



## Evaluación de un gel antiséptico de aplicación intravaginal para pacientes con infecciones cervicovaginales multitratadas

### Evaluation of an antiseptic gel of intravaginal application for multitreated patients for infectious cervicovaginitis.

Nardia Eneida Montesinos-Peña,<sup>1</sup> Marcelino Hernández-Valencia,<sup>2</sup> Iván Delgado-Enciso,<sup>3,4</sup> Alberto Herrera-Leal,<sup>5</sup> Brenda Astrid Paz-Michel<sup>6</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad y seguridad de un gel intravaginal antiséptico, elaborado con agua electrolizada, en el tratamiento de infecciones cervicovaginales bacterianas, fúngicas, parasitarias o mixtas, y en el control de los síntomas típicos en pacientes multitratadas.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio clínico, comparativo con el tratamiento convencional, de dos brazos, multicéntrico, al azar, con escalamiento de dosis efectuado en pacientes atendidas entre mayo de 2017 y mayo de 2018 en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Ecatepec Las Américas, en el Estado de México y en el Centro Hospitalario Unión, de Colima. Grupo control: esquema convencional, antibiótico-antifúngico (7 días); grupos experimentales, gel antiséptico durante 3, 5 o 10 días. Seguimiento del pH vaginal, agente etiológico y síntomas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 62 pacientes, con límites de edad de 18 y 42 años, con vaginitis bacteriana en 25 de 62, candidiasis 10 de 62, tricomoniasis 6 de 62 o infección mixta en 21 de 62, multitratadas. La aplicación del gel durante 5 o 10 días erradicó el agente etiológico en 14 de 15 y en 18 de 20 pacientes; con el tratamiento control lo lograron 8 de 14 pacientes ( $p = 0.021$  y  $0.030$ , respectivamente). El gel antiséptico aplicado durante 5 o 10 días fue casi 3 veces más eficaz que el tratamiento control para erradicar el agente infeccioso, eliminar los síntomas y normalizar el pH vaginal.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento durante 5 o 10 días con el gel antiséptico intravaginal fue casi 3 veces más efectivo que el convencional (antibiótico-antimicótico) en pacientes con cervicovaginitis infecciosa multitratada, útil en la eliminación de los síntomas típicos y bien tolerado.

**PALABRAS CLAVE:** Antiséptico; agua; levaduras bacterianas; infecciones cervicales mixtas; cremas vaginales; antibióticos-antifúngicos, tópicos.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of an intravaginal antiseptic gel, made of electrolyzed water, against bacterial, yeast, parasitic and mixed cervical infections, and to control typical symptoms in multi-treated patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Clinical study, comparative with conventional treatment, two arms, multicentric, randomized, with dose escalation carried out in patients attended between May 2017 and May 2018 in the gynecology and obstetrics service of the Hospital General de Ecatepec La Américas, in the Estado de Mexico and the Centro Hospitalario Unión, of Colima. Control group: conventional scheme, antibiotic-antifungal (7 days); Experimental groups, antiseptic gel for 3, 5 or 10 days. Monitoring of vaginal pH, etiological agent and symptoms.

**RESULTS:** 62 multi-treated patients (18-42 years old) were enrolled, presenting bacterial vaginosis 25/62, yeast infection 10/62, trichomoniasis 6/62 or mixed infection 21/62; bacteria and yeast). Treatment with antiseptic gel during 5 or 10 days eradicated etiological agent, respectively in 14/15 patients and 18/20 patients; control treatment did it in 8/14 patients ( $p = 0.021$ ,  $p = 0.026$ , respectively). Additionally, gel treatment for 5

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Las Américas.

<sup>2</sup> Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Instituto Estatal de Cancerología, Servicios de Salud del Estado de Colima.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Colima.

<sup>5</sup> Centro Hospitalario Unión, Colima.

<sup>6</sup> Esteripharma México, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: abril 2019

#### Correspondencia

Brenda Astrid Paz Michel  
bpaz@esteripharma.com.mx

Este artículo debe citarse como Montesinos-Peña NE, Hernández-Valencia M, Delgado-Enciso I, Herrera-Leal A, Paz-Michel BA. Evaluación de un gel antiséptico de aplicación intravaginal para pacientes con infecciones cervicovaginales multitratadas. Ginecol Obstet Mex 2019 julio;87(7):454-466. <https://doi.org/10.24245/gom.v87i7.3009>



or 10 days was 3 times more effective than control treatment to eradicate the infection, control symptoms and to normalize vaginal pH.

**CONCLUSIONS:** Intravaginal antiseptic gel (5-10 days) was almost 3 times more effective than conventional therapy (antibiotics/antimycotics) against multi-treated cervical infections; as well as useful to control typical symptoms and well tolerated.

**KEYWORDS:** Antiseptic; Water; Bacterial yeast; Mixed cervical infections; Vaginal Creams; Anti-infective Agents, Local.

## ANTECEDENTES

La cervicovaginitis infecciosa, no viral, sobreviene luego de la colonización de la vía cervicovaginal con protozoarios, hongos o enterobacterias.<sup>1,2,3</sup> En el ámbito mundial las infecciones más prevalentes son: vaginosis bacteriana por anaerobios y candidiasis que, junto con las enfermedades de transmisión sexual: tricomoniasis, clamidiasis (*Chlamydia trachomatis*), gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*) y sífilis (*Treponema pallidum*) conforman, aproximadamente, 95% de los casos que afectan a las mujeres en edad reproductiva.<sup>1-10</sup>

En México, las infecciones cervicovaginales de mayor incidencia se atribuyen a bacterias anaerobias (40-50%), *Cándida* (20-25%) y tricomonas (15-20%), aunque los diagnósticos de clamidiasis han aumentado de manera importante en los últimos años.<sup>6-9,11</sup> Son un problema de salud pública porque son parte de los 10 a 20 principales motivos de consulta del primer nivel de atención médica.<sup>6-9</sup> Su prevalencia exacta se desconoce, pues se calcula que 20-50% de las pacientes no tienen síntomas y no acuden a consulta; y las que sí los tienen suelen omitir la consulta y se autodiagnostican y automedican, circunstancia que favorece la multirresistencia patógena, consecuencia de tratamientos inadecuados o incompletos.<sup>5,9,12-14</sup>

