

46  
2j



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**



Infecciones Vaginales Durante el Embarazo

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION  
Que para obtener el Título de  
Química Farmacéutica Bióloga  
P r e s e n t a

OBDULIA GARCIA CASTILLO



México, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

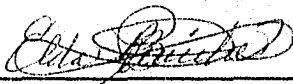
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE Prof. PENICHE QUINTANA ELDA  
VOCAL Prof. ESCUDERO GARCIA MA. ELSA  
SECRETARIO Prof. GARZA VELASCO RAUL  
1er. SUPLENTE Prof. MEJIA CHAVEZ ADRIANA GUADALUPE  
2do. SUPLENTE Prof. HERNANDEZ GOMEZ LUCIANO

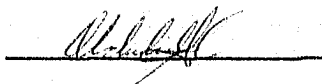
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: HEMEROTECA DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ELDA PENICHE QUINTANA



---

SUSTENTANTE: OBDULIA GARCIA CASTILLO



---

A MI PADRE:

CON PROFUNDO CARIÑO Y AGRADECIMIENTO POR  
TODO SU AMOR Y APOYO QUE ME BRINDA.

A MI MADRE:

LE DOY LAS GRACIAS POR TODA SU BONDAD CARIÑO  
Y COMPRESION Y AUNQUE YA NO ESTA  
FISICAMENTE ENTRE NOSOTROS, EN NUESTRO  
CORAZON Y EN NUESTRA MENTE ESTA PRESENTE  
SIEMPRE.

A MI HIJA:

MARIANA CON TODO MI AMOR POR SU GRAN CARIÑO Y  
COMPRESION.

A MIS HERMANOS:

CON CARIÑO Y GRATITUD POR SU GRAN APOYO

A LA PROFESORA:

ELDA PENICHE Q. POR SU INMENSA CALIDAD  
HUMANA Y POR SU GRAN PROFESIONALISMO PARA  
DIRIGIR ESTE TRABAJO.

## INDICE GENERAL

	Página
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
CAPITULO I LAS VAGINITIS Y VAGINOSIS DURANTE EL EMBARAZO (PATOLOGIAS CAUSADAS POR LA VAGINOSIS Y LA VAGINITIS DURANTE EL EMBARAZO).	3
CAPITULO II A) PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS.	14
B) FACTORES DE PATOGENICIDAD DE LOS MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE VAGINITIS Y VAGINOSIS Y FACTORES DE RESISTENCIA DEL HOSPEDERO PRINCIPALMENTE DURANTE EL EMBARAZO.	23
CAPITULO III DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.	28
CAPITULO IV MANEJO DE LAS PACIENTES.	37
CONCLUSIONES.	47
BIBLIOGRAFIA.	49

## INTRODUCCION

En la literatura especializada sobre el tema, se ha observado la gran importancia que tiene una infección vaginal durante el embarazo. así como sus consecuencias dentro de las cuales puede mencionarse: ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prematuro, nacimiento pretérmino y, como consecuencia de una vaginosis bacteriana se presentan, además de las anteriores, la corioamnionitis clínica, endometritis posparto e infección del tracto genital superior incluyendo la del líquido amniótico. Existen una gran variedad de infecciones que conllevan a síntomas vaginales, aquí se consideran sólo tres que explican la mayoría de los síntomas vaginales: vaginosis bacteriana, vaginitis por Candida y vaginitis por Trichomonas.

El manejo exitoso depende de la identificación exacta del agente etiológico y de la aplicación del tratamiento apropiado.

Son posibles varias elecciones de diagnóstico, métodos de evaluación y protocolos de tratamiento, sin embargo, se debe elegir el más adecuado. El tratamiento durante el embarazo debe ser limitado debido a la preocupación de efectos teratogénicos.

La evaluación de mujeres con síntomas vaginales requiere una historia dirigida, un examen físico y pruebas de laboratorio en todos los casos.

## OBJETIVOS

- \_ Determinar los agentes etiológicos más importantes que conducen a una vaginosis y a una vaginitis.
  
