
Tratamiento del flujo vaginal sintomático por infecciones mixtas Opciones farmacológicas disponibles en Costa Rica (Revisión de tema)

*Dr. Arturo Arellano-Moya**

Resumen:

En la siguiente revisión, se identificaron las diferentes opciones terapéuticas que se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico costarricense para el manejo farmacológico de las infecciones vaginales mixtas sintomáticas, y si las mismas coinciden con la evidencia clínica y las recomendaciones internacionales de organismos con interés sanitario como la Organización Mundial de la Salud. El flujo vaginal sintomático es uno de los motivos de consulta cada vez más frecuentes en Medicina General y Ginecología. En Latinoamérica se tiene poca información de la prevalencia de infecciones del tracto genital. La evidencia disponible confirma que cerca del 90% de las secreciones vaginales son de etiología infecciosa, siendo las de tipo bacteriano por *Gardnerella vaginalis* las más frecuentes, seguidas por infecciones micóticas por *Candida albicans* y por protozooario del tipo *Trichomonas vaginalis*, o infecciones mixtas.

* Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela, Magister Scientiarum in Health and Care Management. Caribbean International University, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda", Especialista en Farmacología, Diplomado de Docencia en Educación Superior. Profesor UACA y Director Médico Centroamérica y el Caribe de CFR Pharmaceuticals (Gynopharm). Correo electrónico: arellanomedicine@gmail.com

Ante la variedad de posibles agentes infecciosos etiológicos y en base a la evidencia clínica disponible, se recomienda el manejo sindromático para el tratamiento de las infecciones vaginales sintomáticas.

Palabras clave: FLUJO VAGINAL SINTOMÁTICO - ANTIBIÓTICOS - ANTIFÚNGICOS - ANTIPROTOZOARIOS

Abstract:

In the following review, we identified the different therapeutic options that are available in the Costa Rican pharmaceutical market for the pharmacological management of symptomatic vaginal infections, and if they coincide with the clinical evidence and the international recommendations of organisms with health interest such as Pan American Health Organization. Symptomatic vaginal discharge is one of the most frequent reasons for consultation in General Medicine and Gynecology. In Latin America there is little information on the prevalence of genital tract infections. The available evidence confirms that about 90% of the vaginal secretions are of infectious etiology, the most frequent being of the bacterial type by *Gardnerella vaginalis*, followed by mycotic infections by *Candida albicans* and by protozoan of the type *Trichomonas vaginalis*, or mixed infections.

In view of the variety of possible etiological infectious agents and based on the available clinical evidence, is recommends syndromic management for the treatment of symptomatic vaginal infections.

Key words: SYMPTOMATIC VAGINAL DISCHARGE - ANTIBIOTICS - ANTIFUNGAL - ANTIPROTOZOAL

Recibido: 2 de octubre 2017

Aceptado: 17 de octubre 2017

Introducción

Esta revisión pretende dar a conocer algunas publicaciones recientes que describen los agentes infecciosos más frecuentes encontrados en las diferentes infecciones vaginales mixtas sintomáticas, así como la eficacia y seguridad de las alternativas terapéuticas disponibles.

Con base en la evidencia científica existente, las Infecciones del Tracto Genital (ITG) comprenden básicamente tres tipos: las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), las infecciones endógenas (candidiasis o vaginosis bacteriana) y las infecciones iatrogénicas (Public Health Agency of Canadá, 2008).

Las recomendaciones internacionales y farmacológicas para el manejo de las infecciones del tracto genital inferior han ido cambiando en los últimos tiempos. La tendencia clínico-terapéutica se ha enfocado principalmente en el manejo sintomático o empírico de las infecciones genitales, más que en el manejo etiológico (Yin YP, Wu Z, Lin C, Guan J, Wen Y, Li L, et al, 2008). Durante muchos años se ha considerado como ideal el manejo etiológico de las infecciones del tracto genital femenino; sin embargo, este abordaje resulta costoso y demanda tiempo y recursos tecnológicos no siempre disponibles. El manejo práctico, por síndromes, es sencillo y fácil de aplicar (Clark JL, Lescano AG, Konda KA, Leon SR, Jones FR, Klausner JD, et al, 2009).

