

ORIGINAL

Tratamiento de la vaginosis bacteriana: comparación clindamicina (pauta corta, vaginal)- tinidazol (dosis única, oral). Estudio prospectivo de 2 años**Treatment of bacterial vaginosis, clindamycin-tinidazole comparison****J. Lopez-Olmos^{a,*}**

Recibido: 14 de septiembre de 2016

Aceptado: 10 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Vaginosis
Bacteriana;
Clindamicina;
Tinidazol; Cultivo
microbiológico.

RESUMEN

Objetivo: Estudio comparativo para el tratamiento de Vaginosis Bacteriana con clindamicina y tinidazol, viendo el resultado del cultivo microbiológico después de 1 y 3 meses.

Diseño: El grupo clindamicina consta de 201 casos, tratados a lo largo de 1 año con un óvulo vaginal / noche (3 días). El grupo tinidazol consta de 204 casos, tratados a lo largo de 1 año con 4 comprimidos / día por vía oral, (1 día). Se tomaron muestras vaginales para cultivo microbiológico a 1 y 3 meses.

Resultados: Hubo diferencias significativas, $p < 0,001$, en edad y paridad, siendo mayores en Tinidazol (T). No hubo diferencias en nuligestas, pero sí en menopáusicas que fueron 18,13% en T.

No hubo diferencias en antecedentes de infecciones vaginales ni lesiones cervicales, ni en uso de métodos contraceptivos.

Hubo diferencias en no relaciones sexuales, $p < 0,001$, mayores en clindamicina (C), en 22,38%. No hubo diferencias en sexo oral ni en sexo anal, pero sí en parejas múltiples simultáneas (PMS), $p < 0,05$, mayores en C, 5,47%.

Hubo diferencias en el cultivo al mes 1, $p < 0,001$, siendo negativo en C en 52,04% frente a 32,16% en T. *Gardnerella vaginalis* persiste en 68,10 % en T ($p < 0,001$).

Hubo diferencias, igualmente, en el cultivo al mes 3, $p < 0,001$, siendo negativos en 56,34 % en C frente a 30,88% en T. *Gardnerella vaginalis* persiste en 59,57% en T.

Conclusiones: Con clindamicina se obtienen mejores resultados en los cultivos, siendo negativos a 1 mes en 52,04%, y a 3 meses en 56,34%, pero no son satisfactorios, ya que *Gardnerella vaginalis* persiste en 26,59% y 45,45%, respectivamente.

^a Centro de Especialidades de Monteolivete, España.

* Autor para correspondencia: jlopezo@sego.es

KEYWORDS:

Bacterial Vaginosis;
Clindamycin;
Tinidazole;
Microbiologic cultures.

ABSTRACT

Objective: Comparative study for the treatment of Bacterial Vaginosis with clindamycin versus tinidazole, whereas the results of microbiologic cultures at 1 and 3 months.

Design: The clindamycin group (C) were 201 cases, treated along one year with 1 vaginal ovule / night, 3 days. The tinidazole group (T) were 204 cases, treated along one year with 4 oral tablets of 500 mg, one day (2 tablets / 12 hours). We performed microbiologic cultures at 1 and 3 months.

Results: There were statistically significant differences, $p < 0,001$, in age and parity, which were bigger in T group. No differences in nulligravides, but there were in menopausals, that were the 18,13% in T group.

No differences in vaginal infections or cervical lesions antecedent, nor in use of contraceptive methods.

There were differences in no intercourse, $p < 0,001$, bigger in C group, 22,38%. No differences in oral sex nor anal sex, but there were in simultaneous multiple partners (SMP), $p < 0,05$, bigger in C group, 5,47%.

There were differences in the culture at 1 month, $p < 0,001$, which were negative in C group in 52,04% versus 32,16% in T group. *Gardnerella vaginalis* persisted in 68,10% in T group ($p < 0,001$).

There were also differences in the culture at 3 months, $p < 0,001$, which were negative in 56,34% in C group versus 30,88% in T group. *Gardnerella vaginalis* persisted in 59,57% in T group.

Conclusions: With clindamycin there were better results in the cultures, at 1 month that were negatives in 52,04%, and at 3 months in 56,34%, but they are not satisfactory, since *Gardnerella vaginalis* persisted in 26,59% and 45,45%, respectively.