- \_ Investigar cuáles son los efectos y las consecuencias de una vaginosis y una vaginitis durante el embarazo.
  
- \_ Remarcar la importancia del tratamiento de elección.



## CAPITULO I

### LAS VAGINITIS Y VAGINOSIS DURANTE EL EMBARAZO

La vaginitis se caracteriza por una inflamación de la vagina, dolor y flujo purulento.

El término vaginosis es una condición no inflamatoria molesta de la vagina, caracterizada por un flujo de olor desagradable.

La vaginosis bacteriana denominada anteriormente "vaginitis no específica" es uno de los problemas más frecuentes de las mujeres pospúberes.

A diferencia del exudado purulento de la vaginitis por Trichomonas y de la mayor parte de las infecciones por levaduras, el exudado de las pacientes infectadas por Gardnerella vaginalis es pobre en neutrófilos. Por esta razón se sustituyó el término "vaginitis" por vaginosis. En estudios recientes, Spiegel y col han atribuido la etiología de la vaginosis bacteriana a anaerobios (2).

Los microorganismos capaces de causar exudado vaginal incluyen Trichomonas, levaduras y los agentes de vaginosis bacteriana (posiblemente Gardnerella vaginalis y algunas bacterias anaerobias). Como se acaba de mencionar, la ausencia de células inflamatorias en el exudado vaginal sugiere una vaginosis bacteriana (en principio denominada vaginitis no específica) (2),(62).

La vaginosis bacteriana por Gardnerella vaginalis se caracteriza por un exudado abundante, homogéneo, con un olor desagradable. Este exudado está formado principalmente por células epiteliales desprendidas, muchas de las cuales están totalmente cubiertas por bacilos y cocobacilos Gram variables que se denominan células clave. Otro signo de la vaginosis bacteriana es la ausencia de una flora predominante de lactobacilos que puede observarse en el frotis al Gram (2),(10),(34).

## PATOLOGIAS CAUSADAS POR LA VAGINOSIS Y LA VAGINITIS DURANTE EL EMBARAZO

Aunque la vaginosis bacteriana no conduce frecuentemente a consecuencias sistémicas, se ha asociado a enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis posparto, corioamnionitis clínica, infecciones del tracto genital superior, que conllevan a infección del líquido amniótico y estos, a su vez, a trabajo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas (RPM) que finalmente llevaría al recién nacido ó neonato a la muerte (62), (64).

El trabajo de parto se define como una consecuencia coordinada efectiva de contracciones uterinas involuntarias, que dan como resultado borramiento y dilatación del cérvix y esfuerzos expulsivos voluntarios, todo lo cual termina con la expulsión de los productos de la concepción.

El alumbramiento es la expulsión real de los productos de la concepción incluyendo la placenta, un alumbramiento que ocurre antes de la viabilidad, a las 24 semanas de gestación, se denomina aborto (6).

La ruptura prematura de membranas se define como la ruptura de las membranas amnióticas en cualquier tiempo antes del inicio de las contracciones uterinas, provocando la salida del líquido amniótico por una solución de continuidad de las membranas corioamnióticas, independientemente de la edad gestacional. Esto se presenta antes de la semana 37 de gestación (17).

La infección intraamniótica clínicamente presenta los siguientes signos: fiebre mayor de 38°C, taquicardia materno fetal, irritabilidad uterina, dolor uterino, leucocitosis materna produciéndose una ruptura de membranas (19).

También, aunque con menor incidencia, se han asociado las infecciones bacterianas asintomáticas con casos de pielonefritis durante el embarazo (21).

El líquido amniótico de pacientes que no están en trabajo de parto y que tienen membranas intactas es estéril.

El líquido amniótico comienza a ser crecientemente contaminado con bacterias del tracto genital inferior, conforme aumenta la duración del trabajo de parto y la ruptura de membranas (16).

