

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN FLUCONAZOL-TINIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VAGINALES MAS FRECUENTES

Dra. Rocío Guerrero Bustos, Dra. Leticia De Anda, Dr. Antonio Guerrero Hernández

RESUMEN

Las infecciones vaginales son una de las causas más frecuentes de la consulta ginecológica; entre ellas, las más diagnosticadas son vaginosis bacteriana, candidiasis y tricomoniasis vaginal. Hoy día se cuenta con tratamientos de varios días de duración, que registran diferentes tasas de erradicación. En el presente estudio se formaron dos grupos en los que se probó una nueva combinación de fluconazol 150 mg, y tinidazol 2 g, en un solo día de tratamiento. Se tomó como estándar dicha combinación y se comparó con una dosis baja de los mismos fármacos (112 mg de fluconazol y 1.5 g de tinidazol). Se obtuvo una muestra de 45 pacientes con leucorrea sintomática, logrando una erradicación microbiológica de 82% en el grupo de la dosis estándar y de 80% en el de la dosis baja. El tratamiento también resultó eficaz en la resolución del cuadro clínico y fue bien tolerado, por lo que se considera que es una buena opción para el tratamiento de los cuadros infecciosos vaginales más frecuentes.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones vaginales son una de las causas más frecuentes de la consulta ginecológica. Estas afecciones se caracterizan por la presencia de síntomas como prurito, irritación, flujo vaginal, mal olor y dispareunia. Entre las principales entidades se cuenta la vaginosis bacteriana (en el 40 a 50% de los casos), candidiasis vaginal (20 a 25%) y tricomoniasis vaginal (15 a 20%).¹

Estas infecciones son tan frecuentes que se afirma que la mitad de las mujeres a los 25 años de edad habrá experimentado por lo menos un episodio de vulvovaginitis candidiásica, principalmente causada por *Candida albicans* (80 al 94% de los casos).¹

Por otra parte, se calcula que aproximadamente dos a tres millones de mujeres estadounidenses adquieren cada año una infección por *Trichomonas vaginalis*, y que esta bac-

teria se puede identificar hasta en el 30 a 40% de las parejas sexuales de las mujeres infectadas.¹

Finalmente, la vaginosis bacteriana es la causa más común de las infecciones vaginales en la mujer joven y sexualmente activa, aunque puede ocurrir sin que haya actividad sexual. Esta entidad ocasiona un cambio en la flora vaginal que se caracteriza por disminución en la concentración del peróxido de hidrógeno producido por los lactobacilos, e incremento en la prevalencia de *Gardnerella vaginalis*, y bacterias anaerobias Gram negativas.¹ Los criterios clínicos para este trastorno son: pH de 4.5 o mayor, secreción vaginal homogénea, identificación de "células clave", y liberación de aminas cuando se agrega hidróxido de potasio.^{2,3}

El tratamiento de estos trastornos se basa en la administración de flu-

conazol, antimicótico oral perteneciente al grupo de los azoles, aprobado por FDA en dosis única de 150 mg. Con este medicamento se han logrado altas tasas de curación en candidiasis vaginal.^{1,4,5}

Fluconazol alcanza concentraciones terapéuticas en secreciones y tejido vaginal que persisten hasta 72 horas después de la administración de una dosis única.¹

En el caso de la tricomoniasis, el grupo de los 5-nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol y ornidazol) se mantiene como base del tratamiento, con eficacia similar.^{1,11} Se ha utilizado tinidazol en dosis de 250 mg, tres veces al día, durante cinco días, con una tasa de curación del 91%.⁶ La administración de dosis única de 2 g ha generado tasas de curación del 81 al 100%.⁶ También se ha recomendado tinidazol para casos con resistencia al metronidazol.⁷

En el tratamiento de la vaginosis bacteriana, que con frecuencia se deben a *Gardnerella vaginalis*,⁸ la administración de 2 g de tinidazol en dosis única produjo una tasa de curación del 92%;⁹ otros autores han utilizando la misma dosis en esquema de dos días consecutivos e informan tasas de curación del 51%.¹⁰

La finalidad del presente estudio fue evaluar la eficacia de la administración por un día con una nueva formulación que combina fluconazol más tinidazol, para tratar las infecciones vaginales más frecuentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto, prospectivo, ciego, con distribución al azar, que incluyó a 45 pacientes del Servicio de Ginecología del Hospital General de México, las cuales no estaban embarazadas, eran mayores de 18 años y presentaban flujo vaginal sintomático, con prurito, mal olor, dispareunia e irritación vulvar.

Las pacientes fueron asignadas a dos grupos; el primer grupo recibió 150 mg de fluconazol más 2 g de tinidazol, a lo que se consideró como dosis estándar, mientras que el segundo grupo recibió 112.5 mg de fluconazol más 1500 mg de tinidazol, que fue la dosis baja. Se administró el medicamento a los dos grupos, en dos tomas, y durante un solo día.

