



Evaluación de la eficacia de ketoconazol 800 mg-clindamicina 100 mg tabletas vaginales, contra ketoconazol 800 mg-100 mg de clindamicina cápsulas vaginales en vaginitis candidásica y vaginosis

Alfonso Martínez-García,* José Cejudo-Álvarez,** Enrique Gómez Bravo-Topete,** Javier Edmundo Herrera-Villalobos,*** Miguel Garibay-Valencia,**** Felio Mirabent-González*****

Nivel de evidencia: I

RESUMEN

Antecedentes: las formas farmacéuticas (presentaciones) influyen en el cumplimiento del tratamiento y, en consecuencia, en la eficacia del mismo. Aquí se exponen los resultados en el alivio de la vaginitis y vaginosis con dos formas farmacéuticas diferentes.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la combinación de ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg en cápsulas vaginales de gelatina blanda contra ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg tabletas vaginales en el tratamiento de la vaginitis por *C. albicans* y vaginosis.

Material y método: estudio abierto, con asignación al azar, multicéntrico, comparativo, efectuado en pacientes entre 18 y 60 años, con diagnóstico de vaginitis por *C. albicans* y vaginosis. Todas las pacientes se valoraron clínicamente y se les realizó examen en fresco y cultivo de secreción genital. Se asignaron al azar a uno de dos tratamientos, ambos se administraron durante tres días, por vía vaginal.

Resultados: se incluyeron 169 pacientes: 85 se asignaron al grupo que recibió tabletas vaginales y 84 a las tratadas con cápsulas vaginales. Se encontró diferencia estadística en la respuesta clínica a favor del grupo que recibió tabletas que al tercer día de tratamiento ya no tuvo ni ardor ($p = 0.032$) ni prurito ($p = 0.043$). Se consiguió la curación microbiológica en las pacientes con vaginitis por *C. albicans* de 92.5% en el grupo tratado con tabletas vaginales vs 90.47% para el grupo de cápsulas vaginales. Todas las pacientes con vaginosis en las que se cultivó *G. vaginalis* fueron negativas para ese microorganismo al final del estudio. En las pacientes con infecciones mixtas, la curación fue de 78.94% para el grupo de tabletas vaginales y de 78.26% para el grupo de cápsulas vaginales; durante el tratamiento no se reportaron eventos adversos.

Conclusiones: el tratamiento de la vaginitis y vaginosis con tabletas vaginales es clínicamente más conveniente que las cápsulas vaginales de gelatina blanda; ambos tratamientos fueron bien tolerados.

Palabras clave: ketoconazol, clindamicina, tratamiento vaginal, vaginitis, vaginosis, *C. albicans*, *Mobiluncus*, *G. vaginalis*, anaerobios, candidiasis vaginal.

ABSTRACT

Background: pharmaceutical forms (presentations) influence treatment compliance and therefore the effectiveness. Here we present the results in the relief of vaginitis and vaginosis with two different dosage forms.

Objective: To compare the efficacy and safety of a combination of ketoconazole 800 mg + clindamycin in soft vaginal gel capsules 100 mg (vaginal capsules) against ketoconazole 800 mg + 100 mg clindamycin vaginal tablets (TV) in the management of vaginitis by *C. albicans* and/or vaginosis.

Material and method: In a randomized, multicenter, comparative open label study, patients between 18 and 60 years with a diagnosis of vaginitis by *C. albicans* and/or vaginosis were included. Patients were evaluated clinically and direct exam of genital discharge and culture were performed. Patients were randomized to one of two treatments vaginal tablets or vaginal capsules, for 3 days.

Results: one hundred and sixty nine patients were included, 85 in TV Group and 84 in vaginal capsules group. We found significant statistical difference in clinical response for tablet group at day three for burning $p = 0.032$ and itching $p = 0.043$. Microbiological cure was observed in patients with vaginitis by *C. albicans*, 92.5% in Group TV vs. 90.47% vaginal capsules group, all patients with *G. vaginalis*

at baseline were negative for the organism at the end of the study, cure in patients with mixed infections were 78.94% for TV group vs. 78.26% vaginal capsules; group no adverse events were reported during treatment.

Conclusions: Treatment of vaginitis/vaginosis with vaginal tablets is clinically better than vaginal soft gelatin capsules both treatments were well tolerated.

Key words: ketoconazole, clindamycin, vaginal treatment, vaginitis, vaginosis, *C. albicans*, *mobiluncus*, *G. vaginalis*, anaerobios, vaginal candidiasis.

RÉSUMÉ

Antécédents: formes pharmaceutiques (présentations) influence l'observance du traitement et donc l'efficacité: Contexte. Ici, nous présentons les résultats dans le soulagement de la vaginite et la vaginose avec deux formes galéniques différentes.

Objectif: comparer l'efficacité et la sécurité de la combinaison de ketoconazole 800 mg + clindamycine 100 mg gélules de gélatine molle vaginaux contre le ketoconazole 800 mg + 100 mg de clindamycine comprimés vaginaux dans le traitement de la vaginite par *C. albicans* et de la vaginose.

Matériel et méthode: étude ouverte, randomisée, multicentrique, comparative, réalisée chez des patients entre 18 et 60, un diagnostic de vaginite par *C. albicans* et de la vaginose. Tous les patients ont été évalués cliniquement et ont subi frottis direct et la culture des sécrétions génitales. Ont été assignés au hasard à l'un des deux traitements, deux ont été administrés pendant trois jours, par voie vaginale.