INTRODUCCIÓN

La Vaginosis Bacteriana (VB) es un desequilibrio de la flora vaginal normal, pero no infección. Hay una alteración cuantitativa y cualitativa del ecosistema vaginal.¹ Es una infección polimicrobiana, hay *Gardnerella vaginalis* (Gv) y otros gérmenes (anaerobios). La VB presenta superpoblación bacteriana y disminución de lactobacilos.

Clínicamente, existe leucorrea blanco-grisácea, espumosa, adherida a la pared vaginal, tiene mal olor y puede producir picor y escozor. Hay presencia de células clave en el epitelio vaginal (clue cells), el pH $> 4,5$, y la prueba de KOH es positiva (olor a pescado). Son los criterios de Amsel y cols.²; además hay reacción leucocitaria ausente o mínima.

Los factores predisponentes son^{3,4}: promiscuidad, aumento de parejas sexuales, nuevo compañero sexual, coito frecuente, infidelidad de la pareja, sexo en grupo, abuso sexual y violación, duchas vaginales, tabaco, ser portadora de DIU (dispositivo intrauterino) o de raza negra.

Sin embargo, 20% de mujeres normales en algún momento de su vida tendrán una VB³, influiría el pH alcalino y tomar antibióticos de amplio espectro. La prevalencia de VB es menor al tomar contracepción hormonal oral y menopausia. La VB es más frecuente en la mujer en edad fértil, corresponde a 1/3 de las vulvovaginitis.⁵

Para el diagnóstico, lo más fiable es el gram de la secreción vaginal⁶, el score de Nugent, si es >4 indica VB. Con el cultivo microbiológico, la Gv se encuentra en 14,70% en mujeres normales, pero con VB hay alta concentración de gérmenes (aumento de células clave y pocos leucocitos). El cultivo tiene alta sensibilidad (S), pero baja especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) bajo⁵. Con la citología cervicovaginal de Papanicolaou se diagnostica también la infección vaginal, como ya demostramos⁷. En citología se ven células clave (clue cells), células epiteliales con bacterias adheridas a la superficie de la célula tapándola, y aparece el borde más oscuro y hay un fondo brillante, éste es un frotis inflamatorio con fondo sucio y cocobacilo⁷.

El tratamiento clásico de la VB es con metronidazol o clindamicina oral o vaginal. En general, con resultados de eficacia a 1 mes de 60-85%⁴, pero el efecto se pierde entre 1 y 3 meses, a partir de ahí hay recurrencias. Después de 1 año se dan en 60%⁴, por ello, parece que la VB no se cura.

Como sabemos las mujeres son reacias a tomar tratamientos largos y que hay gran pérdida de cumplimiento, lo que repercute en el resultado clínico de la eficacia del tratamiento, y respetando el principio fundamental de dar tratamientos-minuto en ITS (infecciones de transmisión sexual); en este trabajo prospectivo de 2 años, compara-

mos una pauta corta de 3 días de clindamicina vaginal en óvulos, frente a tinidazol dosis única, 4 comprimidos por vía oral en 1 día (2c/ 12 h) para el tratamiento de la VB diagnosticada en la clínica y por la citología vaginal de Papanicolaou.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de V-2012 y durante 1 año, en la consulta de Ginecología en el Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia, hemos recogido casos de VB, diagnosticados por la citología cervicovaginal de Papanicolaou realizada en el Instituto Valenciano de Oncología IVO, así como clínicamente por leucorrea típica y mal olor. Una vez llamadas para el resultado fueron tratadas con clindamicina: 1 óvulo vaginal/día (3 días). Es el grupo C, después de 1 mes del tratamiento se practicó un primer cultivo microbiológico que sirvió de test de curación. A los 3 meses se practicó un segundo cultivo en los casos de persistencia de la infección, la cual fue tratada de la misma forma. Este segundo cultivo sirve de evaluación de la persistencia de la infección. Los cultivos se realizaron en el Servicio de Microbiología del Hospital Dr. Peset de Valencia, todas las pacientes dieron su consentimiento.

