


ACCESO  ABIERTO

Tratamiento de la Vaginosis Bacteriana recurrente, actualización 2023

Treatment of recurrent Bacterial Vaginosis, update 2023

Franklin José Espitia De La Hoz 
Clínica Del Café, Armenia - Colombia

RESUMEN

Introducción: a pesar de los múltiples tratamientos para la vaginosis bacteriana, más de la mitad de las mujeres experimentan recurrencia de los síntomas.

Objetivo: evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones terapéuticas en el manejo de la vaginosis bacteriana recurrente, en mujeres no gestantes.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, Scopus, Embase, Biblioteca Cochrane, entre otras); entre 1990 y 2023. Se utilizaron términos de búsqueda libres y estandarizados. Los desenlaces evaluados fueron el tiempo de retardo en la aparición de VB mayor a 12 meses y las reacciones adversas.

Resultados: se tuvieron en cuenta 84 publicaciones. El metronidazol y la clindamicina siguen siendo el régimen terapéutico recomendado en el tratamiento de la vaginosis bacteriana aguda, y en la recurrente; el secnidazol y nifuratel han mostrado su positivo efecto, escalonando una posición entre estos regímenes (los cuales no solo podrían aumentar las tasas de curación clínica y microbiológica, sino disminución en la recurrencia). La proporción de reacciones adversas fueron más notables con los nitroimidazoles y la clindamicina, sin hallarse reportes del nifuratel.

Conclusión: la revisión mostró que en el tratamiento de la vaginosis bacteriana recurrente no se observan diferencias significativas entre los regímenes tradicionales, lo mismo sucede con la seguridad, ya que las reacciones adversas son escasas y no suelen ser graves. Se necesitan ensayos clínicos que ayuden a aumentar las opciones de tratamiento para la VB recurrente, dándole paso al nifuratel y a otras opciones terapéuticas.

Palabras Clave: Vaginosis Bacteriana; Terapéutica; Leucorrea; Antibacterianos; Gardnerella vaginalis.

ABSTRACT

Introduction: despite multiple treatments for bacterial vaginosis (BV), more than half of women experience recurrence of symptoms.

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of therapeutic interventions in the management of recurrent bacterial vaginosis in non-pregnant women.

Methods: a systematic literature search was carried out in different electronic databases (MEDLINE, Scopus, Embase, Cochrane Library, among others); between

Para citaciones: Espitia de la Hoz, F. (2024). Tratamiento de la Vaginosis Bacteriana recurrente, actualización 2023. Revista Ciencias Biomédicas, 13(2), 65-79.
<https://doi.org/10.32997/rcb-2024-4239>

Recibido: 5 de noviembre de 2023
Aprobado: 18 de marzo de 2024

Autor de correspondencia:
Franklin José Espitia De La Hoz
espitiafranklin71@gmail.com

Editor: Inés Benedetti. Universidad de
Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2024. Espitia de la Hoz, F. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



1990 and 2022. Free and standardized search terms were used. The outcomes evaluated were the delay time in the appearance of BV greater than 12 months and the adverse reactions.

Results: eighty-four publications were included. Metronidazole and clindamycin continue to be the recommended therapeutic regimen in the treatment of acute bacterial vaginosis, and in recurrent one; secnidazole and nifuratel have shown their positive effect, staggering one position between these regimens (which could not only increase clinical and microbiological cure rates, but also decrease recurrence). The proportion of adverse reactions were more notable with nitroimidazoles and clindamycin, without finding reports of nifuratel.

Conclusions: the review showed that in the treatment of recurrent bacterial vaginosis there are no significant differences between traditional regimens, the same happens with safety, since adverse reactions are rare and not usually serious. Clinical trials are needed to help increase treatment options for recurrent BV, making way for nifuratel and other treatment options.

Keywords: Vaginosis, Bacterial; Therapeutics; Leukorrhea; Anti-Bacterial Agents; Gardnerella vaginalis.

INTRODUCCIÓN

La vaginosis bacteriana (VB) se asocia con la alteración de la microbiota vaginal normal, caracterizándose por disminución de los *Lactobacillus* (bacilos Gram positivos anaerobios aerotolerantes, productores de peróxido de hidrógeno, ácido láctico y bacteriocinas), y el sobrecrecimiento polimicrobiano de bacterias anaerobias estrictas y facultativas (1-3). Las bacterias frecuentemente asociadas con la VB incluyen *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Megasphaera spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, etc. (4,5).

La VB puede ocurrir a cualquier edad, pero a nivel mundial es más prevalente en la edad reproductiva; afecta entre el 29% y 75% de las mujeres, existiendo variaciones en la prevalencia entre diferentes razas y etnias (6,7). Entre los factores de riesgo se destacan: inicio precoz de las relaciones sexuales, nueva pareja sexual, múltiples parejas sexuales masculinas y una o más femeninas en los últimos doce meses, ser seropositiva para el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), uso inestable del condón, número de relaciones sexuales por semana y

práctica del sexo oral (del hombre hacia la mujer o entre mujeres), pareja sexual femenina con síntomas de VB (8); raza negra, consumo de alcohol, uso de duchas vaginales, tabaquismo, empleo de dispositivos intrauterinos (DIU), deficiencia de hierro, embarazo, uso de anticonceptivos hormonales, sobrepeso / obesidad, bajo nivel de educación (9,10), infecciones del tracto urinario, estrés psicológico, depilación íntima, uso de ropa ajustada y ropa interior de nylon/lycra (2).

