

## Metronidazol para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal

### PREGUNTA

¿Es más eficaz y segura la administración de metronidazol oral que su administración vaginal para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal?

### CONTEXTO

#### Tricomoniasis vaginal

La tricomoniasis es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo, especialmente en mujeres de países en vías de desarrollo. El agente causal de la infección es el protozoo *Trichomonas vaginalis* que muchas veces se presenta como una vaginitis. Sin embargo, es común que las mujeres con *Trichomonas vaginalis* sean asintomáticas por lo que las pruebas de laboratorio, como el frotis en fresco, son necesarias para el diagnóstico.

El tratamiento se basa en la administración de antiparasitarios derivados del 2-metil-5-nitroimidazol como el ordinazol, el tinidazol, el secnidazol o el metronidazol. Este último es el de uso más frecuente. Existen diversas vías, dosis y pautas de tratamiento con metronidazol. La vía oral podría ser de elección debido a que la infección de las glándulas vaginales (de Bartholin y Skene) requiere un tratamiento sistémico. Por otro lado, la administración vaginal ha sido asociada con una menor frecuencia de efectos adversos (p.ej. dispepsia, náuseas) lo que hace que esta vía sea muy utilizada.

### INTERVENCIÓN

#### Tratamiento con Metronidazol

##### Curación parasicológica (ausencia de *Trichomonas vaginalis* en las pruebas de laboratorio).

El tratamiento con metronidazol por vía oral es superior al vaginal en la curación parasicológica de la tricomoniasis vaginal (*calidad de la evidencia moderada*).

##### Prurito vaginal.

No existen diferencias entre el metronidazol por vía oral frente al vaginal en la desaparición del prurito vaginal (*calidad de la evidencia baja*).

##### Descarga vaginal.

No existen diferencias entre el metronidazol por vía oral frente al vaginal en la disminución de la descarga vaginal (*calidad de la evidencia moderada*).

##### Disuria.

No existen diferencias entre el metronidazol por vía oral frente al vaginal en la desaparición de la disuria (*calidad de la evidencia baja*).

Resumen de la evidencia	
<b>Beneficios</b>	<p>Se identificó una revisión sistemática<sup>1</sup> (RS) publicada en 2009, que comparó la eficacia de diversos derivados del nitroimidazol tanto por vía oral como vaginal en el tratamiento de la tricomoniasis vaginal. Su búsqueda bibliográfica incluyó 54 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados desde 1980 hasta noviembre de 2002.</p> <p><i>Persistencia de Trichomonas vaginalis en las pruebas de laboratorio (no curación parasitológica).</i> La administración oral de metronidazol (250 mg cada 8 horas durante 7 días ó 2 g en monodosis) fue más eficaz en la erradicación de <i>Trichomonas vaginalis</i> mostrando un menor número muestras positivas que el tratamiento vaginal (5g de gel cada 12 horas por 7 días ó 2 g de crema en monodosis) (2 ECA, 94 participantes, RR 0,20, IC 95% 0,07 a 0,56).</p> <p><i>Prurito vaginal.</i> Las mujeres tratadas con metronidazol oral (250 mg cada 8 horas por 7 días ó 2 g en monodosis) presentaron mayor persistencia de prurito vaginal en comparación con las mujeres tratadas por vía vaginal (5g de gel cada 12 horas por 7 días ó 2 g de crema en monodosis). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (2 ECA, 41 pacientes, RR 1,94, IC 95% 0,68 a 5,54).</p> <p><i>Descarga vaginal.</i> Las mujeres tratadas con metronidazol oral (2 g en monodosis) presentaron mayor persistencia de descarga vaginal en comparación con las mujeres tratadas por vía vaginal (2 g de crema en monodosis). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (1 ECA, 36 pacientes, RR 1,34, IC 95% 0,50 a 3,61).</p> <p><i>Disuria.</i> El tratamiento con metronidazol oral (250 mg cada 8 horas por 7 días ó 2 g en monodosis) fue menos eficaz en la desaparición de la disuria que el tratamiento vaginal (5g de gel cada 12 horas por 7 días ó 2 g de crema en monodosis). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (2 ECA, 33 pacientes, RR 9,38, IC 95% 0,60 a 146,87).</p>
<b>Riesgos y/o Daños</b>	<p>El tratamiento sistémico con metronidazol oral se ha asociado a la presencia de efectos adversos como dispepsia, náuseas, vómitos, diarreas, sabor metálico en la boca, cefaleas y mareos. Además, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado al metronidazol en el grupo 2B (potencial carcinogénesis en animales), sin embargo la relación riesgo-beneficio en humanos ha demostrado un riesgo muy bajo en comparación con el beneficio. Por otro lado, mujeres tratadas por vía vaginal han reportado incomodidad en la aplicación del tratamiento lo que podría asociarse a un cumplimiento incorrecto.</p> <p>Un grupo de especial consideración son las mujeres embarazadas debido al riesgo de parto prematuro. Una RS<sup>2</sup> demostró que el metronidazol fue efectivo para el tratamiento de la tricomoniasis durante el embarazo (cura parasitológica de alrededor del 90%); sin embargo, podría aumentar el riesgo de parto prematuro (RR: 1,78, IC 95%: 1,19 a 2,66).</p>