A partir de V-2014 y durante 1 año los nuevos diagnósticos de VB fueron tratados con tinidazol: 4c/día de 500 mg por vía oral, 1 día (2c/12h). En el grupo T. se siguió la misma metodología, un primer cultivo al mes, y en caso de persistencia de la infección, nuevo tratamiento, y toma de segundo cultivo a los 3 meses. Las pacientes fueron advertidas de no tomar alcohol en ninguna forma (ni vinagre en la ensalada) durante el día del tratamiento y los siguientes 3 días sucesivos. Todas las pacientes dieron su consentimiento informado, el cierre del estudio fue en XII-2015.

En el estudio clínico consideramos: edad, gestaciones, partos y abortos, antecedentes médicos y quirúrgicos, y destacamos los antecedentes ginecológicos de tipo infeccioso y lesiones cervicales: infección por VPH (virus del papiloma), por herpes genital, y antecedentes de VB o de CVV (candidiasis vulvovaginal), entre otras. Estudiamos el método contraceptivo utilizado, y desde el punto de vista sexológico indicamos la frecuencia de práctica de sexo oral (cunnilingus), sexo anal y la existencia de parejas múltiples simultáneas (PMS).

En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se presentan como rango, media y desvío estándar. Se comparan con la t de Student. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes, se comparan con la χ^2 ; siempre se considera la significación estadística con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el cuadro 1 presentamos el diagrama de flujo del proceso. En el reclutamiento se propuso el estudio de clí-

damicina a 231pacientes, pero acudieron sólo 201 para seguimiento. Tras el tratamiento para la realización del primer cultivo se dieron de baja 5 casos más. En total quedaron 196 para el primer cultivo al mes. Para el segundo cultivo a los 3 meses se perdieron 70 casos, quedando solo 126.

Tabla 1. Diagrama de flujo del proceso.

	Clindamicina	Tinidazol
Reclutamiento		
Propuestas	231	284
	-30	-80
Acuden	201	204
Seguimiento 1	se pierden 5	se pierden 33
Cultivo 1	196	171
Seguimiento 2	se pierden 70	se pierden 103
Cultivo 2	126	68

Fuente: propia.

El estudio de tinidazol se propuso a 284 pacientes, pero acudieron para el seguimiento 204 casos, se perdieron 80. Para la realización del primer cultivo al mes se perdieron 33 casos; en total, la serie fue: 204 casos y quedaron 171 para el primer cultivo al mes. Para el segundo cultivo a los 3 meses se perdieron 103 casos y quedaron 68.

- A) Descripción de la serie inicial: 201 casos tratados con clindamicina, 1 óvulo vaginal/noche, 3 días, frente a 204 casos tratados con tinidazol, 4 comprimidos/día, por vía oral (2c/ 12 h), 1 día.

En la tabla 1 se muestra la edad y paridad, así como el número de nuligestas. Las medias de edad fueron: 36,17 años con clindamicina y 40,37 años con tinidazol; hay diferencia significativa, $p < 0,001$. La paridad media fue 0,77 con C y 1,70 con T. Hay diferencia significativa, $p < 0,001$. Es decir, con Tinidazol tienen mayor edad y paridad. No hubo diferencias en la frecuencia de nuligestas, 33,83% frente a 27,45%. En T hubo 37 menopáusicas (18,13%), de 32-58 años, media 48,06 años. En T fumaban 86 casos (42,15%).

Tabla 2. Datos cuantitativos.

	Clindamicina (n= 201)			Tinidazol (n = 204)			SE	
	RANGO	MEDIA	DESVIO	RANGO	MEDIA	DESVIO	t	p
Edad	20-55	36,17	8,93	16-60	40,33	10,2	4,42	< 0,001
Gestaciones	0-5	1,15	1,07	0-7	1,77	1,57	4,76	< 0,001
Partos	0-4	0,77	0,81	0-6	1,2	1,16	4,57	< 0,001
Abortos	0-4	0,38	0,57	0-5	0,58	0,9	2,7	< 0,01

	n	%	N	%	X ²	p
	68	33,83	56	27,45	1,91	NS

SE: significación estadística

NS: No significativo

Fuente: propia

En la Tabla 3 presentamos el antecedente de infecciones vaginales y lesiones cervicales. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El antecedente de VB fue 3,48% en C y 4,90% en T. El antecedente de infección por VPH fue 7,46% en C y 10,78% en T. La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, LSIL, se dio en 2,98% en C y 0,98% en T.