La aproximación para hacer el diagnóstico sintomático fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1991, como una alternativa de bajo costo, en particular en situaciones cuando no hubiese acceso a pruebas diagnósticas de laboratorio (Van Dam CJ, Becker KM, Ndowa F, Islam MQ, 1998). Los algoritmos fueron diseñados y estandarizados para diagnóstico y tratamiento de personas con síntomas claramente reconocidos. Cada síndrome está asociado con un número limitado de posibles agentes causales para los cuales la persona debe recibir tratamiento y el proceso asume que generalmente no es necesario realizar pruebas diagnósticas de laboratorio (World Health Organization, 2005).

La evidencia clínica de los últimos años sostiene que cada vez se observan más casos de infecciones vaginales mixtas, la mayoría sintomática, los cuales se comentan a continuación:

Evidencia clínica regional de las infecciones vaginales mixtas

En Latinoamérica se tiene poca información de la prevalencia de Infecciones del tracto genital (ITG). Solo algunos países han reportado la prevalencia de ITG en poblaciones seleccionadas. Así, en México, en pacientes trabajadoras sexuales, se ha informado una prevalencia para *Chlamydia trachomatis* del 16.6% (Alvarado E, García A, Castruita DE, Cardosa FJ, Ruiz R, 2000). En Brasil, la prevalencia de *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres de alto riesgo asintomáticas fue del 17.7% y en aquellas sintomáticas fue del 13.5%. En ese país, se encontró una prevalencia de 12.2% (IC 95%: 9.4-17.0%) para *C. trachomatis* y del 1.9% (IC 95%: 1.1-2.7%) para *N.gonorrhoeae* en mujeres adolescentes. En Colombia se ha descrito la prevalencia de ITG en mujeres trabajadoras sexuales encontrando 17,4% positivas para *Gardnerella vaginalis*, *C. trachomatis* en 5,9 %; *N. gonorrhoeae* en 4,3%, *T. vaginalis* y *Candida albicans* en 2,9 %. Por otra parte, en amas de casa se encontró *Gardnerella vaginalis* en el 56,3 %, *C. trachomatis* en el 12,5%, *N. gonorrhoeae* en el 6,3 % y *C.albicans* en el 12,5 % (Alvis N, Mattar S, García J, Conde E, Díaz A, 2007).

En Bogotá, Colombia, un grupo de investigadores encontró una frecuencia de infecciones mixtas del 23,2% (170 de 731 pacientes) en mujeres con síntomas de leucorrea o prurito (Müller E, Rodríguez A, Núñez-forero LM, Moyano LF, González P, Osorio E, Díaz LA, Rodríguez-Malagón N, Ruiz-Parra AI, Tolosa JE, Gaitán-Duarte H, 2012).

Según la evidencia clínica descrita, los microorganismos mayormente involucrados en las infecciones vaginales mixtas sintomáticas en ámbito regional serían las de causas bacterianas (Vaginosis bacteriana por *Garnerella*), micóticas (Vaginitis candidiásica) y por protozoarios (Tricomoniasis vaginal).

En tal sentido, se hace necesaria una revisión general de las alternativas terapéuticas disponibles en el mercado farmacéutico costarricense para el tratamiento de las infecciones vaginales mixtas, así como los aspectos farmacológicos básicos de dichos principios activos.

Fármacos disponibles para el tratamiento de las infecciones vaginales mixtas

Antimicóticos

Los principios activos disponibles de este grupo terapéutico para el tratamiento de infecciones vaginales mixtas serían el miconazol y la istatina a nivel local (óvulos vaginales) y el itraconazol en forma sistémica (vía oral).

Mecanismos de acción y generalidades

La anfotericina B y otros polienos, como la nistatina, se fijan al ergosterol en las membranas celulares de los hongos y aumentan su permeabilidad. Los imidazoles y triazoles, como itraconazol y fluconazol, inhiben a la desmetilasa de 14- α -esterol, impiden la síntesis de ergosterol y originan la acumulación de 14- α -metilesteroles.

Los antimicóticos azólicos incluyen dos clases generales, que son los imidazoles y los triazoles. Comparten el mismo espectro y mecanismo de acción contra los hongos. Los triazoles sistémicos se metabolizan con mayor lentitud y tienen menor efecto en la síntesis de esteroides en el ser humano, que los imidazoles.

