



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO Nº 19 - 2007

Miconazol 100mg/ Tinidazol 150mg (óvulos)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	metronidazol 500mg (tabletas) +/- clotrimazol 500mg (óvulos)
ATC/DCI: ²	No se consigna
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No se consigna
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo del 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Vaginitis subaguda y crónica Vaginosis bacteriana

INTRODUCCION

- La flora vaginal se compone mayoritariamente por lactobacilos y en menor proporción por especies de estreptococo, bacterias gram-negativas, Gardnerella vaginalis (*G. vaginalis*) y anaerobios. Candida albicans puede ser encontrada en la flora normal en el 10-25% de mujeres asintomáticas. La composición de la flora cambia con la edad, stress, influencia hormonal y actividad sexual.⁴
- Vaginitis es un diagnóstico basado en la presencia de síntomas por flujo vaginal anormal, molestias vulvovaginales o ambos. Ocasiona de 6 a 10 millones de visitas por año en los EEUU.^{5,6} Según la literatura nacional, en la consulta externa de un hospital de Lima se encontró que el 42% de las consultas por flujo vaginal fueron infecciones vaginales.⁷
- Las tres condiciones más frecuentes de vaginitis son: vaginosis bacteriana (40-50% de los casos de vaginitis), candidiasis vulvovaginal (20-25%) y tricomoniasis (15-20%).^{5,6,8}
- Vaginosis bacteriana se da por alteración de la flora vaginal normal donde hay una reducción de los lactobacilos y un incremento de la flora mixta (*G. vaginalis*, mycoplasmas genitales, anaerobios). Esta entidad ocasiona un flujo homogéneo, con olor fétido característico a "pescado".^{8,9,10}



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

- La candidiasis vulvovaginal es producida principalmente por el género *Candida*, caracterizada por el prurito vulvovaginal, disuria, flujo vaginal blanquecino y grumoso y el enrojecimiento de la mucosa vaginal y el epitelio vulvar.^{8,9,10}
- La tricomoniasis es una Enfermedad de Transmisión Sexual (ETS) que afecta a alrededor de 120 millones de mujeres anualmente en todo el mundo.¹⁶ Se manifiesta clínicamente por un flujo vaginal mal oliente, amarillo-verdoso, espumoso o burbujeante junto con la irritación vulvovaginal.^{8,9,10}
- La necesidad de implementar medidas efectivas para el diagnóstico y tratamiento de las ETS ha obligado a desarrollar nuevas estrategias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto el manejo de personas con síntomas de ETS a través del manejo sintomático.¹² El manejo sintomático busca ofrecer diagnósticos y tratamientos adecuados y oportunos, en el lugar de la primera consulta, haciendo uso de recursos de laboratorio sólo cuando estén disponibles, pero sin condicionar ni retardar la decisión terapéutica.
- Según la **Guía Nacional de Manejo de Infecciones de Transmisión Sexual**, el tratamiento recomendado para el síndrome de flujo vaginal anormal es Metronidazol 2g vía oral en dosis única. En caso de prurito genital agregar además Clotrimazol 500mg vía vaginal en dosis única. El documento refiere que este esquema presenta una tasa de cura de 90-95% y es muy adecuado por que se da en dosis única y el costo es bajo. Bajo condiciones de reinfección, considera tratar con Metronidazol 500mg cada 12 horas por 7 días ó Tinidazol 2g vía oral en dosis única.¹²

FARMACOLOGIA

- Miconazol es un imidazol antimicótico que puede ser fungistático o fungicida según la concentración empleada en la aplicación tópica. Actúa inhibiendo la biosíntesis de ergosterol dañando la pared del hongo y alterando su permeabilidad, produciéndose la pérdida de elementos intracelulares esenciales. Además inhibe la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos, inhibe la actividad enzimática oxidativa y peroxidativa resultando una concentración tóxica intracelular de peróxido de hidrógeno que contribuye al mayor deterioro de las organelas, produciendo necrosis celular. En *Candida albicans*, inhibe la transformación de blastosporas a formas micóticas invasivas.¹³
- En relación a la farmacocinética, el Miconazol presenta absorción vaginal del 1.4%. Sólo pequeñas cantidades de miconazol intravaginal son absorbidas a nivel sistémico y no hay reportes que indiquen que el nitrato de miconazol se absorba cuando se aplica a piel sana. La concentración pico promedio de 4.2 ng/ml ha sido reportada luego de seis días de aplicación para un tratamiento de candidiasis vulvovaginal de 14 días. Aproximadamente 1% de esta dosis fue recuperada en orina y heces. Distribución, metabolismo y eliminación del miconazol tópico son las mismas que la aplicación endovenosa.¹⁴