Se realizó exploración ginecológica a todas las pacientes para determinar las características del flujo vaginal y se tomó nota de la sintomatología acompañante. Se practicaron cultivos vaginales antes y después del tratamiento. Se recomendó a las pacientes que se abstuvieran de tener relaciones sexuales después de tomar los medicamentos, hasta que se realizaran los cultivos vaginales de control.

Se consideró como principal variable de eficacia a la erradicación del germen o gérmenes sensibles al tratamiento que se habían identificado en el cultivo vaginal basal.

Las variables del flujo vaginal, del olor, prurito, irritación vulvar y dispareunia son binomiales; para evaluar el efecto del tratamiento, se

consideraron estas variables mediante análisis de contingencia por las pruebas de ji cuadrada (χ^2) y exacta de Fisher. En contraste, para el efecto entre los tratamientos se aplicó el procedimiento ortodoxo del método estadístico inferencial de pruebas de hipótesis para proporciones.

RESULTADOS

De las 45 pacientes admitidas inicialmente al estudio, se retiró a tres de ellas porque el resultado del cultivo no demostró crecimiento microbiológico anormal. Fueron elegibles 42, de las cuales 22 quedaron asignadas al grupo de dosis estándar y 20 al de dosis baja. A todas las pacientes se les hizo revisión ginecológica, se les tomó muestra del flujo y se solicitaron los cultivos correspondientes.

Los resultados del cultivo inicial se muestran en el siguiente cuadro 1.

En el grupo que tomó la dosis estándar la respuesta al tratamiento fue de 82% de erradicación microbiológica, mientras que en el grupo de dosis baja se obtuvo un 80%, con diferencias individuales estadísticamente significativas entre las pacientes de cada grupo.

En ocho casos (cuatro de cada grupo), se encontró persistencia de *Gardnerella vaginalis* en el cultivo final, por lo que estos casos fueron considerados como fracasos.

En las variables secundarias definidas como la presencia de síntomas clínicos se observó disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en ambos grupos, como se muestra en las figuras 1, 2, 3, 4 y 5. En cuanto a las reacciones adversas, una paciente se quejó de mareo y tres más informaron epigastralgia, síntomas que tuvieron carácter transitorio.

Resultado	No. de casos
<i>Gardnerella vaginalis</i>	29
<i>Gardnerella</i> + <i>Actinomyces</i>	1
<i>Gardnerella</i> + <i>Candida</i>	3
<i>Gardnerella</i> + <i>Micrococcus</i>	1
Vaginosis bacteriana	2
Vaginosis b. + Levaduras	1
Vaginosis b. + <i>Proteus</i>	1
Vaginosis b. + <i>Micrococcus</i>	1
Vaginosis b. + <i>E. coli</i>	1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1
<i>Trichomonas v.</i> + <i>Gardnerella</i> + <i>E. coli</i>	1

Tabla 2. Comparación de la eficacia de los tratamientos. Se indican número de casos y porcentaje

Erradicación de los gérmenes, sensibles al tratamiento	Tratamientos			AValor de P
	Dosis Baja	Dosis Estándar	Total	
Sí	16 (80%)	18 (82%)	34	0.8690
No	4 (20%)	4 (18%)	8	
Total	20 (100%)	22 (100%)	42	

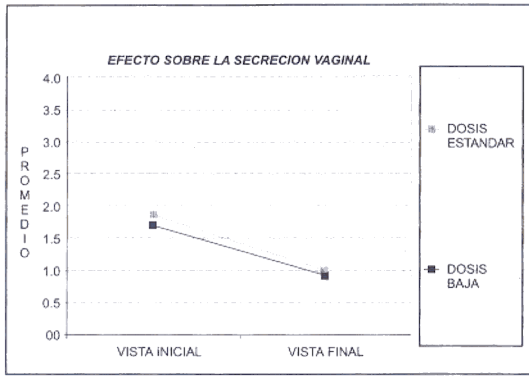


Figura 1.

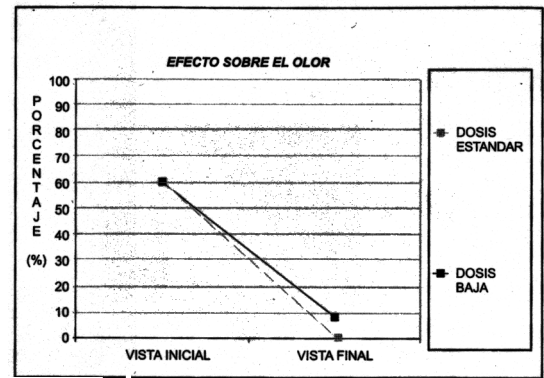


Figura 2.

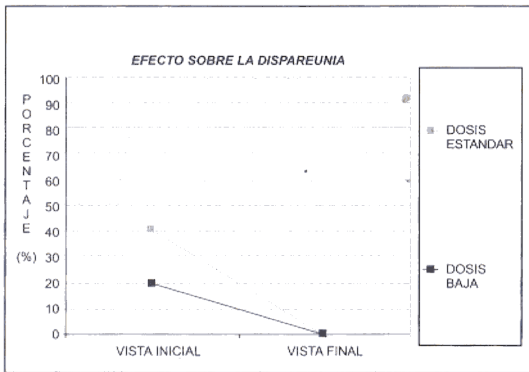


Figura 3.