Tabla 3. Antecedentes de infecciones vaginales y lesiones cervicales.

	Clindamicina (n= 201)		Tinidazol (n= 204)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
Infecciones						
Antecedente VB	7	3,48	10	4,9	0,5	NS
Antecedente CVV	1	0,49	2	0,98	0,302	NS
Herpes genital	1	0,49	1	0,49	0,0001	NS
VPH	15	7,46	22	10,78	1,33	NS
Moluscum contagiosum	1	0,49			1,032	NS
VIH	1	0,49			1,032	NS
Tricomonas			1	0,49	0,992	NS
Lesiones						
Ascus			1	0,49	0,992	NS
Lsil	6	2,98	2	0,98	2,08	NS

VB: Vaginosis Bacteriana.

CVV: Candidiasis Vulvovaginal.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

ASCUS: atipias de significado incierto.

LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado.

SE: significación estadística.

NS: no significativo.

Fuente: propia.

En la Tabla 4 presentamos los métodos contraceptivos. No utilizaban ninguno en 57,71% en C y 64,21% en T, sin diferencias significativas; no las hubo tampoco entre los diferentes métodos. El más utilizado fue el condón 12,93% en C y 11,27% en T, seguido de la píldora contraceptiva, 10,94% en C y 11,27% en T.

Tabla 4. Metodos contraceptivos. Sexo.

Métodos	Clindamicina (n=201)		Tinidazol (n= 204)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
No	116	57,71	131	64,21	1,78	NS
Condón	26	12,93	23	11,27	0,24	NS
Píldora	22	10,94	23	11,27	0,0102	NS
Minipíldora	2	0,99			2,04	NS
Anillo Vaginal	4	1,99	3	1,47	0,152	NS
Parche AC			1	0,49	0,992	NS
Implante hormonal	1	0,49	1	0,49	0,0001	NS
DepoProgevera®	2	0,99			2,04	NS
DIU	6	2,98	5	2,45	0,102	NS
DIU chino			1	0,49	0,992	NS
DIU Mirena®	2	0,99	2	0,98	0,00024	NS
ET	10	4,97	9	4,41	0,062	NS
ESSURE®	5	2,48	1	0,49	2,77	NS
Vasectomía	5	2,48	5	2,45	0,0004	NS

Sexo	N	%	N	%	X ²	p
No Relaciones sexuales	45	22,38	4	1,96	39,72	< 0,001
Sexo oral (cunnilingus)	107	53,23	99	48,52	0,87	NS
Sexo anal	37	17,91	30	14,7	0,75	NS
PSM (Parejas Sexuales Múltiples)	11	5,47	3	1,47	4,86	< 0,05

SE: significación estadística.

NS: no significativo.

Fuente: propia

Respecto a la actividad sexual, en C 22,38% no tenían relaciones sexuales frente a 1,96 % en T con diferencia significativa, $p < 0,001$. En sexo oral (cunnilingus) y anal no hay diferencias, lo practican respectivamente en 53,23% y 17,91% en C, frente a 48,52% y 14,70% en T. En la existencia de PMS hay diferencia significativa, $p < 0,05$, mayor en C, 5,47%, frente a 1,4 % en T.

En los antecedentes médicoquirúrgicos consideramos los más frecuentes, y en los médicos fue: depresión, 3,48% y 4,41%, respectivamente; HTA, 1,49% y 3,92%, e hipotiroidismo, 2,98% y 2,45%. Sin diferencias significati-

vas. En tanto, los antecedentes quirúrgicos fueron: amigdalectomía 7,96% y 15,19%, respectivamente ($p < 0,02$); apendicectomía, 8,95% y 9,3%; ET, esterilización tubárica, 1,99% y 8,82% ($p < 0,01$); prótesis mamarias, 3,98% y 3,92%, y quistes de ovario, 3,48% y 0,98%.