En un estudio en el cual se obtuvieron frotis vaginales en el momento de la admisión de mujeres en trabajo de parto y se evaluaron para detectar la presencia de vaginosis bacteriana ó de flora normal, la corioamnionitis clínica fué 6.8 veces más frecuente entre las pacientes con vaginosis bacteriana que entre aquéllas con una flora dominante de lactobacilos. En otro estudio semejante pero más reducido, la vaginosis bacteriana se asoció con un aumento de 2.6 veces el riesgo de corioamnionitis clínica (16). Se menciona un estudio realizado, en el cual se encontró que la vaginosis bacteriana presente durante embarazos tempranos entre 16 y 20 semanas de gestación, representa un mayor factor de riesgo para un alumbramiento pretérmino, comparado con el riesgo implicado a las 28 y 32 semanas de gestación (55).

#### ENFERMEDAD PELVICA INFLAMATORIA (EPI) Postaborto.

Se encontró recientemente que la EPI después del aborto inducido en el primer trimestre, está relacionada con vaginosis bacteriana. La EPI postaborto, fue tres veces más común en pacientes con vaginosis bacteriana que en pacientes con una flora dominante de lactobacilos (16). También se ha observado que hay mayor riesgo de aborto inducido por la presencia de una flora microbiológica patógena, que por la aplicación de agentes externos como es el uso de catéteres urinarios (52).

#### ENDOMETRITIS POSTPARTO

La endometritis postparto ocurre en 2%-5% de mujeres que dan a luz vaginalmente y en 15%-20% de pacientes que dan a luz por cesárea. Esta diferencia de 5 a 10 veces, es la proporción de endometritis postparto que probablemente esté relacionada a la diferencia en el destino del líquido amniótico contaminado ó infectado ocultamente, porque después del parto vaginal el

líquido amniótico drena fuera de la vagina; sin embargo, durante la cesárea, el líquido amniótico es inoculado en la cavidad abdominal y en la herida abdominal, produciéndose altas proporciones de infección después de este procedimiento

Puesto que ahora el 25% de las mujeres dan a luz por cesárea, muchos casos de endometritis postparto ocurren entre estas pacientes (16).

También se observó que el riesgo de endometritis postparto fue 5.8 veces mayor entre las pacientes con vaginosis bacteriana que entre las pacientes con flora normal.

Las pacientes con vaginosis bacteriana también tuvieron elevadas proporciones de infección en la herida abdominal después de la cesárea.

El líquido amniótico es usualmente estéril antes de la aparición del trabajo de parto. En realidad, las pacientes en trabajo pretérmino que tienen vaginosis bacteriana tienen un elevado riesgo de infección del líquido amniótico. Las pacientes con infección del líquido amniótico no responden a medicamentos administrados para inhibir el trabajo de parto (16).

La infección del corioamnios se asocia con su inflamación, ésta, a su vez, se asocia con vaginosis bacteriana y con parto pretérmino. La infección del líquido amniótico, la infección y la inflamación del corioamnios, son más comunes en pacientes que dan a luz tempranamente y como consecuencia, hay una relación más directa con el grado de premadurez. Muchos casos de bajo peso al nacer (BPN) son consecuencia de parto prematuro, lo cual explica la morbilidad y mortalidad (16). También se ha reportado que el volumen disminuido de líquido amniótico tiene importancia en la mortalidad neonatal cuando se trata de mujeres embarazadas entre 20 y 25 semanas de gestación (23).

Alrededor del 7% de los neonatos son de BPN <2,500 g y el 1% son de <1,500 g. También se ha observado que la infección del líquido amniótico es más común entre pacientes que dan a luz notablemente antes del término (30 semanas de

gestación comparado con 37 semanas de gestación).

La infección del líquido amniótico conduce a altos niveles de citocinas y prostaglandinas en dicho líquido. Tanto unas como las otras tienen acciones inherentes que parece que son centrales en un parto prematuro. Al igual que el bajo peso al nacer, la ruptura prematura de membranas ocurre aproximadamente entre un 5% y 10% de todos los embarazos y está implicada en forma directa en aproximadamente un tercio de los nacimientos pretérmino aumentando de forma elevada los riesgos de morbilidad y mortalidad neonatal.

