

# Estudio de eficacia clínica de una formulación oral de fluconazol más tinidazol en dosis de un día, comparada con secnidazol más itraconazol en dosis de tres días, en el tratamiento de infecciones cervicovaginales mixtas y vaginosis bacteriana

\*Dr. Jesús Roberto Villagrana-Zesati

\*Dr.- Jesús Reyna-Figueroa

\*\*Dra. Angélica Arzola-Paniagua

\* Dra. Isabel Villegas-Mota

\*QFB. Magdalena Beltrán-Zúñiga

\*Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra

## Introducción

Las vaginitis infecciosas constituyen uno de los problemas más frecuentes en la consulta ginecológica de mujeres en edad reproductiva. Sólo en los Estados Unidos de América, esta patología es causa de 10 millones de consultas clínicas al año.<sup>1</sup>

Tres son las enfermedades infecciosas reportadas con mayor frecuencia: vulvovaginitis por *Candida*, vaginosis bacteriana y vulvovaginitis por *Trichomonas vaginalis*. Sin embargo, es común la infección simultánea por dos o más de estos patógenos (conocida como infección cervicovaginal mixta o vaginitis mixta), que se ha observado hasta en el 38% de los casos.<sup>2,3</sup> Hay diversas combinaciones posibles, pero las más frecuentes son: tricomoniasis más vaginosis bacteriana, tricomoniasis más vaginitis por *Candida* y vaginosis bacteriana más *Candida*.

La prevalencia de infecciones mixtas en mujeres latinoamericanas no difiere mucho de la que se observa en las anglosajonas, para las que se informan frecuencias que varían del 10 al 30 %.<sup>4,5</sup>

En el Instituto Nacional de Perinatología, las infecciones vaginales mixtas constituyen la tercera causa de consulta en la clínica por infecciones de transmisión sexual en el Departamento de Infectología y alcanzan porcentajes del 28.5 % (en embarazadas) y el 13.3 % (en no embarazadas) del total de consultas otorgadas. Las cifras fueron similares en un grupo de 684 adolescentes embarazadas, en el que 54.6 % padecía infecciones cervicovaginales y las infecciones vaginales mixtas ocupaban el cuarto lugar en frecuencia (es decir el 8 %), sólo superadas por vaginosis

bacteriana, candidosis e infección por virus del papiloma humano.<sup>6-8</sup>

Se han propuesto diversos medicamentos para el tratamiento oral e individual de cada una de estas patologías; entre ellos, los de fluconazol, itraconazol y ketoconazol, que han resultado eficaces para el tratamiento de la candidosis vaginal, en dosis únicas por uno, tres y 10 días, respectivamente. Se ha comprobado que estos fármacos son tan eficaces contra la vaginosis bacteriana como el metronidazol, la clindamicina, el secnidazol y el tinidazol.<sup>9-11</sup>

En la actualidad, para tratar infecciones mixtas se requiere de dos o más fármacos, lo que ha favorecido la tendencia mundial de administrar combinaciones de algunos antimicrobianos, con el fin de elevar el apego de las pacientes al tratamiento y disminuir el número de aplicaciones o tomas necesarias para completar los esquemas terapéuticos.<sup>12-17</sup>

La finalidad del presente proyecto fue determinar la eficacia de una formulación de fluconazol y tinidazol en dos dosis, administradas una cada 12 horas, para el tratamiento de infecciones vaginales mixtas y vaginosis bacteriana, en comparación con seis dosis de una

\*Departamento de Infectología e Inmunología Perinatal  
Instituto Nacional de Perinatología (INPer)

\*\* Instituto de Investigación Biosen

Correspondencia: Dr. J. Roberto Villagrana Zesati  
Instituto Nacional de Perinatología  
Torre de Investigación, 4° piso  
Montes Urales 800, Lomas de Virreyes  
CP:11000 México, D.F.,  
Tel. 55 20 99 00 Ext. 334, Fax. 55 40 65 42  
Correo electrónico [robertovillagrana@hotmail.com](mailto:robertovillagrana@hotmail.com)

formulación de secnidazol más itraconazol, administradas a intervalos de 12 horas durante tres días.

## Objetivo

Comparar la eficacia de una formulación de fluconazol más tinidazol (administrada dos veces al día, un solo día, por vía oral) con la de secnidazol más itraconazol (administrada dos veces al día, durante tres días) en el tratamiento de infecciones cervicovaginales mixtas y vaginosis bacteriana, evaluadas por cura clínica y erradicación microbiológica, así como determinar el apego de las pacientes a cada uno de estos dos regímenes terapéuticos y establecer el porcentaje de fallas terapéuticas en relación con los índices de apego al tratamiento.

