

Flora microbiana en las infecciones vaginales y comparación del tratamiento entre dos combinaciones de fármacos

Microbial flora in the vaginal infection and comparison of two drug combination treatments

Alejandro Siu-Au,¹ Jorge Calderón-Ticona,² Alfredo Guillén-Oneeglio³ y Arnaldo Silva-Olivera⁴

RESUMEN

OBJETIVOS. Conocer la flora prevalente causante de la infección vaginal y evaluar la efectividad del tratamiento con dos combinaciones de fármacos en dos grupos: el primero con óvulos de clindamicina más ketoconazol y el segundo con óvulos de metronidazol más nistatina más lidocaína. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Fue observacional y prospectivo. Se determinó dos tamaños muestrales, uno para la prevalencia de gérmenes con muestra mínima de 535 pacientes y otro para comparar los efectos de los dos fármacos con una muestra mínima de 225 pacientes por grupo. Los pacientes fueron reclutados en varias entidades de salud con el diagnóstico clínico de infección vaginal. **RESULTADOS.** Se reclutó a un total 561 pacientes, siendo las infecciones vaginales por un germen en 45,1% y mixtas en 54,9%. Los cuatro gérmenes más comunes que se observaron, fueron: *Candida* sp., *E. coli*, *G. vaginalis* y *S. epidermidis*. La eficacia con el uso de ambos fármacos fueron muy similares. **CONCLUSIONES.** En las infecciones vaginales, la flora bacteriana mixta es más frecuente y ambas combinaciones de fármacos fueron igual de efectivos.

PALABRAS CLAVES. Infección vaginal, clindamicina, ketoconazol, metronidazol, nistatina.

SUMMARY

OBJECTIVES. To know the prevalent flora causing vaginal infection and to evaluate the efficacy of treatment with two combination drug pessaries: clindamycin + ketoconazole versus metronidazole + nistatin + lidocaine. **MATERIAL AND METHODS.** A prospective observation was carried out. We determined two samples, one for the prevalence of germs with a minimum of 535 patients and another to compare the efficacy drugs with a minimum of 225 patients per group. The patients were from various nosocomial entities with clinical diagnosis of vaginal infection. **RESULTS.** We recruit 561 patients and we find that the infection by a germ in 45,1% and

mixed infections in 54,9%. The four most common germs that were observed were: *Candida* sp, *E. coli*, *G. vaginalis* and *S. epidermidis*. The efficacy of both combination drug pessaries was very similar. **CONCLUSIONS.** In vaginal infections, mixed bacterial flora is more frequent and both combination drug pessaries were efficacious for treatment.

KEY WORDS. Vaginal infection, clyndamicin, ketoconazole, metronidazole, nistatin.

INTRODUCCIÓN

La infección vaginal afecta a millones de mujeres y es causa principal de consulta ginecológica a cualquier edad como lo mencionan Valdeiglesias-Cabrera y col. en los ACOG Practice Bulletins, Clenney TL y col. y Siu.⁽¹⁻⁴⁾ En EE UU, alcanzaron a 10 millones en el 2004.⁽⁵⁾ Los estudios de Ceruti M y col., Nicand E y col., Hay PE y col. y Goldenberg RL y col.⁽⁶⁻⁹⁾ difieren en cuanto a las cifras de la incidencia de infecciones causadas por un solo germen versus varios gérmenes.

1. Médico ginecólogo-obstetra, Médico del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL). Profesor principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima.
2. Médico endocrinólogo del HNAL. Profesor de la Universidad Nacional Mayor San Marcos, Lima.
3. Jefe de Microbiología de la Clínica San Borja, Profesor asociado de la Universidad Nacional Federico Villarreal.
4. Médico ginecólogo-obstetra del HNAL, Lima.



