

Un nuevo tratamiento no antimicrobiano de la vaginosis bacteriana: un estudio abierto de dos centros privados

ARTÍCULO COMPLETO | [VOLUMEN 256](#), P419-424,01 DE ENERO DE 2021

[Harriett C. Latham-Cork](#) [Kate F. Walker](#) [Jim G. Thornton](#) [Annette Säfholm](#) [Monika Cardell](#) [Helena Strevens](#)

Acceso Abierto

Publicado: 24 de noviembre de 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb>

Antecedentes

La vaginosis bacteriana (VB) es la causa más común de flujo vaginal. Es causada por un desequilibrio en la microbiota vaginal normal. Los síntomas incluyen un olor desagradable. Los tratamientos antimicrobianos orales o vaginales estándar tienen altas tasas de curación inmediata pero casi tan altas tasas de recurrencia. *p* Hyph, un pesario vaginal, contiene glucono-delta-lactona (GDL) y gluconato de sodio (NaG) que restauran el pH normal y alteran la biopelícula asociada.

Objetivo

Investigar el desempeño clínico de *p* Hyph, tanto para el tratamiento como para la prevención de la recurrencia. Diseño: un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico, primero en mujeres.

Ajuste

Dos clínicas privadas de ginecología en el condado de Skåne, en el sur de Suecia.

Métodos

Veinticuatro mujeres adultas con vaginosis bacteriana confirmada recibieron el producto en investigación para la autoadministración los días 0, 2, 4 y 6 y se evaluaron el día 7. La curación clínica se definió como la ausencia de tres de los cuatro criterios de Amsel (*p*H excluido) el día 7. También se registraron la seguridad y la tolerabilidad. Los que no se curaron el día 7 recibieron un protocolo de tratamiento prolongado. Resultados Hubo tres retiros, dos antes de la evaluación del día 7. 18/22 (82%) se curaron clínicamente el día 7. El pesario fue bien tolerado. Las tasas de recurrencia a los 14 días en los pacientes curados el día 7 después de recibir el tratamiento estándar del estudio ($n = 18$) fueron 1/18 (5,6%) y no se informaron recurrencias adicionales a los 35 días. Tres de cuatro pacientes que no se curaron a los 7 días recibieron tratamiento continuo (día 7, 9, 11 y 13), pero ninguno se curó a los 14 días.

Conclusión

p Hyph tiene el potencial de lograr altas tasas de curación y una reducción de la recurrencia.

Introducción

La vaginosis bacteriana (VB) es la causa más común de secreción vaginal en las mujeres, caracterizada por una disbiosis o un desequilibrio microbiano de la microbiota vaginal [1, 2, 3]. Los signos y síntomas incluyen una secreción vaginal abundante, fina, blanca y con olor a pescado, en ausencia de picazón, aunque hasta el 50% de las mujeres pueden estar asintomáticas [1]. Puede surgir y remitir espontáneamente, y aunque no se considera una infección de transmisión sexual, la etiología exacta aún no está clara [3]. La evidencia actual sugiere que la formación de una biopelícula es importante en el cambio de la flora vaginal normal a la observada en la VB [3,4].

La VB se ha asociado con enfermedad inflamatoria pélvica y resultados adversos del embarazo, como aborto espontáneo tardío y parto prematuro, rotura prematura de membranas, corioamnionitis y endometritis posparto [5, 6, 7]. El tratamiento estándar consiste en antimicrobianos vaginales orales o tópicos, con tasas de curación de 80 a 90% en una semana, pero tasas de recurrencia de 15 a 30% en tres meses. [8] A más largo plazo, más de la mitad de las mujeres tendrán al menos un episodio más [9]. Esto da como resultado que las mujeres requieran tratamientos repetidos, con el riesgo de desarrollar resistencia a los antimicrobianos y de alterar aún más la microbiota vaginal normal [3,4,7,10, 11, 12]. Algunas mujeres recurren a estrategias de autocuidado como agentes de ácido láctico, duchas vaginales, probióticos orales o vaginales, yogur o lavados y cremas antisépticas, con poca eficacia probada [13]. El *crecimiento excesivo* de organismos vaginales predominantemente anaeróbicos (p. Ej., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*) da como resultado un cambio de los lactobacilos normales a un estado polimicrobiano y una formación de biopelículas patológicas que se asocia con un aumento pH superior a 4,5 [1].