Clínicamente, en el grupo T estaban asintomáticas 82,84%. Se presentó clínica en 35 casos (17,15%). Leucorrea blanca, amarilla o verdosa en 15 casos (7,35%); leucorrea fétida en 2 casos (0,98 %); escozor y picor en 10 casos (4,90 %) y leucorrea y picor en 8 casos (3,92 %).

RESULTADOS

En la Tabla 5 se ven los resultados del cultivo 1 del primer mes. Hay diferencias significativas, $p < 0,001$, tanto en los cultivos negativos como positivos fueron negativos en 52,04% en C y en 32,16% en T. La curación con clindamicina es mayor, pero con no buen resultado, solo 52%.

Tabla 4. Cultivo 1

	Clindamicina (n= 196)		Tinidazol (n=171)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
Negativo	102	52,04	55	32,16	14,73	< 0,001
Positivo	94	47,95	116	67,83		< 0,001
Gardnerella vaginalis (Gv)	25	26,59	79	68,1	50,3	< 0,001
Gv + Ca	5	5,31	3	2,58		
Gv + Candida spp	1	1,06	5	4,31		
Gv + Haemophilus parainfluenzae			2	1,72		
Gv + Streptococcus agalactie, grupo B	3	3,19	2	1,72		
Candida albicans(Ca)	22	23,4	13	11,2		NS
Ca+ Streptococcus agalactie , grupo B	3	3,19				
Candida spp	11	11,7	7	6,03		NS
Candida spp+ Streptococcus agalactie	2	2,12				
Candida spp+ Streptococcus agalactie grupo B+						
Haemophilus influenzae	1	1,06				
Candida tropicalis			1	0,86		
Streptococcus agalactie grupo B	13	13,82	2	1,72	7,14	< 0,01
Streptococcus anginosus	1	1,06	1	0,86		
Haemophilus influenzae	1	1,06				
Haemophilus parainfluenzae	2	2,12	1	0,86		
Enterococcus faecalis	3	3,19	1	0,86		
E.coli	1	1,06				
Corynebacterium spp	1	1,06				

SE: significación estadística.

NS: no significativo.

Fuente: propia.

Dentro de los cultivos positivos Gardnerella vaginalis (Gv) 26,59 % en C frente a 68,10% en T ($X^2 = 50,3$, $p < 0,001$). Gv asociada a otros gérmenes: Candida albicans, Haemophilus parainfluenzae o Streptococcus agalactie, grupo B;

se dio en 9 casos en C y en 12 casos en T, sin diferencias significativas. No hubo diferencias en Candida albicans, pero sí en Streptococcus agalactie, grupo B, 13,82% en C frente a 1,72% en T ($X^2 = 7,14$, $p < 0,01$).

En la Tabla 6 se ven los resultados del cultivo 2 del mes 3. Hay diferencias significativas: $p < 0,001$, tanto en los cultivos negativos como en los positivos. Fueron negativos en 56,34% en C frente a 30,88% en T. Mejor resultado con clindamicina, pero tampoco óptimo.

Tabla 6. Cultivo 2

	Clindamicina (n= 126)		Tinidazol (n= 68)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
Negativo	71	56,34	21	30,88	11,46	< 0,001
Positivo	55	43,65	47	69,11		< 0,001
Gardnerella vaginalis (Gv)	25	45,45	28	59,57		NS
Gv + Ca			1	2,12		
Gv + Streptococcus agalactie grupo B			1	2,12		
Gv + Haemophilus parainfluenzae			1	2,12		
Candida albicans (Ca)	13	23,63	7	14,89		NS
Ca + Enterococcus faecalis	1	1,81				
Candida spp	10	18,18	4	8,51		
Candida spp + Streptococcus agalactie grupo B	1	1,81				
Streptococcus agalactie grupo B	4	7,27	5	10,63		NS
Streptococcus anginosus	1	1,81				

SE , significación estadística

NS , no significativo

Fuente: propia.

Dentro de los cultivos positivos, Gv se da en 45,45% en C y 59,57% en T, sin diferencias significativas. Como tampoco en Candida albicans, 23,63% en C y 14,89% en T.

Si analizamos los casos con los cultivos positivos a Gv en los 2 cultivos, únicamente vemos que fueron 8/22 casos (36,36 %) en C y 19/50 casos (38%) en T, sin diferencias significativas. Cuando el cultivo 1 fue positivo a Gv y el cultivo 2 negativo, en C se dio en 4/22 casos (18,18%) y en 10/50 casos en T (20%), también sin diferencias significativas.