López y col.⁽¹⁰⁾ señalan que más del 50% de casos son causados por infecciones mixtas; en las infecciones mixtas, la mayor asociación fue con *Trichomonas vaginalis*, 94,8%; sin embargo, autores de la India y del Brasil^(11,12) han encontrado frecuencias mucho menores. Por otro lado, Adad y col reportaron cifras diferentes.⁽¹³⁾ Uno de los mayores estudios locales determinó que la prevalencia de *T. vaginalis* fue del 2,4% en jóvenes sanas.⁽¹⁴⁾ Muchas mujeres a pesar del estudio bacteriológico quedan sin diagnóstico.^(15,16) Desde tiempo, las más comunes clasificaciones que involucran el diagnóstico de vaginitis por *Candida sp.*, *T. vaginalis* y otros agentes y vaginosis bacteriana son insuficientes para explicar todos los síntomas clínicos, fallas en el tratamiento y recaídas. Es importante resaltar que en el ecosistema del microambiente vaginal existen muchos microorganismos que se mantienen en balance y simbiosis, y que de encontrarse en un cultivo son considerados flora normal, y cuando el estudio microbiológico de una paciente con infección vaginal se encuentra a dichos microorganismos son informados como normales o simplemente los obvian. Es un error muy común porque no se tiene atención a que la paciente acude con molestias a consecuencia de un ecosistema vaginal alterado como lo refieren Siu, Farinati y col., Rosebury, Larsen y col.,^(4,17-20) el cual debe ser tratado. Es que los microorganismos que inicialmente fueron saprofitos ya no lo son y presentan un comportamiento patógeno en el momento de la consulta. En las publicaciones nacionales^(14,21,22) no hemos observado ningún estudio con el diseño que hemos propuesto.

Es frecuente la prescripción inmediata de un tratamiento en aquellas pacientes que acuden a la consulta con la infección vaginal y que exigen alivio inmediato. El tratamiento empírico utiliza fármacos que actúan contra la presencia de microorganismos conocidos.

Los objetivos del presente estudio fueron dos: conocer la composición de la flora vaginal existente y evaluar la eficacia del tratamiento con la aplicación de óvulos de clindamicina más ketoconazol (CK) en un grupo de pacientes y de metronidazol más nistatina más lidocaína (MNL) en otro grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño fue del tipo observacional y prospectivo. Se reclutó a todas las pacientes que acudieron a la consulta ambulatoria presentando molestias vaginales

cuyo diagnóstico clínico fue de infección, y aceptaron participar. El inicio del estudio comenzó el 1 de marzo de 2009 y terminó el 31 de julio del mismo año. Se determinó dos tamaños muestrales, uno para la prevalencia de infección vaginal mixta y el otro para el estudio comparativo de dos fármacos.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró: una prevalencia de infección vaginal mixta de 40%, valor de hipótesis nula de 46%, significancia de 0,05% y poder de la prueba de 80%. El tamaño muestral mínimo para la infección fue de 535 pacientes. El cálculo del tamaño muestral para los dos grupos a comparar se realizó con las siguientes consideraciones: a) eficacia del tratamiento con clindamicina más ketoconazol (Clindess-Duo[®]) durante 7 días; b) eficacia del tratamiento con MNL (Dequazol-R[®]) durante 10 días; c) desviación estándar, 3 días; d) significancia, 0,05%; e) poder, 80%. El tamaño muestral mínimo para cada grupo fue de 225 pacientes, en total 450. Se reclutó pacientes de diversos hospitales de Lima y postas médicas de Ica y Pisco. A todas las pacientes se les presentó el consentimiento informado y explicó el mismo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes adultas mayores de 18 años con diagnóstico clínico de infección vaginal, que aceptaron ser incluidas en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Gestantes, menores de edad, uso de antibióticos hasta por 72 horas antes del reclutamiento, enfermedad que requería del uso de antibióticos concomitante a la administración de los óvulos, alergia o reacción adversa a alguno de los componentes de los fármacos a administrarse y abandono del estudio en cualquiera de los controles de seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviaciones). El análisis de seguridad se hizo con la comparación de proporciones a través del método del ji cuadrado. La eficacia de ambos tratamientos se determinó con la prueba t de Student. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 10,0 a nivel de significancia del 5%. El proyecto se presentó y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres y al Instituto Nacional de Salud.