Résultats: Nous avons inclus 169 patients: 85 ont été assignés au groupe recevant des comprimés vaginaux et 84 à ceux traités avec des capsules vaginales. Différence statistique dans la réponse clinique pour le groupe recevant des comprimés le troisième jour de traitement et n'a pas ou de brûlure ($p = 0,032$) et le prurit ($p = 0,043$). Guérison microbiologique a été réalisée chez les patients présentant une vaginite *C. albicans* 92,5% dans le groupe traité par comprimés vaginaux contre 90,47% pour les capsules vaginales. Tous les patients avec BV qui a été cultivé dans *G. vaginalis* ont été négatifs pour ce micro-organisme à la fin de l'étude. Chez les patients présentant des infections mixtes, la guérison a été 78,94% pour les comprimés vaginaux et 78,26% pour la capsule vaginale, au cours du traitement, aucun effet indésirable n'a été signalé.

Conclusions: Le traitement de la vaginite et la vaginose avec des comprimés vaginaux est cliniquement plus pratique que par voie vaginale capsules de gélatine molle, les deux traitements ont été bien tolérés.

Mots-clés: ketoconazole, la clindamycine, le traitement par voie vaginale, vaginite, vaginose, *C. albicans*, *mobiluncus*, *G. vaginalis*, anaérobio, candidose vaginale.

RESUMO

Antecedentes: formas farmacêuticas (apresentações) a adesão ao tratamento e, portanto, influenciar a eficácia. Aqui nós apresentamos os resultados no alívio de vaginite e vaginose com duas formas farmacêuticas diferentes.

Objetivo: comparar a eficácia ea segurança da combinação de 800 mg de cetoconazol + clindamicina 100 mg cápsulas gelatinosas moles vaginal contra 800 mg de cetoconazol + clindamicina 100 mg comprimidos vaginais no tratamento da vaginite por *C. albicans* ea vaginose.

Material e método: aberto, randomizado, multicêntrico, comparativo, realizado em pacientes entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de vaginite por *C. albicans* ea vaginose. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente e submetidos a baciloscoopia direta e cultura de secreções genitais. Foram divididos aleatoriamente em dois tratamentos, ambos foram administrados durante três dias, de parte normal.

Resultados: Foram incluídos 169 pacientes, 85 foram atribuídos ao grupo que recebeu comprimidos vaginais e 84 para aqueles tratados com cápsulas vaginais. Diferença estatística na resposta clínica no grupo que recebeu comprimidos no terceiro dia de tratamento e não tinha nenhuma ou ardor ($p = 0,032$) e prurido ($p = 0,043$). cura microbiológica foi realizada em pacientes com vaginite *C. albicans* 92,5% no grupo tratado com comprimidos vaginais vs 90,47% para as cápsulas vaginais. Todos os pacientes com BV que foi cultivado em *G. vaginalis* foram negativos para este microorganismo no final do estudo. Em pacientes com infecções mistas, a cura foi de 78,94% para os comprimidos vaginais e 78,26% para a cápsula vaginal, durante o tratamento não foram notificados acontecimentos adversos.

Conclusões: O tratamento da vaginite e vaginose com comprimidos vaginais é clinicamente mais conveniente do que vaginal cápsulas gelatinosas moles, ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Palavras-chave: cetoconazol, clindamicina, o tratamento vaginal, vaginite, vaginose, *C. albicans*, *mobiluncus*, *G. vaginalis*, anaeróbicas, candidíase vaginal.

* Hospital General Dr. Miguel Silva, SSA, Morelia, Mich.

** Hospital de Ginecología y Obstetricia IMIEM, Toluca, Estado de México.

*** Hospital Materno Infantil Lic. Alfredo del Mazo Vélez, ISSEMyM, Estado de México.

**** American Society for Microbiology.

***** Ginecólogo recertificado, miembro del COMEGO.

Correspondencia: Dr. Alfonso Martínez García. Calle Ortega y Montañez 905, Morelia 58020, Mich.

Este artículo debe citarse como: Martínez-García A, Cejudo-Álvarez J, Gómez Bravo-Tope E, Herrera-Villalobos JE y col. Evaluación de la eficacia de ketoconazol 800 mg-clindamicina 100 mg tabletas vaginales, contra ketoconazol 800 mg-100 mg de clindamicina cápsulas vaginales en vaginitis candidásica y vaginosis. Ginecol Obstet Mex 2011;79(2):75-85.

Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

La vaginosis es un padecimiento clínico complejo, caracterizado por alteraciones en la flora vaginal normal, que se manifiesta con secreción vaginal de mal olor, ardor y prurito.¹ La vaginosis se asocia con una reducción importante o ausencia de lactobacilos productores de H₂O₂ que, en condiciones normales, constituyen 95% de las bacterias de la vagina, lo que favorece el sobrecrecimiento de bacterias anaerobias, como: *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp, *Prevotella* spp, y otros anaerobios.² La causa de esta alteración no está aún bien dilucidada; sin embargo, el riesgo de padecer vaginosis aumenta en mujeres con múltiples compañeros sexuales, raza negra, que usan dispositivo intrauterino, duchas vaginales y que carecen de lactobacilos productores de H₂O₂.³⁻⁵

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de vaginosis se realiza por medio de los criterios de Amsel,⁶ que consisten en: a) secreción homogénea grisácea no inflamatoria que se adhiere a las paredes vaginales; b) secreción vaginal con pH mayor de 4.5; c) coexistencia de células clave; d) olor a pescado (aminas) en la secreción vaginal antes o después de agregar hidróxido de potasio (prueba del aroma). El diagnóstico de vaginosis puede hacerse cuando existen tres de los cuatro criterios.