Respecto a las menopáusicas en T, 37 casos de 204 (18,13%), el cultivo 1 lo tenían 30 casos, siendo negativo en 12 casos (40%) y positivo en 18 casos (60 %). De estos dos Gv se encontraba en 13 casos (72,22%) y asociado a otro germen (Streptococcus agalactie grupo B) en 2 casos más, total en 82,33%. Si comparamos ahora en T, el resultado del cultivo negativo entre menopáusicas y no menopáusicas, 12/30 y 43/126 casos, respectivamente, no hay diferencias significativas.

Conclusión:

- 1) Se pierden muchos casos en el seguimiento a medio plazo.
- 2) Hubo diferencias significativas en edad y paridad, $p < 0,001$, mayores en T. No hubo diferencias en nuligestas, pero sí en menopáusicas, que fueron 18,13% en T.
- 3) No hubo diferencias en antecedentes de infecciones vaginales, lesiones cervicales, ni en uso de métodos contraceptivos; 57,71% en C y en 64,21% en T, no usaban.
- 4) Hubo diferencias significativas en no relaciones sexuales, $p < 0,001$, siendo mayor en C, 22,38%. No hubo diferencias en sexo oral (cunnilingus) ni sexo anal, pero sí en PMS, $p < 0,05$, mayor en C, 5,47%.
- 5) Hay diferencias significativas en el cultivo 1, $p < 0,001$, siendo negativos, 52,04% en C frente a 32,16% en T. Con clindamicina mejor resultado. Gv persiste en 68,10% en T ($p < 0,001$).
- 6) Las mismas diferencias significativas, $p < 0,001$ se mantienen en el cultivo (2), siendo negativos 56,34% en C frente a 30,88% en T. Gv se mantiene sin diferencias en 45,45% en C y en 59,57% en T.
- 7) Mejores resultados con clindamicina, pero no satisfactorios.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo compara 201 casos de VB tratados con clindamicina, 1 óvulo vaginal/día, 3 días, pauta corta, con 204 casos de VB tratados con tinidazol, vía oral, 4c/d, dosis única, 2c/12h; considerando el cultivo microbiológico como patrón oro de diagnóstico de la infección vaginal (incluyendo: tricomonas, gonococia, candidas, vaginosis bacteriana y *Streptococcus agalactiae*), practicamos un cultivo a 1 mes y un segundo cultivo a 3 meses, y consideramos como curación de la infección el cultivo negativo.

Al mes 1, sobre 196 cultivos con clindamicina y 171 cultivos con tinidazol dieron negativos 52,04% con C frente a 32,16% con T; mejor resultado con C $p < 0,001$, pero no satisfactorio, sólo curación en 52%. Al mes 3 sobre 126 cultivos con C y 68 cultivos con T porque la VB recurre fueron negativos 56,34% con C y 30,98% con T $p < 0,001$; mejor resultado con C, pero no satisfactorio. *Gardnerella vaginalis* persiste en 45,45% C y 59,57% en T.

En otro estudio nuestro⁸ vimos con leucorreas los valores predictivos de la citología y el cultivo. Con el cultivo la S=75% y la E=51%, el VPP=36% y el VPN (valor predictivo negativo)=85%. El cultivo tiene mayor sensibilidad y diagnóstica la infección. La citología tiene mayor especificidad, E= 66 % y mayor VPN = 77% descarta la infección cuando no la hay.

Con clindamicina, en un estudio⁹ comparando con metronidazol obtienen curación en 53,4% con crema vaginal y 54% con óvulos (como nosotros caso).

La clindamicina vaginal en crema sería buena alternativa al metronidazol oral. El predictor del fallo del tratamiento es el antecedente de VB¹⁰. (En nuestra serie el antecedente de VB se da en 3,48% y 4,90%, respectivamente). Otros predictores de la recurrencia serían: edad, entre 20 y 40 años, fallo del antibiótico, cambios inmunológicos predisponentes, reintroducción de gérmenes por la pareja sexual y fallo de los lactobacilos en la recolonización.