ESTUDIO

El estudio, luego de reclutarse a la paciente, se realizó en dos fases.

Primera fase

Se tomaron las muestras adecuadas de secreción vaginal obtenidas por personal médico entrenado de acuerdo a las indicaciones del laboratorio y se estudiaron de acuerdo a lo descrito a continuación:

Se obtuvo una primera muestra de hisopado vaginal que fue colocada en un medio de transporte de Amies con carbón para cultivo. Siendo los agentes a investigar: *Candida spp.* (*Candida albicans* y otras especies), *Trichomonas vaginalis*, los de la vaginosis bacteriana (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*), enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y otras enterobacterias), *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*), *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B) y *S. pyogenes*, bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas spp.*, *Moraxella spp.*, *Acinetobacter spp.*).

Con un segundo hisopo se realizaron dos extensiones de la muestra sobre láminas portaobjetos, después de secar se colocaron en un estuche. Este hisopo utilizado se colocó en un tubo conteniendo suero fisiológico con 0,1% de agar para la búsqueda de levaduras y parásitos. El material se conservó a temperatura ambiente hasta el momento de transporte. Se incluyó datos de los pacientes para el uso de laboratorio: identificación, edad, uso de antibióticos, gestación; que son independientes de la ficha de evaluación clínica del paciente. Se capacitó al personal para su empaque y entregarlo al transporte que se hacía por un motorizado en un horario determinado y dentro de las 24 horas de haberlas obtenido estando a temperatura ambiente y bajo condiciones de bioseguridad. Una vez recolectada la muestra y transportada al laboratorio, se realizó el procesamiento.

El examen directo fue en fresco para investigar levaduras, trichomonas, presencia de células epiteliales y leucocitos. La coloración de Gram evaluó presencia de flora de Döderlein, presencia de células clave y *Mobiluncus*. También se calculó pH, se hizo prueba de aminos y determinación de la puntuación de Nugent para diagnosticar vaginosis.

Los cultivos utilizados fueron: agar sangre (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*), agar Saboraud

(*Candida spp.*), agar Mac Conkey (enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores), plasma con gentamicina (investigación de *S. agalactiae*).

Los microorganismos hallados fueron: enterobacterias, a nivel de género y especie, mediante la utilización de una batería de identificación bioquímica (TSI, LIA, indol, citrato y movilidad); no fermentadores, a nivel de género y especie, con la utilización de OF glucosa, nitratos, OF manitol y urea; *Staphylococcus*, manitol y coagulasa; enterococos, con bilis esculina, movilidad y uso de telurito de potasio; *Streptococcus*, hemólisis, bacitracina 0,04U, prueba de CAMP; levaduras, con tubo germinal y utilización de la urea.

Consideraciones especiales que se tuvieron en cuenta:

- La presencia de bacilos grampositivos, las cantidades pequeñas (1+) de *Staphylococcus* (no *aureus*), bacilos gramnegativos no fermentadores y enterobacterias fueron considerados como flora normal si se acompañaban de flora patógena o de otra hallada en mayor cantidad, si no era así, y era la única flora hallada, fueron consideradas patógenas.
- Todos los microorganismos aislados u observados sin excepción fueron reportados para los efectos de este estudio, indicando la cantidad observada en una manera semicuantitativa (1+ a 4+). Se utilizó un cuaderno de trabajo para el ingreso de resultados. Los datos fueron ingresados en una hoja de cálculo para su almacenamiento.

Segunda fase

Las pacientes enroladas fueron asignadas al grupo clindamicina más ketoconazol (CK) o grupo MNL de manera aleatoria y el tratamiento consistió en la administración de un óvulo vaginal de CK, por siete días consecutivos, u otro de MNL, por diez días consecutivos, de tal manera que se intentó que ambos grupos tengan el mismo número de pacientes. El tratamiento se instauró apenas se tomaron todas las muestras pertinentes de cada paciente.