Está descrito que la aplicación de clindamicina 100 mg por vía vaginal durante tres días tiene la misma efectividad que aplicándosela durante siete días.⁷ Cuando se compara con metronidazol aplicado durante siete días tiene igual efectividad en pacientes con vaginosis.⁸ La acción local de la clindamicina permite su aplicación vaginal durante tres días con dosis de 100 mg.^{7,10} También se ha utilizado por vía oral a la dosis de 300 mg dos veces al día, durante siete días.¹¹

La vaginitis por *Candida* es un padecimiento frecuente. Se estima que de 15 a 30% de las mujeres han padecido un cuadro de vaginitis por *Candida* en su vida y alrededor de 50% de ellas han tenido una recurrencia. El agente causal más frecuente es *Candida albicans*, que se ha relacionado con ciertos factores de riesgo, como: embarazo, nuliparidad, uso de espermicidas, tratamiento con antibióticos, como: tetraciclinas, ampicilina y cefalosporinas orales, al parecer por la eliminación de los lactobacilos que son flora protectora de la vagina, en donde *Candida albicans* es comensal.^{12,13}

Candida albicans es responsable de más de 90% de los casos de vaginitis por *Candida*; el 10% restante lo originan

C. glabrata o *C. tropicalis*.¹² El microrganismo se desarrolla en su forma filamentosa (hifas y pseudohifas) y ovoide (conidia, yemas o esporas). Las formas filamentosas de *C. albicans* tienen la capacidad de penetrar en la superficie mucosa, lo que ocasiona hiperemia secundaria y lisis del tejido en el sitio cercano a la infección.¹¹

Las pacientes con vaginitis casi siempre tienen prurito perivaginal, con escurrimiento vaginal y sensación de ardor durante las relaciones sexuales o al orinar. Puede haber eritema y edema del vestíbulo y de los labios mayores y menores, que puede extenderse al perineo y los muslos.¹²

El examen microbiológico de la secreción vaginal con solución salina o KOH al 10% puede revelar levaduras o micelas. El pH vaginal es normal, sin olor cuando la secreción vaginal se mezcla con KOH al 10%.¹³

En el tratamiento de la vaginitis por *Candida* se ha utilizado ketoconazol por vía vaginal en una sola dosis de 400 u 800 mg.¹⁴ También se ha reportado la utilización de ketoconazol a diferentes dosis de 400, 600 y 800 mg, observándose mayor rapidez de efecto con la dosis de 800 mg.¹⁵ También se han efectuado estudios con diferentes dosis de ketoconazol y se ha encontrado que hay bajas concentraciones en suero después de su aplicación vaginal, sin efectos adversos por esta vía.¹⁶

Godinez y sus colaboradores,¹⁷ en el Hospital de Ginecología y Obstetricia número 48 del IMSS, en León, Guanajuato, demostraron que el tratamiento de la vaginitis-vaginosis con la combinación de ketoconazol 800 mg + 100 mg de clindamicina durante tres días tiene la misma efectividad clínica y microbiológica que el ketoconazol 400 mg + clindamicina 100 mg administrado durante seis días; ambos tratamientos se administraron en forma de tabletas vaginales.

Se argumenta que la tableta vaginal es incómoda para la paciente debido a que se sale como consecuencia de una técnica de aplicación inadecuada; ésta es una razón por la que la paciente suspende el tratamiento. Por esto las cápsulas vaginales parecen tener mejor aceptación entre las usuarias.

Con base en los planteamientos previos se efectuó una investigación que comparó dos grupos de usuarias: el primero con ketoconazol 800 mg y 100 mg de clindamicina en tabletas vaginales y el segundo con ketoconazol 800 mg y clindamicina 100 mg en cápsulas vaginales de gelatina blanda, ambas administradas durante tres días.

El objetivo del estudio fue: evaluar la eficacia clínica y microbiológica y la seguridad de la combinación de ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg en cápsulas vaginales de gelatina blanda contra tabletas vaginales de ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg, ambas durante tres días de tratamiento por vía vaginal, en la vaginitis por *Candida albicans*, vaginosis y en infecciones mixtas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico abierto, con asignación al azar, multicéntrico, prospectivo, longitudinal, efectuado en pacientes de sexo femenino, no vírgenes, entre 18 y 60 años de edad, con diagnóstico clínico de vaginitis por *Candida albicans* y vaginosis (criterios de Amsel 3 de 4), confirmada por laboratorio mediante examen en fresco y cultivo de secreción vaginal. Las pacientes que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado antes de que se les realizara cualquier procedimiento del estudio. Después, las pacientes se valoraron clínicamente y se les realizó un examen en fresco y cultivo de secreción genital. Enseguida de la confirmación de la existencia de microorganismos (*C. albicans*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* ssp) las pacientes se asignaron al azar a uno de dos grupos de tratamiento. A todas se les proporcionó el medicamento en estudio y se les instruyó en la forma de inicio del tratamiento por la noche (día 0). Las pacientes llenaron un formato de autoevaluación al día siguiente de iniciado el tratamiento (día 1) y todos los días hasta el día 6. Se registró si había ardor, prurito, olor y escurrimiento genital anormal. Esta autoevaluación se consideró necesaria para observar la evolución sintomática a partir del siguiente día de iniciado el tratamiento (día 1). Al día 7 y 11 las pacientes fueron entrevistadas por el investigador y en esa última valoración (día 11) se tomó una muestra para estudio de la secreción genital.