Una biopelícula se define como un conjunto de células microbianas en una comunidad polimicrobiana densa y estructurada que está asociada y fuertemente adherida a una superficie y encerrada en una matriz polimérica de material principalmente polisacárido [14]. Esto reduce la penetración de los antimicrobianos y sirve como medio para la transferencia de ADN extracromosómico, lo que puede facilitar la adquisición de resistencia a los antimicrobianos. En combinación, estos mecanismos pueden reducir drásticamente la susceptibilidad al tratamiento antimicrobiano [14]. Con el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, el enfoque de la investigación sobre el tratamiento de muchas infecciones está pasando de centrarse en el crecimiento / división bacteriana que da lugar a bactericidas o bacteriostasis, a enfoques innovadores como desencadenar la dispersión de biopelículas o prevenir su formación [4]. La resistencia a los antimicrobianos es una de las diez principales amenazas para la salud mundial de la Organización Mundial de la Salud en 2019 y la investigación de nuevos tratamientos no basados en antimicrobianos es oportuna [15].

p Hyph, un pesario vaginal que contiene glucono-delta-lactona (GDL) y gluconato de sodio (NaG), interrumpe la formación de biopelículas y restaura el pH normal [16]. Tanto el GDL como el NaG se aceptan como aditivos alimentarios seguros y son adecuados para su uso en pruebas clínicas y se han formulado como el pesario vaginal de liberación lenta "*p* Hyph" (Fig. 2) [16]. En contacto con el fluido vaginal, se hidrolizan a ácido glucónico, que es débilmente ácido, restaurando así el pH vaginal a la normalidad. Esto inhibe el crecimiento de *Gardnerella vaginalis*. GDL interrumpe la biopelícula tanto mediante la provisión de fuentes alternativas de carbohidratos, que disminuyen la formación de biopelículas, como por un efecto disruptivo directo a través de la reducción del pH vaginal [16].

Se ha propuesto que *Gardnerella vaginalis* asociada a la VB instiga la colonización del epitelio vaginal y funciona como un andamio al que posteriormente se adhieren otras especies [17]. Los agentes que interrumpen la formación y el mantenimiento de la biopelícula, como el pesario *p* Hyph, presentan una posible vía para el tratamiento no antimicrobiano de la VB y también pueden reducir las tasas de recurrencia.

El objetivo de este estudio fue investigar el rendimiento clínico de *p* Hyph en un estudio abierto para el tratamiento de la VB y la prevención de su recurrencia.

Material y métodos

Las participantes eran mujeres adultas atendidas en dos clínicas ginecológicas privadas en Suecia, una en Helsingborg y otra en Lund con VB confirmada de acuerdo con el cumplimiento de al menos tres de los cuatro criterios de Amsel (detallados en los criterios de inclusión, [Cuadro 1](#)). Se otorgó la aprobación ética para el estudio (DNR2018 / 817).

Diagnóstico y principales criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres adultas, posmenopáusicas y premenopáusicas de 18 años o más
- Diagnóstico de VB según los criterios de Amsel, definido por tener al menos 3 de los 4 criterios siguientes:
 - 1 Secreción fina, blanca, amarilla y homogénea
 - 2 Células de guía en microscopía (más del 20 por ciento de las células epiteliales)
 - 3 pH del fluido vaginal por encima de 4.5
 - 4 Liberación de olor a pescado "es decir, una prueba de olor positiva" cuando se agrega álcali (solución de hidróxido de potasio [KOH] al 10%)
- Tener capacidad de decisión y dar consentimiento informado por escrito
- Prueba de embarazo en orina negativa en el cribado
- Abstenerse de usar productos intravaginales (es decir, cremas, geles, espumas, esponjas, lubricantes o tampones anticonceptivos, etc.) durante el período de estudio
- Abstenerse de tener relaciones sexuales o usar condón hasta el día 7
- Consentimiento informado firmado y dispuesto y capaz de cumplir con todos los requisitos del estudio

Criterios de exclusión:

- Pacientes con signos conocidos o aparentes de otras infecciones vaginales (candidiasis vulvovaginal, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Herpes simplex o virus del papiloma humano) en la selección
- Menstruación anticipada durante el período de tratamiento (día 0 hasta día 7)

- Pacientes que están embarazadas o amamantando
- Pacientes que fueron tratados por VB en los últimos 14 días
- Pacientes que actualmente reciben terapia con antibióticos no relacionada con la VB o que han recibido terapia con antibióticos en los últimos 14 días
- Pacientes que han usado productos vaginales modificadores del pH en los últimos 14 días
- Pacientes que hayan recibido un fármaco en investigación en una investigación clínica dentro de los 30 días anteriores a la selección.
- Alergia o hipersensibilidad conocida / previa a cualquier componente del producto
- Cualquier condición médica que, a juicio del investigador, haría que el paciente no fuera apto para su inclusión.