Puesto que varias infecciones cervicovaginales comparten, estrechamente, signos y síntomas, es decisivo realizar el análisis microbiológico para establecer el diagnóstico y tratamiento certero, y evitar complicaciones: enfermedad pélvica inflamatoria, endometritis, infección de vías urinarias, escoriación, formación de fístulas, parto prematuro asociado con corioamnionitis, aborto espontáneo o infertilidad.<sup>1-10,12</sup> Si bien la vaginosis bacteriana y la candidiasis no son propiamente enfermedades de transmisión sexual, representan un factor de riesgo de contraer todo tipo de infecciones venéreas, incluidos: virus, herpes simplex (VHS), papilomavirus (VPH) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1-3,5,9,15,16</sup>

Ante la indiscutible prevalencia, riesgos asociados y creciente aparición de multirresistencia al tratamiento convencional de la cervicovaginitis infecciosa, este estudio se enfocó en valorar la eficacia y seguridad de un gel antiséptico, como opción al tratamiento convencional. El gel en estudio no es citotóxico ni irritante.<sup>17</sup> Su ingrediente activo es una solución electrolizada de superoxidación con pH neutro y especies activas de cloro y oxígeno. Está indicado para el control tópico de infecciones bacterianas, fúngicas y virales en heridas de piel y mucosas y en contra de patógenos multirresistentes.<sup>17-22</sup> El objetivo del estudio fue: evaluar la efectividad y seguridad de un gel intravaginal antiséptico elaborado con

agua electrolizada, en el tratamiento de infecciones cervicovaginales bacterianas, fúngicas, parasitarias o mixtas, y en la disminución de los síntomas típicos en pacientes multitratadas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio clínico, comparativo con el tratamiento convencional, de dos brazos, multicéntrico, al azar, con escalamiento de dosis efectuado en pacientes atendidas entre mayo de 2017 y mayo de 2018 en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Ecatepec Las Américas, en el Estado de México y en el Centro Hospitalario Unión, de Colima. *Criterios de inclusión:* pacientes adultas, multitratadas, sexualmente activas, no embarazadas, con infección cervicovaginal (bacterias, candida, tricomonas o mixta) confirmada por examen en fresco y cultivos en medios selectivos y diferenciales. *Criterios de exclusión:* padecer sífilis, clamidia o gonorrea y no haber sido tratadas, al menos de un cuadro de infección cervicovaginal, en los 6 meses previos a la inclusión al estudio.<sup>1</sup> *Criterios de eliminación:* manifestación de cualquier efecto adverso leve, de acuerdo con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE; versión 3),<sup>23</sup> (tratamientos con gel) o la falta de apego al protocolo.

Las pacientes se asignaron al azar al tratamiento control [un óvulo al día de 100 mg de clindamicina con 400 mg de ketoconazol durante 7 días; o 500 mg de metronidazol por vía oral 2 veces al día, para tricomonas]; aplicación en la mañana y en la noche de un gel antiséptico intravaginal de 5 g durante 3, 5 o 10 días.

Las pacientes permanecieron en vigilancia clínica para advertir y atender cualquier efecto no esperado, para la toma de un exudado vaginal para determinación del pH y de la permanencia o no del agente etiológico. Los cambios en los síntomas típicos: dolor-ardor, disuria, flujo va-

ginal, prurito y mal olor se autoevaluaron con encuestas tipo Likert.<sup>24</sup> Tanto el eritema como los síntomas se calificaron en: severos, moderados, ligeros o ausentes (escala ordinal). El **Cuadro 1** ilustra la vigilancia según el tipo de tratamiento. El éxito global del tratamiento se determinó de acuerdo con el cumplimiento de tres criterios: 1) remisión del agente etiológico, 2) valor entre 4.0-5.0 del pH vaginal,<sup>9</sup> y 3) mejoría significativa del estado general de la paciente. La mejoría significativa se definió como ausencia o ligero eritema y a) remisión de al menos 3 síntomas o b) remisión de al menos dos síntomas y c) disminución de los síntomas severos a ligeros.

Se analizaron la tendencia central y la dispersión. El análisis de las variables ordinales se efectuó con la prueba U de Mann-Whitney para comparaciones entre grupos y de Wilcoxon para comparación antes-después del mismo grupo, con el programa IBM SPSS Statistics Base 22.0. La eficacia de los tratamientos control vs experimental (criterios 1-3 y éxito global) se analizó calculando el riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) y valor de *p*, con el GIGACalculator (Web Focus LLC, Sofia, Bulgaria).<sup>25</sup> Los valores de *p* < 0.05 se consideraron significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron para dos colas. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de las instituciones participantes.

## RESULTADOS

Se incluyeron 62 pacientes, con límites de edad de 18 y 42 años (media  $28.9 \pm 6.8$  años; moda 27 años, 6 de 62 pacientes), con vaginitis bacteriana en 25 de 62, candidiasis en 10 de 62, tricomoniasis en 6 de 62 o infección mixta en 21 de 62, multitratadas. Todas tuvieron, al menos, un episodio de infección vaginal en los últimos 6 meses previos al ingreso al estudio (1 a 5 re-

**Cuadro 1.** Esquema de tratamiento y seguimiento, por grupo de tratamiento

Seguimiento	Días de tratamiento y seguimiento											
<b>Grupo control</b> n = 14	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Toma de muestra vaginal	X								X			
Evaluación clínica	X								X			
Llenado de encuestas	X								X			
Indicación de antibiótico		X	X	X	X	X	X	X				
<b>Grupo gel 3 días</b> n= 13												
Toma de muestra vaginal	X						X					
Evaluación clínica	X						X					
Llenado de encuestas	X						X					
Tratamiento		X	X	X								
<b>Grupo gel 5 días</b> n = 15												
Toma de muestra vaginal	X						X					
Evaluación clínica	X						X					
Llenado de encuestas	X						X					
Tratamiento		X	X	X	X	X						
<b>Grupo gel 10 días</b> n = 20												
Toma de muestra vaginal	X											X
Evaluación clínica	X								X			X
Llenado de encuestas	X								X			X
Tratamiento		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

currencias, media:  $2 \pm 1$ ; moda: 2 recurrencias, 24 de 62 pacientes) y tratadas con antibióticos-antimicóticos listados en el catálogo maestro de las *Guías de Práctica Clínica: IMSS-081-08*.<sup>1</sup>

Del universo de pacientes, 25 de 62 tenían cervicovaginitis atribuida a bacterias, 10 de 62 infección fúngica, 6 de 62 infección parasitaria y 21 de 62 infección mixta atribuida a hongos y bacterias. Los agentes etiológicos encontrados (entre paréntesis su frecuencia de detección), incluyeron: *B. fragilis* (9), *E. coli* (4), *E. faecalis* (2), *G. vaginalis* (21), *Prevotella* spp (15), *Mobiluncus* spp (3), *M. hominis* (11), *C. albicans* (15), *Candida* spp (18) y *T. vaginalis* (6). La distribución

del tipo de patógeno por grupo de tratamiento se ilustra en el **Cuadro 2**.