## Material y métodos

Se incluyó en el estudio a pacientes que acudieron a la consulta de infectología, a quienes se diagnosticó infección vaginal mixta y vaginosis bacteriana. En la primera consulta de evaluación, en la clínica de infecciones de transmisión sexual, se interrogó a las candidatas para elaborar su historia clínica; también se practicaron exámenes de muestras frescas (para detección de levaduras o pseudohifas, *Trichomonas vaginalis*, células guía y formas lactobacilares); además se aplicó prueba de KOH para determinar el nivel de liberación de aminas y se midió el pH para cuantificar la alcalinidad. Todas estas acciones están incluidas en los criterios de Amsel, los cuales cuentan con validación y aceptación internacional como bases para establecer el diagnóstico clínico de las patologías mencionadas<sup>2,3,4</sup> (se define a este diagnóstico como la detección de dos o más combinaciones de infecciones vaginales por *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis* y Vaginosis bacteriana). Además, se tomaron muestras de exudado vaginal para cultivo y diagnóstico microbiológico.

Las pacientes seleccionadas firmaron una forma de consentimiento informado. A continuación se elaboró un resumen de la historia clínica de cada una en el Formato de Reporte de Caso, se les practicó exploración física completa y se realizó una prueba rápida de embarazo. Asimismo, se tomaron muestras para exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática y examen general de orina)

Una vez realizada la asignación aleatoria de los dos tratamientos, se citó a cada paciente para que acudiera a consulta 10 o 12 días después de terminado el tratamiento, para evaluar la respuesta clínica. Se reportó el resultado del primer cultivo y se tomó muestra para cultivo de control. Se dio cita a las pacientes entre los días 14 a 28, para consulta de conclusión, con la evaluación de un segundo investigador, quien estableció los diagnósticos de curación, erradicación microbiológica, mejoría o fracaso terapéutico, sin saber cual fue el tratamiento administrado en cada caso.

*Criterios de inclusión.* Se eligió a pacientes mayores de 18 años de edad, con vida sexual activa y con diagnóstico de infección cervicovaginal mixta, se les practicó examen en fresco (criterios de Amsel), que usaran algún método de control de la fertilidad (hormonal, locales o de barrera o definitivos), con resultado negativo en prueba de embarazo y que no hubieran recibido tratamiento antimicrobiano 14 días previos a la cita de ingreso al protocolo; además, debían firmar la forma de consentimiento informado.

*Criterios de no inclusión.* No se aceptó a pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos en estudio, con probable embarazo o en período de lactancia, ni que estuvieran participando simultáneamente en algún otro estudio en el que se investigara un efecto farmacológico o implicase el consumo de fármacos, que padecieran enfermedad hepática, renal, pulmonar, neurológica, gastrointestinal o psiquiátricas, con evidencia o sospecha de consumo de drogas o alcohol y que no aceptaran firmar el consentimiento escrito o sufrieran alguna enfermedad terminal.

*Criterios de exclusión.* Se separó del estudio a pacientes que durante el tratamiento desarrollaron alguna enfermedad que les impidió tomar los medicamentos prescritos o que decidieron voluntariamente abandonar el estudio.

## VARIABLES EN ESTUDIO

### Independientes

Fluconazol + tinidazol  
Secnidazol + itraconazol

### Dependientes

Curación  
Fracaso  
Erradicación microbiológica  
Apego al tratamiento

Se realizaron los cultivos vaginales con apego a estándares internacionales y fueron procesados con la metodología de la Asociación Americana de Microbiología, estandarizada por el Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología del INPer.

Se solicitó a las pacientes no tener relaciones sexuales en el periodo comprendido entre el tratamiento y la segunda visita médica (10-12 días); posteriormente, se les recomendó el uso de condón hasta la consulta de cierre (14-28 días).

La evaluación de fin del tratamiento se efectuó del día 14 a 28 posmedicación.

Las definiciones de la respuesta terapéutica fueron las siguientes:

#### *Curación*

Se resolvieron todos los signos y síntomas agudos relacionados con la infección original o la paciente mejoró a tal grado que no necesitó tratamiento antibiótico adicional.

