

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL POLICRESULENO EN EL TRATAMIENTO DE LA VAGINITIS MIXTA, ARMENIA, COLOMBIA, 2017-2019. ESTUDIO ALEATORIZADO

FRANKLIN-JOSÉ ESPITIA-DE-LA-HOZ¹

Recibido para publicación: 17-04-2020 - Versión corregida: 02-05-2020 - Aprobado para publicación: 06-05-2020

Espitia-De-La-Hoz FJ. **Evaluación de la eficacia y seguridad del policresuleno en el tratamiento de la vaginitis mixta, Armenia, Colombia, 2017-2019. Estudio aleatorizado.** *Arch Med (Manizales)*. 2021; 21(1):45-56. <https://doi.org/10.30554/archmed.21.1.3756.2020>

Resumen

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de la adición de policresuleno a la terapia oral fluconazol – secnidazol, en mujeres con vaginitis mixta. **Materiales y métodos:** ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado con placebo. Realizado en una clínica universitaria de Armenia (Colombia) entre 2017 y 2019. Participaron 122 mujeres mayores de 18 años, diagnosticadas de vaginitis mixta. El diagnóstico microbiológico se hizo mediante tinción de Gram, con posterior lectura del puntaje de Nugent y coloración de May Grunwald Giemsa prolongado, microscopía con KOH y frotis directo en fresco; se midió el pH con papel tornasol. Se les suministró terapia combinada de fluconazol-secnidazol oral más policresuleno vaginal (grupo «A», n=62) versus fluconazol-secnidazol oral más placebo vaginal (grupo «B», n=60). Se evaluó la mejoría de los síntomas, la tasa de curación y el porcentaje de satisfacción con la terapia. **Resultados:** la edad promedio fue de $29,75 \pm 4,61$ años. La mejoría de la sintomatología, al tercer día, fue mayor en el grupo «A» (85,48 % vs 68,33 %, $p=0,001$). Al final la tasa de curación (eficacia) fue superior en el grupo «A» (98,38 % vs 86,66 %) ($p = 0,001$). La satisfacción con el tratamiento administrado, alcanzó el 96,77 % (grupo «A») versus 93,33 % (grupo «B»), ($p = 0,411$). El 27,41 % de las mujeres del grupo «A» y el 13,33 % del grupo «B» presentaron dos o más efectos secundarios ($p = 0,001$). **Conclusiones:** la combinación fluconazol - secnidazol oral más policresuleno vaginal, reporta una eficacia del 98,38 % para curar la vaginitis mixta, con satisfacción del 96,77 %.

Palabras clave: eficacia; mujeres; seguridad; terapia combinada; vaginosis bacteriana.

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 21 N° 1, Enero-Junio 2021, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Espitia-De-La-Hoz FJ.

1 Especialista Ginecología y Obstetricia, Universidad Militar Nueva Granada. Uroginecología y cirugía reconstructiva del piso pélvico / UNal, FUCS, Unicamp (Brasil). Máster en Sexología: Educación y asesoramiento sexual, Universidad de Alcalá de Henares. Fellow of the American College of Gynecology and Obstetric. Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Menopausia. Director Científico: Hathor, Clínica Sexológica. Armenia, Quindío, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4581-9680>. Correo: espitiafranklin@hotmail.com.

Evaluation of the efficacy and safety of policresulen in the treatment of mixed vaginitis, Armenia, Colombia, 2017-2019. Randomized study

Summary

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the addition of policresulen to oral fluconazole - secnidazole therapy, in women with mixed vaginitis. **Materials and methods:** randomized, triple blind, parallel, placebo controlled clinical trial. In a university clinic in Armenia (Colombia); between 2017 and 2019. 122 women over 18 years of age, diagnosed with mixed vaginitis, participated. The microbiological diagnosis was made by Gram staining, with subsequent reading of the Nugent score and prolonged May Grunwald Giemsa staining, KOH microscopy and direct fresh smear; pH was measured with litmus paper. They were given combined fluconazole-oral secnidazole plus policresulen vaginal therapy (group "A", n = 62) versus oral fluconazole-secnidazole plus placebo vaginal (group "B", n = 60). Symptom improvement, cure rate and percentage of satisfaction with therapy were evaluated. **Results:** the improvement of the symptoms, on the third day, was greater in group «A» (85.48% vs 68.33%, $p = 0.001$). In the end, the cure was superior in group «A» (98.38% vs. 86.66%) ($p = 0.001$). Satisfaction with the administered treatment reached 96.77% (group "A") versus 93.33% (group "B"), ($p = 0.411$). 27.41% of the women in group «A» and 13.33% of group «B» presented two or more side effects ($p = 0.001$). **Conclusions:** the oral fluconazole -secnidazole plus vaginal polyresulene combination reports an efficacy of 98.38% to cure mixed vaginitis, with 96.77% satisfaction.

Key words: efficacy; women; safety; combined modality therapy; vaginosis, bacterial.

Introducción

La vaginitis o vulvo-vaginitis o síndrome de flujo vaginal, es la inflamación o infección de la vulva y la vagina, como consecuencia de diferentes causas. Los síntomas suelen ser variados (flujo vaginal patológico, ardor, irritación, prurito o picazón vulvar, mal olor vaginal, disuria, polaquiuria, dispareunia, etc.) [1-3].