Postratamiento, 46 de 62 pacientes remitieron la infección. Del grupo control, 8 de 14 pacientes se reportaron negativas; mientras que 6 de 13 lo hicieron en el grupo gel 3 días. Los grupos gel 5 días y gel 10 días mostraron, respectivamente, 14 de 15 y 18 de 20 lecturas negativas. Existió diferencia significativa entre el control y los tratamientos con gel durante 5 ( $p = 0.021$ ) y 10 días ( $p = 0.030$ ), con mayor probabilidad de erradicar el agente infeccioso respecto del tratamiento control (RR 1.63; IC95%: 1.07-2.62; 1.57; IC95%: 1.05-2.35, respectivamente) (**Cuadros 4 y 5**). El

tratamiento con gel durante tres días fue igual de efectivo que el tratamiento control ( $p = 0.286$ ), **Cuadro 3**. De las 16 pacientes que siguieron con infección, 6 recibieron tratamiento convencional y 7 gel durante 3 días; la infección fúngica fue la más prevalente. **Cuadro 2**.

Todas las pacientes tuvieron alteración del pH vaginal pretratamiento (5.0-7.4; media:  $6.23 \pm 0.69$ ) (**Figura 1A**). Por tipo de infección, la variación fue: 5.2-7.4 (media:  $6.3 \pm 0.63$ ) bacteriana; 5.0-5.8 (media:  $5.24 \pm 0.22$ ) candidiásica; 5.3-7.2 (media:  $6.41 \pm 0.54$ ) mixta; 6.3-7.1 (media:

**Cuadro 2.** Etiología inicial y evolución de pacientes por grupo de tratamiento (continúa en la siguiente página)

Grupo	Etiología pretratamiento	Etiología postratamiento	Negativas a infección postratamiento	p*
<b>Control</b> n = 14	<b>Bacteriana</b> <i>M. hominis</i> (2), <i>E. coli</i> (1) <b>Fúngica</b> <i>C. albicans</i> (2), <i>Candida</i> spp (2) <b>Tricomoniásica</b> <i>T. vaginalis</i> (2) <b>Mixta</b> <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>Candida</i> spp (1) <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (3) <i>G. vaginalis</i> y <i>C. albicans</i> (1)	<b>Bacteriana</b> <i>G. vaginalis</i> y <i>Prevotella</i> spp (1) <i>E. coli</i> (1) <b>Fúngica</b> <i>C. albicans</i> (1), <i>Candida</i> spp (1) <b>Tricomoniásica</b> <i>T. vaginalis</i> (1) <b>Mixta</b> <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (1)	n = 8	-
<b>Gel 3 días</b> n = 13	<b>Bacteriana</b> <i>G. vaginalis</i> (2), <i>M. hominis</i> (1) <b>Fúngica</b> <i>C. albicans</i> (1), <i>Candida</i> spp (2) <b>Tricomoniásica</b> <i>T. vaginalis</i> (2) <b>Mixta</b> <i>M. hominis</i> y <i>Candida</i> spp (1) <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (4)	<b>Bacteriana 15.4%</b> <i>M. hominis</i> (1), <i>G. vaginalis</i> (1) <b>Fúngica 14.4%</b> <i>Candida</i> spp (2) <b>Tricomoniásica</b> <i>T. vaginalis</i> (1) <b>Mixta</b> <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (2)	n = 6	0.286
<b>Gel 5 días</b> n = 15	<b>Bacteriana</b> <i>E. coli</i> (2), <i>B. fragilis</i> (1) <i>M. hominis</i> (2), <i>E. faecalis</i> (1) <i>G. vaginalis</i> y <i>Prevotella</i> spp (1) <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>E. coli</i> (1) <b>Fúngica</b> <i>Candida</i> spp (1) <b>Tricomoniásica</b> <i>T. vaginalis</i> (2) <b>Mixta</b> <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (2) <i>B. fragilis</i> y <i>Candida</i> spp (2)	<b>Bacteriana</b> <i>E. coli</i> (1)	n = 14	0.021 <sup>a</sup>

**Cuadro 2.** Etiología inicial y evolución de pacientes por grupo de tratamiento (continuación)

Grupo	Etiología pretratamiento	Etiología postratamiento	Negativas a infección postratamiento	p*
<b>Gel 10 días</b> n = 20	<b>Bacteriana 55.0%</b>			
	<i>M. hominis</i> (2), <i>B. fragilis</i> (4)			
	<i>E. faecalis</i> (1)			
	<i>G. vaginalis</i> y <i>Prevotella</i> spp (2)			
	<i>G. vaginalis</i> y <i>Mobiluncus</i> spp (2)			
	<b>Fúngica</b>			
	<i>C. albicans</i> (1), <i>Candida</i> spp (1)			
	<b>Tricomoniásica</b>	<b>Bacteriana</b>	n = 18	0.030 <sup>a</sup>
	<i>T. vaginalis</i> (0)	<i>G. vaginalis</i> (1)		
	<b>Mixta</b>	<b>Fúngica</b>		
	<i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella</i> spp y <i>C. albicans</i> (1)	<i>Candida</i> spp (1)		
	<i>G. vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> spp y <i>C. albicans</i> (1)			
	<i>M. hominis</i> y <i>Candida</i> spp (1)			
	<i>M. hominis</i> y <i>C. albicans</i> (2)			
	<i>B. Fragilis</i> y <i>Candida</i> spp (2)			

\*Significación estadística de según  $\chi^2$  de Pearson; comparativo postratamiento en ausencia o existencia de agente etiológico, entre grupo control y grupos tratados con gel.