El miconazol es un congénere químico muy cercano del econazol. El miconazol penetra fácilmente en el estrato córneo de la piel y persiste en ese sitio durante más de cuatro días después de aplicado. En la sangre, se absorbe menos de 1%. En la vagina, la absorción no rebasa 1.3 %. Entre los efectos adversos de la aplicación local en vagina están ardor, prurito o irritación en 7% de las mujeres y pocas veces cólicos (0.2%), cefalalgia, ronchas o

erupciones cutáneas. Después de aplicación en la piel, rara vez surgen irritación, ardor y maceración. El uso de miconazol se considera inocuo durante el embarazo, si bien algunos autores piensan que es mejor no aplicarlo en la vagina durante el primer trimestre de la gestación (Phillips M, Stanley SL. 2007).

La nistatina es un macrólido tetraénico producido por *Streptomyces noursei*. Estructuralmente es semejante a la anfotericina B y posee el mismo mecanismo de acción. No se absorbe en las vías gastrointestinales, piel o vagina. La nistatina es útil únicamente en la candidiasis y con ese fin se expende en preparados para aplicación cutánea, vaginal o para ingestión. Son muy infrecuentes las reacciones alérgicas al principio activo. A pesar de que son bien tolerados, los imidazoles o los triazoles son compuestos más eficaces contra la candidiasis vaginal.

El itraconazol es un triazol sintético, cuya fórmula estructural guarda relación estrecha con el imidazol cetoconazol. El itraconazol se comercializa en forma de cápsulas, lo cual permite que se absorba mejor en el estado posprandial. El itraconazol se metaboliza en el hígado. Es tanto un sustrato para CYP3A4 como un inhibidor potente de este. El itraconazol se encuentra en el plasma con una concentración aproximadamente igual de un metabolito que tiene actividad biológica, el hidroxiiitraconazol. Más de 99% del fármaco original y su metabolito se fija a las proteínas plasmáticas. Ninguno aparece en la orina o el líquido cefalo-raquídeo (LCR). La semivida del itraconazol en estado estable es de 30 a 40 h. La concentración constante de itraconazol no se alcanza hasta cuatro días de iniciado el tratamiento y la de hidroxiiitraconazol tarda siete días. Los problemas hepáticos graves elevan la concentración plasmática de itraconazol, pero ni la hiperazoemia ni la hemodiálisis repercuten en este medicamento. El itraconazol no es carcinógeno, pero en las ratas es teratógeno y está contraindicado para el tratamiento de las onicomycosis durante el embarazo o cuando una mujer contempla la posibilidad de embarazarse (categoría C). Muchas de las interacciones producen efectos adversos pronunciados a causa de la medicación concomitante, induciendo arritmias cardíacas fatales cuando se utiliza con quinidina o cisaprida. Otras interacciones reducen la concentración de itraconazol por debajo de su nivel terapéutico.

Algunos efectos adversos del tratamiento con itraconazol resultan de las interacciones con otros fármacos. Aunque rara vez, los efectos hepatotóxicos pronunciados han originado insuficiencia hepática y la muerte. En caso de síntomas hepatotóxicos, se debe interrumpir la medicación y evaluar la función hepática. El itraconazol origina un efecto inotrópico que es directamente proporcional a la dosis y que puede producir insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes con una función ventricular deficiente. En ausencia de otros fármacos, las cápsulas de itraconazol son bastante bien toleradas en dosis de 200 mg/día. En algunos casos, las molestias digestivas impiden utilizar 400 mg/día; en un grupo de pacientes que recibieron entre 50 y 400 mg/día, 10% manifestaron náusea y vómito, 9% hipertrigliceridemia, 6% hipopotasemia, 5% elevación de la aminotransferasa sérica, 2% eritema y 39% por lo menos un efecto secundario. Ocasionalmente el fármaco se suspende por la presencia de un eritema, pero casi todos los efectos adversos se solucionan reduciendo la dosis. En los pacientes que reciben 600 mg o más diariamente y en algunos que han recibido un tratamiento prolongado con anfotericina B se llega a observar hipopotasemia profunda. La administración de 300 mg cada 12 h origina otros efectos secundarios, como insuficiencia suprarrenal, edema de las extremidades inferiores, hipertensión y, por lo menos en un caso, rabiomólisis. No se recomienda administrar más de 400 mg/día por periodos prolongados (Phillips M, Stanley SL. 2007).

Las dosis utilizadas en combinación de dosis fija con antibióticos para el tratamiento de infecciones vaginales mixtas oscilan entre 150-200 mg/día.