La infección del tracto reproductor femenino, especialmente en el cérvix, puede producir ruptura prematura de membranas e inducir a trabajo de parto pretérmino. Este proceso, a su vez, es responsable de muchas muertes previsibles de bebés (16).

Existe poca información, pero también se reporta que la presencia de Trichomonas se asocia significativamente con la RPM, parto prematuro, bajo peso al nacer y endometritis postparto (42).

En una investigación realizada, se observó igualmente la asociación de infecciones cervicovaginales con elevada actividad de fosfolipasa A2 en el flujo vaginal. Mujeres que estaban embarazadas, se examinaron en la primera consulta prenatal con evaluaciones clínicas estándar y con cultivos o pruebas microbiológicas. Las muestras de flujo vaginal se evaluaron para ver la actividad de la fosfolipasa A2, por medio de un ensayo fluorométrico enzimático estandarizado. La actividad de la fosfolipasa A2 se detectó en 29.8% de mujeres y se asoció independientemente con la presencia de vaginosis bacteriana  $p(0.001)$ , Trichomonas vaginalis ( $<0.04$ ) y Chlamydia trachomatis ( $<0.02$ ). El porcentaje de mujeres con actividad de fosfolipasa A2 se eleva en presencia de más de una infección, comparando así con el nivel de actividad cuando sólo se presenta una infección vaginal única ó ninguna de estas tres infecciones. La fosfolipasa A2 de la membrana fetal y de fuentes deciduales, juega un papel bien documentado en la

fisiología del parto humano. La liberación local de fosfolipasa A2 dentro del tracto reproductor, divide al ácido araquidónico de las membranas fetales ricas en araquidonato.

El ácido araquidónico es el sustrato primario para la producción de prostaglandinas E2 y F2 las cuales están involucradas en las contracciones uterinas y en el reblandecimiento cervical debilitando las membranas amnióticas (42),(45). La actividad de fosfolipasa A2 no se asoció estadísticamente con la presencia de pseudohifas de levaduras, ni con niveles elevados de células sanguíneas blancas en el flujo vaginal. Sólo entre las mujeres con tricomoniasis hubo descubrimientos de números elevados de células sanguíneas blancas en el flujo vaginal, asociados significativamente con una elevada prevalencia de fosfolipasa A2  $p(0.05)$ . La actividad de la fosfolipasa A2 del flujo vaginal no varió con la edad gestacional de las mujeres a quienes se muestreó (42).

Se demostró algún nivel de actividad de fosfolipasa A2 en casi todos los aislamientos. Subsecuentemente, Mc Gregor y col evaluaron 200 aislamientos bacterianos de mujeres embarazadas, en trabajo de parto pretérmino ó con ruptura prematura de membranas. Este estudio demostró una notable heterogeneidad, por ejemplo, sólo una porción de aislamientos de las mismas especies demostraron una actividad de fosfolipasa A2, además de afinidades específicas de sustratos enzimáticos de fosfolipasa A2, con esto se demostró que muchas bacterias cervicovaginales pueden mostrar actividad de fosfolipasa A2. Estas incluyen bacterias aeróbicas (G.vaginalis) y anaerobias (Prebotella bivius, Bacteroides fragilis, Mobiluncus sp y Peptococcus sp), asociados con vaginosis bacteriana.

Lamont y col y Bennet y col han demostrado, en general, la liberación relacionada con la dosis de ácido araquidónico y prostaglandina E2 en cultivos de monocapas de células de amnios, estimulados con medios de cultivo libres de células bacterianas a partir de una amplia variedad de microorganismos

asociados, en el momento del trabajo de parto pretérmino y del nacimiento. Ningún estudio ha evaluado todavía específicamente la actividad de fosfolipasa A2 en aislamientos de T. vaginalis (42).

También se evaluaron las concentraciones de endotoxina e interleucina 1 $\alpha$  en el moco cervical y flujo vaginal de mujeres embarazadas, quienes tenían ó no vaginosis bacteriana. Las diferencias entre las concentraciones de endotoxina e interleucina 1 $\alpha$  en el moco y en el flujo vaginal se calcularon con las pruebas de rangos señalados por Wilcoxon (50).