En cada visita las pacientes fueron entrevistadas por el grupo de investigación y se recopilaron los datos en las formas provistas para tal efecto. Al final del estudio se solicitó a la paciente que evaluara el tratamiento de acuerdo con las siguientes calificaciones: útil, cómodo, molesto y sin utilidad.

Las pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad se asignaron al azar, en números iguales, a uno de los dos grupos de tratamiento: grupo ketoconazol 800 mg de clindamicina 100 mg en tabletas vaginales y

grupo ketoconazol 800 mg de clindamicina 100 mg en cápsulas vaginales de gelatina blanda, ambos tratamientos se administraron durante tres días por vía vaginal. El tratamiento se inició después de haber confirmado el cumplimiento de los criterios de inclusión. Al momento de la inclusión se proporcionó el tratamiento completo. Durante el periodo de tratamiento se prohibió la administración de medicamentos antimicóticos por vía vaginal y oral (ketoconazol, itraconazol, fluconazol etc.), por vía oral antiparasitarios (metronidazol, tinidazol, secnidazol). Se permitió el consumo de fármacos para el tratamiento de padecimientos crónicos (antihipertensivos, antidiabéticos, analgésicos, etc.).

Se definió como curación clínica a la ausencia de ardor, prurito y escurrimiento genital anormal al sexto día de autoevaluación. La curación microbiológica se definió como la ausencia de crecimiento de microorganismos al realizar el cultivo de secreción vaginal el día 11.

Durante cada visita de seguimiento se interrogó a las pacientes en relación con la aparición de eventos adversos.

Para el análisis estadístico se realizaron pruebas de t de Student para las variables continuas y ji al cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas, como: síntomas y signos y de los resultados de los cultivos de secreción genital. Si en la autoevaluación alguna paciente dejó de contestar una pregunta, se consideró como dato perdido y el caso no se consideró para ese contraste estadístico particular.

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de las instituciones participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron 169 pacientes; 85 se evaluaron en el grupo de ketoconazol 800 mg y 100 mg de clindamicina en tabletas vaginales y 84 en el grupo de 800 mg de ketoconazol y 100 mg de clindamicina en cápsulas vaginales de gelatina blanda. Durante el tratamiento en ninguno de los grupos hubo abandonos, tampoco en el periodo de seguimiento. La edad promedio de las pacientes fue de 34.43 ± 9.08 años para el grupo que recibió tabletas vaginales y de 35.08 ± 9.80 para el tratado con cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.663$ I.C. 95% -3.57 a 2.27). En el grupo de tabletas vaginales se incluyeron 40/85 (47.05%) pacientes con vaginitis por *Candida*, 26/85 (30.58%) con

diagnóstico de vaginosis y 19/85 (22.35%) con vaginitis mixtas. En el grupo que recibió cápsulas vaginales de gelatina blanda se incluyeron 31/84 (36.90%) mujeres con vaginitis por *Candida*, 30/84 (35.71%) con diagnóstico de vaginosis y 23/84 (27.38%) vaginitis mixtas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con el tipo de infección vaginal y los síntomas de las pacientes (Cuadro 1 y 2); por eso se consideró que ambos grupos eran homogéneos y comparables entre sí.

Los síntomas fueron recopilados por las pacientes en los días 1 al 6 (autoevaluación de la paciente), y por el médico al día 7 y 11. Los resultados obtenidos se muestran en los Cuadros 3 a 6.

En relación con el ardor reportado por las pacientes se observa que en la primera autoevaluación desapareció en 16.1% de quienes se trataron con tabletas vaginales y en 12.3 % de las pacientes que recibieron cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.090$). Para el tercer día 82.3% de las pacientes del grupo de tabletas vaginales y 57.9% del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.032$). Al sexto día 98.4% de las pacientes no reportó ardor en el grupo que recibió tabletas vaginales *versus* 92.7% del tratado con cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.289$) (Cuadro 3, Figura 1).

Uno de los signos que la paciente observa durante el proceso infeccioso es el escurrimento genital anormal. En la primera autoevaluación las pacientes reportaron, después de la primera aplicación del tratamiento, desaparición de éste en 9.8% y escaso en 57.3% en el grupo de tabletas vaginales. El grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ausente en 7.5% y escaso en 46.39% ($p=0.347$). Al tercer día las pacientes del grupo de tabletas vaginales reportó ausencia de escurrimento genital anormal en 31.7% y escaso en 46.3%. Las del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ausente en 39.5% y escaso en 27.2% ($p=0.019$). Al sexto día 84.1% de las pacientes no reportaron escurrimento genital en el grupo de tabletas vaginales en comparación con 81.0% del grupo que recibió cápsulas vaginales de gelatina blanda (Cuadro 4, Figura 2).