Las infecciones genitales se encuentran entre las causas más frecuentes de visitas a las unidades de atención médica, representando hasta 10 millones de consultas al año en los EEUU, con un 20 % del total de las consultas ginecológicas; sin embargo, entre el 7-72 % de las mujeres abandonan el consultorio del

médico sin un diagnóstico claro, o regresan en poco tiempo a consulta, debido a la recurrencia de los síntomas [4,5]. Alrededor del 70 % de las vaginitis (en mujeres premenopáusicas) son generadas por vaginosis bacteriana, candidiasis vulvo-vaginal, y tricomoniasis, aunque su incidencia más frecuente es en mujeres en edad reproductiva [6].

A diferencia de otros sitios anatómicos, el número de patógenos que causan síntomas vulvo-vaginales o vaginitis es pequeño; sin embargo, establecer la etiología de la infección vulvo-vaginal no suele ser simple [7,8]. Los principales agentes etiológicos involucrados incluyen: *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y *Trichomonas* [6,9].

La *vaginosis bacteriana* es una afección vaginal causada por un crecimiento excesivo de la flora vaginal normal, como resultado de un desequilibrio de la flora vaginal natural. El flujo es fluido, grisáceo y maloliente, usualmente, con olor a pescado; siendo más fuerte el olor luego del coito o con la menstruación (cuando la secreción es más alcalina). No es un verdadero estado infeccioso o inflamatorio, sino un cambio en el microbioma normal. Representa 1/3 de todos los flujos vaginales anormales en mujeres en edad reproductiva y, el 40 a 45 % de las sintomáticas; caracteriza a un síndrome clínico polimicrobiano, resultante de la sustitución de los *Lactobacillus* (productores de peróxido de hidrógeno) por microorganismos anaerobios facultativos (*Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* sp., y *Prevotella* sp.), *Bacteroides* sp, *Fusobacterium* sp, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Peptostreptococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp grupo D y *S. agalactia*, *Candida albicans*, *Cándida glabrata*, *Cándida krusei*, *Cándida tropicales* y *Trichomona vaginal* [2,4,6,10].

La *candidiasis vulvo-vaginal*, suele afectar cerca del 70-75 % de las mujeres en edad fértil (20-25 % de las vaginitis sintomáticas). El 85-95 % de las levaduras aisladas corresponden a *C. albicans*, seguida de la *C. glabrata* como la segunda en frecuencia, con un 10-20 % (asociada a recurrencias). El flujo puede ser discreto o fluido, blanco, con placas en la pared vaginal (típicas de “requesón”), y/o rash geográfico simétrico en la vulva o en el área perineal [3,5,6,11].

La *trichomonas* es la infección de transmisión sexual (ITS) no viral, más frecuente en el mundo (15-20 % de las vaginitis sintomáticas). Su incidencia se calcula en 180 millones de infectados nuevos al año. El flujo es abundante, espumoso, fétido y de color amarillo verdoso [2,6,12].

La vaginitis mixta o *combinada*, implica que al menos dos o más procesos patógenos, en lugar de dos patógenos *per se*, coexisten en la vagina, cada uno de los cuales contribuye a los

síntomas y signos presentes [13]. La frecuencia de las infecciones mixtas depende tanto de la definición utilizada como de la población de estudio [14]; no obstante, la incidencia de candidiasis vulvo-vaginal asociada a la vaginosis bacteriana es aproximadamente del 34 % [15]. Es usual la co-existencia de micosis y vaginosis anaeróbica, micosis y vaginitis tricomoníásica o de micosis y vaginitis por microorganismos aeróbicos.

En el diagnóstico de la VB, el patrón de oro es la coloración de Gram (aplicándole el puntaje de Nugent) [16], cuya sensibilidad es del 62-100 % y especificidad del 79-100 %, con escasa variación inter-observador. Este consiste en la cuantificación equilibrada de los morfotipos: lactobacilos, *gardnerella vaginalis* o bacteroides, y bacilos Gram-variables curvos. Se considera normal la presencia de lactobacilos y anormal la presencia de los otros morfotipos. El diagnóstico de VB se hace cuando el puntaje es ≥ 7 (Tabla 1. Anexo). También tiene utilidad el uso de los criterios de Amsel [17], estos evalúan: a) presencia de células guía; b) pH vaginal mayor de 4,5; c) prueba de aminas positiva (olor a pescado de la secreción vaginal antes o después de la adición de KOH al 10 %) y d) secreción vaginal homogénea (blanco-grisácea, delgada y pegada a las paredes vaginales) para el diagnóstico de VB. La presencia de al menos 3 de los 4 criterios es diagnóstica de VB.

El tratamiento de la vaginitis mixta puede ser local o sistémico; para ella existen numerosos esquemas terapéuticos, cada uno con su nivel de efectividad [18]. Conociendo que las infecciones genitales aumentan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, así como problemas de infertilidad y resultados adversos de la gestación [19], se ha considerado de suma importancia conocer alternativas terapéuticas, cuya eficacia y seguridad sean fáciles de utilizar en cualquier escenario. A sabiendas que el policresuleno restaura el pH fisiológico vaginal y elimina los agentes patógenos, debido a sus propiedades bactericidas, fungicidas y trico-

Tabla 1. Anexo. Sistema de puntuación de Nugent

Puntuación	Lactobacillus spp (Bacilos Gram positivos)	Gardnerella vaginalis y Bacteroides spp. (Bacilos y cocos Gram negativos)	Mobiluncus spp. (Bacilos Gram negativos curvos)
0	4+	0	0
1	3+	1+	
2	2+	2+	1+ o 2+
3	1+	3+	3+ o 4+
4	0	4+	

0) No morfotipos presentes; 1+) <de un morfotipo presente; 2+) 1-4 morfotipos presentes; 3+) 5 a 30 morfotipos presentes; 4+) 30 o más morfotipos presentes.