En la evaluación inicial de la paciente se estudiaron las características epidemiológicas, antecedentes gineco-obstétricos, la sintomatología propiamente dicha y el examen físico. El seguimiento de las mismas se hizo en una evaluación posterior cuando culminó el tratamiento, fue alrededor de los diez días posteriores a la primera consulta. En total fueron dos evoluciones, las cuales fueron consignadas en una ficha, aparte de la historia clínica.



Se consideró a la paciente curada o con tratamiento exitoso cuando desaparecieron los síntomas y los signos por los cuales la paciente acudió a la primera consulta.

Se consideró a la paciente mejorada parcialmente cuando disminuyeron los síntomas y los signos por los cuales la paciente acudió a la primera consulta, sin desaparecer totalmente.

Se consideró fracaso del tratamiento cuando la administración del fármaco recibido no proporcionaba alivio de los síntomas y los signos por los cuales la paciente acudió a la primera consulta.

RESULTADOS

Se reclutó a 561 pacientes, a quienes se les tomó las muestras microbiológicas respectivas. El estudio comparativo completo, con el control postratamiento, se realizó en 511 pacientes. La diferencia se perdió porque no acudieron a su control, imposibilitando completar con la segunda fase. El grupo que recibió clindamicina+ ketoconazol fue de 270 pacientes. El grupo al que se administró MNL fue de 241 pacientes. Las edades variaron entre los 18 y 82 años, siendo el promedio de 36 años. La tricomoniasis se encontró en cuatro pacientes (0,7%). La distribución de las pacientes y porcentajes según los gérmenes encontrados fueron: negativo en 17 pacientes (3%), un germen en 229 (40,8%), dos gérmenes en 203 (36,2%), tres gérmenes en 66 (11,8%), cuatro gérmenes en 6 (1,1%), cinco gérmenes en una paciente (0,2%), flora anaerobia en

Tabla 2. Distribución de las especies de *Candida* sp.

Especie	%
• <i>Candida albicans</i>	75,13
• <i>Candida tropicalis</i>	12,70
• <i>Candida glabrata</i>	6,35
• <i>Candida parapsilosis</i>	5,82
Total	100,00

3 (0,5%) y gérmenes que no crecieron en medios de cultivo habituales en 36 (6,4%). No se ha considerado los cultivos con resultados negativos ni aquellos en que los gérmenes no crecieron en medio habitual, a pesar que la opinión del microbiólogo fue de considerarlos flora microbiana mixta y aunque representaron un número no pequeño de casos, 36 pacientes (6,4%) porque no se identificaron los gérmenes, siendo la cifra final de 508 casos, identificando: a) Infección por un germen en 229 pacientes (45,1%). b) Infección mixta por dos o más gérmenes en 279 pacientes (54,9%).

Los cuatro gérmenes más frecuentes y que constituyen los mayores porcentajes fueron *Candida* sp, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* y *S. epidermidis* (Tabla 1). En la evaluación de las candidas se encontró *C. albicans* (75,13%), *C. tropicalis* (12,7%), *C. glabrata* (6,35%) y *C. parapsilosis* (5,82%). Tabla 2.

La prevalencia de infecciones mixtas en la población estudiada fue 54,90% y de infecciones por un solo germen 45,10%, con un intervalo de confianza al 95% entre 50,4% y 59,3%. Tabla 3.

Tabla 1. Gérmenes más frecuentes en los cultivos de secreción vaginal.

Germen	%
• <i>Candida</i> sp. (<i>C. albicans</i> , <i>tropicalis</i> , <i>glabrata</i> y <i>parapsilosis</i>)	22,40
• <i>Escherichia coli</i>	20,12
• <i>Gardnerella vaginalis</i>	17,48
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	12,90
El resto de gérmenes, por orden de frecuencia, fueron:	
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Lactobacillus</i> sp, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , flora anaerobia alterada, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Moraxella</i> sp., <i>Staphylococcus aureus</i> , peptoestreptococo anaerobio, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> y <i>Trichomonas vaginalis</i> .	