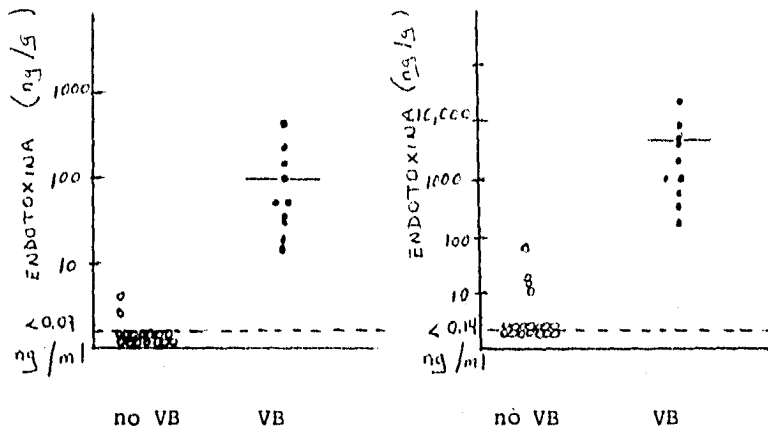


Fig.1. Moco Cervical

Fluido Vaginal

En la fig 1 se puede ver que las muestras de moco cervical de todas las mujeres durante un embarazo temprano, que clínicamente tenían vaginosis bacteriana, mostraron concentraciones significativas de endotoxina (mediana 119, variación 11 a 771 ng/gm peso húmedo) mientras que sólo 2 de 16 muestras de moco de las sujetos control mostraron algunos niveles detectables  $p(<0.0001)$ . Los niveles de endotoxina en el flujo vaginal de mujeres con vaginosis bacteriana fueron mayores (mediana 476, variación 43 a 3915) que aquéllas en las sujetos control, quienes sólo 5 de 14 tuvieron niveles detectables de endotoxina y también fueron mayores que en el moco cervical de las mujeres con vaginosis bacteriana  $p(<0.05)$  (50).



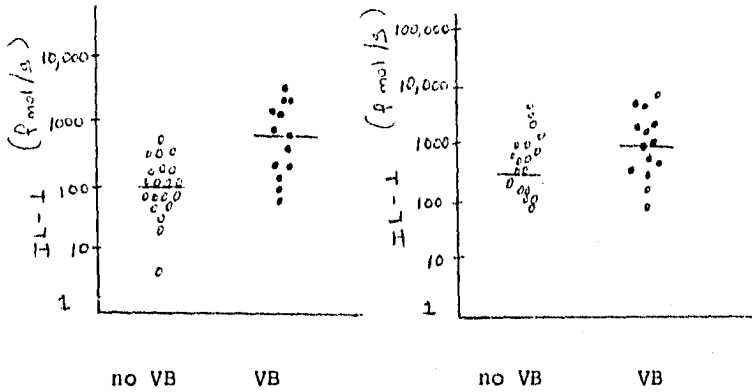


Fig.2. Moco Cervical

Fluido Vaginal

La Fig 2 muestra los datos correspondientes a la interleucina  $1\alpha$ . Esta sustancia estuvo presente en concentraciones medibles tanto en el moco cervical (mediana 100, variación 3 a 216 fmol/gm de peso húmedo) como en el flujo vaginal (mediana 326, variación 3 a 1524 fmol/gm. peso húmedo) de las mujeres control. Sin embargo, las concentraciones medianas de interleucina  $1\alpha$  en el moco cervical y en el flujo vaginal de las pacientes con vaginosis bacteriana fueron significativamente mayores (462, 29 a 1875,  $p$  0.0002, y 1306, 96 a 5556,  $p$  0.0001, respectivamente). Los niveles vaginales nuevamente fueron mayores que aquéllos del moco cervical  $p(<0.05)$  (50).