Fuente: elaboración propia.

monicidas (sin afectar a los lactobacilos), con lo que acelera la recolonización fisiológica; es por eso que el objetivo de esta investigación consistió en evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de fluconazol-secnidazol en dosis única oral (al ser una formulación efectiva para lograr la cura clínica y microbiológica en las mujeres con síndrome de flujo vaginal) más la adición de policresuleno vaginal (como coadyuvante en la terapia), en el tratamiento de la vaginitis mixta, en mujeres de Armenia (Colombia).

Materiales y métodos

Diseño y población. Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado con placebo, sobre la eficacia y seguridad del policresuleno como parte del tratamiento adicional (coadyuvante) de la vaginitis mixta. Se incluyeron mujeres mayores de 18 años diagnosticadas de vaginitis mixta, sin enfermedades crónicas (diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.) y sin tratamiento con inmunosupresores. Los criterios de exclusión fueron tener alergia o intolerancia a alguno de los fármacos del estudio, embarazo, lactancia, patología psiquiátrica clínicamente relevante o físicas que pudieran impedir el cumplimiento de las indicaciones, pacientes que estuvieran recibiendo terapia con antibióticos (en las últimas dos semanas), retirarse voluntariamente, no asistir a los controles e historial de cáncer. La investigación se desarrolló en una clínica de alta complejidad y centro de enseñanza su-

perior, en Armenia (Colombia), una institución privada de referencia que atiende pacientes pertenecientes al aseguramiento contributivo y subsidiado por el estado, en el sistema de seguridad social en Colombia y realizada entre el 01 de septiembre de 2017 y el 31 de agosto de 2019.

Procedimiento. Las mujeres se reclutaron en la consulta externa y en el servicio de urgencias que consultaron por la presencia de sintomatología vulvo-vaginal (síndrome de flujo vaginal). Un médico familiar, perteneciente al grupo de investigación, comprobó los criterios de inclusión y exclusión. Una vez identificadas, antes de realizar cualquier procedimiento, cada una fue informada verbalmente y por escrito de los objetivos de la investigación, así como del propósito de los resultados. A quienes decidieron participar se les solicitó firmar el consentimiento informado.

La toma de muestras fue realizada por el médico especialista en el consultorio. Se tomaron cuatro muestras del fondo de saco vaginal. La primera muestra (en un hisopo) se utilizó para la medición de pH con papel tornasol; la segunda muestra (en suero fisiológico) para la observación en fresco (de células, parásitos y levaduras). La tercera muestra fue usada para la prueba de aminas con KOH al 10 % (observación microscópica de elementos levaduriformes). Con la cuarta muestra se hicieron dos extendidos: una para la observación de bacterias (se hizo la tinción de Gram, con posterior lectura del puntaje de Nugent); y otra

para la coloración de May Grunwald Giemsa prolongado (en la búsqueda de trichomonas vaginalis). Las pruebas fueron procesadas y evaluadas por dos bacteriólogas, debidamente certificadas.

Una vez cada mujer aceptaba participar y firmaba el consentimiento informado, los investigadores asignaron 1:1 a cada participante, mediante una aleatorización simple estratificada, utilizando como herramienta base la tabla de números aleatorios, a uno de los grupos de tratamiento. Un experto en bioestadística, no perteneciente al grupo de investigación, seleccionó las participantes, asignándola a uno de los grupos de tratamiento.

La valoración clínica de seguimiento, la realizó el personal de enfermería profesional, a los tres días de iniciada la terapia y al décimo día, para evaluar la mejoría de la sintomatología (a través de una escala subjetiva de mejoría: «*Significativa*»: ausencia de sintomatología; «*Leve*»: presencia de dos o menos síntomas; «*No significativa*»: presencia de tres o más síntomas). La presencia de efectos secundarios (mediante un cuestionario subjetivo de eventos adversos) y la satisfacción con el tratamiento (mediante una escala subjetiva de tolerabilidad a la medicación (Buena: $\geq 80\%$, Tolerable: 60 - 79, Mala: 41 - 59 o Pésima: ≤ 40). La seguridad se evaluó mediante la presencia de eventos adversos graves (se requirió de la ayuda de otra persona para resolverlo u otra acción correctiva), o que obligaran al retiro de la medicación.

A los siete días de terminada la terapia (final del seguimiento: día diecisiete), cada mujer era evaluada por el especialista líder de la investigación en compañía de una enfermera profesional, con el fin de valorar la mejoría de la sintomatología, tasa de curación (eficacia), presencia de efectos secundarios y satisfacción con el tratamiento, momento en el cual se realizaba un frotis de flujo vaginal de seguimiento y evaluación del pH vaginal.

El éxito de la tasa de curación (eficacia) se determinó de acuerdo con el cumplimiento de algunos criterios. Se consideró como «*Significativa*»: a) remisión del agente etiológico, b) pH vaginal $<4,5$, c) ausencia de sintomatología; «*Leve*»: a) remisión del agente etiológico, b) pH vaginal $<4,5$, c) remisión de al menos tres síntomas; «*No significativa*»: a) ausencia de remisión del agente etiológico, b) pH vaginal $>4,5$, c) persistencia de la sintomatología.

Se consideró como vaginitis no resuelta la presencia de tres (3) criterios de Nugent, a los siete (7) días de terminada la terapia (final del seguimiento: día diecisiete).

