

Clindamicina en el tratamiento de la bacteriosis vaginal

Alberto Proaño B.

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de las Fuerzas Armadas, Quito-Ecuador.

Resumen

La bacteriosis vaginal es una infección caracterizada por el reemplazo de lactobacillus de la flora de la flora vaginal normal por bacterias como la *Gardnerella vaginalis* y el *Mycoplasma hominis*. Es una infección frecuente en la mujer en edad fértil y ocasiona múltiples molestias. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por análisis microbiológico del flujo vaginal. En nuestro caso, estudiamos 26 pacientes que consultaron en el Hospital General de las Fuerzas Armadas de Quito, Ecuador, en el período 1998-99 y presentaron síntomas compatibles con bacteriosis vaginal. Esta población fue randomizada para un estudio doble-ciego, doble dummy, para recibir clindamicina óvulos (100 mg/óvulo) una vez al día más dos aplicaciones diarias de crema placebo o dos aplicaciones de 100 mg clindamicina en crema (5 g del producto, que contiene 20 mg de clindamicina/gramo de crema) más un óvulo placebo. Después del diagnóstico microbiológico (semana 0) las pacientes recibieron el tratamiento por una semana continua y posteriormente fueron evaluadas clínicamente a los 7, 14 y 30 (S1, S2, S4) días a partir de la primera dosis e igualmente se realizaron evaluaciones microbiológicas a los 14 y 30 (S2, S4) días a partir de la primera dosis. Se comprobó el diagnóstico de bacteriosis en todas las pacientes, con una importante disminución de lactobacillus y presencia de bacterias patógenas. La sintomatología clínica desapareció en todos los pacientes de ambos grupos entre el día 5 al 7 de tratamiento. Ningún paciente reportó efectos secundarios de índole subjetiva, aun cuando en un caso tratado con clindamicina crema se observó un ligero enrojecimiento local. Estos resultados demuestran que la clindamicina óvulo es tan activa y segura que la clindamicina crema en la bacteriosis vaginal.

Palabras clave: Bacteriosis vaginal, Lactobacillus, *Gardnerella vaginalis*, Clindamicina

Summary

The vaginal bacteriosis is an infection characterized by the replacement of lactobacillus of the flora of the normal vaginal flora by bacteria like the *Gardnerella vaginalis* and the *Mycoplasma hominis*. It is a

Dirección para correspondencia: Dr. Alberto Proaño, Servicio de Gineco-Obstetricia, Hospital General de las Fuerzas Armadas, Quisacocha del Medio y Gran-Colombia, Teléfono 568008, Quito-Ecuador.

frequent infection in the woman in fertile age and causes manifold annoyances. The clinical diagnosis must be confirmed by microbiological analysis of the vaginal flow. In our case, we studied 26 patients who consulted in the General Hospital of the Armed Forces of Quito, Ecuador, in period 1998-99 and presented/displayed compatible symptoms with vaginal bacteriosis. This population was randomized for a study double-blind, double dummy, to receive clindamicina once ova (100 mg/ovum) to the day more two daily applications of cream placebo or two applications of 100mg clindamicina in cream (5 g of the product, that contains 20 mg of clindamicina/g of cream) plus an ovum placebo. After the microbiological diagnosis (week 0) the patients received the treatment by one week continuous and later they were evaluated clinically to the 7, 14 and 30 (S1, S2, S4) days from the first dose and also microbiological evaluations to the 14 and 30 (S2, S4) days from the first dose were made. The diagnosis of bacteriosis in all the patients was verified, with an important diminution of lactobacillus and presence of pathogenic bacteria. The clinical sintomatologic disappeared in all the patients of both groups between day 5 to the 7 of processing. No patient reported secondary effects, even though in a case dealt with clindamicina cream was observed a slight local reddening. These results demonstrate that the clindamicina ovum is so active and safe that the clindamicina cream in the vaginal bacteriosis.

Key words: Vaginal Bacteriosis, Lactobacillus, Vaginal Gardnerella, Clindamicina.