En la primera autoevaluación posterior a la primera aplicación del tratamiento, el prurito desapareció en 7.1% de las pacientes del grupo de tabletas vaginales y en 8.6% de las pacientes del grupo tratado con cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.377$). Al tercer día había desaparecido en 57.1% de las pacientes del grupo de tabletas vaginales y en 42.9% del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.079$); al sexto día 94.3% de las pacientes no reportó prurito en el grupo que recibió tabletas vaginales

Cuadro 1. Características basales

	<i>Tabletas vaginales</i> <i>n (%)</i>	<i>Medicamento</i>	<i>p</i>
		<i>Cápsulas vaginales de gelatina blanda</i> <i>n (%)</i>	
Prurito (%)	70/85 (82.3)	72/84 (84.7)	0.350
Ardor (%)	63/85 (74.1)	57/84 (67.8)	0.234
Secreción genital anormal (%)	83/85 (97.6)	83/84 (98.8)	0.504*

* Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 2. Tipo de Infección

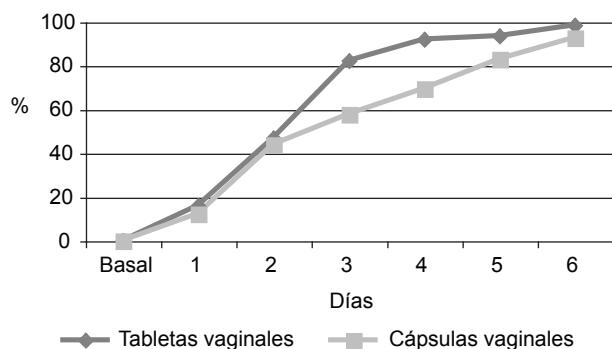
	<i>Tabletas vaginales</i> <i>n (%)</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>p</i>
		<i>Cápsulas vaginales de gelatina blanda</i> <i>n (%)</i>	
Vaginitis	40/85 (47)	31/84 (36.9)	0.237*
Vaginosis	26/85 (30.5)	30/84 (35.7)	0.586*
Vaginitis mixtas	19/85 (22.3)	23/84 (27.38%)	0.593*

* Prueba de la χ^2 .

Cuadro 3. Ardor (autoevaluación)

		Tabletas vaginales n (%)	Medicamento	P
			Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	
Día 1	Ausente	10 (16.1)	7 (12.3)	0.090*
	Leve	41 (66.1)	28 (49.1)	
	Moderado	5 (8.1)	12 (14.6)	
	Severo	6 (9.7)	11 (13.4)	
Día 2	Ausente	29 (46.8)	25 (43.9)	0.016*
	Leve	27 (43.5)	14 (24.6)	
	Moderado	4 (6.5)	11 (19.3)	
	Severo	2 (3.2)	7 (12.3)	
Día 3	Ausente	51 (82.3)	33 (57.9)	0.032*
	Leve	8 (12.9)	15 (26.3)	
	Moderado	2 (3.2)	6 (10.5)	
	Severo	1 (1.6)	3 (5.3)	
Día 4	Ausente	57 (91.9)	39 (69.6)	0.007*
	Leve	3 (4.8)	13 (23.2)	
	Moderado	2 (3.2)	4 (7.1)	
	Ausente	58 (93.5)	48 (83)	
Día 5	Leve	4 (6.5)	5 (9.1)	0.266
	Moderado	0	2 (3.6)	
	Ausente	61 (98.4)	51 (92.7)	
Día 6	Leve	1(1.6)	3 (5.5)	0.289
	Moderado	0	1 (1.8)	

* Prueba de la χ^2 .

**Figura 1.** Ausencia de ardor (autoevaluación).

contra 91.34% del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.556$). (Cuadro 5 Figura 3)

El olor desapareció luego de la primera aplicación del tratamiento, según lo reportado por la paciente en la autoevaluación en 61.4% en el grupo que se aplicó tabletas vaginales y en 52.6 % de las pacientes que recibió cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.558$). Al tercer día no se reportó olor en 85.4% de las pacientes del grupo de

tabletas vaginales ni en 82.7% del grupo tratado con cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.286$). Al sexto día 92.7% de las pacientes tratadas con tabletas vaginales no reportó olor en la secreción vaginal en comparación con 98.8% del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.062$). (Cuadro 6)

Por lo que se refiere a la evolución clínica de las pacientes, el ardor desapareció en los casos del grupo tratado con tabletas vaginales al sexto día en 98.4%, el escurrimento genital anormal en 84.1% y el prurito en 94.3%, en comparación con 92.7%, 81.0% y 91.3%, respectivamente, del grupo que recibió cápsulas vaginales de gelatina blanda.

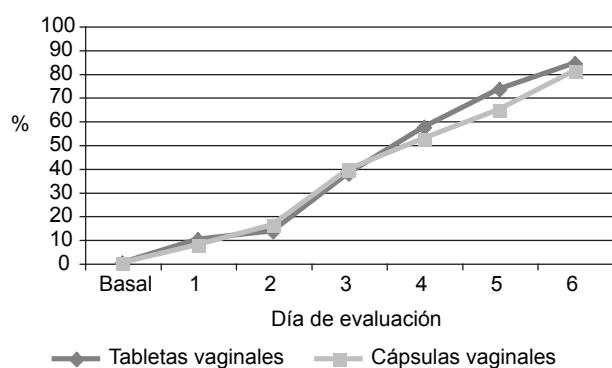
El cultivo de la secreción vaginal demostró diferentes microorganismos: *C. albicans*, *G. vaginalis* y *Mobiluncus spp.*