La presencia de efectos secundarios fue reportada por las mujeres participantes, y registrados en una hoja de reporte de eventos adversos por una enfermera profesional, que no pertenecía al grupo de investigación. Estos fueron divididos en dos grupos: locales o sistémicos, para dilucidar si fueron por el tratamiento oral o por el local.

Las participantes del grupo «A» se auto-administraron, vía oral, 2 tabletas con la combinación de fluconazol (75 mg por tableta) - secnidazol (1000 mg por tableta) en una sola toma, más policresuleno vaginal 5 gramos al 1,8 % (90 mg dosis) diarios durante diez días. Las del grupo «B» se auto-administraron, vía oral, 2 tabletas con la combinación de fluconazol (75 mg por tableta) - secnidazol (1000 mg por tableta) en una sola toma más placebo vaginal (lubricante a base de agua, cuyos ingredientes son: agua, fosfato de sodio, fosfato disodio, glicerina, hidroxietilcelulosa, metilparabeno, propilparabeno y propilenglicol), 5 gramos diarios durante diez días (en la noche a la hora de acostarse a dormir).

Se garantizó el enmascaramiento de las pacientes y del personal que evaluó la respuesta al tratamiento, mediante un adecuado etiquetado. La medicación se preparó por parte del regente de farmacia en muestras identificadas con las letras «A» y «B». La

información sobre a qué producto correspondía el etiquetado la tuvo únicamente el suministrador, y lo desconocía la paciente, el personal que la atendía, así como quien realizó el análisis de los datos.

Suponiendo una tasa de sucesos al año del 25-30 %, se calculó el tamaño de muestra requerido de 42 pacientes por grupo, con un valor $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,2$ (potencia del 80%). Teniendo en cuenta los abandonos, se decidió tomar 50 mujeres en cada grupo; sin embargo, para el estudio, se incluyó a 62 participantes en el grupo de intervención (grupo «A») y 60 como controles (grupo «B»).

VARIABLES MEDIDAS. Socio-demográficas (edad, procedencia, etnia, régimen de seguridad social, nivel de escolaridad, estrato socio-económico, estado civil, ocupación, condición espiritual); peso, talla, índice de masa corporal (IMC); salud sexual y reproductiva (edad de la primera relación sexual, gestaciones, paridad, uso de anticoncepción hormonal, número de parejas sexuales); comportamiento sexual (orientación sexual, masturbación, sexo oral, coito –vaginal o anal–, frecuencia promedio de relaciones sexuales semanales); hábitos (tabaquismo, ingesta de alcohol, uso de sustancias psicoactivas); manifestaciones clínicas y efectos secundarios.

Las variables de resultado principales fueron mejoría porcentual de los síntomas al tercer y décimo día, además de la tasa de curación (eficacia) a los diecisiete días, así como la satisfacción de la paciente con el tratamiento administrado. En relación a las variables de resultado de seguridad, se midieron los efectos secundarios (náuseas, vómitos, epigastralgia, alteración del gusto –sabor metálico–, cefalea, hiporexia, sensación de quemazón local vaginal, descarga de fragmentos de tejido mucoso). En la visita de seguimiento a los tres y a los diez días, se recogieron datos sobre el control de los síntomas y los efectos secundarios, y a los diecisiete días el porcentaje de la tasa de curación (eficacia) y de la satisfacción con la terapia recibida.

Análisis estadístico. Se analizaron frecuencias absolutas y relativas en las variables medidas en escala nominal (porcentajes). Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión en las variables medidas en escala numérica (media, desviación estándar (DE), rango y mediana). La comparación entre grupos se hizo mediante la prueba *t* de Student para las muestras independientes. La comparación entre grupos se hizo con la χ^2 y la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Los desenlaces principales y secundarios se analizaron con la prueba Q de Cochran. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos en Excel 14.0, 2011; fueron procesados en el programa IBM SPSS versión 21.0. (IBM SPSS, Armonk, New York, IBM Corp.).

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la institución participante, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki para estudio en humanos; de igual manera con las normas del Código Civil Colombiano (artículo 1502, ley 23 de 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud); las pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad, el anonimato y la privacidad de los datos de las participantes.

Resultados

Se identificaron 305 (12,82 %) mujeres con diagnóstico de vaginitis mixta, de una población de 2.379 pacientes atendidas; las cuales se invitaron a ingresar al estudio. De estas, 26 (8,52 %) se negaron a participar y 71 (23,27 %) se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión. De las 208 mujeres restantes 67/208 (32,21 %) se retiraron voluntariamente, quedando 141/208 (67,78 %) participantes, de las cuales 19/208 (9,13 %) no asistieron a los controles, por lo que se excluyeron. De este modo, para el análisis final se tuvo en cuenta

una población total de 122/208 (58,65 % de las que ingresaron) participantes. De esta población 62 (grupo «A») recibieron fluconazol - secnidazol oral más policresuleno vaginal y 60 recibieron fluconazol - secnidazol oral más placebo vaginal (grupo «B»).

La edad promedio fue de $29,75 \pm 4,61$ años, mediana de 34 años, (rango entre 18 y 51). La mediana en la escolaridad fue de 11 años (rango entre 0 y 21), mayoría hispánicas (57,37 %), casadas o en unión libre (44,26 %), estrato social medio (48,36 %), católicas (88,52 %), empleadas (50 %), residentes en

el área urbana (90,98 %) y pertenecientes al régimen contributivo de seguridad social en salud (93,44 %). En la Tabla 2 se describen las características socio-demográficas de la población de mujeres participantes, las cuales fueron similares en ambos grupos.