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador 2000; 25(2): 36-39

Introducción

La vaginosis bacteriana (VB) es una infección muy común en la mujer en edad fértil y representa alrededor de la tercera parte de todas las infecciones vulvo vaginales. Hasta épocas relativamente recientes a las secreciones vaginales que eran debidas a gonorrea, trichomoniasis o candidiasis, se las conocía con el nombre genérico de "vaginitis no específicas", hoy se conoce que la VB causada por bacterias anaérobicas y aeróbicas es frecuente, especialmente en mujeres de 14 a 45 años.^{1,2}

Cuando se altera el ecosistema vaginal ocasiona un impacto significativo sobre el lactobacillus, lo cual lleva a una marcada disminución de su población y a un aumento del pH por encima de 4,5. En esas condiciones la flora patógena sustituye a la normal y se desarrolla el cuadro clínico

denominado vaginosis bacteriana.

La bacteriosis vaginal es una infección caracterizada por el reemplazo de lactobacillus de la flora vaginal normal por bacterias como la *Gardnerella vaginalis* y el *Mycoplasma hominis*.

Un tratamiento antibiótico idóneo debe erradicar la *G vaginales*, el *M hominis* y otros anaerobios, sin inhibir a los lactobacillus vaginales, ni causar el sobrecrecimiento de otros microorganismos potencialmente peligrosos (Ej. *C. Albicans*), así mismo, su aplicación debe ser segura o con escasos o ningún efecto secundario.

Hay dos opciones para el tratamiento antibiótico de la VB, la administración sistémica y oral, la intolerancia digestiva y la incomodidad posológica son limitantes importantes y contraindican su utilización durante el embarazo. Por ello, resultan particularmente atractivos los antibióticos disponibles para su aplicación por vía tópica (intravaginal), que consideramos es el tratamiento de primera elección, no solamente en las mujeres embarazadas sino en las que no lo están.

El metronidazol y la clindamicina tópicos, son los antibióticos más utilizados y probados en el tratamiento de la (VB).

Se ha demostrado que la administración de metronidazol por vía intravaginal para el tratamiento de la VB logra una tasa de curación del 79%, al menos similar a la del 74% alcanzada por vía oral, aunque tiene el limitante de disponer de una acción pobre sobre *Gardnerella vaginalis* (GV), *Peptostreptococcus* y *Mobiluncus* (todas las cepas de *M curtisii* y la mitad de las cepas de *M mulieris* son resistentes a este fármaco).

Igualmente se ha utilizado la clindamicina en preparaciones intravaginales al 0.1, 1.0 y 2.0%. La administración de clindamicina por vía intravaginal por 5 a 7 días consecutivos alcanza una tasa curativa del 94%, con la ventaja de que en el control realizado 30 días después al menos el 90% de las pacientes permanecen libres de recidivas. La clindamicina no ataca a los lactobacillus facultativos, de manera que no interfiere con su rápida recolonización.

Por ello en la actualidad se tiende a considerar a la clindamicina por vía tópica como una de las mejores alternativas terapéuticas para las pacientes portadoras de VB, en particular si se trata de mujeres gestantes, así como en aquellas que presentan intolerancia al metronidazol (lo que es muy frecuente). Ha sido conocido desde hace algunos años el tratamiento con clindamicina en preparación de crema para administración intravaginal. Ahora se dispone también de clindamicina en óvulos, lo que parece ofrecer una mayor facilidad de administración, así como la seguridad de que la dosis que reciba la paciente sea la prescrita.

El presente estudio evalúa la utilidad de la clindamicina en presentación de crema y óvulos en la VB y sus recidivas.

Materiales y Métodos

Pacientes: Se seleccionaron 26 pacientes de la consulta externa del Hospital General de las Fuerzas Armadas de Quito, entre 1998-1999, con edades comprendidas entre

18 y 45 años. Las mismas debían presentar flujo vaginal homogéneo con contenido de "células guías" al examen microscópico (células epiteliales vaginales con numerosos cocobacilos adheridos a sus superficie), un pH vaginal superior a 4,5, olor aminado al agregársele hidróxido de potasio al 10% (test de "aminas pescado positivo"), lactobacillus ausentes o escasos a la tinción de Gram y que, por otra parte, no estuvieran embarazadas, no estar menstruando o cercanas al período de la menstruación, no utilizar dispositivos intrauterinos, no estar recibiendo tratamientos antibióticos de ningún tipo o haberlos recibido en las dos semanas previas al inicio de su ingreso al estudio, no ser diabéticas, no tener patologías o consumir medicamentos que modificaran el estatus inmunológico, no poseer patologías vaginales (tales como herpes, cervicitis mucopurulenta, condilomatosis cervical o vulvar, trichomoniasis o micosis) e historia de alergia conocida a la clindamicina. Para su inclusión en el estudio fue necesario que la paciente firmara voluntariamente el consentimiento escrito, en el cual se le informaba todos las características del protocolo y, además, la necesidad de mantener una abstinencia sexual durante todo el desarrollo del estudio.