En las pacientes con vaginitis se detectó *C. albicans* en 40/85 (47.05%) casos del grupo de tabletas vaginales y 31/84 (36.90%) del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda en el cultivo basal. Al día 11 no se cultivó *C. albicans*, en 37/40 pacientes (92.50%) del grupo que recibió tabletas vaginales y en 27/31 pacientes del grupo

Cuadro 4. Escurrimento genital anormal (autoevaluación)

		Tabletas vaginales n (%)	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	Medicamento	p
Día 1	Ausente	8 (9.8)	6 (7.5)		
	Escasa	47 (57.3)	37 (46.3)		
	Moderada	9 (11)	10 (12.5)		0.347
	Abundante	18 (22)	27 (33.8)		
Día 2	Ausente	11 (13.4)	13 (16)		
	Escasa	47 (57.3)	35 (43.2)		
	Moderada	11 (13.4)	15 (18.5)		0.342
	Abundante	13 (15.9)	18 (22.2)		
Día 3	Ausente	26 (31.7)	32 (39.5)		
	Escasa	38 (46.3)	22 (27.2)		
	Moderada	11 (13.4)	23 (28.4)		0.019*
	Abundante	7 (8.5)	4 (4.9)		
Día 4	Ausente	47 (57.3)	42 (52.5)		
	Escasa	23 (28)	25 (31.3)		
	Moderada	11 (13.4)	13 (16.3)		0.681
	Abundante	1 (1.2)	0		
Día 5	Ausente	60 (73.2)	51 (64.6)		
	Escasa	18 (22)	23 (29.1)		0.498
	Moderada	4 (4.9)	5 (6.3)		
	Ausente	69 (84.1)	64 (81)		
Día 6	Escasa	12 (14.6)	12 (15.2)		0.568
	Moderada	1 (1.2)	3 (3.8)		

* Prueba de la χ^2 .

**Figura 2.** Ausencia de escurrimento genital anormal (autoevaluación).

tratado con cápsulas vaginales de gelatina blanda (90.47%) ($p=0.358$). (Cuadro 7)

En las pacientes con diagnóstico de vaginosis se cultivó *G. vaginalis* en 24/85 (28.23%) del grupo tratado con tabletas vaginales y en 27/84 (32.14%) del grupo

que recibió cápsulas vaginales de gelatina blanda en la evaluación basal. Al día 11 del estudio no se detectó esta bacteria en los cultivos de las pacientes tratadas (Cuadro 7). *Mobiluncus* spp se cultivó como microorganismo único en 2/85 (2.35%) pacientes del grupo que se aplicó tabletas y 3/84 (3.57%) del grupo medicado con cápsulas. El cultivo al día 11 resultó negativo en todos los casos tratados, lo que implica curación microbiológica total en todos los casos de vaginosis.

En ambos grupos de tratamiento las pacientes tuvieron infecciones mixtas al momento de su ingreso al estudio; esta situación se encontró en 19/85 pacientes (22.35%) para el grupo de tabletas vaginales y en 23/84 (28.38%) del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.593$). Al día 11 se encontró que 15/19 (78.94%) pacientes del grupo de tabletas vaginales y 18/23 (78.26%) del grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda ($p=0.629$) tuvieron desaparición de los microorganismos involucrados (*C. albicans* y *G. vaginalis*). (Cuadro 7)

Cuadro 5. Prurito (autoevaluación)

			Medicamento	<i>p</i>
			Tabletas vaginales <i>n (%)</i>	
Día 1	Ausente	5 (7.1)	6 (8.6)	0.327
	Leve	45 (64.3)	36 (51.4)	
	Moderado	9 (12.9)	16 (22.9)	
	Intenso	11 (15.7)	12 (17.1)	
Día 2	Ausente	16 (22.9)	18 (25.7)	0.360
	Leve	37 (52.9)	27 (38.7)	
	Moderado	12 (17.1)	18 (25.7)	
	Intenso	5 (7.1)	7 (10)	
Día 3	Ausente	40 (57.1)	30 (42.9)	0.079
	Leve	23 (32.9)	28 (40)	
	Moderado	5 (7.1)	12 (17.1)	
	Intenso	2 (2.9)	0	
Día 4	Ausente	53 (75.7)	44 (62.9)	0.132
	Leve	11 (15.7)	21 (30)	
	Moderado	6 (8.6)	5 (7.1)	
	Ausente	61 (87.1)	57 (82.6)	
Día 5	Poco	8 (11.4)	11 (15.9)	0.740
	Moderado	1 (1.4)	1 (1.4)	
	Ausente	66 (94.3)	63 (91.3)	
Día 6	Leve	4 (5.7)	5 (7.2)	0.556
	Moderado	0	1 (1.4)	

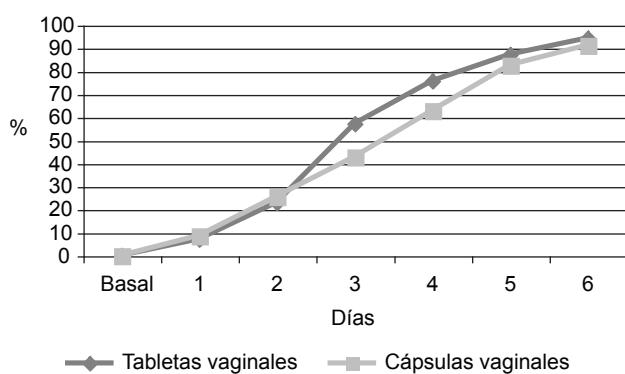


Figura 3. Ausencia de prurito (autoevaluación).
p = 0.079.