Los antecedentes de salud sexual y reproductiva reportaron una media de $15,79 \pm 3,16$ años, mediana de 16 años (rango entre 11 y 22), en la edad de la primera relación sexual. Una paridad de 3 hijos (2 vía vaginal y 1 vía cesárea por mujer), mediana de 4 gestaciones (rango entre 0 y 13) y una

Tabla 2. Características socio-demográficas de las mujeres con vaginitis mixta, Armenia, Colombia, 2017-2019

	Fluconazol-Secnidazol + Policresuleno (n=62)	Fluconazol-Secnidazol + Placebo (n=60)	p
Edad (años), media \pm DE	29,87 \pm 6,53	28,75 \pm 7,24	0,432
Edad (años), media \pm DE (pareja)	31,57 \pm 5,38	32,68 \pm 6,49	0,528
Talla (Cms)	162,79 \pm 14,35	164,35 \pm 12,76	0,723
Peso (Kg)	61,68 \pm 5,89	61,38 \pm 6,17	0,645
IMC	23,48 \pm 5,17	22,98 \pm 4,92	0,921
Raza			
Hispanas	35 (56,45 %)	35 (58,33 %)	0,527
Afrocolombianas	21 (33,87 %)	19 (31,66 %)	0,132
Indígenas	6 (9,67 %)	6 (10 %)	0,435
Nivel de educación			
Primaria	7 (11,29 %)	8 (13,33 %)	0,336
Secundaria	11 (17,74 %)	13 (21,66 %)	0,165
Técnica	26 (41,93 %)	25 (41,66 %)	0,198
Universitaria	18 (29,03 %)	14 (23,33 %)	0,369
Estado Conyugal			
Casada o unión libre	28 (45,16 %)	26 (43,33 %)	0,735
Soltera	22 (35,48 %)	23 (38,33 %)	0,621
Divorciada o viuda	12 (19,35 %)	11 (18,33 %)	0,813
Actividad laboral			
Amas de casa	20 (32,25 %)	19 (31,66 %)	0,513
Empleada	32 (51,61 %)	29 (48,33 %)	0,648
Desempleada	8 (12,9 %)	9 (15 %)	0,411
Pensionada	2 (3,22 %)	5 (5 %)	0,213
Estrato social			
Bajo	13 (20,96 %)	12 (20 %)	0,171
Medio	31 (50 %)	28 (46,66 %)	0,651
Alto	18 (29,03 %)	20 (33,33 %)	0,303

Fuente: elaboración propia.

mediana de 7 parejas sexuales (rango entre 1 y ≥ 19). El 77,86 % usaban métodos anticonceptivos, predominando los métodos hormonales orales (69,67 %), seguida del implante (19,67 %).

En el comportamiento sexual, la población se caracterizó por ser heterosexual (93,44 %). La masturbación es una práctica común para el 71,31 % de las participantes. El sexo oral es una actividad frecuente para el 97,54 %, mientras que el coito vaginal es la más frecuente (100 %), y el coito anal el menos usual (27,04 %). En la frecuencia de relaciones sexuales semanales (periodo establecido como el lapso de los siete días anteriores), la mediana fue de 4 (rango entre 0 y 7).

En cuanto a los hábitos, el tabaquismo se encontró en el 21,31 % (mediana de 5 cigarrillos diarios, rango entre 3 y 15), la ingesta de alcohol alcanzó el 81,14 % y el consumo de sustancias psicoactivas el 6,55 %.

En el total de la población, se observó una prevalencia de co-infecciones o infecciones mixtas distribuidas así: 57,37 % (n=70/122) asociación entre bacterias y hongos (Vaginosis Bacteriana con Vaginitis por *Cándida*), 28,68 % (n=35/122) *Cándida* y *Prevotella* spp. y 13,93 % (n=17/122) *Cándida* y *Mobiluncus* spp. No se encontró infección por trichomonas.

En las manifestaciones clínicas, la leucorrea abundante color blanquecino-grisáceo alcanzó el 96,72 %, seguida por el prurito vulvo-vaginal (52,45 %) y en tercer lugar el olor desagradable de la secreción (a pescado) (48,36 %) (Tabla 3). No hubo diferencias en cuanto a la presencia de síntomas por grupos (6 versus 5).

La duración del tratamiento en la población total alcanzó un promedio de $8,17 \pm 2,39$ días, mediana de 8 (rango entre 7 y 10), sin diferencias entre ambos grupos. El 100 % de las participantes, de los dos grupos, llevaron la terapia más allá de los 7 días.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en mujeres con vaginosis mixta, Armenia, Colombia, 2017-2019

Manifestaciones	n (%)
Dispareunia	7 (5,73 %)
Disuria	9 (7,37 %)
Edema vulvar	19 (15,57 %)
Eritema vulva-vaginal	23 (18,85 %)
Fisuras vulvares	17 (13,93 %)
Irritación vulvo-vaginal	43 (35,24 %)
Leucorrea abundante color blanquecino-grisáceo	118 (96,72 %)
Olor desagradable de la secreción (a pescado)	59 (48,36 %)
Prurito e irritación periuretral	13 (10,65 %)
Prurito vulvo-vaginal	64 (52,45 %)
Quemazón vulvar	35 (28,68 %)

Fuente: elaboración propia

La mejoría «Significativa» de la sintomatología, al tercer día, fue mayor en el grupo «A» (85,48 % vs 68,33 %, $p = 0,001$), alcanzado el 96 % versus 68 % a los diez días ($p = 0,001$).