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en el [Cuadro 1](#) .

Intervención

El día 0, las participantes se sometieron a un examen ginecológico, se tomaron muestras vaginales y recibieron el producto de investigación para autoadministrarse los días 0, 2, 4 y 6 ([Fig. 1](#)). Los participantes fueron examinados después de 7 días con respecto a los signos y síntomas de VB.

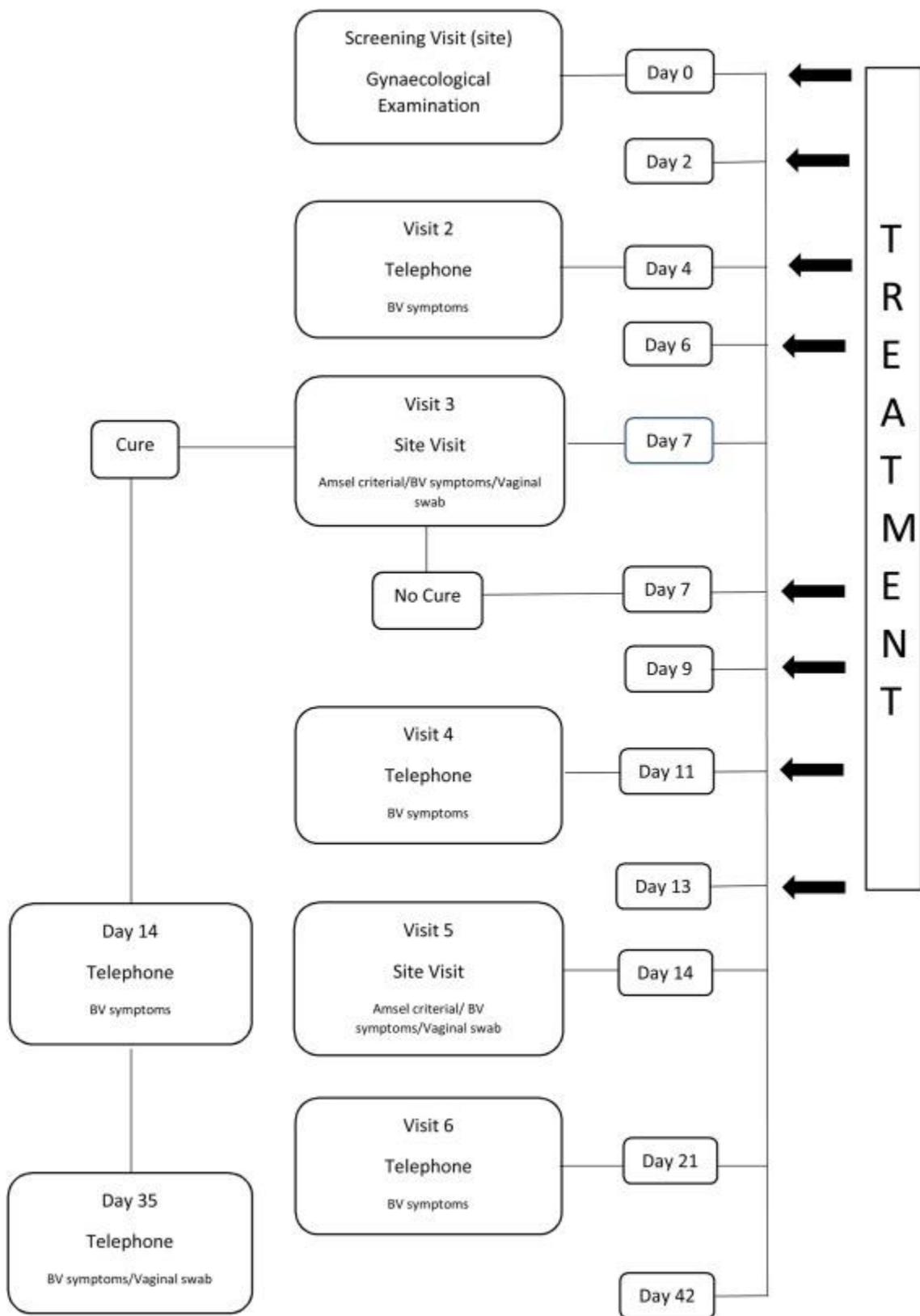


Fig. 1 Diagrama de flujo del estudio. BV = vaginosis bacteriana. El tratamiento se administró en los días marcados con una flecha.