La aceptación del tratamiento por la paciente se investigó al final. Los resultados muestran que la mayoría de las pacientes consideró ambos tratamientos útiles y cómodos. Algunas lo consideraron útil pero molesto. En el grupo que recibió tabletas vaginales 1.2% lo refirió cómodo pero no

efectivo y en el grupo de cápsulas vaginales de gelatina blanda 1.2% consideró el tratamiento molesto y no efectivo (Cuadro 8, Figura 4).

Ninguna de las pacientes estudiadas reportó eventos adversos, que les fueron preguntados por el investigador durante la evaluación.

DISCUSIÓN

Desde el primer día de la autoevaluación hubo respuesta favorable a los síntomas clínicos (ardor, prurito, escurrimiento genital anormal) y la evolución fue satisfactoria. El ardor comenzó a desaparecer a partir del primer día de la autoevaluación, y al sexto día había desaparecido en 98.4% de las pacientes del grupo que recibió tabletas y en 92.7% de las pacientes tratadas con cápsulas.

En cuanto al prurito, la eficacia reportada por las pacientes al sexto día de iniciado el tratamiento fue de 94.3% para tabletas y de 91.3% para cápsulas, aunque

Cuadro 6. Olor (autoevaluación)

		Tabletas vaginales n (%)	Medicamento	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	p
Día 1	Ausente	51 (61.4)		45 (52.6)	0.558
	Aminado	19 (22.9)		17 (21)	
	Fétido	13 (15.7)		19 (23.5)	
Día 2	Ausente	57 (69.5)		52 (64.2)	0.561
	Aminado	16 (19.5)		16 (19.8)	
	Fétido	9 (11)		13 (16)	
Día 3	Ausente	70 (85.4)		67 (82.7)	0.286
	Aminado	10 (12.2)		14 (17.3)	
	Fétido	2 (2.4)		0	
Día 4	Ausente	74 (90.2)		72 (90)	0.959
	Aminado	8 (9.8)		8 (10)	
	Ausente	76 (92.7)		76 (95)	
Día 5	Aminado	6 (7.3)		4 (5)	0.389
	Ausente	76 (92.7)		79 (98.8)	
	Aminado	6 (7.3)		1 (1.3)	
Día 6					0.062

Cuadro 7.

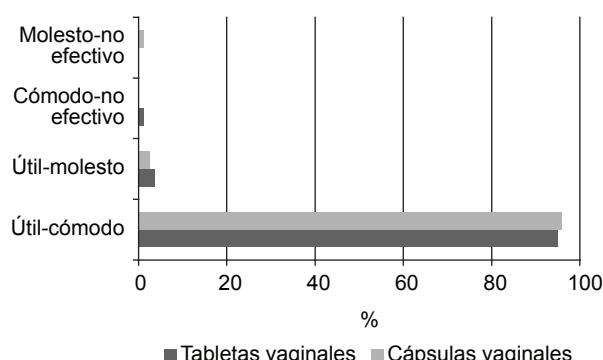
	Candida albicans			Gardenella vaginalis			Mixtas			
	Tabletas vaginales n (%)	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	p	Tabletas vaginales n (%)	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	p	Tabletas vaginales n (%)	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	p	
Basal	Presente	40/85 (47)	31/84 (36.9)	0.237*	24/85 (28.3)	27/84 (32.1)	0.831	19/85 (22.3)	23/84 (27.3)	0.593*
Día 11	Ausente	37/40 (92.5)	27/31 (90.4)	0.358**	24/24 (100)	27/27 (100)		15/19 (78.9)	18/23 (78.2)	0.629**
	Presente	3/40 (7.5)	4/31 (8.5)		0	0		4/19 (21)	5/23 (21.7)	

* Prueba de la χ^2 .

** Prueba exacta de Fisher.

Cuadro 8. Evaluación del tratamiento por parte de la paciente

	Medicamento		p
	Tabletas vaginales n (%)	Cápsulas vaginales de gelatina blanda n (%)	
Útil/cómodo	79 (95.1)	78 (96.3)	0.472
Útil/molesto	3 (3.6)	2 (2.5)	
Cómodo/no efectivo	1 (1.2)	0	
Molesto/no efectivo	0	1 (1.2)	

**Figura 4.** Evaluación del tratamiento por parte de la paciente.

éste comenzó a desaparecer o a disminuir en intensidad también desde el primer día después de haber iniciado el tratamiento, en mayor porcentaje de pacientes del grupo que recibió tabletas que en el de cápsulas. Esta misma situación se observó en escurrimiento genital anormal para el sexto día en el que se reportó como ausente en 84.1% de las pacientes que recibieron tabletas *versus* 81.0% de las que recibieron cápsulas.

Estos resultados muestran la superioridad del tratamiento con tabletas en cuanto a desaparición de los síntomas originados por la infección vaginal en las pacientes con vaginitis y vaginosis. El mecanismo de acción relacionado con la desaparición de los síntomas se aprecia desde el primer día después de haber iniciado el tratamiento, como lo demuestra la autoevaluación de la paciente.