Al final del estudio (diecisiete días -siete días después de terminar el policresuleno-), la tasa de curación (eficacia) fue superior en el grupo «A» (98,38 % vs 86,66 %) ($p = 0,001$).

En el 27,41 % de las mujeres del grupo «A» y en el 13,33 % del grupo «B» se observaron dos o más efectos secundarios ($p = 0,001$), en ninguna de las mujeres se presentaron reacciones alérgicas (Tabla 4).

Las mujeres en el grupo «A» reportaron una mayor tasa de efectos secundarios a nivel vaginal respecto al grupo «B» (27,41 % versus 18,33 %, $p=0,021$); sin embargo, en ningún caso tuvieron injerencia para generar la necesidad de suspender la terapia.

La mayoría de las mujeres toleraron bien ambos tratamientos; sin embargo, la satisfacción con el tratamiento administrado, a los diecisiete días, logró el 96,77 % (grupo «A») versus 93,33 % (grupo «B»), ($p = 0,411$).

En el frotis de flujo, tomado de control, a los diecisiete días de seguimiento, una mujer mostró una vaginitis por *Cándida albicans* en el

Tabla 4. Efectos secundarios en mujeres con vaginosis mixta, Armenia, Colombia, 2017-2019

Tratamiento	Sistémicos	n	Locales	n
Fluconazol-secnidazol oral más policresuleno vaginal	Cefalea	13	Ardor vaginal	2
	Epigastralgia	15	Prurito vulvar	5
	Náuseas	14	Sequedad vaginal	3
	Sabor metálico	17	Sensación de cuerpo extraño vaginal	7
Fluconazol-secnidazol oral más placebo	Cefalea	12	Ardor vaginal	3
	Epigastralgia	13	Prurito vulvar	4
	Náuseas	12	Sequedad vaginal	3
	Sabor metálico	15	Sensación de cuerpo extraño vaginal	1

Fuente: elaboración propia

grupo «A» y otra no resolvió la vaginitis mixta, mientras que en el grupo «B», estos hallazgos se triplicaron ($p = 0,018$).

La actividad sexual se reanudó (posterior al tratamiento), de forma espontánea y sin alteraciones, en el corto tiempo (80,64 % en el grupo «A» versus 56,66 % en el grupo «B», $p = 0,015$); con una mediana de 3 días, rango entre 1 y 9.

Discusión

La vaginitis es la inflamación infecciosa de la mucosa vaginal [2,3,20,21], siendo la *Cándida albicans* el agente etiológico involucrado con mayor frecuencia; mientras que la vaginosis bacteriana es una alteración de la flora vaginal bacteriana normal, la cual es reemplazada por una flora mixta de especies aerobias, anaerobias y microaerófilas, debido a la reducción de los lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno [2,14,19,22]. Por su parte, la vaginitis mixta o combinada es la co-existencia de bacteria y bacteria, hongo y parásito, hongo y bacteria, o de hongo, bacteria y/o parásito [23]. Por lo tanto, ante la constelación de síntomas del “síndrome de flujo vaginal”, producto de la miscelánea de gérmenes presentes en la vaginitis mixta, el tratamiento con la combinación de fluconazol - secnidazol, es una viable opción, a pesar de que no existan estudios suficientes

que evalúen dicha combinación [24], cuya efectividad se puede ver incrementada con la aplicación local del policresuleno, un antiséptico microbicida que estimula el crecimiento de los bacilos de Döderlein, restituyendo la barrera fisiológica de defensa vaginal, y evitando la proliferación de monilias, bacterias o tricomonas [25,26].

Realizada la búsqueda, este es el primer estudio randomizado, a triple ciego, controlado con placebo, sobre eficacia y seguridad del policresuleno como parte del tratamiento de la vaginitis mixta, que se hace en Colombia y Latinoamérica.

El hallazgo más importante de esta investigación consiste en que la adición del policresuleno vaginal, a la combinación de fluconazol-secnidazol oral, se asoció a una mejoría más rápida de la sintomatología al tercer día (85,48 % vs 68,33 %, $p = 0,001$); reportando una mayor mejoría clínica a los diez días, comparado con la combinación de fluconazol-secnidazol oral más placebo vaginal (96 % vs 68 %, $p = 0,001$). Al final del estudio, la tasa de curación (eficacia) fue superior en el grupo «A» (98,38 % vs 86,66 %) ($p = 0,001$). La satisfacción con el tratamiento administrado, al final del estudio, fue consistente con un 96,77 % en el grupo del policresuleno frente al 93,33 % del placebo ($p = 0,411$); sin embargo, hubo una tendencia (con

significación estadística) de presentar dos o más efectos secundarios en el grupo del policresuleno (27,41 % versus 18,33 %, $p=0,021$), ninguno de ellos grave.

Al contrastar los resultados de esta investigación sobre eficacia de la terapia combinada en el manejo de la vaginitis mixta, con la reportada por otros autores fuera del país, se observa que la tasa de cura fue superior al 86,3 % reportado en México por Hernández *et al.* [20], pero similar al 94,3 % publicado en la India por Sharma *et al.* [27]; aunque los primeros utilizaron la combinación de clindamicina más ketoconazol, mientras que los segundos suministraron clotrimazol vaginal durante 6 días, junto a fluconazol-secnidazol oral como terapia única.