La VB suele ser asintomática entre el 50% y 75% de las mujeres; en las sintomáticas, las principales manifestaciones clínicas son: aumento de la secreción vaginal, caracterizada por ser homogénea, delgada, de color blanco-grisáceo que se adhiere a las paredes vaginales, mal olor ("olor a pescado", por la volatilización de las aminas alcalinas: trimetilamina, putrescina y cadaverina, producidas por el metabolismo de las bacterias anaeróbicas), el mal olor se intensifica al mezclarlo con KOH al 10%, con la menstruación y con las relaciones sexuales por incremento del pH; también se puede presentar prurito e irritación periuretral, y raramente disuria y dispareunia (9,11,12).

Las complicaciones asociadas a la VB incluyen, riesgo de infertilidad, infección poshisterectomía, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), infección recurrente del tracto urinario, aumento del riesgo de la neoplasia cervical intraepitelial, aborto espontáneo, corioamnionitis, endometritis postaborto, posparto, amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de las membranas ovulares, pérdida fetal tardía y parto prematuro (13-15). Además, hace que las mujeres sean particularmente vulnerables a la adquisición de infecciones por *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, HSV-2 y virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (16,17), y se ha documentado que la VB propaga la replicación viral y la diseminación vaginal de los virus VIH-1 y HSV-2 (18-20).

La VB según la presencia de los episodios se clasifica en: a) aguda y b) recurrente; en la aguda se presentan menos de tres episodios en el plazo de 12 meses, mientras que en la recurrente ocurren tres o más episodios (21-23). La vaginosis bacteriana recurrente (VBr) también puede clasificarse en: a) recidiva (causada por el mismo microorganismo, en un periodo inferior a tres meses) y b) reinfección (causada por un microorganismo diferente o el mismo con una separación superior a tres meses) (24). La VBr suele asociarse a tratamientos incompletos o inadecuados (por la falta de adherencia a las terapias multidosis), embarazo, diabetes, consumo de antibióticos sistémicos, tabaquismo, inmunodeficiencias, higiene genital deficiente, persistencia o el resurgimiento de las bacterias asociadas a la VB en la biopelícula, imposibilidad de restablecer un microbiota vaginal normal dominada por *Lactobacillus spp.* después del tratamiento estándar, entre otras (24,25).

La VB generalmente se diagnostica utilizando los criterios de Amsel (26), que evalúan la presencia de cuatro signos y síntomas; por otro lado, también se utiliza la puntuación de Nugent (27), la cual se fundamenta en la demostración del desequilibrio

en la microbiota vaginal, a través de la cuantificación de morfotipos bacterianos en el examen directo de la secreción vaginal teñido con la coloración de Gram y el examen microscópico. La puntuación de Nugent cuenta con un 92% de sensibilidad, 95% de especificidad, 94% de valor predictivo positivo (VPP) y 94% de valor predictivo negativo (VPN) (29), por lo que ha sido considerada como el "estándar de oro" en el diagnóstico de la VB (27).

En la actualidad, dadas las limitaciones de los criterios clínicos y la microscopía para el diagnóstico de la VB, se han venido desarrollando ensayos moleculares, que incluyen, reacción en cadena de polimerasa (PCR), hibridación de ADN y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) (28,30), los cuales cuentan con mejor sensibilidad y especificidad, pero también un mayor costo.

Los tratamientos recomendados para el manejo de la VB en mujeres no gestantes incluyen, metronidazol oral o en gel intravaginal o crema de clindamicina intravaginal (31). Estos regímenes tienen un 30% de recurrencia entre 60 y 90 días después del tratamiento, que aumenta con el tiempo (50% en 12 meses) (32). El secnidazol oral en dosis única fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la VB en 2017 (32); proporciona una tasa de curación comparable con el régimen de metronidazol oral de 7 días (33); y aunque la eficacia del tratamiento es alta (3 a 4 semanas después del tratamiento), la VB es muy recurrente, de hecho, el 58% de las mujeres presentan recurrencia en un año (34). Un problema asociado a la VB consiste en que, a pesar de que el tratamiento inicial tiene un éxito del 80%, hasta el 50% de las mujeres presentará recurrencia en los doce meses posteriores (32,34).

A pesar de los numerosos ensayos clínicos publicados, en Colombia existen pocas publicaciones respecto del tratamiento de la VB

recurrente, en especial de los manejos profilácticos; por lo tanto, el objetivo del presente artículo, consiste en examinar la evidencia que permita evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos para la vaginosis bacteriana recurrente en mujeres no gestantes.

MÉTODOS

La pregunta final de investigación de esta revisión se describe en la tabla 1, siguiendo la estrategia de búsqueda PICOT. La pregunta fue refinada a través de la consulta a un grupo de expertos donde se definió la vaginosis bacteriana recurrente (VBr) según la publicación de Faught et al. (35), pero sin incluir mujeres en embarazo.

En los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta los siguientes:

Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad al incluirlos en la revisión, publicados entre el 01 de enero de 1990 y el 31 de enero de 2023; no se incluyeron posters o abstracts que no tuvieran disponibles el texto completo.

Tipo de población: estudios que incluyeran mujeres mayores de 18 años, no gestantes, con vaginosis bacteriana recurrente (VBr), definida como un diagnóstico confirmado de VB tres o más veces en el mismo año (22,36,37).

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue vaginosis bacteriana recurrente y los comparadores: metronidazol, tinidazol, secnidazol, clindamicina y nifuratel.