Diseño Experimental: El presente es un diseño paralelo, aleatorizado, doble ciego-doble dummy. A las pacientes seleccionadas se les asignó un número aleatorio y se les administro un tratamiento igualmente aleatorio, de tal modo que cada una recibió un óvulo diario y dos aplicaciones de 5 gramos crema al día por 7 días. Todas las mujeres seleccionadas recibieron un número de ubicación en el estudio y una caja que contenía 7 óvulos y un tubo con 100 gramos de crema (en la etiqueta estaba indicado "Clindamicina", la forma farmacéutica, fecha de expiración, lote y un número del 01 al 030).

Con el fin de hacer de éste un estudio ciego, se prepararon óvulos de clindamicina (100 mg/óvulo) y óvulos idénticos de placebo, así como clindamicina crema (20 mg/gramo) y crema idéntica placebo; en cada paciente se aplicó 1 óvulo/día más 5 g de crema BID, (Grupo A: Ovulo clindamicina y crema placebo. Grupo B: Ovulo placebo y clindamicina crema).

Una vez seleccionadas las pacientes, se les practicó exámenes clínicos al inicio del tratamiento (S0) y a los siete (S1), catorce (S2) y treinta días (S4), así como exámenes microbiológicos en S0, S2 y S4.

Evaluación clínica y microbiológica: A cada paciente se le practicó a su ingreso (S0) anamnesis completa, Rx tórax, ECG, análisis de hematología y química sanguínea; así mismo, examen clínico completo, que incluyó evaluación ginecológica y examen de la secreción vaginal, para determinar los criterios de inclusión y exclusión. A los siete días (S1) se efectuó una nueva evaluación clínica y, a S2 y S4, se repitieron los exámenes microbiológicos y de pH de las secreciones vaginales.

Metodología microbiológica: Para el diagnóstico microbiológico se obtuvo una muestra de la secreción vaginal para determinar lactobacillus (Gram), *G vaginales* (agar de MacConkey),³ *peptostreptococcus* (agar sangre),⁴ *M hominis* (agar PPLO, pH 7,8),⁵ y *E coli* (agar de MacConkey).^{3,6}

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 26 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y exclusión. Aún cuando, en principio, se podían aceptar pacientes entre 18 y 45 años, la paciente de menor edad tuvo 23 años y la mayor 45. Al final del tratamiento y luego de la apertura del doble ciego, 13 pacientes habían recibido clindamicina óvulo y crema placebo, (Grupo A) y 13 pacientes placebo óvulo y clindamicina crema (Grupo B). Tabla 1.

Tabla 1. Mujeres (n=26) con el diagnóstico de bacteriosis vaginal tratadas con Clindamicina (óvulos crema)

Nº ubicación	Paciente	Edad	Grupo
1	N.A.	25	B
2	C.P.	34	B
14	A.R.	26	A
15	J.S.	42	A
3	G.A.	42	B
16	B.P.	41	A
17	B.S.	39	A
18	N.D.	26	A
4	N.H.	41	B
19	C.W.	40	A
5	C.E.	32	B
6	M.R.	25	B
7	G.C.	36	B
20	N.P.	30	A
21	D.H.	27	A
22	E.I.	42	A
23	A.Q.	38	A
8	A.G.	32	B
9	P.D.	44	B
10	G.P.	30	B
24	E.T.	25	A
11	R.T.	31	B
12	Y.H.	40	B
13	Z.C.	37	B
25	E.U.	26	A
26	M.P.	41	A

A= óvulos de Clindamicina+crema placebo

B=óvulos placebo+crema Clindamicina

Después de la aplicación de la clindamicina (óvulo o placebo) hubo un aumento de la flora normal de la vagina (*Lactobacillus*), una restitución al pH normal (4,5), desaparición de la sintomatología clínica y eliminación o disminución importante de los agentes patógenos.

Después de una semana de tratamiento la presencia de *Lactobacillus* estuvo presente en 13 pacientes tratadas con clindamicina óvulos y en 12 tratadas con clindamicina crema BID vs 5 y 4, respectivamente, al inicio del tratamiento, semana 0.