El uso de agentes tópicos, en el tratamiento de los trastornos vaginales, ha reportado una baja tasa de eventos adversos [28], lo cual es concordante con los hallazgos reportados en las pacientes que recibieron policresuleno, demostrando su significativo perfil de seguridad. Similar a lo informado por Espitia *et al.* [25,26] en dos estudios, realizados en el Eje Cafetero (Colombia), donde informó que el policresuleno tiene un demostrando perfil de seguridad al usarse vía vaginal, a pesar de que fuera utilizado en mujeres en la postmenopausia.

Zimba *et al.* [29] en Maputo (Mozambique) reportaron un 11 % de infecciones mixtas en mujeres que consultaron por síndrome de secreción genital, por otro lado en un análisis de 921 participantes, Casanova-Román *et al.* [30], en México, encontraron 14,6 % casos con vaginosis mixta; por su parte López *et al.* [31] reportan 33,9 % de infecciones causadas por dos o más microorganismos; con estos hallazgos, si en la práctica clínica, las infecciones vaginales se diagnostican con base en la sintomatología y en las características del flujo vaginal, donde la mayoría de las veces se establece un tratamiento empírico, la decisión de establecer la combinación de fluconazol - secnidazol más policresuleno se constituye en una excelente elección.

Se puede detallar como una ventaja de la combinación (fluconazol - secnidazol más policresuleno), la oportunidad de ofrecer un manejo inmediato en la primera atención médica, lo cual promete la eventual disminución de los costos del tratamiento, dado que evita la realización de pruebas de laboratorio, con incremento en la satisfacción de la paciente. Estos resultados refuerzan la continuidad de brindar tratamiento sin la absoluta necesidad de recurrir a exámenes o estudios adicionales, convirtiéndose en un habilitador para tratar el síndrome de flujo vaginal de manera rápida y eficaz.

El policresuleno tiene, entre otras propiedades (gracias a su elevada acidez), un alto poder bactericida y de auto-esterilización, por lo que la multiplicación bacteriana resulta imposible [25,26], lo cual lo hace una adecuada alternativa, a la hora de adicionarlo a la combinación de fluconazol – secnidazol, en el tratamiento empírico de la vaginitis mixta.

En el presente estudio, la combinación fluconazol - secnidazol oral más policresuleno vaginal, arroja una mejoría significativa de la sintomatología (98,38 %) a los diez días; garantizando su seguridad ante la ausencia de efectos secundarios graves. Esto lo convierte en una opción terapéutica a tener en cuenta a la hora de tratar mujeres con vaginitis mixta.

En este estudio no se han evaluado los costos de la intervención por participante, por eso se considera que futuras investigaciones deben evaluar la rentabilidad de dicha orientación terapéutica, a la hora de enfocar el manejo de la vaginitis mixta.

La principal fortaleza de la presente investigación, consiste tanto en ser el primer estudio en su tipo, así como en el diseño metodológico; además al emplear los criterios de Nugent, se permite observar alteraciones de la flora vaginal sin que existan evidencias clínicas del síndrome de flujo vaginal. Por otro lado, al utilizar un muestreo aleatorio, se minimiza la posibilidad de sesgo de se-

lección. Una limitación fue la no participación de mujeres que requirieron tratamiento, pero que no fueron elegidas por los criterios de exclusión debido a la falta de estudios al respecto (embarazo, lactancia y cáncer). Segundo, no se realizaron cultivos, lo que podría asegurar la precisión del diagnóstico. Tercero, la adherencia al tratamiento no fue del 100 % debido a que las participantes se administraban el producto de manera no controlada, pues lo hacían en su hogar, lo cual facilita su abandono una vez se logra la mejoría. Adicional a ello, la evaluación de la eficacia, satisfacción y seguridad, se hizo con escalas no validadas, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela.

El presente estudio, al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, paralelo, controlado con placebo, permite generalizar los resultados a toda la población de mujeres afectadas con síndrome de flujo vaginal; no obstante, un ensayo clínico más amplio, puede arrojar evidencias más contundentes, que favorezcan o desmotiven el uso del policresuleno como parte de la terapia empírica de la vaginitis mixta.

Conclusiones

La combinación fluconazol - secnidazol oral más policresuleno vaginal, reporta una mejoría de la sintomatología, al tercer día, del 85,48 %, alcanzado el 96 % a los diez días; logrando una eficacia del 98,38 % para curar la vaginitis mixta. Los efectos secundarios se hicieron presentes en cerca de 1/3 de las participantes, todos ellos leves, sin influencia para continuar o suspender la terapia. Los hallazgos soportan el uso de policresuleno como parte del manejo combinado adyuvante de la vaginitis mixta.

Agradecimientos

Agradecemos en la ciudad de Armenia, a los directivos de Hathor, Clínica Sexológica, por su apoyo en la elaboración de esta investigación.

Conflictos de interés: ninguno declarado.

Fuentes de financiación: el estudio fue financiado con recursos propios del autor, el cual se encargó del suministro de los medicamentos mediante fondos obtenidos haciendo turnos de obstetricia. No hubo intervención de la industria farmacéutica en ninguno de los procesos.