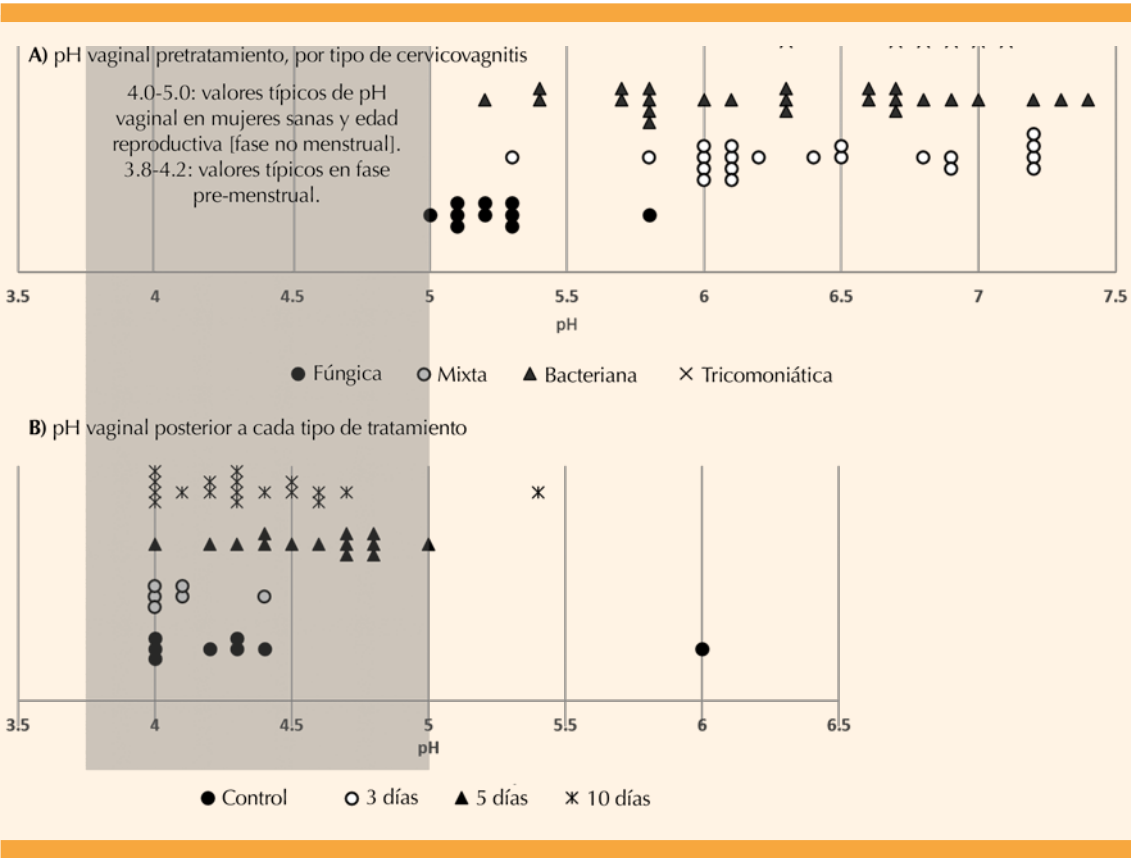
<sup>a</sup>Valores estadísticamente significativos, p = 0.05.

6.80 ± 0.28) tricomoniásica. Al término de los tratamientos, 44 de 46 pacientes que erradicaron la infección tuvieron pH vaginal entre 4.0-5.0 (media: 4.33 ± 0.28), **Figura 1B**. Los tratamientos con gel durante 5 y 10 días tuvieron mayor probabilidad de normalizar el pH vaginal respecto del tratamiento control (RR ≈ 1.6; p ≤ 0.030) (**Figura 1, Cuadros 4 y 5**). No hubo diferencia entre el tratamiento convencional y el gel durante 3 días (p = 0.431; **Cuadro 3**). Ninguna paciente que recibió gel antiséptico reportó algún efecto adverso durante el tratamiento.

Todas las pacientes tuvieron datos de eritema en la primera evaluación clínica, de moderado a severo en la mitad de los casos (datos no mostrados). De los síntomas asociados con el padecimiento, el dolor-ardor vaginal y el prurito fueron los más graves, por su incidencia e intensidad. Todas las pacientes refirieron dolor-ardor vaginal, prurito y leucorrea de intensidad moderada a severa (dolor-ardor, 46 de 62 casos; prurito, 50 de 62 casos; leucorrea,

39 de 62 casos). El síntoma menos frecuente y grave fue el mal olor, que lo refirieron 49 de 62 pacientes, y con intensidad moderada a severa en 31 de 49 casos (**Cuadro 6**) que remitió en todas las pacientes a partir de la primera aplicación, lo que llamó la atención de las pacientes y, por lo tanto, se manifestaron con mayor comodidad.

Todos los tratamientos disminuyeron, significativamente, la mayor parte de los síntomas. Los tratamientos con gel antiséptico durante 5 o 10 días consiguieron mayor proporción de pacientes con alivio de la leucorrea (p ≤ 0.020), ardor-dolor (p = 0.005) y disuria (p = 0.033) respecto del tratamiento control (**Cuadro 6**). No hubo diferencia significativa entre el tratamiento control y con gel durante 3 días para mejorar el estado general de las pacientes (p = 0.332, **Cuadro 3**). Por su parte, los tratamientos con gel durante 5 y 10 días tuvieron 2.8 veces mayor probabilidad de disminuir los síntomas (RR 2.8; p ≤ 0.031, **Cuadros 4 y 5**).



**Figura 1.** Variación del pH vaginal pre y postratamiento por tipo de cervicovaginitis. **A)** pH vaginal del universo de pacientes pretratamiento y por agente etiológico; **B)** pH vaginal de pacientes sin infección vaginal, posterior al tipo de tratamiento.