#### *Fracaso*

a) Persistencia o progresión de los signos y síntomas de la infección original después de cuando menos uno o tres días de tratamiento, según al esquema terapéutico aplicado.

b) Desarrollo de nuevos signos o síntomas de la infección original.

c) Necesidad de un tratamiento antimicrobiano adicional para resolver la infección vaginal.

#### *Eradicación*

Ausencia del patógeno o patógenos originales del cultivo practicado en la evaluación de la prueba de curación.

#### *Persistencia*

Detección y documentación, en la visita de evaluación final, del patógeno o patógenos aislados de cultivo obtenidos en la visita de control.

Para el análisis estadístico se tomaron medidas de tendencia central y dispersión, además de evaluar diferencias de proporciones y aplicar las pruebas de  $\chi^2$  cuadrada y exacta de Fisher.

## Resultados

Del 1° de agosto de 2003 al 31 de julio de 2004, se incluyó a un total de 60 pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de infección

cervicovaginal mixta, vaginosis bacteriana, o ambas, y se formaron dos grupos (A y B) de 30 pacientes cada uno, mediante distribución aleatoria. Al grupo A se le administró fluconazol (150 mg) más tinidazol (2 g) por vía oral, en 2 cápsulas cada 12 h, por un solo día, mientras que el grupo B recibió secnidazol (166.66 mg) más itraconazol (33.3 mg) por vía oral, en cápsulas tomadas cada 12 h, durante 3 días. El promedio de edad de las pacientes fue de 33.5 años  $\pm$  6.99.

Se diagnosticó cura clínica y microbiológica a un total de 49 pacientes. La distribución por grupos fue la siguiente: en el grupo A hubo 26 (86.6%) de 30 y en el grupo B donde se identificó a 23 (82.1%) de 28. Se consideró que en el segundo grupo sólo fueron válidos 28 de los 30 casos debido a que una de las pacientes no entregó el envase de tratamiento para demostrar que lo había tomado y otra llenó en forma inadecuada el formulario de tratamiento. La diferencia de proporciones mostró una  $p=0.43$ .

En el grupo A, una paciente fue clasificada con falla clínica, pero con erradicación microbiológica; ninguna tuvo estas características en el grupo B ( $p=0.10$ ). Dos pacientes del grupo A y una del grupo B fueron calificadas con falla clínica y microbiológica. El análisis estadístico de los resultados observados no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Respecto a reacciones adversas, las sufrieron 4 (13.3%) pacientes del grupo A y 2 (7.14%) del grupo B. Dichas reacciones fueron sabor amargo, náusea y vértigo; todas fueron leves y no ameritaron tratamiento adicional ni suspensión del tratamiento.

Una paciente del grupo A y dos del grupo B necesitaron tratamiento de rescate. El análisis estadístico comparando ambos grupos no mostró diferencia significativa.

En ambos grupos se observó apego al tratamiento y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en este sentido.

## Discusión

No hay duda de que las infecciones cervicovaginales mixtas son de gran importancia en la esfera ginecológica y obstétrica, dada la conocida repercusión que tienen en las etapas reproductiva y gestacional. Las infecciones vaginales mixtas ocupan uno de los cuatro primeros lugares en frecuencia, entre el total de

las infecciones genitales, según se aprecia en series internacionales y en las reportadas por el Instituto Nacional de Perinatología, tanto en mujeres adultas como en adolescentes. La búsqueda constante de nuevas alternativas terapéuticas es esencial para lograr el control de estas enfermedades; más aún, se requiere desarrollar tratamientos eficaces, con pocos o nulos efectos adversos y de breve duración para propiciar el apego a los mismos.

Los resultados arrojados por esta investigación, en la que se comparó una formulación de fluconazol más tinidazol (Grupo A) con otra de secnidazol más itraconazol (Grupo B), cubre dichas expectativas, sobre todo por ser esquemas cortos. En el análisis de eficacia no se detectaron diferencias significativas, ya que lograron la curación clínica y erradicación microbiológica 26 (86.6 %) de 30 pacientes del grupo A y 23 (82.1%) de 28 del grupo B.