Literatura citada

- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham GF. **Williams gynecology**. Dallas: McGraw-Hill Co, 2008: 62-4.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. **Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215**. *Obstet Gynecol*. 2020; 135(1):e1-e17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003604>
- Paladine HL, Desai UA. **Vaginitis: Diagnosis and Treatment**. *Am Fam Physician*. 2018; 97(5):321-329.
- Anderson MR, Klink K, Cohn A. **Evaluation of vaginal complaints**. *JAMA*. 2004; 291(11):1368-1379. <https://doi.org/10.1001/jama.291.11.1368>
- Nyirjesy P, Peyton C, Weitz MV, Mathew L, Culhane JF. **Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women**. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(5):1185-1191. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000239103.67452.1a>
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015**. *Practice Guideline MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(RR-03):1-137.
- Kent HL. **Epidemiology of vaginitis**. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:1168-1176. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(12\)90722-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(12)90722-x)
- Egan ME, Lipsky MS. **Diagnosis of vaginitis**. *Am Fam Physician*. 2000; 62(5):1095-1104.
- Mårdh PA, Tchoudomirova K, Elshibly S, Hellberg D. **Symptoms and signs in single and mixed genital infections**. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 63(2):145-152. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(98\)00140-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(98)00140-4)
- Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. **Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis**. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158(4):819-828. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(88\)90078-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(88)90078-6)

11. Jones T, Federspiel NA, Chibana H, Dungan J, Kalma S, Magee BB, et al. **The diploid genome sequence of *Candida albicans***. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101(19):7329-7334. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401648101>
12. Rojas RL, Sarriego RI, Sarría PC, Fraga NJ. **Comportamiento "in vivo" de aislamientos de *Trichomonas vaginalis*, utilizando ratones NMRI como modelo experimental**. *Rev Chil Infectol*. 2004; 21(3):179-185.
13. Gannoni GB, Bórquez SR. **Vulvovaginitis e infecciones de transmisión sexual en la adolescencia**. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011; 22(1):49-57. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(11\)70392-3](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(11)70392-3)
14. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW, Zhang J, et al. **Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection**. *J Infect Dis*. 2010; 202(12):1907-1915. <https://doi.org/10.1086/657320>
15. Ferris DG, Nyirjesy P, Sobel JD, Soper D, Pavletic A, Litaker MS. **Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis**. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(3):419-425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864668>
16. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. **Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation**. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(2):297-301.
17. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. **Nonspecific Vaginitis. Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations**. *Am J Med*. 1983; 74(1):14-22. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9)
18. Nuñez JT, Gómez G. **Low-dose Secnidazole in the Treatment of Bacterial Vaginosis**. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 88(3):281-285. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.11.028>
19. Marrazzo JM. **Interpreting the Epidemiology and Natural History of Bacterial Vaginosis: Are We Still Confused?** *Anaerobe*. 2011; 17(4):186-190. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.016>
20. Hernández-Bueno JA, Vázquez-Alanís A, Olguín-Ramírez C, Dumet-Hinostroza PF, Gutiérrez-Ramos M, De Zordo D. **Prevalencia de vaginitis mixta en mujeres latinoamericanas según la percepción de los médicos. Preferencia, efectividad e inocuidad de clindamicina más ketoconazol**. *Ginecol Obstet Mex*. 2008; 76(11):652-658.
21. Jombo GTA, Opajobi SO, Egah DZ, Banwat EB, Akaa PD. **Symptomatic vulvovaginal candidiasis and genital colonization by *Candida* species in Nigeria**. *J Publ Health Epidemiol*. 2010; 2(6):147-151.
22. Akinbiyi AA, Watson R, Feyi-Waboso P. **Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of prospective study**. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 278(5):463-466. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0593-8>
23. Cepický P, Malina J, Líbalová Z, Kuzelová M. **"Mixed" and "Miscellaneous" Vulvovaginitis: Diagnostics and Therapy of Vaginal Administration of Nystatin and Nifuratel**. *Ceska Gynekol*. 2005; 70(3):232-237.
24. Ángel-Müller E, Rubio-Romero JA, Rodríguez-Hernández A, Ruiz-Parra A. **Effectiveness and safety of the combination of fluconazole and secnidazole for the treatment of symptomatic vaginal discharge. Bogotá, Colombia**. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2014; 65(1):32-40. <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.77>
25. Espitia-De La Hoz FJ. **Efficacy and tolerance of policresulen in the treatment of the genitourinary syndrome of menopause**. *Int J Fam Commun Med*. 2019; 3(3):132-136. <https://doi.org/10.15406/ijfcm.2019.03.00145>
26. Espitia-De-La-Hoz FJ. **Efectividad y seguridad del policresuleno en el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia. Estudio controlado y aleatorizado**. *Arch Med (Manizales)*. 2020; 20(2):282-294. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.2.3743.2020>
27. Sharma JB, Mittal S, Raina U, Chanana C. **Comparative efficacy of two regimens in syndromic management of lower genital infections**. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 273(4):232-235. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0071-5>
28. Hope KH. **Current evaluation and management of vulvovaginitis**. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1999; 42(2):184-195. <https://doi.org/10.1097/00003081-199906000-00004>
29. Zimba TF, Apalata T, Sturm WA, Moodley P. **Aetiology of sexually transmitted infections in Maputo, Mozambique**. *J Infect Dev Ctries*. 2011; 5(1):41-47. <https://doi.org/10.3855/jidc.1179>
30. Casanova-Román G, Narcio-Reyes ML, Ortiz-Ibarra FJ, Beltrán-Zúñiga M, et al. **Etiología de las infecciones de vulva, vagina, y cérvix**. *XX Congreso de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica*, 1995.
31. López-De Sánchez M, Toro- De Méndez M, Guillén-Ferraro M. **Citología de las infecciones cervicovaginales**. *Rev Fac Farm Esp*. 2001; 42:27-34.