Tabla 3. Prevalencia de la infección por uno o más gérmenes.*

	Pacientes	
	N	%
• Infección por un germen	229	45,1
• Infección mixta	279	54,9
Total	508	100,0

* No se consideró los resultados negativos ni gérmenes que no crecen en medio habitual

Tabla 4. Comparación de la evolución clínica de dos tratamientos.

Evolución	CK	MNL	
• Fracaso	3,8%	1,3%	2,6%
• Parcial	12,8%	16,1%	14,3%
• Éxito	84,2%	84,3%	84,3%
Total	100,0%	100,0%	100,00%

CK: clindamicina más ketoconazol (Clindess-Duo®)
MNL: metronidazol más nistatina más lidocaína (Dequazol-R®)

En el estudio comparativo de las dos combinaciones de fármacos administrados a las pacientes, se encontraron resultados de curación con CK en 84,2% y MNL en 84,3% y de fracaso con CK en 3,8% y MNL en 1,3%, que fueron resultados muy similares. Tabla 4.

DISCUSIÓN

El presente estudio demostró el predominio de una flora microbiana mixta que coloniza la vagina en las infecciones de las 561 pacientes estudiadas, en contraposición con algunos estudios de Ceruti y col.,⁽⁶⁾ Goldenberg y col.⁽⁹⁾ y Casanova-Román y col.⁽²³⁾ que refieren cifras bajas y otros como López y col.⁽¹⁰⁾ y la Red Centinela Sanitaria de la comunidad valenciana⁽²⁴⁾ que señalan cifras mayores, aunque sin alcanzar las del presente trabajo.

El porcentaje de trichomoniasis encontrado en nuestro estudio fue mínimo (0,7%), algo menos que en la India⁽¹¹⁾ y Brasil⁽¹²⁾ en que también fueron bastantes exiguos. Los gérmenes más comunes encontrados en 229 pacientes con infección por un único germen fueron, en orden decreciente, *E. coli*, *Candida sp.*, *G. vaginalis* y *S. epidermidis*, que representan el 72,9%, y otros que suman el 27,1%. Asimismo, se encontraron gérmenes que generalmente son informados asumiendo que no son patógenos, entre ellos: *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pantoea agglomerans*, lactobacilos (que provocan lactobacilosis), *Pseudomonas sp.*, *Pantoea agalactiae*, *S. saprophyticus* y otros más. Respecto a estos agentes, cabe mencionar que el 100% de las 229 pacientes refirieron sintomatología clínica de infección vaginal y presentaron pH vaginal alterado, lo cual significa que esos gérmenes poco habituales fueron