Antiprotozoarios con actividad antibacteriana

Los fármacos disponibles de este grupo terapéutico para el tratamiento de las infecciones vaginales mixtas sintomáticas son derivados nitroimidazolicos como el metronidazol (óvulos vaginales), tinidazol (óvulos vaginales) y secnidazol (cápsulas vía oral).

Mecanismo de acción y generalidades

El metronidazol es un profármaco que necesita de la activación reductiva del grupo nitro por parte de microorganismos susceptibles. Su toxicidad selectiva contra patógenos anaerobios y microaerófilos como los protozoos sin mitocondria *T. vaginalis*, *E. histolytica* y *G. lamblia* y diversas bacterias anaerobias proviene de su metabolismo energético que difiere del de las células aerobias (Samuelson J, 1999, Upcroft J.A, Upcroft P, 1999). Los microorganismos en cuestión, a diferencia de sus equivalentes aerobios, contienen componentes de transporte de electrones como ferredoxinas, proteínas pequeñas con Fe-S que tienen suficiente potencial redox negativo para donar electrones al metronidazol. La transferencia de un electrón forma un anión radical nitro muy reactivo que destruye microorganismos susceptibles por mecanismos mediados por radicales que actúan en DNA y quizá en otras biomoléculas vitales. El metronidazol es reciclado por mecanismos de catálisis; la pérdida del electrón del metabolito activo regenera el compuesto original. Los niveles crecientes de oxígeno inhiben la citotoxicidad inducida por metronidazol porque el oxígeno compite con él por los electrones que genera el metabolismo energético. Por tal razón, el oxígeno disminuye la activación reductiva del fármaco e intensifica el reciclado del fármaco activado. Los microorganismos anaerobios o microaerofilos susceptibles al antibiótico obtienen energía de la fermentación oxidativa de cetoácidos como el pirúvico. La descarboxilasa de piruvato catalizada por la oxidorreductasa de piruvato:ferredoxina (pyruvate:ferredoxin oxidoreductase, PFOR), produce electrones que reducen la ferredoxina, la cual a su vez, por mecanismos de catálisis, dona sus electrones a los aceptores biológicos (de electrones) o al metronidazol.

El metronidazol y nitroimidazoles similares (tinidazol y secnidazol) muestran actividad *in vitro* contra muy diversos parásitos protozoicos y bacterias anaerobias. Es un compuesto directamente tricomonocida. *Trichomonas vaginalis* sensibles aislados son destruidas por una concentración menor de 0.05 µg/ml del fármaco en un medio anaerobio; se necesitan concentraciones mayores del mismo cuando existe oxígeno al 1% o para modificar

los gérmenes aislados de individuos que presentan respuestas terapéuticas insatisfactorias al metronidazol. El metronidazol presenta actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios, incluidas especies de *Bacteroides* y bacilos grampositivos esporógenos anaerobios. Los bacilos grampositivos no esporógenos suelen ser resistentes y también lo son las bacterias aerobias y las anaerobias facultativas. El fármaco posee también potente actividad amebicida contra *E. histolytica*. Los trofozoítos de *G. lamblia* son afectados por el metronidazol en concentraciones de 1 a 50 µg/ml in vitro (Phillips M, Stanley SL. 2007). El metronidazol es clínicamente eficaz en la tricomonosis, clamidiasis y la giardiasis y también en otras infecciones causadas por bacterias anaerobias obligadas que incluyen *Bacteroides*, *Clostridium* y bacterias microaerófilas como especies de *Helicobacter* y *Campylobacter*.

Se han vuelto cada vez más frecuentes los casos de ineficacia terapéutica por la presencia de cepas de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. Muchos de los casos en cuestión se pueden tratar adecuadamente con una segunda dosis de 2 g, al paciente y a su compañero sexual. Además del tratamiento oral, el empleo de un gel tópico que contenga 0.75% de metronidazol u óvulo vaginal de 500 a 1000 mg incrementará la concentración local del fármaco y pudiera ser beneficioso en casos refractarios (Phillips M, Stanley SL. 2007).

Los efectos adversos del metronidazol y el tinidazol en forma tópica son infrecuentes, ya que la absorción y exposición sistémica por vía vaginal es baja

El uso sistémico (vía oral) del secnidazol, le confiere propiedades farmacológicas especiales, comparado con las formas tópicas de metronidazol y tinidazol. Las concentraciones séricas del secnidazol son elevadas a las 48 y 72 horas después de administrar una dosis única de 2 mg por vía oral. Su vida media es aproximadamente 24 horas.