Se ha demostrado recientemente que las concentraciones de prostaglandinas F2 y E2 en el moco cervical, están ligeramente elevadas al inicio del embarazo en mujeres con vaginosis bacteriana, comparado con aquéllas con flora vaginal normal.

Las concentraciones de prostaglandinas fueron particularmente altas, de 10%-15%, en las mujeres con vaginosis bacteriana. El moco cervical está en contacto directo con la mucosa cervical, las membranas fetales y la decidua y los altos niveles de prostaglandinas locales pueden activar el trabajo de parto pretérmino, como resultado tanto de un efecto agudo como de una influencia crónica de acción prolongada (50).

En otro estudio realizado se mostró la importancia que tiene la interleucina-4 (IL-4) y el factor de transformación de crecimiento beta (FTC $\beta$ ) en la producción de prostaglandinas E2. La IL-4 junto con el FTC $\beta$  inhiben la producción de prostaglandina E2 en monocitos humanos y aumentan la producción del receptor antagonista de interleucina-1 (IL-lra), disminuyendo a través de éste último la producción de la interleucina-1 (IL-1), previniendo de esta manera la labor prétermino inducida por esta citocina.

La interleucina-4 es una citocina secretada por las células T y las células del mastocito, tiene propiedades antiinflamatorias, influyen en la supresión de la producción de la interleucina-1 y prostaglandinas E2 y aumentan la regulación de la síntesis de IL-lra en monocitos humanos.

El factor de transformación de crecimiento beta (FTC $\beta$ ) representa una familia de factores que influyen en la inmunidad y estimulan la formación extracelular de la matriz (8).

También se ha observado que la actividad de ciertas enzimas como la sialidasa y la mucinasa pueden dañar el tejido intrauterino y mediar la labor pretérmino y la ruptura prematura de membranas (41).

Algunas investigaciones han reportado que la interleucina beta y las prostaglandinas en fluido cervicovaginal, surgen durante el parto por una secreción directa del tejido, principalmente de la decidua, de donde se produce una especie de bolsa que se forma en el saco amniótico durante la labor, en respuesta a la dilatación cervical y sobre la superficie decidual. La decidua del tejido parietal que forma la parte externa de dicha bolsa anterior, tiene una gran cantidad de macrófagos que pueden ser activados ó producir interleucina beta en respuesta a un trauma ó a una exposición, ó bien a citocinas presentes en el fluido vaginal (13).

Usando aspectos comparativos, se revisaron los factores nutricionales específicamente tomados de una dieta como son ácido ascórbico, vitamina A, hierro y proteínas, también se revisaron los niveles de ácido ascórbico, proteínas, albumina, globulina y ferritina en el suero. No se observaron diferencias en estos valores ni en mujeres infectadas ni en aquéllas que no padecían la infección y tampoco hubo diferencias en la incidencia de ruptura prematura de membranas.

Los valores hematológicos como son la hemoglobina, el hematocrito y la cuenta de células blancas, se mantuvieron sin variación tanto en mujeres embarazadas que tenían la infección como en las embarazadas que no la presentaban. Sólo la cuenta de células rojas en el tercer trimestre del embarazo presenta una disminución significativa en las mujeres que presentan la infección (62).

Se ha observado que todos los neonatos nacidos de madres con vaginitis provocada por Candida, dan las siguientes manifestaciones clínicas: candidiasis cutánea, candidiasis bucal o conjuntivitis (35).

## CAPITULO II

### PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS

El tracto genital humano normal está recubierto por una mucosa formada por células epiteliales de transición, cilíndricas y escamosas. Estas superficies están colonizadas por una variedad de bacterias comensales que no provocan daño al hospedero, excepto en circunstancias anormales y que evitan la adherencia de microorganismos patógenos. La flora del tracto genital femenino varía con el pH y la concentración de estrógenos en la mucosa, la cual es dependiente de la edad del hospedero. Las mujeres prepúberes y postmenopáusicas albergan sobre todo estafilococos y corinebacterias, la misma flora presente en el epitelio superficial, mientras que las mujeres en edad fértil pueden presentar gran número de bacterias facultativas de la familia Enterobacteriaceae, así como estreptococos y estafilococos, también anaerobios como lactobacilos y cocos y, por último, bacilos no esporulados anaerobios y clostridios (2).