El producto de investigación, *p* Hyph, se muestra en la [Fig.2](#). *p*Hyph es un pesario vaginal blanco, convexo, con forma de bala, de aproximadamente 17 mm de longitud, que se administra por vía vaginal con un aplicador de pesario vaginal con marcado CE (Schägner GmbH, Steinmauern, Alemania).



Fig. 2 p. Pesario vaginal Hyph y aplicador.

Resultado primario

- Cura; definido como la ausencia de los tres criterios de Amsel no relacionados con el pH, a saber, descarga, células clave y olor a pescado. La ausencia del cuarto criterio de Amsel; pH por encima de 4,5 no se incluyó en la definición de curado.
- Si la paciente no se curó el día 7, recibió un ciclo de tratamiento adicional, idéntico al primero en los días 7, 9, 11 y 13 y se le realizó un examen ginecológico con respecto a los signos y síntomas de VB nuevamente el día 14.
- Los pacientes fueron seguidos telefónicamente hasta 29 días después del último tratamiento.

Criterios de valoración secundarios

- Se utilizaron cuestionarios de pacientes para evaluar los síntomas de la VB, la facilidad de uso (facilidad de uso, goteo del producto, comodidad y olor del pesario) y los eventos adversos (EA).
- Se utilizaron muestras vaginales para confirmar el diagnóstico y para futuros análisis de microbiomas, aunque no se informa en este artículo.

Teoría y cálculo

Análisis estadístico

La selección del tamaño de la muestra ($n = 24$) se basó en lograr un poder estadístico del 90% para mostrar que el intervalo de confianza unilateral del 95% para la tasa de curación observada estaba por encima del 40%, asumiendo que la verdadera tasa de curación clínica, como se define en este estudio, ser igual al 70%.

Resultados

Se examinaron 28 pacientes y se inscribieron 24 (de 18 a 49 años; edad media 33) y se trataron entre el 21 de enero de 2019 y el 20 de noviembre de 2019 ([figura 3](#)). Hubo tres retiros, dos antes de que se recopilaran los datos para la tasa de curación clínica del día 7, dejando 22 mujeres ($n = 22/24$, 92%) que completaron 7 días de tratamiento. 21 mujeres completaron el estudio en su totalidad. Los motivos del retiro fueron “retiro del consentimiento informado” en dos

casos y decisión del investigador, basada en un evento adverso, en un caso (dolor y picazón en la vagina). 18/22 (82%) mujeres se curaron clínicamente el día 7.