los causantes de las molestias. En tal sentido la literatura, Siu^(4,17), Farinati y col.,⁽¹⁸⁾ Rosebury,⁽¹⁹⁾ Larsen⁽²⁰⁾ y Mc Clelland y col.⁽²⁵⁾ señalaron dicha condición y estuvieron de acuerdo en que los gérmenes normales o saprofitos en la vagina eventualmente pueden tener comportamiento de patógenos. En este grupo también se consideraría a la lactobacilosis como causa de las molestias y sintomatología vaginal, como se reporta, y se estaría cambiando los conceptos de la noción del ecosistema vaginal.⁽²⁶⁾ Mc Gregor y col.⁽²⁹⁾ y Donders y col.^(30,31) encontraron que la flora bacteriana alterada tiene un desempeño importante en la mujer durante su vida reproductiva. Mc Donald y col.⁽²⁸⁾ hallaron que en la infección vaginal por *E. coli* y estreptococo grupo B. estos constituyeron patógenos importantes, así como distintos de los organismos clásicamente descritos y que usualmente son reportados como flora anormal pero no son considerados como patógenos.^(31,32) Términos propuestos como vaginitis aeróbica o vaginitis inflamatoria descamativa han tratado de explicar los casos de infecciones mixtas que no pueden ser clasificadas de manera usual.⁽³³⁾ En la relación de los resultados con infección mixta en 279 pacientes, se encontró la presencia de dos gérmenes en 203 pacientes, tres gérmenes en 66 pacientes y cuatro gérmenes en 6 pacientes. Los agentes más comunes en orden decreciente fueron: candidiasis, *E. coli*, *G. vaginalis* y *S. epidermidis*. Del grupo de candidiasis, la *C. albicans* representó más del 75% del grupo. Casanova-Román y col.,⁽²³⁾ en un análisis retrospectivo, encontraron 85,4% con infección única y 14,6% con infección mixta. Las vaginitis mixtas más frecuentes fueron: candidiasis más vaginosis bacteriana (34,8%), candidiasis más clamidiasis (5,1%) y vaginosis bacteriana más candidiasis y tricomoniasis (6,9%). Si se citaran más estudios podría observarse cifras de vaginitis mixta que van del 10,7% a 56%.⁽³³⁾ El hallazgo del porcentaje de flora mixta en las infecciones vaginales, el tipo de combinación de la flora microbiana en ellas, y la existencia de candidiasis en todos los grupos, justifica la administración de fármacos que presentan una asociación de un antimicótico con un antibacteriano, tanto en un tratamiento empírico como en uno basado en los resultados de laboratorio.

Para depurar el presente estudio, de las 561 pacientes reclutadas y estudiadas solo se consideró a 508 pacientes (Tabla 3). No se consideró a los cultivos con resultados negativos ni aquellos en que se halló gérmenes que no crecieron en un medio habitual, a pesar de tener la opinión del microbiólogo de considerarlos flora microbiana



mixta y siendo un número no pequeño de casos, 36 pacientes (6,4%), debido a que no se pudo identificar los gérmenes. Por esta razón, se tomó en consideración solo a 229 (45,1%) pacientes con infección por un solo germen y a 279 (54,9%) pacientes con infección mixta por dos o más gérmenes. Como se señaló anteriormente, la prevalencia de infecciones mixtas en las pacientes estudiadas fue del 54,9%, con un intervalo de confianza al 95% entre 50,4% y 59,3%, resultados que demuestran una elevada prevalencia de infecciones mixtas y un resultado significativo. Es decir, se halló mayor prevalencia de infecciones mixtas a diferencia de los diferentes estudios publicados. Consideramos que son necesarios el seguimiento y la insistencia con el médico microbiólogo para que redacte los informes microbiológicos y parasitológicos mencionando a todos los gérmenes que se han encontrado, evitando el prejuicio de la llamada flora saprofita. Nuestro concepto es que, si una paciente tiene molestias vaginales, el germen encontrado, por más extraño que pueda ser, debe ser el causante de esas molestias.

El estudio comparativo de la administración aleatoria de los dos fármacos, se realizó con 511 pacientes; el grupo CK fue de 270 pacientes y el grupo MNL lo constituyeron 241 pacientes. Ambos grupos reunieron las condiciones de validez estadística. Los resultados en ambos grupos fueron muy similares, se registró el 84,2% de tratamiento exitoso y de 3,8% de fracaso en el grupo CK y el 84,3% de tratamiento exitoso y 1,3% de fracaso en el grupo MNL (Tabla 4). Solo se observaron dos reacciones colaterales con el grupo MNL y consistieron en ardor vaginal, lo que se relacionó con la lidocaína.⁽³⁴⁾ Asimismo, en base a lo que hemos encontrado, es decir, mayor prevalencia de flora bacteriana mixta, consideramos muy útil el uso del tratamiento empírico o por lo menos del tratamiento prescrito con el esquema del uso de cualquiera de las presentaciones galénicas con fármacos asociados como los que se usaron en este estudio por su alta tasa de éxitos y bajo índice de fracasos, mientras se esperan los resultados de las muestras enviadas para estudio bacteriológico y parasitario. No se utilizó placebo porque se consideró inadecuado someter a las pacientes con molestias de infección vaginal al uso de ellos. Asimismo, nuestra hipótesis de mayor prevalencia de flora microbiana mixta nos restringió proporcionar una terapéutica monofarmacológica para nuestro estudio comparativo; pero, de existir algún interés en efectuarlo, podría ser una alternativa para futuros trabajos. El estudio se realizó