Los microorganismos del tracto genital que usualmente son considerados como patógenos incluyen:

#### BACTERIAS

Chlamydia trachomatis  
Gardnerella vaginalis  
Haemophilus ducreyi  
Mycoplasma hominis  
Neisseria gonorrhoeae  
Ureaplasma urealyticum  
Mobiluncus mulieris  
Mobiluncus curtisii

#### HONGOS

Candida sp  
Otras levaduras

#### VIRUS

Citomegalovirus  
Herpes simple

#### PROTOZOARIOS

Trichomonas vaginalis

Tres infecciones comunes explican la mayoría de síntomas vaginales, éstas son: vaginosis bacteriana, vulvovaginitis por Candida y vaginitis por Trichomonas vaginalis (54).

Existen otras infecciones que se presentan con menor incidencia, éstas son las infecciones virales provocadas por el virus del Herpes simple que también deben ser tratadas para evitar retardo en el crecimiento intrauterino, la infección congénita neonatal y todavía por confirmar, el aborto espontáneo (51).

También debe tomarse en cuenta la sífilis, enfermedad producida por Treponema pallidum, que debe ser tratada antes de la décimo octava semana de embarazo para evitar parto prematuro ó muerte fetal (51),(32).

Escherichia coli permanece viable en las membranas corioamnióticas produciendo infección intraamniótica y, como consecuencia de ésto, labor pretérmino y ruptura prematura de membranas (22).

También se ha visto que la candidiasis en el pecho de madres nodrizas se asocia a uno ó más factores predisponentes como son el uso de antibióticos, la infección vaginal por levaduras y trauma en el pecho. Es necesario dar un tratamiento adecuado para disminuir la candidiasis oral en los infantes (59).

Los principales microorganismos que producen las infecciones vaginales son: para vaginosis bacteriana Gardnerella vaginalis y algunos anaerobios, para vulvovaginitis Candida albicans y para vaginitis Trichomonas vaginalis (62).

La flora bacteriana normal, constituida por bacilos Gram positivos (Lactobacillus sp) se halla sustituida por cocobacilos Gram negativos (Gardnerella vaginalis) y una flora variada que comprende varias especies anaerobias entre ellas Mobiluncus sp (64). Inicialmente Gardner y Dukes denominaron Haemophilus vaginalis al cocobacilo implicado en la vaginosis y lo detectaron sólo en el grupo de las pacientes y en ninguna mujer del grupo control. Más tarde, esta bacteria fue de nuevo

mal clasificada como Corynebacterium vaginale para, finalmente, pasar a constituir un género especial denominado Gardnerella (10),(28),(36),(47),(49).

En la actualidad se sabe que, efectivamente, G. vaginalis se encuentra en la vagina de casi todas las pacientes con vaginosis. Dentro de las bacterias anaerobias que producen vaginosis bacteriana se encuentran Prebotella bivius, Bacteroides fragilis, Peptococcus spp y Mobiluncus sp, de las cuales sólo la especie Mobiluncus está relacionada con riesgo de labor pretérmino (28),(36).

Gardnerella vaginalis. Es un bacilo Gram negativo ó Gram variable, es facultativo, no esporulado, no encapsulado, no presenta movilidad, pleomórfico con un rango de  $0.5\mu-1.5\mu$ , produce ácido acético, no producen oxidasa y catalasa, su pH óptimo de crecimiento está entre 6 y 7 y se encuentra en el tracto genital y urinario del ser humano. Está asociado con la vaginosis bacteriana, una enfermedad que se consideraba era transmitida por contacto sexual, pero en la actualidad se ha encontrado en niñas asintomáticas sin una historia de abuso sexual (2),(4),(28),(34),(36),(54).