Los efectos adversos del metronidazol y derivados nitrimidazólicos sólo en contadas ocasiones tienen la intensidad suficiente para interrumpir el uso del medicamento; los más

comunes son cefalea, náuseas, xerostomía y sabor metálico. A veces el paciente muestra vómitos, diarrea y molestias abdominales. Estos efectos adversos se observan con la administración oral, que en nuestro caso aplicaría solo para el secnidazol.

Estudios clínicos

En razón de los diferentes agentes etiológicos involucrados en las infecciones vaginales mixtas sintomáticas, la tendencia terapéutica es el manejo sindrómico del flujo vaginal mediante tratamientos de combinaciones dosis fija.

En tal sentido, la OMS publicó este año en su boletín científico informativo de septiembre 2017 los resultados de un ensayo controlado aleatorizado, realizado en África Occidental, donde se comparó la eficacia de una dosis única de tinidazol y fluconazol (TF) con la de un tratamiento con metronidazol durante 7 días seguido de clotrimazol vaginal durante 3 días más (MC) en un total de 1570 mujeres que acudieron con problemas de flujo vaginal a establecimientos de atención primaria. La eficacia se evaluó determinando la respuesta sintomática a los 14 días. Los dos regímenes terapéuticos tuvieron una eficacia parecida: curación completa en el 66% (TF) y el 64% (MC) de los casos, y curación parcial en el 33% (TF) y el 34% (MC) de los casos ($P = 0,26$). La eficacia fue similar entre los subgrupos con candidiasis vulvovaginal, vaginitis por *Trichomonas vaginalis* o vaginosis bacteriana. Los dos regímenes terapéuticos tuvieron también parecida eficacia en las pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los investigadores concluyen que la dosis única de tinidazol combinado con fluconazol (TF) es tan eficaz como las dosis múltiples de metronidazol y clotrimazol (esquema tradicional) en el manejo sindrómico del flujo vaginal, incluso entre las mujeres con infección por VIH y quizás con un costo beneficio más favorable (Pepin J, *et al.* 2017).

En relación con las publicaciones encontradas en la literatura regional con el uso de combinaciones similares al estudio anterior, se encontró un estudio donde se incluyeron 36 pacientes con

vaginitis o vaginosis y se les practicaron exámenes bacteriológicos para determinar y confirmar el organismo causante del cuadro clínico. Se les indicó la combinación de itraconazol/secnidazol, la cual fue efectiva tanto clínica como bacteriológicamente. La combinación fue inocua y tuvo leves efectos secundarios sólo en 4.41 por ciento de los casos sin necesidad de suspender el tratamiento (San Miguel F, *et al.* 1999).

En otra publicación se hace referencia al seguimiento de 40 pacientes del sexo femenino que asistieron a la consulta externa del Servicio de Reproducción Humana con diagnóstico de vaginitis y vaginosis, las cuales se dividieron al azar en dos grupos. Grupo 1 (20 pacientes) que recibieron tratamiento oral con itraconazol y secnidazol y el grupo 2 (20 pacientes) que recibieron tratamiento tópico con fluocinolona, nistatina y metronidazol. Se citaron a las pacientes a los 7 y 14 días después de iniciado el tratamiento valorando la intensidad de la sintomatología clínica y la eficacia del tratamiento. La leucorrea fue el síntoma más importante en ambos grupos el cual fue de intensidad moderada a severa, y mostró una diferencia en la evaluación post-tratamiento estadísticamente significativa a favor de las pacientes tratadas con itraconazol y secnidazol. En cuanto al ardor, prurito, dispareunia y disuria no mostraron diferencias en la evaluación post-tratamiento (García A, Salvador G. 1998).

Finalmente se encontró una publicación regional reciente de un estudio realizado en Colombia, con una cantidad significativa de pacientes, donde se evaluó la efectividad y seguridad de la combinación fluconazol más secnidazol para el tratamiento de flujo vaginal sintomático.