**Cuadro 3.** Comparación del tratamiento convencional con la aplicación de gel intravaginal por 3 días, a través de análisis de riesgo relativo y número necesario a tratar

Criterio analizado	Pacientes con satisfacción de criterio		Riesgo relativo (IC95%)	p	Número necesario a tratar (IC95%)
	Control n = 14	Gel 3 días n = 13			
<b>Criterio 1</b> Eliminación del agente etiológico	8	6	0.80 (0.38-1.69)	0.286	9.1 (2.05-indeterminado)
<b>Criterio 2</b> Normalización de pH vaginal	8	7	0.94 (0.47-1.85)	0.431	30.3 (2.45-indeterminado)
<b>Criterio 3</b> Disminución significativa de los síntomas	3	4	1.33 (0.36-4.89)	0.332	14 (2.55-indeterminado)
<b>Criterios 1-3</b> Éxito global del tratamiento	3	4	1.33 (0.36-4.89)	0.332	14 (2.55-indeterminado)



Por tipo de tratamiento, el éxito se observó en 3 de 14 pacientes del grupo control; 4 de 13 pacientes del grupo gel durante 3 días, en 9 de 15 pacientes del grupo gel durante 5 días y en 11 de 20 pacientes tratadas con gel por espacio de 10 días. No existió diferencia significativa entre el grupo control y las tratadas con gel durante 3 días ( $p = 0.332$ ). Los tratamientos con gel durante 5 y 10 días tuvieron de 2.6 a 2.8 veces mayor probabilidad de alcanzar el éxito global en las pacientes ( $p = 0.031$ ;  $p = 0.043$ , respectivamente). Además, se encontró que el número necesario a tratar con el gel intravaginal durante 5 o 10 días fue de entre 2.5 a 3 para cualquiera de los criterios analizados (**Cuadros 4 y 5**). Esto significa que solo es necesario tratar a 3 pacientes con gel intravaginal durante 5-10 días para que se beneficie una paciente adicional a las que se hubieran beneficiado con el esquema convencional de antibióticos-antimicóticos.

## DISCUSIÓN

La creciente aparición de la multirresistencia en patógenos asociados con cervicovaginitis infecciosa y sus consecuentes complicaciones

ha motivado la generación de alternativas de tratamiento o control de las infecciones.<sup>12-14,26-28</sup> Está descrita la aplicación de antisépticos intravaginales: yodopovidona, ácido bórico y cloruro de benzalconio<sup>12,26,28</sup> y está documentado que esos compuestos pueden afectar la flora vaginal sana y causar efectos adversos,<sup>28,29</sup> por lo que su indicación debería sujetarse a una valoración riesgo-beneficio acuciosa.<sup>30</sup>

También está descrita la indicación de probióticos intravaginales para restaurar la integridad de la flora vaginal normal (*Lactobacillus*), pues es bien sabido que las infecciones vaginales ocurren por sustitución de la flora normal por flora patógena.<sup>9,12,26,27</sup> Los lactobacilos son responsables de la protección contra infecciones vaginales, a partir de su proliferación y adosamiento al epitelio cervicovaginal, síntesis de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), bacteriocinas y ácido láctico. La adhesión al epitelio es protectora contra la adherencia de microorganismos patógenos, el  $H_2O_2$  y las bacteriocinas cumplen la función respectiva de germicida o antibióticos específicos, aunque se ha demostrado que más de 90% de los lactobacilos en la flora sana producen  $H_2O_2$ .

**Cuadro 4.** Comparación del tratamiento convencional con la aplicación del gel intravaginal durante 5 días, mediante análisis de riesgo relativo y número necesario a tratar

Criterio analizado	Pacientes con satisfacción de criterio; n (%)		Riesgo relativo (IC95%)	p	Número necesario a tratar (IC95%)
	Control n = 14 (100%)	Gel 5 días n = 15 (100%)			
<b>Criterio 1</b> Eliminación del agente etiológico	8	14	1.63 (1.07-2.62)	0.021 <sup>a</sup>	2.76 (1.48-19.90)
<b>Criterio 2</b> Normalización del pH vaginal	8	14	1.63 (1.07-2.62)	0.021 <sup>a</sup>	2.76 (1.48-19.90)
<b>Criterio 3</b> Disminución significativa de los síntomas	3	9	2.80 (1.12-6.95)	0.031 <sup>a</sup>	2.59 (1.34-37.04)
<b>Criterios 1-3</b> Éxito global del tratamiento	3	9	2.80 (1.12-6.95)	0.031 <sup>a</sup>	2.59 (1.34-37.04)

\* Significación estadística según  $\chi^2$  de Pearson; comparativo postratamiento en relación con la satisfacción del criterio, entre grupo control y grupo tratado con gel.

<sup>a</sup>Valores estadísticamente significativos,  $p = 0.05$ .

**Cuadro 5.** Comparación del tratamiento convencional con la aplicación de gel intravaginal durante 10 días, mediante análisis de riesgo relativo y número necesario a tratar

Criterio analizado	Pacientes con satisfacción de criterio; n (%)		Riesgo relativo (IC95%)	P	Número necesario a tratar (IC95%)
	Control n = 14 (100%)	Gel 10 días n = 20 (100%)			
<b>Criterio 1</b>					
Eliminación del agente etiológico	8	18	1.57 (1.05-2.35)	0.030 <sup>a</sup>	3.04 (1.61-25.73)
<b>Criterio 2</b>					
Normalización del pH vaginal	8	18	1.57 (1.05-2.35)	0.030 <sup>a</sup>	3.04 (1.61-25.73)
<b>Criterio 3</b>					
Disminución significativa de los síntomas	3	12	2.80 (1.14-6.84)	0.029 <sup>a</sup>	2.59 (1.38-21.46)
<b>Criterios 1-3</b>					
Éxito global del tratamiento	3	11	2.56 (1.03-6.34)	0.043 <sup>a</sup>	2.97 (1.48-indeterminado)

\* Significación estadística según  $\chi^2$  de Pearson; comparativo postratamiento de satisfacción del criterio, entre grupo control y grupo tratado con gel.