La respuesta al tratamiento para vaginitis por *C. albicans* al día 11 fue de 92.5% para el grupo que recibió tabletas y de 90.47% para el grupo tratado con cápsulas. La efectividad del tratamiento para la vaginosis por *G. vaginalis* al día 11 con tabletas y cápsulas fue de 100% en todos los casos. En ninguna de las pacientes se cultivó este microorganismo. Se obtuvieron los mismos resultados en las pacientes en quienes se cultivó *Mobilluncus spp.*

Las pacientes con infecciones mixtas de este estudio tuvieron una tasa de respuesta microbiológica menor que cuando se trató de microorganismos únicos, 78.94% *versus* 92.5% obtenido con *Candida* y 100% de *G. vaginalis* y *Mobilluncus* en el grupo que recibió tabletas y 78.26% en comparación con 90.47% de *Candida* y 100% con *G. vaginalis* y *Mobilluncus* del grupo tratado con cápsulas.

Estos resultados demuestran que, desde el punto de vista microbiológico, la eliminación de los organismos involucrados en la infección es elevada y no existe diferencia estadística entre los grupos de tratamiento evaluados.

La eficacia o curación clínica encontrada fue mayor en el grupo que se aplicó las tabletas, que en el grupo que se trató con cápsulas. Esta diferencia clínica representa una ventaja para la administración de tabletas vaginales.

Cuando se le pidió a la paciente que evaluara la efectividad y la comodidad del tratamiento, la mayoría consideró a los dos tratamientos cómodos y útiles: 95.1% en el grupo tabletas y 96.3% en el grupo de cápsulas vaginales, sin diferencia en la preferencia por alguna de las formas farmacéuticas utilizadas.

Ambos tratamientos fueron seguros porque no se reportaron eventos adversos en ninguno de los grupos de tratamiento.

Los resultados obtenidos en el estudio demuestran la efectividad clínica y microbiológica de la combinación de ketoconazol 800 mg y clindamicina 100 mg en la presentación de tabletas y cápsulas.

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista clínico, el tratamiento de la vaginitis o vaginosis con la combinación de ketoconazol clindamicina fue mejor con las tabletas que con las cápsulas en cuanto a signos y síntomas de estos padecimientos, desde el primer día de tratamiento. Por lo que hace al aspecto microbiológico, la respuesta al día 11 fue elevada: se erradicó completamente *G. vaginalis* y *Mobilluncus spp.* La eliminación de *C. albicans* fue de 92.5% y 90.47% para tabletas y cápsulas, respectivamente. La respuesta completa es aceptable en los dos grupos de estudio, aunque se observa una tendencia a ser mayor en el grupo de pacientes que recibió las tabletas.

No existió una diferencia de aceptación del tratamiento entre los grupos, pues la mayoría de las pacientes consideró a las tabletas vaginales y a las cápsulas un tratamiento útil y cómodo.

No hubo reportes de eventos adversos entre las pacientes de este estudio.

REFERENCIAS

1. Weir E. Bacterial vaginosis: more questions than answers. CMAJ 2004;171(5):448.
2. Koumans EH, Kendrick JS. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. Sex Transm Dis 2001;28(5):292-297.
3. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, Jones NM, Wang J. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. Am J Public Health 2001;91(10):1664-1670.
4. Hillier SL. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14(Suppl 1):S17-S21.
5. Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. Int J Gynaecol Obstet 2000;70(3):341-346.
6. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983;74(1):14-22.
7. Sobel J, Peipert JF, McGregor JA, Livengood C, Martin M, et al. Efficacy of clindamycin vaginal ovule (3-day treatment)

- vs clindamycin vaginal cream (7-day treatment) in bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9(1):9-15.
- 8. Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, Wajszczuk CP. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):256-260.
 - 9. Ene MD, Williamson PJ, Daneshmend TK, Blatchford NR. Systemic absorption of ketoconazole from vaginal pessaries. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17(2):173-175.
 - 10. Eckert LO. Clinical practice. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med* 2006;355:1244-1252.
 - 11. Katz. Vaginitis. *Comprehensive Gynecology* 2009(5).
 - 12. Samra-Latif OM, Mancini DM, Wood E. Vulvovaginitis. eMedicine Specialties, Obstetrics and Gynecology, General Gynecology 2009 [cited 2009 Feb 24]. Disponible en: <medscape.com>.
 - 13. Mandell. Vulvovaginal candidiasis. In: Mandell, Bennett, Dolin, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6 ed. Londres: Churchill Livingstone, 2005.
 - 14. Gerhard I, Ohlhorst D, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Topical one-time therapy with ketoconazole: a double-blind randomized study in vaginal mycosis. *Mycoses* 1989;32(5):253-265.
 - 15. Smith EB, Henry JC. Ketoconazole: an orally effective antifungal agent. Mechanism of action, pharmacology, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy* 1984;4(4):199-204.
 - 16. Ene MD, Williamson PJ, Daneshmend TK, Blatchford NR. Systemic absorption of ketoconazole from vaginal pessaries. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17(2):173-175.
 - 17. Godínez V, Garibay M, Mirabent F, Pérez CA. Comparison of efficacy of combination of ketokonazol 400 mg + clindamycin 100 mg with ketokonazol 800 mg + clindamycin 100 mg in the treatment of vaginitis due to *Candida* and bacterial vaginosis. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73(6):302-307.