Tabla 1. Pregunta de evaluación según la estructura PICOT

P	Pacientes mayores de 18 años con vaginosis bacteriana recurrente (VBr)
I	Tratamientos
C	Metronidazol, tinidazol, secnidazol, clindamicina, nifuratel
O	Efectividad <i>Primarios</i> Tiempo de retardo en la aparición de VB mayor a 12 meses Tiempo de retardo en la aparición de VB mayor a 3 meses <i>Secundarios</i> Eficacia terapéutica Ausencia de los criterios de Amsel durante el seguimiento Disminución de la puntuación de Nugent durante el seguimiento Seguridad <i>Primarios</i> Proporción de reacciones adversas Proporción de satisfacción con la terapéutica <i>Secundarios</i> Sabor metálico Irritabilidad dérmica (ardor, irritación, prurito) Molestias abdominales (náuseas, vómitos, diarrea) Proporción de desaparición de los lactobacilos
T	Según lo reportado en las publicaciones

Fuente: elaboración propia

En la efectividad se consideraron como desenlaces primarios la ausencia de aparición de VB mayor a 12 meses y a los 3 meses, y como resultados

secundarios la eficacia terapéutica (clínica o microbiológica). Para la seguridad se consideraron como primarios la proporción de reacciones

adversas y la proporción de satisfacción con la terapéutica, y como secundarios, el sabor metálico, la irritabilidad dérmica, la frecuencia de molestias abdominales, y la proporción de desaparición de los lactobacilos.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda bibliográfica de la literatura a través de las siguientes bases de datos: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Scopus, Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), Ebsco, EMBASE (Elsevier), Scielo, Medline vía PubMed, Web of Science, Lilacs y Google Scholar. Los términos clave que se usaron en la búsqueda se definieron a partir de la pregunta PICOT (tabla 1). En el primer paso fueron incluidos los términos para definir la población y, seguidamente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) fueron: “*Vaginosis, Bacterial*”, “*Therapeutics*” [Mesh] y “*Anti-Bacterial Agents*”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano odds ratio (OR) fueron: “Metronidazol”, “Tinidazol”, “Secnidazol”, “Clindamicina”, “Nifuratel” y “Ornidazol”. Al final, el grupo de términos de búsqueda que definieron la población se unió mediante los términos de las tecnologías de salud de interés a través del operador booleano “AND”. Adicionalmente se hizo una búsqueda manual en “bola de nieve” con base en la lista de referencias de cada artículo que se seleccionó, en busca de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección planteados anteriormente.

Criterios de selección

Los estudios primarios y revisiones bibliográficas, en donde se incluyó la vaginosis bacteriana recurrente se tuvieron en cuenta. La selección final

de los artículos identificados como los más representativos y de mayor calidad fue hecha por el autor.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios donde se observó participantes inadecuadas según las pruebas de diagnóstico, menos de 20 pacientes, no publicados en español o inglés, informes de caso y artículos que informaban solo parámetros diagnósticos.

Análisis de los datos

Los resultados se organizaron clasificándolos por temas y subtemas; los cuales fueron analizados de forma independiente por tres colaboradores y por el autor. La información se resumió mediante el uso de Microsoft Office 2016, con intercambio de artículos entre el autor y los colaboradores a través del correo electrónico. Se estableció contacto con 15 autores por correo electrónico para solicitar datos e información adicionales para evitar sesgos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso con el doctor Espitia, el investigador principal.

RESULTADOS

En la búsqueda realizada en las bases de datos se encontraron en total 357 publicaciones, quedando 246 luego de eliminar los duplicados; de los cuales fueron seleccionados 138 que cumplieron con los criterios de inclusión de acuerdo al título y abstract para su evaluación en texto completo, de estos se excluyeron 54 por tener menos de 20 pacientes. Al final se incluyeron 84 artículos que estaban disponibles para su análisis. En la figura 1 se muestra el flujograma PRISMA del tamizaje de referencias.

Efectividad

Los 84 artículos seleccionados sugieren que para las mujeres con 3 o más episodios de VB, los regímenes detallados a continuación pueden ser efectivos. Los tratamientos recomendados para la VB, siguen las pautas del año 2015 (*Centers for Disease Control and Prevention Sexually*

Transmitted Disease guidelines), y el Boletín 215 de la American College of Obstetricians and Gynecologists; los cuales se describen en la tabla 2 (31,39).