Metronidazol y clindamicina tienen diferentes efectos en la flora. Hay mayor resistencia a clindamicina y eso importa¹¹. Nosotros damos clindamicina por tratamiento-minuto y mayor comodidad para la paciente (solo 3 días de tratamiento con un óvulo vaginal). Pero únicamente cura 56% y hay recurrencia (para nosotros cura 52%).

En la VB hay un cambio dramático en la flora vaginal con disminución de lactobacilos y aumento de especies normales como Gv y otros anaerobios. El tinidazol es el 5 nitroimidazol y es activo para anaerobios¹², *in vitro* es 1,8 veces más activo que el metronidazol, es bactericida, tiene larga vida media, por lo que sólo necesita una dosis diaria, de rápida absorción, unión a proteínas en 12% y tiene buena distribución en órganos y tejidos¹³. Tiene metabolismo hepático (está contraindicado en la enfermedad hepática) y eliminación por orina y heces.

Tiene mejor tolerancia y menor toxicidad que metronidazol¹⁴. Es su alternativa y también para VB refractaria o recurrente^{15,16}. Tinidazol disminuye la eficacia de los contraceptivos hormonales orales, a tener en cuenta en la mujer en edad reproductiva¹⁴; los efectos adversos se dan en 32,7%, los más frecuentes son^{12,17}: náuseas, molestias abdominales inespecíficas, vómitos, anorexia, estreñimiento, cefalea, boca seca y sabor metálico. No puede mezclarse con alcohol, la ingesta de éste está prohibida, por el efecto antabus, situación que explicamos a las pacientes.

Se comparó tinidazol 2g dosis única (82 casos) con 2g en 2 días (84 casos) y placebo 2 días (81 casos)¹⁸, las tasas de curación fueron 51%, 74% y 4%, respectivamente, sin diferencias con las dos pautas de tinidazol. La erradicación de las *clue cells* indicó la curación. Los efectos adversos fueron 44%, 39% y 22%, respectivamente. Tinidazol es un tratamiento simple, conveniente y de corta duración.

Un estudio en USA (2005-2006) en 10 centros con 235 mujeres se dio tinidazol 1g/día, 5 días (77 casos); 2g/día, 2 días (78 casos) y placebo/día, 5 días (80 casos). A 1 mes, las tasas de curación fueron 36,8 % ($p < 0,001$), 27,4% y 5,1%, respectivamente. Los efectos adversos fueron 55,8%, 61,5% y 48,8%, respectivamente. Ambas pautas de tinidazol es tratamiento efectivo.

Comparando tinidazol con metronidazol²⁰, en un estudio con 593 mujeres se dio metronidazol 500 mg/12 horas, 7 días (197 casos), tinidazol 500 mg/12 horas, 7 días (200 casos) y tinidazol 1g/12 horas, 7 días (196 casos). No hubo diferencias en la curación ni en efectos adversos. Al mes, las tasas de curación fueron 70%, 85% y 90%. Las recurrencias a 1 mes fueron 33,3%, 30,2% y 22,5%.

Tinidazol se ha utilizado también para tratar la VB recurrente²¹ porque en 30% hay recurrencia a los 3 meses, lo que produce frustración por la cronicidad de los síntomas.

La VB en mujeres entre 14 y 49 años tiene una prevalencia de 30% y es sintomática en la mitad de ellas. Si la curación entre 60% y 70% a 1 mes y a 1 año entre 30% y 50 % es alta prevalencia y alta recurrencia²², una estrategia puede ser retratar con la misma pauta. Se realizó en un estudio con clindamicina tópica, 3 días, frente a metronidazol tópico, 5 días. Sobre 119 casos, los fallos fueron 25 casos con clindamicina y 26 casos con metronidazol; retrataron con la misma pauta y hubo curación en 61,8% frente a 23,5% ($p < 0,001$), comparando con otro tratamiento en ambos casos. Con clindamicina curaron 10/15 casos; con metronidazol 11/20 casos.