En ambos esquemas de tratamiento, el porcentaje de curación total observado fue superior al 80%. Desde el punto de vista clínico, esto se podría superar aun más, pues se debe recordar que en esta investigación se consideró que era obligatorio satisfacer los criterios de cura clínica y erradicación para tomar la decisión final. En consecuencia, cuando hubo recuperación microbiológica del patógeno, se clasificó el caso como falla. Pero no debemos olvidar que, desde el punto de vista clínico, si desaparece la sintomatología, se considera que la paciente está curada, ya que existe un ecosistema natural que constituye la flora vaginal, del que es posible recuperar *Candida sp.* y *Gardnerella vaginalis*, que actúan como comensales en pacientes asintomáticas.

En ambos grupos de pacientes se observó total apego al tratamiento, que se cumplió de manera satisfactoria. En la bibliografía se informa sobre efectos adversos, como síntomas gastrointestinales de leves a moderados, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio.

### Conclusiones

Ambos tratamientos tuvieron una eficacia similar para combatir las infecciones cervicovaginales mixtas y vaginosis bacteriana. En el Grupo A, el índice de curación clínica y microbiológica fue del 86.6 %, mientras que en el grupo B fue del 82.1 %. Los efectos adversos en ambos grupos fueron mínimos y de poca relevancia.

Los investigadores concluimos que esta nueva formulación de fluconazol más tinidazol para un solo día de tratamiento representa una buena alternativa terapéutica contra este tipo de

infecciones y que por tratarse de una administración oral de un día garantiza el apego al tratamiento. El clínico debe tener en mente la posible asociación de microorganismos capaces de producir infecciones genitales y, por tanto, ha de conocer las mejores alternativas terapéuticas en cuanto a eficacia, seguridad, apego y efectos adversos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quan M: Vaginitis: Meeting the clinical challenge. Clin Cornerstone 2003;36-47
- 2.- Mardh PA, Tchoudomirova K, Elshibly S, Helberg D. Symptoms and signs in single and mix genital infections. Int J Gynecol Obstet 1998;63:145-152.
3. Franklin TL, Monif GR. Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis: Coexistence in vaginal wet mount preparations from pregnant women. J Reprod Med 2000;45: 131- 134.
4. Fidel PL Vázquez JA, Sobel JD: *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev 1999;12:80-96.
- 5.- Azzam-WM, Cermeno Vivas JR, Orellan García Y, Penna SJ. Vulvovaginitis caused by *Candida ssp.* and *Trichomonas vaginalis* in sexually active Women. Invest Clin 2002;43:3-13.
- 6.- Narciso-Reyes ML, Solórzano SF, Arredondo GJL, Calderón JE, Beltrán Zúñiga M. Ginecol Obstet Mex 1989; 57:41-46
- 7.-Villagrana-Zesati JR, Simón-Pereira L, Lira J, Suárez PC, Guerra-Infante F, Ortiz-Ibarra FJ, Ahued-Ahued JR. Etiología de las Enfermedades de Transmisión Sexual en las Adolescentes. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2001;21:69
- 8.-Casanova-Román G, Ortiz-Ibarra FG, Galán-Herrera JF. Vaginosis Bacteriana. Temas actuales de Ginecología PAC Libro 1, Ed. Intersistemas, México DF. 2002
- 9.- Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. Clin Obstet Ginecol 1993;36:153-165.
10. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazol therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clin Infect Dis 2001;15:1341-1346.
- 11.- Ekgren J, Norling BK, Degree M, Midtvedt Comparison of tinidazol given as a single dose and on 2 consecutive days for the treatment of nonspecific bacterial vaginosis. Gynecol Obstet Invest 1988;26:313-317
- 12.- Alvarado GA, Gavilano AS. Itraconazol + Secnidazol cápsulas vs óvulos vaginales acetónido de fluocinolona 0.50mg, Nistatina 100,000 U y metronidazol 500 mg en el tratamiento sintomático de la vaginitis. Ginecol Obstet Mex 1998;173-178
13. Carolyn MP, Washington R McTavish. Fluconazole an update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in vaginal candidiasis. Drug 1995;49: 984-1006.
- 14.-Serenó Colo JA. Eficacia y seguridad de fluconazol en dosis única en el tratamiento de la candidiasis

vaginal. Invest Med Int 1991; 17: 181-184.  
15. Gabriel G, Robertson E, Thin RN. Single dose  
treatment of Trichomoniasis J Int Med Res 1982;10:  
129-130.  
16. MMWR May 10, 2002 Sexually Transmitted

5

Diseases Treatment Guidelines 2002. Management  
of patient who have vaginal infections: 42-48  
17.- Norma Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2002  
para la prevención y control de las enfermedades de  
transmisión sexual 2003;19-IX