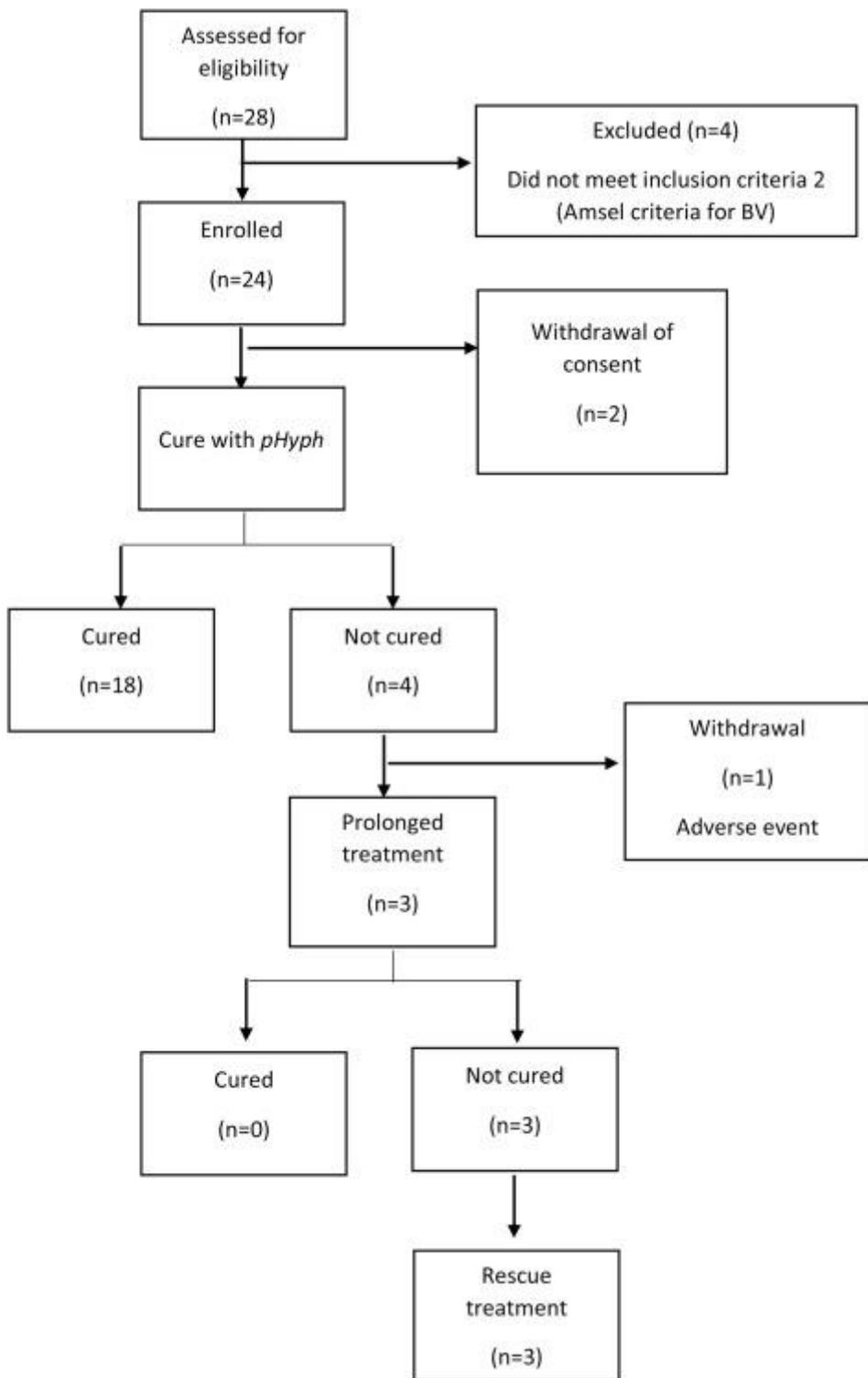


Fig. 3 Inscripción y evaluación.

6 pacientes habían experimentado al menos un episodio de VB previamente en los últimos 12 meses; 7 tenían VB recurrente, definida como otros tres o más episodios de VB en el último año. Las mujeres con VB recurrente tuvieron una tasa de curación más alta del 86% (6/7) que las mujeres con menos de tres episodios de VB en el último año. Los resultados, incluido el análisis de subgrupos, se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1 Resultados que incluyen análisis de subgrupos (VB, vaginosis bacteriana).

Las tasas de recurrencia a los 14 días en los pacientes curados fueron bajas, del 5,6% (1/18) y no se informaron recurrencias adicionales a los 35 días.

Tres de los cuatro pacientes no curados a los 7 días recibieron tratamiento prolongado (los días 7, 9, 11 y 13). La cuarta mujer se retiró. Ninguna de las mujeres se curó ni siquiera a los 14 días, y todas recibieron tratamiento de rescate con metronidazol (400-500 mg, dos veces al día, tratamiento oral) durante 7 días.

Criterios de valoración secundarios

La mayoría de los participantes encontró el pesario fácil de usar (n = 23/24; 96%), suave (n = 20/24; 83%) y sin olor (n = 20/24; 83%), mientras que más de la mitad encontraron el pesario sin goteo (n = 16/24; 67%).

Discusión

Hallazgo principal

Este estudio ha demostrado que este novedoso tratamiento contra la VB da altas tasas de curación a corto plazo del 82% (n = 18/22) el día 7, y bajas tasas de recurrencia a los 14 días del 5,6% (n = 1/18), sin se notificaron recurrencias adicionales a los 35 días. Sin embargo, ninguno de los pacientes no curados a los 7 días se curó con un tratamiento prolongado (n = 3, 1 retiro del consentimiento del ensayo) y recibió tratamiento de rescate con el estándar de atención.

La tasa de curación temprana es comparable con las tasas de curación del tratamiento estándar de 80 a 90% a los 7 días.

La recurrencia parece ser más baja que el estándar de atención al 5,6% al mes en comparación con el 15-30% con el estándar de atención a los 3 meses [8].