En un estudio retrospectivo sobre el efecto del tratamiento con clindamicina y metronidazol sobre los lactobacilos²³ en 408 casos. Se utilizó clindamicina, crema vaginal 2% en una dosis (176 casos), en varias dosis, 7 días (123 casos) y metronidazol gel 0,75%, 2 veces al día, 5 días (109 casos). Se vio la tasa de lactobacilos al inicio

y a 30 días. Clindamicina y metronidazol tienen igual nivel de restauración de lactobacilos a 21 y 30 días. A 30 días con score cero (>30 lactobacilos) había 43%, 38% y 38%, respectivamente. Es decir, restauración de la flora. Con falta de lactobacilos hay riesgo de VB.

Con tinidazol tiene mejor resultado 1g/día, 5 días que 2g/día, 2 días, a 1 mes¹⁹. Nosotros hemos dado 2g, 1 día para mejor cumplimiento del tratamiento, con clindamicina, pauta corta vaginal, 3 días. No se ha referido efectos adversos con estas pautas. Hemos considerado curación clínica con el cultivo negativo al mes. Fueron 52,04% con clindamicina y 32,16% con tinidazol ($p < 0,001$). Resultados no satisfactorios.

Aconsejamos la necesidad de pautas más largas para obtener mejores resultados. Podría ser clindamicina 6 días vía vaginal o tinidazol 1g/día, 5 días. También se pueden añadir lactobacilos para mejorar el tratamiento y minimizar el riesgo de recurrencia, pero esto sería motivo de otro trabajo.

REFERENCIAS

- Schwebke JR. Vaginosis bacteriana, Klausner JD y Hook EW (Jr.). Diagnóstico y tratamiento. Enfermedades de transmisión sexual, México: Mc Graw_Hill-Interamericana, 2007.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnosis criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-22.
- Silva S. Infecciones en Ginecología y Obstetricia. 2 ed. Santiago de Chile: Mediterráneo, 2010.
- Hillier S, Sobel J. Vaginal infections. Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS, de Morse, S.A; Ballard, R.C; Holmes, K.K y Moreland, A.A (eds.). 3 ed. Philadelphia Mosby: Edinburgh, 2003.
- Guerra B, Infante F. Vaginitis y vaginosis. Madrid:Rotapharm, Ed Jarpyo, 2005.
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SI. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
- López Olmos J, Prieto M, Ramos V, et.al. Valores predictivos de la citología cervicovaginal para el diagnóstico de la infección vaginal. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 1994;21:152-158.
- López-Olmos, J. Leucorreas: valores predictivos de la citología cervicovaginal y del cultivo microbiológico para el diagnóstico de la infección vaginal. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2013;40(5):200-206.
- Larsson PG, Forsum U. Bacterial vaginosis- a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS.* 2005;113(5):305-316.
- Chen JY, Tian H, RH Beigi, Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence. *J Women's Health.* 2009;18(12):1997-2004.
- MN Austin, RH Beigi, LA Meyn, et.al. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(9):4492-4497.
- Granizo JJ, Rodicio MP, Manso FJ, et al. Tinidazole: un anaerobioclítico clásico con múltiples usos potenciales en la actualidad. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22(9): 106-114.
- Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(3):343-348.
- Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for the treatment of vaginal infections. *Expert Opin Invest Drugs.* 2007; 16(5):743-751.
- Dickey L, Nailor MD, Sobel JD. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: focus on tinidazole. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:485-489.
- The Medical Letter. Tinidazole (Tindamax) A new option for treatment of bacterial vaginosis. *The Medical Letter.* 2007;49:73-74.
- Armstrong NR, Wilson JD. Tinidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Women's Health.* 2009; 1: 59-65.
- Ekgren J, Norling BK, Degre M, et al. Comparison of tinidazole given as a single dose and on 2 consecutive days for the treatment of nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1988; 26 (4): 313-317.
- Livengood CH (III), Ferris D, Wiesenfeld MC, et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 302-309.
- Schwebke JR, Desmond RA. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Amer J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (3), 211: e1-e6.
- Baylson FA, Nyirjesy P, Weitz MV. Treatment of recurrent bacterial vaginosis with tinidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 (5); 104: 931-932.
- Bunge EK, MD, MPH, et al. The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis. *Sex Transmit Dis.* 2009; 36 (11): 711-713.
- Nyirjesy P, Mc Intosh MJ, Gattermeir DJ, et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal lactobacilli in patients with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (5): 1277-1282.