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

- Según la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), el Miconazol está indicado para el tratamiento de Tiña superficial y vulvovaginitis por *Candida* sp. Las dosis recomendadas para adulto en vulvovaginitis son: 200mg vía vaginal al acostarse por 3 días, 100mg vía vaginal al acostarse por 7 días ó 1200mg vía vaginal dosis única.¹³
- Tinidazol, antibiótico sintético antiprotozoario, presenta acción contra tricomoniasis debido a la reducción del grupo nitro producido por la bacteria. Este radical libre nitro producido es responsable de la actividad antiprotozoaria. El tinidazol no posee actividad alguna contra los lactobacilos de la flora vaginal.¹³
- El Tinidazol es administrado vía oral^{13,14} En relación a la farmacocinética, su absorción es oral, con una concentración pico a las 1.6 horas; ésta se ve retrasada aproximadamente 2 horas por la ingesta de alimentos. Se distribuye unido a proteínas en 12% con un volumen de distribución de 50 L. El metabolismo del Tinidazol es básicamente hepático utilizando los sistemas enzimáticos P450 y CYP3A4). Su excreción es fecal (aproximadamente 12%) y renal (20-25%) con una vida media de eliminación de 13.2 horas.
- Tinidazol fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) el 17 de Mayo del 2004 indicado para el tratamiento de infección amebiana intestinal, absceso hepático por *Entamoeba histolytica*, giardiasis y tricomoniasis. La dosis recomendada para el tratamiento de tricomoniasis en un adulto es de 2g dosis única, tanto a la paciente como para su pareja sexual.^{13,14}
- Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg es una combinación de principios activos **no** considerada en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Mayo del 2007, la combinación de principios activos: Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg óvulos para aplicación vaginal cuenta con 7 registros sanitarios vigentes.¹⁵

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación a dosis fija de Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg, presentación en óvulos, aplicación vaginal.
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Intervenciones para el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres"¹⁶ realizada por la base de datos Cochrane concluye que la cura parasitológica puede lograrse con dosis únicas de nitroimidazol por vía oral. En dicha revisión se incluyeron 54 estudios clínicos publicados entre los años 1980 y 2002.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

- En el mismo Meta-análisis, al comparar el tratamiento por vía oral versus intra-vaginal, el análisis reveló que el tratamiento por vía oral tuvo más éxito para alcanzar la cura parasitológica (riesgo relativo: 0.2; intervalo de confianza del 95%: 0,07 a 0,56)
- Al referirse al tratamiento intravaginal indica que éste produjo tasas de cura parasitológica de alrededor de un 50%, porcentaje inadmisiblemente bajo. Asimismo, en base a la evidencia que se revisó, fue difícil llegar a la conclusión que el tinidazol sea más efectivo que el metronidazol.
- En la revisión sistemática "Tratamiento en mujeres con Tricomoniasis" de Gülmezoglu AM y Garner P,¹⁷ también se concluye que la cura parasitológica puede lograrse con dosis únicas de nitroimidazol por vía oral. En ella se incluyeron 45 investigaciones publicadas entre 1966 y 1997.
- Cuando se refiere a la comparación entre el uso de metronidazol vía oral versus intravaginal se encontró diferencia significativa en la cura parasitológica (88% vs. 50%) a favor de la aplicación sistémica (RR: 0.24, 95% IC: 0,08-0,74).
- En la comparación de metronidazol versus tinidazol se encuentra que el primero presenta tasas más altas de falla parasitológica (RR 3.13, 95% IC: 1.55-6.35), falla clínica (RR 3.73 95% IC: 1.72-8.13) y efectos adversos (RR 1.76 95% IC: 1.36-2.27). Sin embargo, la información debe ser tomada con cuidado dado que la evaluación ciega de los resultados se informó sólo en uno de los estudios clínicos que recogen esta información.¹⁷
- La eficacia de tinidazol en el tratamiento de tricomoniasis vaginal no complicada está bien establecida. El ensayo clínico más completo de tinidazol (2g dosis única vía oral) como tratamiento para tricomoniasis para mujeres fue un estudio multicéntrico, demostrando cura parasitológica en 818 (95%) de los casos.¹⁸
- Ensayos randomizados controlados comparando tinidazol (2g dosis única vía oral) o metronidazol (2g dosis única vía oral) o curso corto de metronidazol han demostrado curas parasitológicas del 86-100% con el uso del tinidazol. En dichos estudios, la eficacia de tinidazol ha sido equivalente o superior que el uso de metronidazol.¹⁸
- De acuerdo a la revisión sistemática (Meta-análisis) "Tratamiento antimicótico con triazol e imidazol oral versus intravaginal para la candidiasis (muguet) vulvovaginal no complicada" realizada por la base de datos Cochrane concluye que no existen diferencias en cuanto a la efectividad relativa (medida como curación clínica y micológica) de los antimicóticos administrados por vía oral e intravaginal para el tratamiento de la candidiasis vaginal no complicada.¹⁹
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los antimicóticos orales e intravaginales para la curación clínica en ninguno de los puntos temporales (corto OR: 1,00 (IC del 95%: 0,72 a 1,40) y largo OR: 1,03 (IC del 95%: 0,72 a 1,49)). En dicha revisión se incluyeron 17 estudios clínicos publicados entre los años 1980 y 2000 que informaron 19 comparaciones de antimicóticos orales versus intravaginales.¹⁹