<sup>a</sup> valores estadísticamente significativos, p = 0.05.

en concentración de 0.1-18.3 ppm, por lo que se ha propuesto como mecanismo importante de defensa contra patógenos, por inducción de daño oxidante.<sup>31</sup> La síntesis de ácido láctico mantiene el pH vaginal en valores ácidos, que es el hábitat idóneo para los lactobacilos inhóspito para múltiples agentes patógenos.<sup>9,25</sup> Más aún, la alteración del pH vaginal (mayor de 5.0) por daño a la flora normal es factor de riesgo para contraer infecciones cervicovaginales.<sup>9,12,26,27</sup> En este estudio se valoró una terapia alternativa para el control de infecciones vaginales con un gel antiséptico elaborado a base de agua electrolizada. El gel contiene especies activas de cloro y oxígeno, cuyo mecanismo de acción germicida y concentración es similar al del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sintetizado por los lactobacilos vaginales.

En las 62 pacientes estudiadas, la incidencia de infecciones por tipo fue congruente con lo descrito en la bibliografía:<sup>6-9</sup> infección bacteriana (40.3%), fúngica (16.1%) y tricomoniasis (9.7%). También se encontró infección mixta en 21 de 62 pacientes, quizá debida a ineficacia o insuficiencia de los multitratamientos que

afectaron el ecosistema vaginal que dio lugar al potencial crecimiento de flora patógena resistente o recurrente. Esto se respalda con la menor tasa de éxito observada para el tratamiento control (14 de 62) respecto de lo descrito en la bibliografía (70-80%, óvulos de 100 mg de clindamicina y 400 mg de ketoconazol; 95%, 500 mg de metronidazol por vía oral).<sup>3,30,31</sup>

Por lo que se refiere a los síntomas asociados con la cervicovaginitis infecciosa está descrito que la leucorrea suele manifestarse sin importar el agente etiológico. Por el contrario, el dolor-ardor vulvovaginal, eritema, inflamación y prurito están muy vinculados con la infección por *C. albicans*, tal como lo está el mal olor a la vaginosis bacteriana y el prurito, mal olor y eritema a la tricomoniasis.<sup>1-4</sup> Estudios previos similares efectuados en pacientes mexicanas con vaginosis bacteriana (42-58%), candidiasis (33.1-41.5%) o infección mixta (0.5-24.9%) reportan leucorrea anormal en más de 98%, prurito en 72.8-84% y ardor en 61.7-71%. En esos estudios previos el éxito de curación con clindamicina-ketoconazol (100-400 mg durante 6 días o 100-800 mg du-



rante 3 días) fue de 78-80%, con menor tasa de éxito en pacientes con infección mixta.<sup>32,33</sup>

En este estudio se encontró una frecuencia de dolor-ardor vulvovaginal, leucorrea y prurito en 100% de las pacientes, en 61 de 62 disuria y mal olor en 49 de 62. Si bien los datos de leucorrea anormal coincidieron con lo descrito en la bibliografía, la severidad e incidencia del resto de los síntomas apuntan a que el estado general de estas pacientes fue más grave, por tratarse de pacientes multitratadas. La menor frecuencia de disminución general de los síntomas de las pacientes del grupo control, respecto de lo descrito en estudios previos y con el mismo tratamiento, respaldan esta hipótesis.<sup>30</sup>

Como hallazgo de la inspección clínica inicial, 12 de 62 pacientes tenían lesiones o erosión cervical inflamatoria, estrechamente vinculadas con el agente etiológico, con *T. vaginalis* encontrado en 5 de 12 casos, *M. hominis* en 3 de 12, y el resto de casos con algún agente entre *E. coli*, *G. vaginalis*, *Prevotella* spp y *Candida*. Esto coincide con lo descrito en la bibliografía respecto de la respuesta inflamatoria aguda, secundaria a infecciones en la mucosa vaginal y epitelio del cuello uterino donde hay descamación y erosión por adosamiento del patógeno a las células y epitelio vaginal, sobre todo en tricomoniasis, candidiasis y vaginosis bacteriana.<sup>34,35</sup> Al final de los tratamientos solo dos pacientes siguieron con lesiones e infección (*E. coli*, grupo control; tricomonas, gel 3 días), lo que podría sugerir que los tratamientos con gel antiséptico durante 5 o 10 días promueven la recuperación de la lesión, por erradicar eficazmente al microorganismo patógeno y promover la reepitelización del área afectada.

Por lo que respecta a la efectividad de los tratamientos con gel intravaginal en comparación con el tratamiento convencional, se realizó el análisis de riesgo relativo (RR) y número nece-

sario a tratar para los diferentes criterios de éxito (**Cuadros 3-6**). Como se observa en el **Cuadro 3**, no se encontró diferencia estadística significativa entre el tratamiento convencional y la aplicación de gel durante 3 días. Por el contrario, la aplicación de gel durante 5 o 10 días tuvo, aproximadamente, 60% de mayor probabilidad de eliminar el agente causal y normalizar el pH vaginal (**Cuadros 4 y 5**). Con la aplicación del gel durante 5 o 10 días también fue 2.8 veces más probable generar una mejoría significativa en el estado general de la paciente y tener éxito en todos los criterios analizados, comparativamente con el control (**Cuadros 4 y 5**). Destaca, sobre todo, la cantidad de pacientes que necesitan ser tratadas con el gel intravaginal durante 5 o 10 días, en lugar del tratamiento convencional, para que se beneficie una paciente más que fue de 3, para cualquiera de los criterios analizados (**Cuadros 4 y 5**). Lo anterior quiere decir que por cada 3 pacientes que se traten con el gel intravaginal durante 5 o 10 días, una paciente conseguirá el éxito terapéutico, que no hubiera podido lograr con el tratamiento convencional. Ninguna paciente que recibió el gel antiséptico experimentó efectos adversos, por lo que se considera que el producto no afectó la integridad de la flora vaginal. Desde luego hacen falta estudios con grupos de población mucho mayores, o equiparables a los efectuados con otras opciones de tratamiento, para que las conclusiones sean más sólidas y permitan tomarse como referencia. Así mismo, también es deseable proseguir los estudios a más largo plazo para saber si el efecto del gel es perdurable o no.