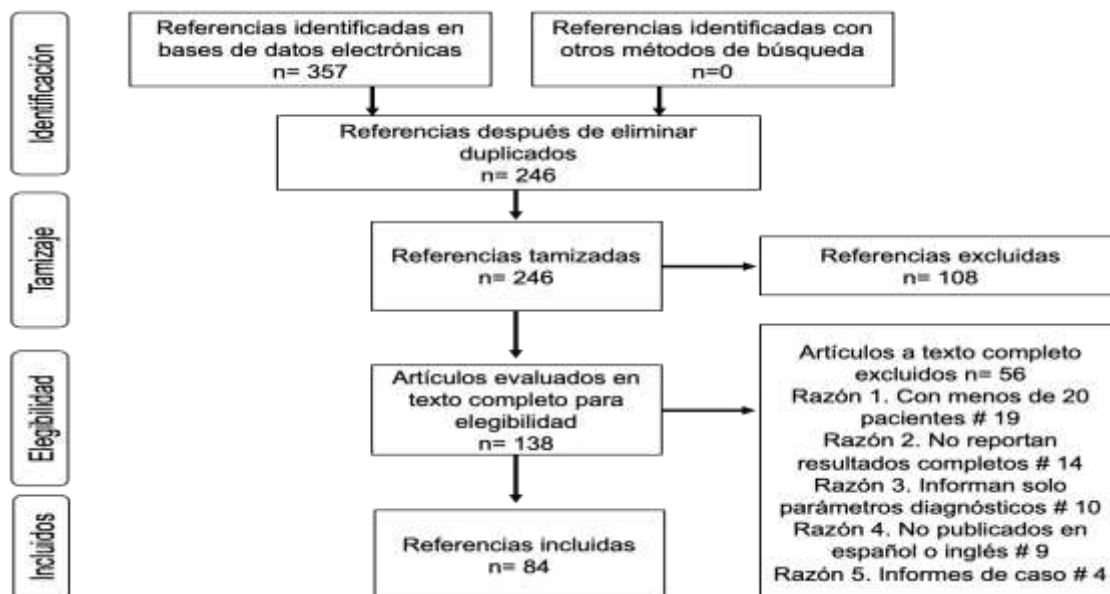


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que muestra la selección de los artículos para su inclusión en la revisión. **Fuente:** elaboración propia.

Tabla 2. Regímenes de tratamiento de la vaginosis bacteriana, actualmente disponibles

Fármacos	Dosis	Tiempo de tratamiento
<i>Regímenes recomendados</i>		
Metronidazol oral	500 mg, dos veces al día	7 días
Metronidazol gel al 0,75%	5 gramos vía intravaginal al acostarse	5 días
Clindamicina crema al 2%	5 gramos vía intravaginal al acostarse	7 días
<i>Regímenes alternativos</i>		
Tinidazol oral	2 gramos al día	2 días
Tinidazol oral	1 gramo al día	5 días
Clindamicina oral	300 mg dos veces al día	7 días
Clindamicina óvulos	100 mg vía intravaginal al acostarse	3 días

Fuente: elaboración propia

En la actualidad también aparecen como una alternativa adicional, en el manejo de la VB, el secnidazol oral en dosis única (39) y el nifuratel (un derivado del nitrofurano) con una fuerte actividad antiprotozoaria y antibacteriana, además de ciertos efectos fungicidas, pero sin impacto contra la flora fisiológica (40). El nifuratel tiene un amplio espectro de acción antibacteriana (incluye gérmenes grampositivos / Gram + y gramnegativos / Gram -) (41). El mecanismo de acción exacto del

nifuratel no se ha dilucidado completamente, pero al parecer inhibe varios sistemas enzimáticos microbianos, que incluyen la interferencia del acetil coenzima A en las primeras etapas del metabolismo de la glucosa del microorganismo (42). Si bien las tasas de curación a corto plazo, son comparables entre los distintos tratamientos actualmente recomendados para la VB (entre el 70% y 80%), los estudios con un seguimiento más prolongado indican altas tasas de recurrencia (más

del 50% de los casos reaparecerán, al menos una vez, dentro de los siguientes 12 meses) (32,36,43).

A sabiendas que la etiología de la VB aún no está claramente comprendida por completo, identificar la causa de los casos de las recurrencias, sigue siendo un gran desafío. Al parecer la existencia de una biopelícula en la vagina es una de las causas, la que se produce cuando los microorganismos se adhieren al epitelio vaginal de las superficies vaginales; dicha biopelícula muestra una alta resistencia a los mecanismos protectores de la microbiota vaginal normal (44), así como una mayor tolerancia a los antibióticos (45), ya que esta película puede limitar la penetración de los antibióticos destinados a erradicar el crecimiento bacteriano.

En relación a la *Gardnerella vaginalis* existen genotipos productores sialidasa, que pueden estar asociados al desarrollo de la biopelícula y, posteriormente, aumentan el riesgo de infecciones resistentes y recurrentes (46). Por otro lado, debido a que la exposición repetida a los antibióticos aumenta el riesgo de aparición de cepas resistentes, alteración de la microbiota vaginal y posible persistencia de patógenos asociados con la VB (47), surge la necesidad de frenar la alta tasa de recurrencia asociada con estas terapias tradicionales, estimulando la búsqueda de tratamientos alternativos más eficaces, seguros y con menos recurrencias (2).

En la tabla 3 se describen los regímenes de tratamiento de la vaginosis bacteriana recurrente (VBr); estos han reportado que reducen las tasas de recurrencia en más del 50% (38).

En Mombasa (Kenia), un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 310 trabajadoras sexuales (VIH-1-seronegativas) fueron asignadas al azar a un tratamiento mensual con metronidazol oral 2 gramos, más 150 mg de fluconazol o placebo hasta durante 12 meses (50). En comparación con las

mujeres control, las que recibieron la intervención tuvieron menos episodios de VB (índice de riesgo [HR]: 0,55; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,49-0,63; $p < 0,001$), demostrándose un prometedor éxito.

En Canadá, el uso diario durante cinco días, de un óvulo vaginal que contiene 500 mg de metronidazol, más 100.000 UI de nistatina, ha demostrado ser significativamente más efectivo que el gel de metronidazol, para evitar recurrencias (54); por lo tanto, es un régimen terapéutico que podría utilizarse de forma intermitente para prevenir la recurrencia.

Los probióticos se han estudiado como complementos de la terapia antibiótica tradicional utilizada para el tratamiento, en un intento por restablecer la microbiota vaginal normal, y prevenir la VB recurrente (55,56); sin embargo, los resultados son contradictorios, pero es obvio que pueden tener un efecto positivo en el tratamiento de la VB, aunque faltan pruebas más sólidas para darle contundencia a esta afirmación, ya que la evidencia disponible para apoyar el uso de probióticos orales o vaginales es insuficiente (57,58).