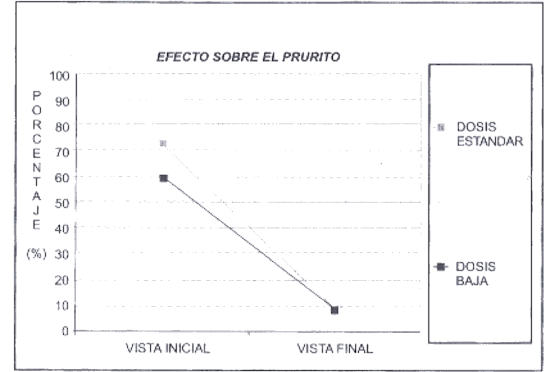


Figura 4.

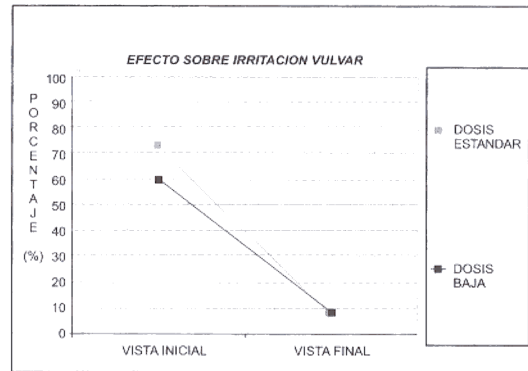


Figura 5.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos una alta frecuencia de *Gardnerella vaginalis* en la población estudiada, lo que coincide con otros informes de la literatura estadounidense, seguida de las infecciones mixtas, en donde participan tanto de *Trichomonas* como *Candida*, las cuales constituyen los microorganismos más frecuentemente reportados. En algunas pacientes se encontraron gérmenes como *Proteus* y *E. coli*, que habitualmente no colonizan la vagina, por lo que fueron considerados como contaminantes, dándose tratamiento según la sensibilidad del cultivo.

La combinación de fluconazol más tinidazol, a dosis estándar y baja, resultó eficaz para el tratamiento de erradicación de los gérmenes más comúnmente encontrados en la práctica clínica.

En los ocho casos que se consideraron fracasos, se encontró *Gardnerella*, que en cinco pacientes se acompañaba de *Mycoplasma*. Se ha informado que esta asociación puede ser favorecida por las aminas producidas en la vaginosis bacteriana,¹ por lo que el tratamiento ideal para estas pacientes es la administración de un macrólido. Los investigadores de este estudio

pudieron determinar las siguientes ventajas del tratamiento: mayor apego de las pacientes al esquema de un solo día, menor periodo de abstinencia en relación a los tratamientos de varios días, y que, a diferencia de los tratamientos locales, la administración oral no debe interrumpirse durante la menstruación.

No hubo reacciones adversas importantes, por lo que se considera que la combinación mencionada constituye una buena alternativa de tratamiento contra las infecciones vaginales, causa frecuente de la consulta ginecológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobel J.D. Vulvovaginitis in Healthy women. *Comp Ther* 1999; 25 (6/7): 335-46.
2. Hill LV. Anaerobes and Gardnerella vaginalis in non-specific vaginitis. *Genitourinary Medicine*, vol. 61, Issue 2, 1985: 114-19.
3. Blackwell A. Barlow D. Clinic diagnosis of anaerobic vaginosis (non-specific vaginitis). A practical guide. *Br J Venereal Dis* vol 58, Issue 6, 1982: 387-93.
4. Perry C, Whittington R, Mc Tavish D. Fluconazole. An Update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vaginal Candidiasis. *Drugs* 49 (6), 1995: 984-1006.
5. Sereno J. Eficacia y Seguridad de fluconazol en dosis única en el tratamiento de la Candidiasis vaginal. *Investigación Médica Internacional*, 181-84.
6. Sawyer P, Brogden R, Pinder R, et al. Tinidazole: A review of its antiprotozoal activity and Therapeutic efficacy. *Drugs* 11; 1976: 423-440.
7. Lossick JG. Kent HL. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Oct; 165 (4 Pt 2): 1217-22.
8. Tabaqchali S, Wilks M, Thin RN. Gardnerella vaginalis and anaerobic bacteria in genital disease. *Br J of Venereal Dis*, vol 59, Issue 2, 1983: 111-115.
9. Mohanty KC, Deighton R. Comparison of 2 g single dose of metronidazole, nimorazole and tinidazole in the treatment of vaginitis associated with Gardnerella vaginalis. *J Antimicrob Chemother* 1987 Mar; 19 (3): 393-9.
10. Ekgren J, Norling BK, Degre M, Midtvedt T. Comparison of tinidazole given as a single dose on 2 consecutive days for the treatment of non-specific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest* 1988; 26 (4): 313-7.
11. Gulmezoglu AM, Garner P. Trichomoniasis in women: a systemic review. *Trop Med Int Health* 1998, Jul; 3 (7): 553-58.