## CONCLUSIONES

El éxito global de los tratamientos con gel antiséptico respecto del control fue casi tres veces mayor cuando se administró durante 5 o 10 días, erradicó el agente etiológico, promovió la normalización del pH vaginal y desapareció prácticamente todos los síntomas vinculados

**Cuadro 6.** Evolución de los síntomas en pacientes por grupo de tratamiento

Grupo de tratamiento	Intensidad relativa	Dolor-ardor (%) <sup>+</sup>		p <sup>*</sup>	P <sup>#</sup> Dolor ardor	Prurito (%) <sup>+</sup>		p <sup>*</sup>	P <sup>#</sup> Prurito	Disuria (%) <sup>+</sup>		p <sup>*</sup>	P <sup>#</sup> Disuria	Mal Olor (%) <sup>+</sup>		p <sup>*</sup>	P <sup>#</sup> Mal olor	Leucorrea (%) <sup>+</sup>		p <sup>*</sup>	P <sup>#</sup> Leucorrea
		Antes	Después			Antes	Después			Antes	Después			Antes	Después			Antes	Después		
Control n = 14	Severo	42.9	14.3	0.016 <sup>a</sup>	-	28.6	0	0.002 <sup>b</sup>	-	14.3	7.1	0.039 <sup>a</sup>	-	21.4	7.1	<0.001 <sup>c</sup>	1.00	14.3	14.3	0.063	-
	Moderado	42.9	21.4			50.0	21.4			57.2	21.4			35.8	7.1			50.0	21.4		
	Ligero	14.2	57.2			21.4	64.3			21.4	28.6			21.4	21.4			35.7	57.2		
	Ausente	0	7.1			0	14.3			7.1	42.9			21.4	64.4			0	7.1		
Gel 3 días n = 13	Severo	30.8	23.1	0.039 <sup>a</sup>	0.422	7.7	7.7	0.008 <sup>b</sup>	0.683	38.4	7.7	0.078	0.289	30.7	0	0.008 <sup>b</sup>	0.593	23.1	7.7	0.016 <sup>a</sup>	0.564
	Moderado	38.4	0			84.6	23.1			38.4	38.4			23.1	15.4			46.1	15.4		
	Ligero	30.8	53.8			7.7	30.8			23.2	38.4			23.1	7.7			30.8	69.2		
	Ausente	0	23.1			0	38.4			0	15.5			23.1	76.9			0	7.7		
Gel 5 días n = 15	Severo	40	0	0.007 <sup>b</sup>	0.200	33.3	6.7	0.002 <sup>b</sup>	0.536	26.7	0	0.001 <sup>c</sup>	0.070	26.7	0	0.001 <sup>c</sup>	0.170	13.3	0	0.002 <sup>b</sup>	0.025 <sup>a</sup>
	Moderado	20	13.3			40	6.7			53.3	6.7			46.6	6.7			46.7	0		
	Ligero	40	80			26.7	60			20	20			20	6.7			40	80		
	Ausente	0	6.7			0	26.6			0	73.3			6.7	86.6			0	20		
Gel 7 días <sup>&amp;</sup> n = 20	severo	35	0	<0.001 <sup>c</sup>	0.049 <sup>a</sup>	20	0	0.012 <sup>a</sup>	0.283	0	5	0.001 <sup>c</sup>	0.113	10	0	0.003 <sup>b</sup>	0.056	5	0	0.003 <sup>b</sup>	0.058
	moderado	45	5			60	45			45	0			15	5			55	5		
	ligero	20	85			20	40			55	30			45	0			40	95		
	ausente	0	10			0	15			0	65			30	95			0	0		
Gel 10 días n = 20	severo	35	0	<0.001 <sup>c</sup>	0.005 <sup>b</sup>	20	5	0.002 <sup>b</sup>	0.191	0	0	<0.001 <sup>c</sup>	0.033 <sup>a</sup>	10	5	0.011 <sup>a</sup>	0.087	5	0	0.001 <sup>c</sup>	0.020 <sup>a</sup>
	moderado	45	5			60	10			45	5			15	0			55	5		
	ligero	20	55			20	45			55	20			45	5			40	70		
	ausente	0	40			0	40			0	75			30	90			0	25		

<sup>+</sup>Porcentaje calculado considerando individualmente el número de pacientes por grupo analizado: n = 14 (control), n = 13 (gel 3 días), n = 15 (gel 5 días), n = 20 (gel 10 días).

<sup>\*</sup> Significación estadística según el análisis de Wilcoxon: efecto antes-después, por tipo de tratamiento.

<sup>#</sup> Significación estadística según el análisis U de Mann Whitney: comparativo del efecto antes-después entre el tratamiento control y los tratamientos con gel antiséptico.

<sup>a,b,c</sup> Valores estadísticamente significativos, <sup>a</sup>p = 0.05, <sup>b</sup>p = 0.01, <sup>c</sup>p ≤ 0.001.

<sup>&</sup>Evolución a 7 días de pacientes asignadas a tratamiento con gel antiséptico por diez días.



con el padecimiento. Además, se encontró que por cada tres pacientes tratadas con el gel antiséptico durante 5 o 10 días, una paciente adicional se beneficiaría, comparativamente, si recibiera el tratamiento convencional. Este nuevo tratamiento es digno de ser recomendado para el tratamiento de pacientes con cervicovaginitis infecciosa, sobre todo con procesos recurrentes y multitratados (cervicovaginitis recidivante). Hace falta emprender más estudios para explorar su alcance en otros procesos infecciosos virales, y su efecto a largo plazo y la conveniencia de indicarlo a pacientes con contraindicación a medicamentos, como las embarazadas o las alérgicas a los antibióticos-antifúngicos convencionales.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés. Brenda Astrid Paz-Michel declara trabajar en la empresa que produce el gel intravaginal pero no tuvo participación en el análisis de resultados ni en la interpretación de los mismos.

