcanzó fue 100% para *Candida*, 87,8% para *G. vaginalis* y 33,3% para *T. vaginalis*. Tabla 2.

Se presentaron eventos adversos leves en 15,5% de las pacientes tratadas (Tabla 3), sin presencia de ningún efecto colateral indeseable (primario ni secundario) tanto asociado como no asociado a la medicación suministrada.

Tabla 3. Eventos adversos

Evento adverso	N	%
▲ Sin eventos adversos	76	84,5
▲ Con eventos adversos	14	15,5
– Prurito	4	4,5
– Ardor	3	3,3
– Irritación	3	3,3
– Flujo	2	2,2
– Mal olor	2	2,2

DISCUSIÓN

Un estudio de la prevalencia de VB y factores asociados en mujeres peruanas de 18 a 29 años de edad en 20 ciudades del interior del país con más de 50 000 habitantes a partir de datos del proyecto PREVEN, que incluyó 6 322 mujeres que contestaron una encuesta epidemiológica y proporcionaron muestras vaginales, encontró VB en 23,7 % de la muestra (IC95%: 22,6-24,7). Las ciudades con mayor prevalencia de VB fueron Juliaca (37,6 %), Pucallpa (33,7 %), Talara (33,5 %), Tarapoto (33,1 %) y Cajamarca (32,2 %); las ciudades con prevalencias menores, Ica (10,1 %), Huánuco (12,2 %), Huaraz (13,4 %) e Iquitos (16,8 %). La VB estuvo asociada con tener un mayor número de parejas sexuales en los últimos 12 meses (RP: 1,22, IC95%: 1,03-1,44, $p = 0,020$; para dos parejas y RP: 1,46, IC95%: 1,23-1,74, $p < 0,001$ para tres o más parejas), no usar condón en la última relación sexual (RP: 1,16, IC95%: 1,01-1,34, $p = 0,034$), ser residente de la sierra (RP: 1,18, IC95%: 1,05-1,31, $p = 0,004$) y tener flujo vaginal anormal o con mal olor (RP: 1,20, IC95%: 1,09-1,33, $p < 0,001$).³

La prevalencia de VB encontrada en este estudio fue de 23,7 %, porcentaje muy similar al reportado por Medina et al. (23,24 %) en 370 mujeres atendidas en consultorios ginecológicos.²⁷ y menor a lo hallado por Jones et al. en Lima (27 %) en mujeres de poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas,²⁸ y por García et al. (39 %) en un mujeres que acuden a farmacias.²⁹ Es bien conocido que la prevalencia de VB varía de acuerdo al tipo de población estudiada y según la metodología de diagnóstico empleada; por ejemplo, Perla et al. (2012) observaron una prevalencia de 44,8 % en 212 trabajadoras sexuales.³⁰ García et al. encontraron prevalencia de 43,7 % en mujeres de áreas rurales de 18 a 67 años en las tres regiones del Perú.³¹ Por otro lado, Marazzo et al. reportaron una prevalencia de VB de 29 % en mujeres que tienen sexo con otras mujeres.³²

Fuenmayor-Boscán et al. hallaron una prevalencia de trastornos vaginales de 47,6 %, con predominio de VB con 37 casos, 33 de ellos como único diagnóstico (20,2%) y 4 como infección mixta (2,4 %), seguida de CVV con 20 casos, 17 de ellos como infección única (10,4 %) y 3 acompañada de VB.ⁱ

CONCLUSIONES

Conforme a lo esperado, por ser una formulación muy madura y dada la administración tópica de sus dos principios activos ampliamente conocidos y estudiados (inclusive uno de ellos aprobado para ser comercializado sin receta médica –OTC–), los resultados mencionados son congruentes con la amplia seguridad demostrada, del uso durante tres días