Solo en 4 pacientes con la administración de óvulos y 6 con la aplicación de crema se pudo detectar presencia de *Peptostreptococcus* en la S2 y S4. Así mismo, pareció haber una reaparición de *G vaginalis* en S4 en 1 paciente

que recibió clindamicina en crema y en cada grupo un paciente permaneció positivo a *E coli* (Tabla 2).

Sólo un paciente del Grupo B (clindamicina crema) presentó un efecto secundario (eritema local). Ningún otro paciente refirió o el médico encontró eventos relacionados con la aplicación de alguno de los dos tratamientos.

Tabla 2. Bacterias patógenas en mujeres (n=26) con bacteriosis vaginal, antes y después del tratamiento con Clindamicina óvulos y crema.

Microorganismos	Ovulos			Crema		
	S0	S2	S4	S0	S2	S4
<i>G vaginalis</i>	13	02	0	13	0	01
<i>Peptostreptococcus</i>	11	04	04	12	06	06
<i>M hominis</i>	07	0	0	09	0	0
<i>E coli</i>	03	1	1	02	1	1

La sintomatología clínica desapareció entre el 5to y el 7mo de tratamiento. Al final del estudio sólo un paciente en el Grupo A (paciente No. 19) y uno en el grupo B (paciente No. 13), presentaron un pH vaginal mayor de 4,5.

Discusión

La BV no sólo es una molestia sintomática para la mujer que la sufre sino que se ha asociado a complicaciones como parto prematuro,⁴ ruptura prematura de membranas y endometriosis post-parto,⁵ así como enfermedad inflamatoria pélvica.⁶ Para su tratamiento se han ensayado varios antibióticos entre los cuales se encuentra la clindamicina. Este es un antibiótico de la familia de las lincosamidas que posee una CMI < 1 mcg/ml para la mayoría de las bacterias causales de la vaginosis infecciosa, entre ellas, *G vaginalis*, *peptostreptococcus*, *M hominis* y *C trachomatis*.⁷

Para el tratamiento de dichas infecciones se ha utilizado la Clindamicina en forma de crema pero pensamos que la presentación en óvulos puede presentar ventajas al permitir un mejor y mayor contacto del antibiótico con los tejidos y secreciones vaginales. Por tal motivo se diseñó el presente estudio (randomizado, paralelo, doble-cego-doble-dummy), con una metodología que permite comparar tratamientos con forma farmacéutica diferente, sin que se pierda el anonimato metodológico, lo cual permite una mayor objetividad en el manejo de los datos. Por otra parte, además de la evaluación de la sintomatología, la cual ya es gran medida objetiva en este tipo de patología (malestar vaginal, olor característico, volumen y características de la secreción), se incluyeron pruebas objetivas tales como pH vaginal, determinación de células "guías" y determinaciones microbiológicas en las semanas 0, 2 y 4 de la fase activa del estudio.

Los resultados indican que la clindamicina por si sola (tanto en óvulos como en crema) aplicada diariamente por siete días, fue un tratamiento efectivo para erradicar en la mayoría de los pacientes los gérmenes patógenos que estaban relacionados con el cuadro clínico. Tal efecto se obtuvo sin ocasionar mayores molestias ni efecto secundarios.

Aun cuando las diferencias fueron pequeñas, hubo una tendencia a obtener mejores resultados con los óvulos, lo cual posiblemente esté relacionado a que con esta forma farmacéutica es posible mantener el medicamento en contacto más prolongado con el tejido afectado.

Basados en nuestros resultados, creemos que la clindamicina en forma de óvulos es una forma segura y efectiva en el manejo antibioticoterápico de la vaginosis bacteriana.

Bibliografía

1. Hilier S: Rev Contemp Pharmacother 1992; 3: 260-266
2. Martius J, Et al: Int Sex Trasm AIDS 1990; 1: 86-89
3. Bailey WR, Scott EG: Diagnostic Microbiology. 3rd Edition. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, USA, 1973.
4. Grevett MG: JAMA 1986; 256: 1899-1903.
5. Watss DH: Obst Gynecol 1990; 75: 52-58
6. Rome ES: Clin J Med 1998; 65: 369-376
7. Le Dictionnaire Vidal 1999; 491-492.