<b>Aplicabilidad</b>	<p>Existe evidencia que favorece el uso del metronidazol para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal. La eficacia de la administración por vía oral fue superior a la vía vaginal en términos de curación parasitológica. Sin embargo, algunas consideraciones a tener en cuenta para su aplicabilidad son:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Debido a que el metronidazol es el fármaco más utilizado para el tratamiento de tricomoniasis vaginal, se ha observado un incremento en la resistencia al tratamiento. Esta resistencia ha sido reportada en países desarrollados, sin conocerse con exactitud la resistencia en los países en vías de desarrollo.</li> <li>2. El metronidazol es económico; sin embargo otros nitroimidazoles, como el tinidazol que ha mostrado ser más eficaz<sup>1</sup>, podría facilitar el tratamiento a gran escala aún en países de escasos recursos.</li> <li>3. Debido a que la tricomoniasis vaginal es una infección de transmisión sexual, es fundamental el tratamiento de las parejas. Las mujeres cuyas parejas no recibieron tratamiento mostraron una tasa de fracaso significativamente mayor (24% frente a 5%).</li> <li>4. Una dificultad importante relacionada con la efectividad a nivel poblacional es la identificación de las personas infectadas. Las mujeres pueden ser asintomáticas y el diagnóstico debe realizarse mediante examen microscópico de las secreciones vaginales, procedimiento que puede ser difícil en lugares de escasos recursos.</li> </ol>
<b>Comentario</b>	<p>La imposibilidad de tratar a la pareja puede llevar a una falta aparente de éxito terapéutico y, debido a que la tricomoniasis es una infección de transmisión sexual, el tratamiento de las parejas debe ser parte del régimen de tratamiento de las mujeres infectadas. El único estudio clínico que comparó el resultado del tratamiento entre las mujeres cuyos parejas no fueron tratadas versus las que recibieron tratamiento mostró que las tasas de cura en las mujeres con un tratamiento a corto o largo plazo son del 90% al 95% aproximadamente. Entre los distintos nitroimidazoles disponibles para la terapia de tricomoniasis, el tinidazol fue más efectivo que el metronidazol, aunque la calidad de los estudios que comparaban ambos fármacos no era óptima.</p> <p>En la RS<sup>1</sup> que evaluó la eficacia de los nitroimidazoles para el tratamiento de la tricomoniasis el tinidazol mostró ser más eficaz en la curación parasitológica que el metronidazol 8 ECAs, 595 pacientes, RR: 3,24 IC 95% 1,66 a 6,32.</p>
<b>Estudios de Costes</b>	<p>Se ha identificado un estudio de coste-efectividad<sup>3</sup> que comparó el tratamiento con metronidazol oral versus el metrogel vaginal en mujeres con vaginosis bacteriana. El análisis de efectividad no mostró diferencias significativas en la efectividad por lo que se realizó un análisis de minimización de costes directos: el tratamiento vaginal fue aproximadamente 13 veces más costoso que el tratamiento oral (coste unitario del metrogel: \$19.72 frente al coste del metronidazol oral \$1.51).</p>

**Abreviaciones y acrónimos:** ECA: Ensayo clínico aleatorizado. RS: Revisión sistemática. IARC International Agency for Research on Cancer. RS revisión sistemática.

[1] Forna F, Gülmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000218. DOI: 10.1002/14651858.CD000218.

[2] Gülmezoglu AM, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No.: CD000220. DOI: 10.1002/14651858.CD000220.pub2.

[3] Ransom S B, McComish J F, Greenberg R, Tolford D A. Oral metronidazole vs. metrogel vaginal for treating bacterial vaginosis: cost- effectiveness evaluation. Journal of Reproductive and Infant Psychology. 1999; 44(4):359-362.

TABLA Evaluación GRADE de las variables clínicas									
Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
2 ECAs (n=94)	Persistencia de Tricomonas vaginalis en el cultivo	Metronidazol oral vs. intravaginal	4	-1	0	0	0	Moderada	Un ECA fue no ciego y con más del 20% de pérdidas en el seguimiento.
2 ECAs (n=41)	Prurito vaginal	Metronidazol oral vs. Intravaginal	4	-1	0	0	-1	Baja	Un ECA fue no ciego y con más del 20% de pérdidas en el seguimiento. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa. Alta heterogeneidad: $i^2$ : 82%.
1 ECA (n=36)	Descarga vaginal	Metronidazol oral vs. Intravaginal	4	0	N/A	0	-1	Moderada	Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.
2 ECAs (n=33)	Disuria	Metronidazol oral vs. intravaginal	4	-1	0	0	-1	Baja	Un ECA fue no ciego y con más del 20% de pérdidas en el seguimiento. Pocos eventos, repercutiendo en una estimación del efecto poco precisa.

Tipo de evidencia: 4 = ECA; 2 = Observacional; 1 = no analítico / opinión de expertos