El uso regular de tabletas vaginales de ácido ascórbico de 250 mg (6 días al mes, durante 6 meses), después del tratamiento exitoso, reduce a la mitad el riesgo de recurrencia (59); sin embargo, faltan estudios que demuestren tanto su efectividad como seguridad para reducir el riesgo de recurrencia de la vaginosis bacteriana.

Se ha relacionado una asociación entre los niveles bajos de vitamina D en suero y una mayor prevalencia de VB, sin embargo, 9 dosis de 50.000 UI de colecalciferol (vitamina D₃) durante 24 semanas, no se asociaron con disminución de la recurrencia de la VB, a pesar de que las pacientes experimentaron aumentos significativos en la 25 (OH) D sérica (60).

Tabla 3. Regímenes de tratamiento en la vaginosis bacteriana recurrente

Fármaco	Dosis	Tiempo de tratamiento
Metronidazol gel 0,75%	5 gramos dos veces por semana	6 meses* (48)
Ácido bórico óvulos	600 mg intravaginal al acostarse	21 días** (49)
Secnidazol	2 gramos vía oral	Dosis única (51)
Metronidazol 750 mg / miconazol 200 mg	Intravaginal al acostarse por cinco noches	Cada mes durante 12 meses (52)
Cloruro de decualinio comprimidos vaginales	10 mg intravaginal al acostarse	6 días (53)
Metronidazol	500 mg vía oral, cada doce horas	7 días*** (24)

*Después del tratamiento adecuado del episodio inicial de VB con metronidazol o clindamicina (tabla 2).

**Simultáneamente se prescribe un tratamiento estándar (tabla 2); la paciente es vista inmediatamente completa el régimen. Si está en remisión, se comienza metronidazol gel 0,75% intravaginal, dos veces por semana durante 6 meses.

600 mg de

***Ácido bórico 600 mg vía vaginal, una vez al día, durante veintiún días. Al tercer día, después de la última dosis del ácido bórico, se inicia la combinación de nifuratel (500 mg) – nistatina (200 000 UI), cada mes -por 6 días-, durante seis (6) meses

Fuente: elaboración propia

La octenidina (61), el ácido láctico (62), el ácido acético (63) y los prebióticos (64) no han dejado claro sus beneficiosos resultados, sin que tampoco esté demostrado que disminuyan las tasas de recurrencia de vaginosis bacteriana, o que restablezcan el equilibrio de la microbiota vaginal, así como tampoco la ausencia de reacciones adversas; por lo tanto, se necesitan más estudios para conocer sus verdaderos beneficios.

El nifuratel ha demostrado su eficacia terapéutica en más de 12.000 pacientes, confirmándose que es seguro y eficaz para el tratamiento de la vaginosis bacteriana, la tricomoniasis, la candidiasis y, especialmente, en mujeres con infección vaginal mixta. Adicionalmente se ha confirmado la equivalencia entre nifuratel y metronidazol (proporción del 88,5% y 90,0%; $p=0,342$, respectivamente). Además, que la tasa de curación de nifuratel en pacientes con infecciones mixtas por *Trichomonas vaginalis* + *Candida* o *Trichomonas vaginalis* + o con vaginosis bacteriana y flora bacteriana mixta es mayor que la del metronidazol, debido el amplio espectro de acción de nifuratel (65).

Intervenciones conductuales

La actividad sexual hace parte de los factores de riesgo en la etiología de la VB, pero no hay suficiente evidencia para determinar que se

transmite sexualmente; tampoco se han encontrado bacterias asociadas a la VB en los genitales masculinos, que sean equivalentes a las de la VB (43). Por otra parte, no se ha encontrado beneficio al hacerle tratamiento concurrente a las parejas sexuales masculinas de mujeres con VB (43,66).

La reducción en el número de parejas sexuales, el uso sistemático del condón y la adecuada limpieza de los accesorios sexuales compartidos entre las mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres, pueden ayudar a prevenir la recurrencia de la VB (67); también se recomienda evitar las duchas vaginales como práctica de higiene vaginal, y debido a que el riesgo de VB aumenta con la actividad sexual, se ha propuesto la abstinencia como un método para prevenir la recurrencia (68).

Seguridad, proporción de reacciones adversas

En las terapias convencionales, las reacciones adversas que más se reportan en los estudios destacan: candidiasis vaginal, prurito vulvovaginal, dispareunia, sabor metálico, náuseas, vómito, diarrea, aumento del nivel de enzimas hepáticas (Alanina aminotransferasa: ALT y Aspartato transaminasa: AST) y cefalea (33,51,69,70) entre los nitroimidazoles; así como ardor, irritación, edema vaginal y disuria (70-73) en la clindamicina, sin que fueran de carácter grave. El grupo de fármacos

derivados de los nitroimidazoles después del tratamiento, suele afectar la concentración media de lactobacilos (74,75), igual sucede con la clindamicina (76).

En concordancia de que el tratamiento estándar (metronidazol o clindamicina, ya sea vía vaginal u oral) va seguido de recurrencias desde la finalización del tratamiento (32), y ante la presente incapacidad para prevenirlas, se han evaluado los potenciales beneficios del nifuratel en comparación con los tratamientos estándar; ya que puede inhibir el crecimiento de *Atopobium vaginae* y la *Gardnerella vaginalis* sin afectar a los lactobacilos (42,77); de estas observaciones se desprende la idea de que nifuratel es probablemente el agente terapéutico más efectivo para el tratamiento de la VB.