en múltiples centros de atención, tratando de abarcar la mayor población posible para establecer un concepto útil para el manejo y tratamiento de la infección vaginal; por ello, se reclutó por encima del mínimo muestral, siendo la muestra más grande reclutada en cualquier estudio publicado con estas características.

De lo expuesto se puede concluir que:

1. En las infecciones vaginales, la flora microbiana mixta se presenta con mayor frecuencia, y es debido principalmente a la combinación de *Cándida sp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis* y *Staphylococcus epidermidis*.
2. El estudio comparativo con respecto a la efectividad de los fármacos clindamicina más ketoconazol (Clindess-Duo[®]) y metronidazol más nistatina más lidocaína (Dequazol-R[®]) en óvulos vaginales demostró que ambos fueron efectivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdeiglesias-Cabrera N, Medrano-Vásquez AO. Vaginitis en mujeres sexualmente activas. Centro de Salud Urubamba. SITUA (Cusco) 2001; 10(19):47-49.
2. ACOG Practice Bulletins: Vaginitis. Obstet Gynecol. 2006;107:1195-1206.
3. Clenney TL, Jorgensen SK, Owen M. Vaginitis. Clin Fam Pract. 2005;7:57-66.
4. Siu A. Manejo del ecosistema vaginal. Revista del Viernes Médico. 2007;32 (1)
5. Botash AS. Vaginitis: Lectures. State University of New York, Upstate Medical University. Sept. 2004.
6. Ceruti M, Piantelli G, Amone F, De Paolis P. Bacterial vaginosis prevention of recurrence. Minerva Ginecol. 1994;46:657-61.
7. Nicand E, Cavallo JD, Crenn Y, Meyran M. Value of the score for Gramstain in the diagnosis of bacterial vaginosis. Pathol Biol. 1994; 42:539-43.
8. Hay PE, Taylor-Robinson D, Lamont RF. Diagnosis of bacterial vaginosis in a gynaecology clinic. Br J Obstet Gynecol. 1992;99:63-66.
9. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Khron MJ, Hillier S, Andrews W. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1618-21.
10. López M, Toro M, Guillén M. Citología de las infecciones cervicovaginales. Rev Fac Farm Esp. 2001;42:27-34.
11. Shethwala ND, Mulla SA, Kosambiya JK, Desai VK. Sexually transmitted infections and reproductive tract infections in female sex workers. Indian J Pathol Microbiol. 2009;52(2):198-9.
12. Storti-Filho A, Souza PC, Chassot F, Pereira MVW, Souza RJ, Mello IC, Svidizinski TI, Consolaro ME. Association of public versus private health care utilization and prevalence Paraná, Brazil. Arch Gynecol Obstet. 2009; 280:593-597.
13. Adad SJ, de Lima AV, Sawan ZT. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. Sao Paulo Med J. 2001;119(6):200-5.
14. García P, Cárcamo C, Campos P, Holmes KK, Garnett G. Estudio aleatorizado de intervención comunitaria urbana para prevención de la enfermedad de transmisión sexual. PREVEN (2002-2006). Universidad Peruana Cayetano Heredia, University of Washington, Imperial College of London.
15. Anderson MR, Klink K, Coherssen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA. 2004;17:291:3658-79.
16. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management guidelines for Obstetrician-gynecologist. Obstet Gynecol. 2006;107:1195-1206.