Fortalezas y debilidades

Este es el primer estudio clínico de este nuevo tratamiento, el tamaño de la muestra es pequeño y no hubo un grupo de control. Los tratamientos antimicrobianos establecidos se han evaluado en estudios comparativos mucho más amplios. Por ejemplo, la revisión Cochrane de metronidazol y clindamicina incluyó 24 ensayos y 4422 participantes [18].

El intervalo de seguimiento para la recurrencia fue más corto de lo que normalmente se cita para el estándar de atención (35 días frente a 90 días), lo que hace que la comparación de la recurrencia sea menos confiable. [8]

Comparación con otros estudios

Las comparaciones de las tasas de recurrencia con los antimicrobianos tradicionales son un desafío debido a que las tasas de recurrencia se informan en períodos de tiempo variables. Sin embargo, nuestra tasa de recurrencia observada de 1/18 en el día 14 y ninguna recurrencia adicional informada el día 35 se compara favorablemente con los informes de tasas de recurrencia después de antibióticos de hasta el 80% [19].

Implicaciones para la práctica

Esta evidencia es insuficiente para recomendar este tratamiento experimental en la práctica clínica hasta el momento.

Implicaciones para la investigación

Las comparaciones controladas aleatorias con placebos y con tratamientos establecidos más antiguos son una prioridad. Están en marcha planes para un gran ensayo doble ciego aleatorizado controlado con placebo financiado por la UE en el Reino Unido y Suecia.

De cara al futuro, también puede haber aplicaciones en el tratamiento de mujeres embarazadas, donde la VB y la disbiosis vaginal pueden tener consecuencias mucho más allá de los síntomas de una secreción olorosa, aumentando los riesgos de aborto espontáneo tardío; bajo peso al nacer [18]; parto prematuro [19] rotura prematura de membranas [18]; corioamnionitis [20]; y endometritis posparto. Los estudios controlados en el embarazo son esenciales antes de utilizar este tratamiento en el entorno, pero deben ser una prioridad.

Conclusión

Este ensayo de prueba de concepto ha mostrado resultados prometedores tanto para el tratamiento como para la prevención de la recurrencia, suficientes para justificar ensayos controlados adicionales.

Aprobación ética

La aprobación ética para el estudio fue otorgada (DNR2018 / 817) el 25/10/2020 por Regionala Etikprövningsnämnden EPN Lund, Comité de ética regional Lund. Los participantes del estudio dieron su consentimiento en la primera visita.

Fondos

Gedea Biotech AB. Subvenciones de SWELIFE (un programa de innovación estratégica del gobierno sueco) y Medtech4Health - Proyecto para una mejor salud 2017-2018, Dnr 2018-00275 y H2020-SMEInst-2018-2020-1, propuesta no 835509.

Declaración de intereses en competencia

Los autores no reportan declaraciones de interés.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

- [1] Sherrard J, et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018;29(13):1258–72.
- [2] Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med* 2000;51:349–56.
- [3] Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol* 2012;66:371–89.
- [4] Machado D, et al. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions. *Front Microbiol* 2015;6:1528.
- [5] Taylor BD, Danville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis* 2013;40:117–22.
- [6] Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):375–90.
- [7] Beigi RH, et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1124–9.

- [8] Larsson PG. Treatment of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 1992;3(4):239–47.
- [9] Boris J, Pahlson C, Larsson PG. Six years observation after successful treatment of bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5(4):297–302.
- [10] Swidsinski A, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1) p. 97 e1-6.
- [11] Brown RG, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med* 2018;16(1):9.
- [12] Verwijs MC, et al. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222 (2) p. 157 e1-157 e13.
- [13] Bilardi J, et al. Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: a qualitative study. *PLoS One* 2016;11(3) p. e0151794.
- [14] Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1387–92.
- [15] WHO. Top ten threats to global health in 2019. [cited 2019 18.09.2020]; Available from: . 2019. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- [16] Ishchuk OP, et al. Simple carbohydrate derivatives diminish the formation of biofilm of the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antibiotics (Basel)* 2019;9(1).
- [17] Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J* 2019;13(5):1306–17.
- [18] Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3) p. CD006055.
- [19] Senok AC, et al. Probiotics for the treatment

Historial de publicaciones

Publicado en línea: 24 de noviembre de 2020

Aceptado: 22 de noviembre de 2020

Recibido en forma revisada: 19 de noviembre de 2020

Recibido: 6 de septiembre de 2020

Identificación

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.059>

Trabajo original <https://www.ejog.org/action/showPdf?pii=S0301-2115%2820%2930772-7>

Fuente: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(20\)30772-7/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(20)30772-7/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)