para el tratamiento en mujeres con vaginosis bacteriana y candidiasis vulvovaginal simple o de etiología mixta de clindamicina más clotrimazol en cápsulas blandas vaginales (Clindamizol®), en la práctica profesional, en la población peruana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Steinberg JP, Burd EM. Other Gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). Eighth edition. Filadelfia: Elsevier Saunders. 2015.
- McCormack WM Jr, Zinner SH, McCormack WM. The incidence of genitourinary infections in a cohort of healthy women. *Sex Transm Dis.* 1994; 21:63-64.
- López-Torres L, Chiappe M, Cárcamo C, Garnett G, Holmes K, García P. Prevalencia de vaginosis bacteriana y factores asociados en veinte ciudades del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(3):448-54.
- Fuenmayor-Boscán A, Paz-Montes A, Fuenmayor-Boscán A, Acosta Morán N. Diagnóstico clínico presuntivo versus diagnóstico microbiológico en mujeres con leucorrea / Presumptive clinical diagnosis versus microbiological diagnosis in women with leucorrhoea. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2009;29(1):26-33.
- Mashburn J. Etiology, diagnosis, and management of vaginitis. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51:423-30.
- Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1004-1008.
- Schwartz A, Taras D, Rusch K, Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5:4.
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-389.
- Aagaard K, Luna RA, Versalovic J. The human microbiome of local body sites and their unique biology. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). Eighth edition. Filadelfia: Elsevier Saunders. 2015.
- Dalabetta GA, et al. Problems solutions and challenges in syndromic management of sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.* 1998;74 (suppl 1):S1-S11.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353:1899-1911.
- Sexually transmitted diseases / editors, King K, Holmes et al - third edition 1999 Mc Graw Hill pp 565.
- Nagel JL, Aronoff DM. Metronidazole. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). Eighth edition. Filadelfia: Elsevier Saunders. 2015.
- Frey B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol.* 2011;40:36-47.
- Sweetman SC. Clindamicina. En: Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2.ª Ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006. p. 299-301.
- Livengood CH 3rd, Thomason JL, Hill GB. Bacterial vaginosis: treatment with topical intravaginal clindamycin phosphate. *Obstet Gynecol.* 1990;76(1):118.
- Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis.* 1999;28(Suppl 1):S57.
- Faro S, Campbell K. The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13(3):155-160.
- Ahmed-Jushuf IH, Shahmanesh M, Arya OP. The treatment of bacterial vaginosis with a 3 day course of 2% clindamycin cream: results of a multicenter, double blind, placebo controlled trial. *B V Investigators Group. Genitourin Med.* 1995;71(4):254.
- Reef SE, Levine WC, McNeil MM, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(suppl 1):S80-S90.
- Goldenberg RL et al: Bacterial Colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups, *Am J Obstet Gynecol* 174:1618, 1996.
- Oduyobo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Brunton L, Parker K. 11.ª Ed. 2014.
- Sweetman SC. Clotrimazol. En: Martindale. Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2.ª Ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006. p. 574.
- Gómez-Bravo E, Garibay-Valencia M. Evaluación de la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina comparada con metronidazol/nistatina en vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana. *Ginecol Obstet Mex.* 2004;72:575-580.
- Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65(7):462-473.
- Medina G, Rechkemmer P, García-Hjarles M. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana en pacientes con flujo vaginal anormal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima Perú. *Rev Med Hered.* 1999;10(4):144-50.
- Jones FR, Miller G, Gadea N, Meza R, Leon S, Perez J, et al. Prevalence of bacterial vaginosis among young women in low-income populations of coastal Peru. *Int J STD AIDS.* 2007;18(3):188-92.
- García PJ, Cárcamo CP, Chiappe M, Holmes KK. Sexually transmitted and reproductive tract infections in symptomatic clients of pharmacies in Lima, Peru *Sex Transm Infect.* 2007;83(2):142-6.
- Perla ME, Ghee AE, Sanchez S, McClelland RS, Fitzpatrick AL, Suarez-Ognio L, et al. Genital Tract Infections, Bacterial Vaginosis, HIV, and Reproductive Health Issues among Lima-Based Clandestine Female Sex Workers. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:739624.
- García PJ, Chávez S, Feringa B, Chiappe M, Li W, Jansen KU et al. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. *Bull World Health Organ.* 2004;82(7):483-92.
- Marrazzo JM, Koutsky LA, Eschenbach DA, Agnew K, Stine K, Hillier SL. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1307-13.