17. Siu A. Vaginitis y vaginosis. En: Actualización Médica Integral. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2004.
18. Farinati A, Mormandi J, Tilli M. Infecciones en Ginecología y Obstetricia: del diagnóstico al tratamiento. Buenos Aires: Color Press S.R.L.; 1998.
19. Rosebury T. Microorganismos indígenas to man. New York: Mc Graw-Hill Book Co.; 1962. p.48-56.
20. Larsen B. Normal flora and endogenous infections. En: Charles D, et al (editor). Obstetrics and Perinatal Infections. London: Ed. Mosby; 1944. p.3-9.
21. Sánchez SE, Koutsky LA, Sánchez J, Fernández A, Casquero J, Kreiss J, Catlin M, Xia M, Holmes KK. Rapid and inexpensive approaches in managing abnormal vaginal discharge or lower abdominal pain; an evaluation in woman attending gynaecology and family planning clinics in Peru. *Sex Transm Infect.* 1998;74(Suppl 1):S85-94.
22. Cubas V, Sánchez S, León M, Atencio G, Sánchez J, Ton T, Grimaldo J. Concordancia entre el diagnóstico clínico y bacteriológico en infecciones vaginales y cervicales. *Rev Per Gin Obst.* 2004;50(1):10-18.
23. Casanova-Román G, Narcio-Reyes ML, Ortiz-Ibarra FJ, Beltrán-Zúñiga M, Guerra-Infante FM, Arredondo-García JL. Etiología de las infecciones de vulva, vagina, y cérvix. XX Congreso de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, 1995.
24. Red Centinela Sanitaria de la Comunidad Valenciana. 2005 Dirección URL disponible en: redescintelinas.com/mantenimientos/documentos/documento_93/CENTI2005.pdf.
25. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Graham SM, Kiarie J, Baeten JM, Mandaliya K, Jaoko W, Ndinya-Achola JO, Holmes KK. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis.* 2009;199(12):1883-90.
26. Shopova E. *Lactobacillus spp.* as part of the normal microflora and as pathogens in humans. *Akush Ginekol.* 2001;42:22-5.
27. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson, Morgan DJ, Ison C, Pearson C. Abnormal bacterial colonization of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ.* 1994;308:295-298.
28. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley PT, Vigneswarab R, McDonald PJ. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Inf Dis.* 1994;170:728-732.
29. McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: result of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1048-1060.
30. Donders GGG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Bacterial vaginosis and mycoplasmas increase the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:431-437.
31. Donders GG, DeWet GH, Hoofst P, Desmyter J. Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections and pregnancy. *Am J Perinatol.* 1993;10:358-361.
32. Donders GG, Vereecken A, Salembier G, Spitz B. Abnormal vaginal flora in the first trimester, but not full-blown bacterial vaginosis is associated with premature birth. *Prenat Neonat Med.* 1998;3:588-593.
33. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002;109:34-4.
34. Gómez-Sánchez PI, Chalela JG, Gaitán-Duarte H. Vulvodinia: clasificación, etiología, diagnóstico y manejo. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(3):222-231.

Agradecimientos

A los siguientes médicos ginecoobstetras que contribuyeron con nuestro estudio: Alex Guibovich Mesinas, Hugo Contreras Carrillo, Armando Flórez Mendoza, Segundo Tapia Bernal, Manuel Vásquez Sánchez, Humberto Solís Linares, Ítalo Gutiérrez Boudri, Juan Zegarra Heras, Richard Florián Castillo, Margarita Bautista Kiota, Roberto Ávila Matos, Manuel Salviz Salhuana, Jorge Grimaldi Peltroche, José Rojas Jaimes, Luis Arteaga Ramírez, Francisco Escudero Díaz, Gabriela Silva Pajuelo, Harold Huamán Baquerizo, Alberto Ascenzo Battistini, Lorena Campodónico Olcese e Igor Pérez Solf.

Correspondencia a: Dr. Alejandro Siu-Au
alejandro.siu@upch.pe

Conflicto de interés: el estudio fue subvencionado en su totalidad por laboratorios Medifarma. Los autores declaran no haber existido conflicto de interés alguno.

Fecha de recepción: 28-12-10.
 Fecha de aceptación: 24-01-11.