DISCUSIÓN

Las tasas de recurrencias en la vaginosis bacteriana, se reportan en el 30% (entre 60 y 90 días) después del tratamiento, las que aumentan con el tiempo (50% en 12 meses) (32,36,43). En relación con la efectividad, se observó que las terapéuticas habituales para la VB presentan altas tasas de recurrencias, sin diferencias estadísticamente significativas entre sí, en términos de curación clínica y microbiológica. Es por eso que en este estudio se presenta una revisión sistemática de la literatura disponible, para evaluar los regímenes existentes de tratamiento de la vaginosis bacteriana recurrente. En relación a la seguridad, la proporción de reacciones adversas se hicieron más presentes con los derivados de los nitroimidazoles, seguidos por los de la clindamicina, sin que fueran graves; además de reportar disminución de la proporción de lactobacilos.

Respecto al nifuratel, en los estudios publicados, no hubo reporte de reacciones adversas y se concluye que no afecta la proporción de lactobacilos, indicando que es un satisfactorio sustituto de las

terapias tradicionales en el tratamiento de la vaginosis bacteriana, con mayor eficacia y menores recurrencias (78). Ante esta comunicación conviene evaluar la terapia a elegir siempre pensando en la individualización de la terapéutica a considerar en cada mujer, situación que ayude a preferir un fármaco frente a otras opciones, siempre pensando en el verdadero beneficio que pueda generarle a la paciente.

A la luz de los hallazgos, y sabiendo que los síntomas de la VB son muy angustiantes y vergonzosos para las mujeres, impactando significativamente en su autoestima y relaciones sexuales, haciéndolas sentir “sucias”, cohibidas y temerosas de que otros detecten su flujo u olor anormal (79), lo que hace obligatorio buscar terapias más efectivas. Desafortunadamente, a la fecha actual, los estudios arrojan reportes limitados, y claramente no concluyentes, con respecto a 3 cuestiones fundamentales: si la VB es una verdadera infección de transmisión sexual, la real causa microbiana de la VB y disponer de un tratamiento eficaz y seguro, con bajas tasas de recurrencias (80).

A pesar del tratamiento con metronidazol o clindamicina, porcentajes similares de mujeres (10 al 15%) fracasan en la terapia después de 1 mes (81,82); entre otras, es razón por la cual a menudo emplean sus propios remedios de autoayuda como: duchas vaginales, yogur vía oral o vaginal, probióticos, suplementos vitamínicos, productos de venta libre para el tratamiento de infecciones por hongos y cremas antisépticas, uso de ropa interior de algodón, baños calientes y jabones perfumados (83,84). De otro lado, las opciones de tratamiento para la vaginosis bacteriana recurrente, centradas en la erradicación de bacterias patógenas y/o para restaurar el microbioma vaginal natural, tienen datos contradictorios con respecto a la eficacia y no están indicados en la etiqueta de los productos comercializados.

La principal fortaleza de este estudio consiste en el uso de la estructura PICOT, una válida metodología de revisión sistemática para buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta; adicionalmente, la inclusión de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis, en su gran mayoría, es otra fortaleza; así como la búsqueda de publicaciones con base a la "bola de nieve". Por otro lado, ningún otro estudio, en Colombia, del cual tengamos conocimiento hasta la fecha, ha examinado específicamente el tratamiento de la vaginosis bacteriana recurrente. En las limitaciones se destaca la inclusión de evidencia indirecta al tener en consideración los metaanálisis; por otra parte, la falta de inclusión de mayor número de estudios realizados en Colombia es una limitación que no se pudo corregir por la falta de publicaciones relacionadas con la búsqueda realizada.

CONCLUSIONES

En el tratamiento de la vaginosis bacteriana recurrente, con relación a la efectividad, no se observan diferencias significativas entre los regímenes tradicionales, lo mismo sucede con la seguridad, ya que las reacciones adversas no suelen ser graves; siendo los derivados de los nitroimidazoles la primera línea terapéutica, seguida de otras opciones que no han demostrado su verdadera efectividad, a la hora de prevenir las recurrencias; sin embargo, nifuratel parece tener ventajas al respecto, que ameritan ensayos clínicos controlados a largo plazo, frente a las terapias estándar.

Se necesitan ensayos clínicos controlados para evaluar la efectividad de las diferentes opciones de tratamiento para la vaginosis bacteriana recurrente, que se salen de las pautas convencionales. Es esencial que los profesionales de la salud, se mantengan actualizados sobre las últimas o más recientes opciones terapéuticas, ya que los regímenes de tratamiento tradicionales no

siempre eliminan la infección en la mayoría de las mujeres.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: FE: Concepción y diseño del estudio, recolección análisis e interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final, responsable de la veracidad e integridad del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES: el autor declara no presentar ningún tipo de conflicto de interés para la realización y publicación del presente reporte de caso.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

AGRADECIMIENTOS: el autor agradece a la señora Omaira De Ángel Bolaños y al señor José Francisco Espitia Hernández, gente maravillosa de Las Tinas (corregimiento de Nueva Granada, Magdalena), por su apoyo logístico y académico en la realización de la presente revisión.

REFERENCIAS

1. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med.* 2000;51:349-56. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
2. Espitia De La Hoz FJ. Evaluación de la eficacia y seguridad del policresuleno en el tratamiento de la vaginitis mixta, Armenia, Colombia, 2017-2019. Estudio aleatorizado. *Arch Med (Manizales).* 2021;21(1):45-56. doi: 10.30554/archmed.21.1.3756.2020.
3. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinghuys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651-67. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
4. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899-911. doi: 10.1056/NEJMoa043802.
5. Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, Aaron KJ, Talluri R, Griswold ME, et al. Identification of key bacteria involved in the induction of incident bacterial vaginosis: a prospective study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966-78. doi: 10.1093/infdis/jiy243.

6. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):114-20. doi: 10.1097/01.AOG.0000247627.84791.91.
7. Murta EF, Silva AO, Silva EA, Adad SJ. Frequency of infectious agents for vaginitis in non- and hysterectomized women. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;273(3):152-6. doi: 10.1007/s00404-005-0023-0.
8. Verstraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis.* 2010;10:81. doi: 10.1186/1471-2334-10-81.
9. Espitia De La Hoz FJ. Influencia de la depilación íntima en la aparición de infecciones vulvovaginales y urinarias. Estudio de corte transversal. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2021;29(3):187-95. doi: 10.29176/2590843X.1390.
10. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, Jones NM, Wang J; BV Study Group. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health.* 2001;91(10):1664-70. doi: 10.2105/ajph.91.10.1664.
11. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):267-72. doi: 10.1097/01.AOG.0000134783.98382.bo.
12. Srinivasan S, Munch MM, Sizova MV, Fiedler TL, Kohler CM, Hoffman NG, et al. More easily cultivated than identified: classical isolation with molecular identification of vaginal bacteria. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1:S21-8. doi: 10.1093/infdis/jiw192.
13. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):990-5. doi: 10.1086/423963.
14. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol.* 2005;162(6):585-90. doi: 10.1093/aje/kwi243.
15. 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. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
16. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):663-8. doi: 10.1086/367658.
17. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1863-8. doi: 10.1086/315127.
18. Sha BE, Zariffard MR, Wang QJ, Chen HY, Bremer J, Cohen MH, et al. Female genital-tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis.* 2005;191(1):25-32. doi: 10.1086/426394.
19. Chernes TL, Melan MA, Kant JA, Cosentino LA, Meyn LA, Hillier SL. Genital tract shedding of herpes simplex virus type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B *Streptococcus* colonization. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1422-8. doi: 10.1086/429622.
20. Cohn JA, Hashemi FB, Camarca M, Kong F, Xu J, Beckner SK, et al. HIV-inducing factor in cervicovaginal secretions is associated with bacterial vaginosis in HIV-1-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(3):340-6. doi: 10.1097/01.qai.0000146599.47925.eo.
21. Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C, Meriwether C, Sobel JD. Clinical, microbiological, and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 1992;30(4):870-7. doi: 10.1128/JCM.30.4.870-877.1992.
22. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2(6):506-12. doi: 10.1007/s11908-000-0053-5.

23. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8-11. doi: 10.1136/sti.2002.002733.
24. Espitia De La Hoz FJ. Efecto de la terapia combinada en la vaginosis bacteriana recurrente en mujeres del Eje Cafetero, Colombia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2023;83(1):18-27. doi: 10.51288/00830105.
25. Payne SC, Cromer PR, Stanek MK, Palmer AA. Evidence of African-American women's frustrations with chronic recurrent bacterial vaginosis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010;22(2):101-8. doi: 10.1111/j.1745-7599.2009.00474.x.
26. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14-22. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
27. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/JCM.29.2.297-301.1991.
28. Coleman JS, Gaydos CA. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: an update. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18.
29. Hilbert DW, Smith WL, Chadwick SG, Toner G, Mordechai E, Adelson ME, et al. Development and validation of a highly accurate quantitative real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2016;54(4):1017-24. doi: 10.1128/JCM.03104-15.
30. Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.
31. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e1-17. doi: 10.1097/AOG.0000000000003604.
32. Abd El Aziz MA, Sharifipour F, Abedi P, Jahanfar S, Judge HM. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):121. doi: 10.1186/s12905-019-0822-2.
33. Bohbot JM, Vicaut E, Fagnen D, Brauman M. Treatment of bacterial vaginosis: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised phase III study comparing secnidazole and metronidazole. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010:705692. doi: 10.1155/2010/705692.
34. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):297-301. doi: 10.1128/JCM.29.2.297-301.1991.
35. Faught BM, Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218-26. doi: 10.1089/jwh.2018.7383.
36. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478-86. doi: 10.1086/503780.
37. Kelsey B. Recurrent bacterial vaginosis. *Womens Healthc (Monroe Twp).* 2019;7(4):18-9.
38. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1-137. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(33):924.
39. Solosec (Secnidazole) oral granules prescribing information. Baltimore (MD): Symbiomix Therapeutics LLC; 2017.
40. Polatti F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel. *Curr Clin Pharmacol.* 2012;7(1):36-40. doi: 10.2174/157488412799218824.
41. Mendling W, Mailland F. Microbiological and pharmaco-toxicological profile of nifuratel and its favourable risk/benefit ratio for the treatment of vulvo-vaginal infections: a review.