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg, presentación en óvulos, aplicación vaginal.
- Los efectos adversos más frecuentes del Miconazol, en su administración parenteral, son náuseas, vómitos y diarrea. La aplicación vaginal puede producir irritación y quemazón. Ante una reacción de hipersensibilidad se sugiere discontinuar el tratamiento.¹³
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Miconazol en óvulos, aplicación vaginal, es clasificado como categoría C para su uso durante el embarazo. Existe mínima absorción sistémica por la aplicación vaginal. Ensayos clínicos en mujeres gestantes, incluso en el primer trimestre, no han mostrado efectos adversos en la madre o en el feto. El tratamiento para candidiasis vulvovaginal durante el embarazo es más difícil por lo que podrían requerir mayor cantidad de días (7 a 14 días). La automedicación durante la gestación está contraindicada.^{20,21}
- No existe información sobre los efectos del Miconazol durante la lactancia.¹⁴
- Se recomienda no tener actividad sexual durante la duración del tratamiento intravaginal ya que el Miconazol podría alterar la integridad de los métodos anticonceptivos de barrera (condones, diafragmas, etc.)¹⁴
- Tinidazol recientemente fue aprobado por la FDA para el tratamiento de tricomoniasis vaginal; se dispone en **tabletas** de 250 y 500mg, y deben ser administradas con alimentos. Efectos adversos comunes de la **administración oral** de esta droga incluyen náuseas, vómitos, constipación, sabor metálico. Efectos más serios serían: neuropatía periférica, convulsiones y leucopenia.¹⁸
- Tinidazol está contraindicado en todo paciente con historia de hipersensibilidad a cualquier nitroimidazol; debe ser usado con cuidado en pacientes que presentan discrasias sanguíneas. Puede producir neutropenia y leucopenia transitoria.
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Tinidazol, en tabletas, **administración oral**, es clasificado como categoría C para su uso durante el embarazo ya que este principio activo cruza la barrera placentaria e ingresa a la circulación fetal; aún no se conocen las consecuencias de su uso en el feto.^{20,22}
- Durante la lactancia, el Tinidazol debe ser discontinuado temporalmente, ya que es excretado en la leche materna y podría aparecer hasta 72 horas después de su administración. Se recomienda iniciar la lactancia materna 3 días después de haber suspendido el tratamiento con Tinidazol.¹⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

COSTO

- En lo que respecta a los costos del tratamiento para vaginitis según los medicamentos utilizados, se obtiene la siguiente comparación:

Medicamento	Costo/unidad S/.
Metronidazol 500mg tab. ²³	0.0528
Clotrimazol 500mg óvulo ²⁴	0.20
Fluconazol 150mg tab. ²³	0.3791

Tratamiento:	Duración	Costo Tto/día	Costo Tto completo
Miconazol 100mg + Tinidazol 150mg óvulo ²⁴	10 días	1.20	12.
Metronidazol 2grs tab. + Clotrimazol 500mg óvulo ^a	Dosis única	0.4112	0.4112
Metronidazol 500mg tab. + Fluconazol 150mg tab. ^b	Metronidazol por 7 días + Fluconazol dosis única	Día 1: 0.4847 Resto de días: 0.1056	1.1183

a Tratamiento recomendado por la Guía Nacional de Manejo de Infecciones de Transmisión Sexual
b Tratamiento recomendado por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia

- De acuerdo a este análisis, se observa que el tratamiento con la combinación Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg óvulos representa aproximadamente 29 veces el costo del tratamiento con Metronidazol más Clotrimazol, tratamiento propuesto en la Guía Nacional de Manejo de Infecciones de Transmisión Sexual.¹²
- Si se compara la combinación Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg óvulos con un tratamiento más largo en base a Metronidazol más Fluconazol, se obtiene que el primero representa aproximadamente 10 veces el costo del segundo; éste último tratamiento está contemplado en la Guía de Manejo Clínico para Vaginitis elaborada por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.⁸

II. CONCLUSIONES

- Vaginitis es un diagnóstico basado en la presencia de síntomas por flujo vaginal anormal, molestias vulvovaginales o ambos. Las tres condiciones más frecuentes de vaginitis son: vaginosis bacteriana (40-50% de los casos de vaginitis), candidiasis vulvovaginal (20-25%) y tricomoniasis (15-20%).



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Miconazol es un imidazol antimicótico que presenta absorción vaginal del 1.4%. Sólo pequeñas cantidades de miconazol intravaginal son absorbidas a nivel sistémico. El Tinidazol es un antibiótico sintético antiprotozoario, que es administrado **vía oral**. No se encuentra evidencia consistente del uso del Tinidazol vía vaginal, ya sea en forma única o en combinación con Miconazol.
- Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg (óvulos) es una combinación de principios activos **no** considerada en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Mayo del 2007, la combinación de estos principios activos cuenta con 7 registros sanitarios vigentes.
- Según el análisis realizado, no existe evidencia suficiente para considerar que la combinación de principios activos Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg (óvulos) sea eficaz para el tratamiento de Vaginitis.
- Según el análisis realizado, no existe evidencia suficiente para considerar como segura la combinación de principios activos Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg (óvulos) en el tratamiento de Vaginitis.
- En el análisis de costos, se observa que el tratamiento utilizando la combinación de principios activos Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg (óvulos) sería notablemente superior al tratamiento combinado de Metronidazol con Clotrimazol y a la combinación Metronidazol con Fluconazol.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Miconazol 100mg/Tinidazol 150mg óvulos, aplicación vaginal, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de vaginitis, ya que existen otras alternativas más costo efectivas consideradas en el PNME.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Eckert L. Acute Vulvovaginitis. N Engl J Med 2006; 355: 1244-52.
5. Botash A. Vaginitis. www.emedicine.com/emerg/topic631.htm. Last Updated: July 13, 2006.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

6. Mashburn, J. Etiology, Diagnosis, and Management of Vaginitis. J Midwifery Womens Health 2006; 51(6): 423-430. www.medscape.com.
7. Medina R, Rechkemmer A, Garcia-Hjarles M. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana em pacientes com flujo vaginal anormal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ver Med Hered 1999, Vol 10 (4) 144-150.
8. ACOG Practice Bulletin Vaginitis. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Obstetrics & Gynecology 2006; Vol 107 (5) 1195-1206.
9. Joesoef M, Schmid G, Hillier S. Bacterial Vaginosis: Review of Treatment Options and Potential Clinical Indications for Therapy. Clinical Infectious Diseases 1999; 28 (Suppl 1): S57-65
10. Edwards L. The diagnosis and treatment of infectious vaginitis. Dermatologic Therapy. 2004, Vol 17, 102-110.
11. Centers for Disease Control and Prevention 2006 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MWR Morb. Mortal Wkly Rep 2006; 55: 49-56
12. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA. Norma técnica de salud para el manejo de las ITS. Guía Nacional de Manejo de Infecciones de Transmisión Sexual. Lima-Perú 2006.
13. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
14. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Mdconsult
15. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
16. Forna F, Gülmezoglu AM. Intervenciones para el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 13 de enero del 2003.
17. Gülmezoglu AM, Garner P. Trichomoniasis treatment in women: a systematic review. Trop. Medic and Internat Health 1998, Vol. 3 (7): 553-558.
18. Wendel K, Workowski K. Trichomoniasis: Challenges to Appropriate Management. Clinical Infectious Diseases 2007; 44 (Suppl 3): S123-9.
19. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Tratamiento antimicótico con triazol e imidazol oral versus intravaginal para la candidiasis (muguet) vulvovaginal no complicada. (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 28 de mayo del 2001.
20. Okun N, Gronau K, Hannah M. Antibiotics for Bacterial Vaginosis or Trichomonas vaginalis in Pregnancy: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2005; 105:857-68.
21. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 (83): 752-58.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"*

22. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 27 de octubre del 2004.
23. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Precios de Medicamentos, al 30 de Noviembre del 2006.
24. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.

Lima, 21 de Mayo del 2007

SVL/PCJ/pcj