## REFERENCIAS

1. CENETEC. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Vaginitis Infecciosa en Mujeres en Edad Reproductiva en el Primer Nivel de Atención. *Guía de Práctica Clínica IMSS-081-08*, Consejo de Salubridad General, actualización 2014. [www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/081\\_GPC\\_Vaginitisinfec1NA/Vaginitis\\_ER\\_CENETEC.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/081_GPC_Vaginitisinfec1NA/Vaginitis_ER_CENETEC.pdf) (consultada en marzo 2017).
2. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings. Clinical Effectiveness Unit. BASHH. February 2012. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-management-of-vaginal-discharge-in-non/1ceu-clinical-guidance-vaginal-discharge-2012-lapsed.pdf> (consultada en marzo 2017).
3. Workowski KA, Bolan GA. Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR, Recommendations and Reports, 2015;64 (3). <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf> (consultada en marzo 2017).
4. Medina R y col. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana en pacientes con flujo vaginal anormal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered*. 1999;10(4):144-50.
5. Reynaud A. Infecciones vaginales por candida: diagnóstico y tratamiento. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2007;53(3):159-66.
6. Sahagún-Cuevas MN, et al. Prevalencia de los gérmenes más frecuentes en pacientes con cervicovaginitis en primer nivel de atención. *Revista Médica* 2015;6(4):268-72.
7. Trejo y Pérez JA, et al. Guía Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Cervicovaginitis por bacterias, Trichomonas y Candida. *Rev. Med. IMSS*. 2003;41 (Supl): S71-S76.
8. Martínez-Ojeda M, Saldaña-González J, et al. Criterios para el diagnóstico de cervicovaginitis aplicados en el primer nivel de atención. Correlación con la Norma Oficial Mexicana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45(3):249-54. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745527007>
9. Sánchez-Hernández JA y col. Cambios en el pH vaginal en pacientes con infección cérvico-vaginal. *Enf Inf Microbiol*. 2013; 33(2):61-65.
10. Newman L, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS ONE* 2015; 10(12): e0143304. doi: 10.1371/journal.pone.0143304.
11. López-Hurtado M, y col. Prevalencia de la infección genital por *Chlamydia trachomatis* en mujeres que asisten al Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México. *Revista Chilena Infectol*. 2018, 35(4):371-76. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000400371>
12. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *Int J of Women's Health* 2011;3:295-305. doi: 10.2147/IJWH.S23814.
13. Nagaraja P. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* in recurrent bacterial vaginosis. *Indian J Med Microbiol* 2008;26:155-7. doi: 10.4103/0255-0857.40531.
14. Karabicak N, Alem N. Antifungal susceptibility profiles of Candida species to triazole: application of new CLSI species-specific clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of antifungal resistance. *Mikrobiyol Bul*. 2016; 50(1):122-32.
15. Bautista CT, Wurapa E, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Military Medical Research* 2016; 3(4):1-10. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>
16. Huan Lu, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with risk human papilloma-virus infection. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11):21080-88. PMID: 26885039
17. Torres-Capetillo E, et al. Antimicrobial efficacy of neutral super-oxidized electrolyzed gel versus chlorhexidine digluconate 0.12% in biofilm formation on orthodontic mini-implants: An in vitro study. *J Pharmacognosy and Phytotherapy*, 2013, 5(4):64-71. doi: 10.5897/JPP12.063.

18. Sosa LO, et al. Prótesis faciales retenidas con implantes e imanes: Presentación de tres casos clínicos en pacientes oncológicos. *Cancerología* 2008; 3:71-76.
19. Cabello-Gutiérrez C, et al. Efecto de una solución electro-lizada de superoxidación con pH neutro sobre la infección del virus de influenza A en células MDCK. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2009; 22(4):280-87.
20. Paz-García J. Maldonado-Rodríguez A. Días-Reval I. Muñiz J. Rodríguez-Hernández A. Sustitución del uso de solución salina fisiológica como irrigante en el manejo de pacientes sépticos y quirúrgicos por solución electrolizada. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*. 2011; 7(2):46-52.
21. Velazquez-Meza ME, et al. Evaluation of the Antimicrobial Activity of a Super Oxidized Solution in Clinical Isolates. *Microbial Drug Resistance*. 2015;21(4):1-6. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0266>
22. Martínez-De Jesús F, et al. Efficacy and safety of neutral pH superoxidised solution in severe diabetic foot infections. *Int Wound J*. 2007; 4:353-62. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00363.x>
23. Criterios de Terminología de Eventos Adversos. Colección Guías Distinguidas, Serie Farmacología 2014; 1(1). [https://www.ssiisalud.com/pdf/gd\\_eventos\\_adversos\\_1.1\\_72114.pdf](https://www.ssiisalud.com/pdf/gd_eventos_adversos_1.1_72114.pdf) (Consultada en marzo 2017).
24. Martínez-García A, et al. Evaluación de la eficacia de ketoconazol 800 mg-clindamicina 100 mg tabletas vaginales, con ketoconazol 800 mg-100 mg de clindamicina cápsulas vaginales en vaginitis candidiásica y vaginosis. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(2):75-85.
25. Georgiev GZ. Relative Risk Calculator. <https://www.gigacalculator.com/calculators/relative-risk-calculator.php> [Consultada en febrero 2019].
26. Dover SE, et al. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: a short review. *Int J Probiotics Prebiotics* 2008; 3(4):219-30. PMID: 20657710
27. Petricevic L, Witt A. The role of *Lactobacillus casei* rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008; 115:1369-1374. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x>
28. Verstraelen H, et al Antiseptics and Disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12:148. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-148>
29. Neut C, et al. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal *Lactobacillus* strains. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015 5:173-80. doi: 10.4236/ojog.2015.53024.
30. FDA: Office of New Drugs. Manual of Policies and Procedures. Center for Drug Evaluation and Research. October, 2010. MAPP 6010.3 Rev.1. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM080121.pdf> (consultada en enero 2019).
31. Al-Mushrif S, et al A study of the prevalence of hydrogen peroxide generating *Lactobacilli* in bacterial vaginosis: the determination of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentrations generated, in vitro, by isolated strains and the levels found in vaginal secretions of women with and without infection. *J Obstet Gynaecol*. 1998; 18(1):63-67. <https://doi.org/10.1080/01443619868325>
32. Godínez V, et al. Comparación de la eficacia de la combinación ketoconazol 400 mg + clindamicina 100 mg, con ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg en vaginitis por *Candida* y vaginosis bacteriana. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:302-7.
33. Sánchez-Hernández JA, et al. Infección, erosión y úlceras cérvico-vaginales. *Acta Científica Estudiantil* 2009; 7(4):254-57.
34. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A Beginners' Manual. IARC Press, 2003; 79-84. <http://screening.iarc.fr/colpo.php> (consultada en febrero 2019).

### Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.