- Arzneimittelforschung. 2002;52(1):8-13. doi: 10.1055/s-0031-1299849.
42. Gerald KM, Kathy L, Joel FC, Philip AF, Karen AP, Cathleen MZ, et al. American hospital formulary service. Bethesda (MD): American Society of Hospital Pharmacists; 1991.
 43. Bradshaw CS, Sobel JD. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1:S14-20. doi: 10.1093/infdis/jiw159.
 44. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):170.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.027.
 45. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, 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):97.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
 46. Hardy L, Jaspers V, Van den Bulck M, Buyze J, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172522. doi: 10.1371/journal.pone.0172522.
 47. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. *Int J Womens Health.* 2011;3:295-305. doi: 10.2147/IJWH.S23814.
 48. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, Nyirjesy P, Wiesenfeld HC, Peipert J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1283-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.041.
 49. Reichman O, Akins R, Sobel JD. Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2009;36(11):732-4. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181b08456.
 50. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Chohan V, Lavreys L, Mandaliya K, et al. Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis.* 2008;197(10):1361-8. doi: 10.1086/587490.
 51. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):678.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.017.
 52. McClelland RS, Balkus JE, Lee J, Anzala O, Kimani J, Schwebke J, et al. Randomized trial of periodic presumptive treatment with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1875-82. doi: 10.1093/infdis/jiu818.
 53. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, et al.; Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73(1):8-15. doi: 10.1159/00032398.
 54. Sanchez S, Garcia PJ, Thomas KK, Catlin M, Holmes KK. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):1898-906. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.089.
 55. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859. doi: 10.3390/ijerph16203859.
 56. Li C, Wang T, Li Y, Zhang T, Wang Q, He J, et al. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol.* 2019;864:172660. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172660.
 57. Saxon Lead Author GDGC, Edwards A, Rautemaa-Richardson R, Owen C, Nathan B, Palmer B, et al.

- British association for sexual health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019). *Int J STD AIDS*. 2020;31(12):1124-44. doi: 10.1177/0956462420943034.
58. Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010496. doi: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
 59. Krasnopolsky VN, Prilepskaya VN, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Caserini M, et al. Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):309-15. doi: 10.4021/jocmr1489w.
 60. Turner AN, Carr Reese P, Fields KS, Anderson J, Ervin M, Davis JA, et al. A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(5):479.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.023.
 61. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H. Polymicrobial Gardnerella biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):605-9. doi: 10.1007/s00404-014-3484-1.
 62. Decena DC, Co JT, Manalastas RM Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006;32(2):243-51. doi: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
 63. Wilson JD, Shann SM, Brady SK, Mammen-Tobin AG, Evans AL, Lee RA. Recurrent bacterial vaginosis: the use of maintenance acidic vaginal gel following treatment. *Int J STD AIDS*. 2005;16(11):736-8. doi: 10.1258/095646205774763081.
 64. Coste I, Judlin P, Lepargneur JP, Bou-Antoun S. Safety and efficacy of an intravaginal prebiotic gel in the prevention of recurrent bacterial vaginosis: a randomized double-blind study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:147867. doi: 10.1155/2012/147867.
 65. Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections: a meta-analysis of metronidazole-controlled trials. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(10):725-30. doi: 10.1055/s-0031-1299958.
 66. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, Martinez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011701. doi: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
 67. Jones A. Bacterial vaginosis: a review of treatment, recurrence, and disparities. *J Nurse Pract*. 2019;15(6):420-3. doi: 10.1016/j.nurpra.2019.03.010.
 68. Hodges AL, Holland AC. Common sexually transmitted infections in women. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(2):189-202. doi: 10.1016/j.cnur.2018.01.013.
 69. Watkins JA, Ross JDC, Thandi S, Brittain C, Kai J, Griffiths F. Acceptability of and treatment preferences for recurrent bacterial vaginosis: topical lactic acid gel or oral metronidazole antibiotic: qualitative findings from the VITA trial. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224964. doi: 10.1371/journal.pone.0224964.
 70. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005.
 71. Hillier SL, Nyirjesy P, Waldbaum AS, Schwebke JR, Morgan FG, et al. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):379-86. doi: 10.1097/AOG.0000000000002135.
 72. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis: a brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
 73. Tomás M, Palmeira-de-Oliveira A, Simões S, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: standard treatments and alternative strategies. *Int J Pharm*. 2020;587:119659. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119659.

74. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(1):82-6. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832180c6.
75. Decena DC, Co JT, Manalastas RM Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(2):243-51. doi: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
76. Frey Tirri B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol.* 2011;40:36-47. doi: 10.1159/000321047.
77. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, Mailland F, Caserini M, Mendling W. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):2490-2. doi: 10.1128/AAC.01623-10.
78. Espitia De La Hoz FJ. Síndrome de flujo vaginal (vaginitis / vaginosis): actualización diagnóstica y terapéutica. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2021;10(2):42-55. doi: 10.33421/inmp.2021224.
79. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e74378. doi: 10.1371/journal.pone.0074378.
80. Espitia De La Hoz FJ. Efficacy and safety of the combination nifuratel-nystatin and clindamycin-clotrimazole, in the treatment of bacterial vaginosis. Randomized controlled clinical trial. *Int J Reprod Med Sex Health.* 2021;3:1-10. doi: 10.36811/ijrmsh.2021.110010.
81. Espitia De La Hoz FJ. Efficacy and safety of Nifuratel-Nystatin in the treatment of mixed vaginitis, in pregnant women from Quindío, 2013-2017. Randomized clinical trial. *Pregn Womens Health Care Int J.* 2022;1(2):1-7. doi: 10.53902/PWHCIJ.2021.01.000508.
82. Hillier SL. Treatment of bacterial vaginosis. *Female Patient.* 1995;5:6-16.
83. Chapple A, Hassell K, Nicolson M, Cantrill J. 'You don't really feel you can function normally': women's perceptions and personal management of vaginal thrush. *J Reprod Infant Psychol.* 2000;18(4):309-19. doi: 10.1080/713683045.
84. Johnson SR, Griffiths H, Humberstone FJ. Attitudes and experience of women to common vaginal infections. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(4):287-94. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181d85bb7.