El objetivo principal del estudio clínico fue estimar la eficacia clínica y microbiológica y la seguridad de un tratamiento combinado de secnidazol + fluconazol en dosis única por vía oral para el manejo sindrómico de la vaginitis y vaginosis bacteriana. Fue un estudio Fase IV, descriptivo, en el cual se incluyeron 118 pacientes, con una mediana de edad de 31 años (rango: 15 – 50

años). Las pacientes incluidas en el estudio tenían flujo vaginal sintomático o sintomatología del tracto genital inferior (leucorrea, prurito, ardor, dolor, secreción vaginal de mal olor o síntomas uretrales). Del total de pacientes seleccionadas, el diagnóstico clínico inicial fue de Vaginosis Bacteriana (VB) en 63 pacientes (53.4%), vaginitis en 36 pacientes (30.5%) y VB más vaginitis en 19 pacientes (16.1%). Mientras que el diagnóstico microbiológico inicial fue de VB en 62 pacientes (57.11%), candidiasis vaginal en 34 (28.81%) y VB más candidiasis en 12 (10.17%).

Tabla 1. Diagnóstico clínico post-tratamiento

Diagnóstico sindrómico Post-tratamiento:	Frecuencia (n)	Porcentaje %
Sana	85	91.39
Vaginosis bacteriana (VB)	3	3.23
Vaginitis	3	3.23
Vaginosis bacteriana más vaginitis	2	2.15
Total	93	100

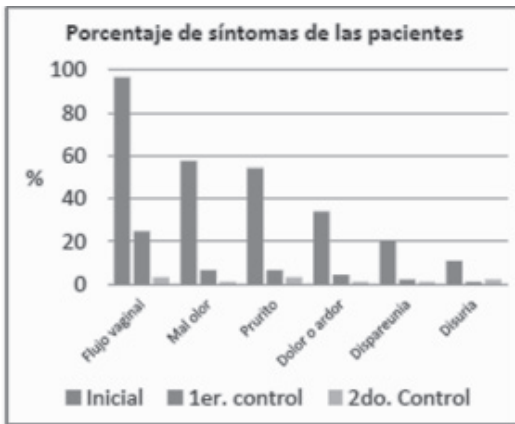
Adaptado del estudio Müller E, 2014

Tabla 2. Diagnóstico microbiológico post-tratamiento

Diagnóstico microbiológico Post-tratamiento:	Frecuencia (n)	Porcentaje
Negativo	85	91.39
Vaginosis bacteriana (VB)	4	4.30
Candidiasis vaginal	3	3.23
Vaginosis bacteriana más candidiasis	1	1.08
Total	93	100

Adaptado del estudio Müller E, 2014

Gráfico 1. Evolución de la sintomatología



Adaptado del estudio Müller E, 2014

Noventa y tres pacientes no tenían síntoma alguno (96.87%) para el segundo control (día 42). Doce pacientes (12,90 %) presentaron eventos adversos no serios relacionados con el medicamento.

Los investigadores concluyen que la Vaginosis Bacteriana fue la infección más común en este estudio, seguida por la candidiasis y las infecciones mixtas. La combinación secnidazol más fluconazol es una intervención efectiva para alcanzar la cura clínica y microbiológica en las pacientes con síndrome de flujo vaginal, con una baja frecuencia de eventos adversos no serios (Müller E, 2014).

Formulaciones disponibles en el mercado costarricense

Según el Manual de Productos Farmacéuticos, Vademécum Latino 2015, existen en el mercado farmacéutico costarricense las siguientes opciones farmacológicas para el tratamiento de las infecciones vaginales mixtas sintomáticas (Quesada, 2015):

- Miconazol 200 mg con metronidazol 750 mg (óvulos vaginales): 1 óvulo vaginal por la noche por 7 días
- Nistatina 100000 UI con metronidazol 500 mg (óvulos vaginales): 1 óvulo intravaginal por las noches durante 10 días
- Nistatina 100000 UI con tinidazol 150 mg (óvulos vaginales): 1 óvulo intravaginal 2 veces al día por 7-14 días
- Itraconazol 33 mg con secnidazol 166 mg (vía oral): 2 cápsulas cada 12 horas por 3 días

Como se puede apreciar, las alternativas terapéuticas para el manejo de las infecciones vaginales mixtas sintomáticas están disponibles en el mercado farmacéutico en combinaciones de dosis fijas tanto por vía oral como vaginal, pero las mismas son escasas.

Conclusiones

En esta revisión se puede observar que las infecciones vaginales mixtas son cada vez más frecuentes, y que el manejo farmacológico local, basado en los resultados de los estudios clínicos de eficacia y seguridad, se enfoca principalmente en combinaciones de dosis fijas de antifúngicos del grupo de los azoles como itraconazol o miconazol con antiprotozoarios del grupo de los nitroimidazólicos con espectro antibacteriano como el secnidazol, el tinidazol y el metronidazol. La nistatina como antimicótico también se encuentra como una opción terapéutica combinada con metronidazol o tinidazol, pero suelen ser tratamientos más prolongados

A pesar de que existen opciones terapéuticas tanto por vía vaginal como vía oral, las mismas son escasas y pudiera ser necesario a mediano plazo proveer alternativas adicionales para cubrir la demanda por nuevos y más casos de infecciones vaginales mixtas sintomáticas resistentes.

Bibliografía

- Alvarado E., García A., Castruita, D.E., Cardoso F.J. & Ruiz R. (2000). Prevalencia de infección por *Chlamydia trachomatis* en prostitutas registradas de la ciudad de Durango, México. *Salud Pública Méx.*; 42(1): 43-7.
- Alvis N., Mattar S., García J., Conde E. & Díaz A. (2007). Infecciones de Transmisión Sexual en un Grupo de Alto Riesgo de la Ciudad de Montería. *Rev. Salud Pública.*; 9: 86-96.
- Clark J. L., Lescano A. G., Konda K.A., Leon S. R., Jones F.R., Klausner J. D., et al. (2009). Syndromic management and STI control in urban Peru. *PLoS One.*; 4(9): e7201.
- García, A. & Salvador G. (1998). (*Itraconazol + Secnidazol cápsulas orales vs óvulos vaginales Acetónido de Fluocinolona 0.50 mg, Nistatina 100,000 U y Metronidazol 500 mg en el tratamiento sintomático de la vaginitis.*) *Ginecol Obstet. Méx.*; 66(4): 173-178.
- Müller, E. (2014). Effectiveness and safety of the Combination of Fluconazole and Secnidazole for the Treatment of Symptomatic Vaginal Discharge. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 65 (1), 32-40
- Müller, E., Rodríguez, A., Núñez-Forero, L.M., Moyano, L.F., González, P. Osorio, E., Díaz, L.A., Rodríguez-Malagón, N., Ruiz-Parra, A.I., Tolosa, J.E. & Gaitán-Duarte H. (2012). Prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección por *C. Trachomatis*, *N. Gonorrhoeae*, *T. Vaginalis*, *C. Albicans*, sífilis, VIH y vaginosis bacteriana en mujeres con síntomas de infección vaginal en tres sitios de atención de Bogotá, Colombia. *Rev. Col ObstetGinecol*; 63(1): 14-24.
- Pepin, J. et al. (2017). Manejo sindrómico del flujo vaginal mediante tratamientos de dosis única: ensayo controlado aleatorizado en África Occidental. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/06-029819ab/es/>

- Phillips, M. & Stanley, S. L. (2007). Quimioterapia de infecciones por protozoos. En Goodman & Gilman: *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (pp. 1057-60) (11 ed.) México: Mc Graw Hill.
- Public Health Agency of Canada. (2008). *Canadian guidelines on sexually transmitted infections*. Disponible en: www.publichealth.gc.ca/sti
- Quesada, S. (2015). *Manual de Productos Farmacéuticos*. (2 ed.) Costa Rica: MPF.
- Samuelson, J. (1999). Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 1533–1541.
- San Miguel, F. (1999). La combinación itraconazol/secnidazol en el tratamiento de la vaginitis/vaginosis. *Med. interna Méx.* 15(2):56-60.
- Upcroft, J.A. & Upcroft P. (1999). Keto-acid oxidoreductases in the anaerobic protozoa. *J. Eukaryot. Microbiol.* 46:447–449.
- Van Dam, C. J., Becker, K. M. , Ndowa, F. & Islam M. Q. (1998). Syndromic approach to STD case management: where do we go from here. *Sex Transm Infect.* 74Suppl 1: S175-8.
- World Health Organization. (2005). *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/sti/pub6/> en. Consultado el 11 de noviembre de 2011.
- Yin, Y.P., Wu, Z., Lin, C., Guan, J., Wen, Y. & Li, L. et al. (2008). Syndromic and laboratory diagnosis of sexually transmitted infection: a comparative study in China. *Int JSTD AIDS.* 19(6): 381-4.