El exudado vaginal asociado con Gardnerella, generalmente es homogéneo y no está acompañado por dolor ni prurito. A diferencia del exudado purulento de la uretritis gonocócica, de la vaginitis por Trichomonas y de la mayor parte de las infecciones por levaduras, el exudado de las pacientes infectadas con Gardnerella vaginalis es pobre en neutrófilos. Además de su relación con la vaginosis, el microorganismo posee cierta virulencia demostrada por diversas publicaciones acerca de su hallazgo en sepsis postparto tanto en la madre como en el neonato. La dificultad para cultivar al microorganismo a partir de sangre, posiblemente sea la causa de que no se le reconozca su papel en las septicemias y fiebre postparto. Gardnerella vaginalis posee una estructura laminar y posiblemente un glicocálix, que estimularía la adherencia de los microorganismos al epitelio vaginal (2).

La actividad de ciertas enzimas como la sialidasa y

mucinasas estuvieron relacionadas con la presencia de Gardnerella vaginalis, mientras que la sialidasa sólo estuvo relacionada con la presencia de Mobiluncus hominis (41).

G. vaginalis produce fosfolipasa A, a la cual se le ha asociado con la activación de las prostaglandinas, lo cual puede traer como consecuencia ruptura prematura de las membranas (34).

Mobiluncus. Se aisló por primera vez de secreción de mujeres con endometritis postparto en 1913. A pesar de que otros trabajos reportaron el crecimiento de bacilos cóncavos en secreciones vaginales, este grupo de microorganismos se reconoció hasta el año de 1984 y se le dio el nombre de Mobiluncus. El género Mobiluncus consta de bacilos curvos, anaerobios obligados, no forman esporas. El bacilo se presenta de uno en uno o en pares. Son móviles por múltiples flagelos subpolares. Generalmente se tiñen como Gram negativos y a veces varía su tinción de Gram debido a que algunos miembros de este género poseen una multicapa Gram positiva tipo pared celular. Recientemente se ha demostrado que tiene un mayor parecido al género Actinomyces que a la pared de la familia Bacteroidaceae debido a la secuencia de su transcriptasa reversa del 16S RNA. El hábitat natural de esta especie es el tracto reproductor y el recto de humanos y otros primates. Se han reportado especies de Mobiluncus entre un 50% y 65% de fluidos vaginales de mujeres con vaginosis bacteriana. También se ha aislado esta especie en secreciones de niñas con vaginosis bacteriana que no presentan historia de abuso sexual (4).

Estudios realizados con anticuerpos monoclonales fluorescentes, han demostrado que las especies de Mobiluncus atacan la pared celular del epitelio vaginal, al igual que en G. vaginalis se han observado las típicas células clave en el fluido vaginal de mujeres con vaginosis bacteriana. El microorganismo se ha recolectado de la aspiración endometrial de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica, del

corioamnios de la placenta y de alumbramiento pretérmino.

Mientras Mobiluncus está presente en la vagina de muchas mujeres que presentan vaginosis bacteriana, su papel en la etiología del síndrome no se ha mostrado (4).

Existe una gran variedad de microorganismos asociados con vaginosis bacteriana pero sólo Gardnerella vaginalis y Mobiluncus curtisii están fuertemente asociados con el alumbramiento pretérmino (30).

El encontrar cultivos positivos para Ureaplasma urealyticum no es indicativo de alumbramiento pretérmino en pacientes con ruptura prematura de membranas, ya que con cultivos negativos también hubo ruptura prematura de membranas y alumbramiento pretérmino (18).

Trichomonas vaginalis. Es una causa común de vaginitis y exocervicitis, recientemente se ha implicado en la patogénesis del trabajo de parto pretérmino (TPP), ruptura prematura de membranas (RPM), e infecciones postquirúrgicas del tracto reproductor superior (15),(26). La vaginitis producida por T. vaginalis usualmente se adquiere a través de contacto sexual, aunque teóricamente es posible la transmisión por fomites (41).

Es un protozooario anaerobio, móvil, que existe sólo en la fase de trofozoito, desde el punto de vista morfológico es igual a Trichomonas tenax con las siguientes diferencias, Trichomonas vaginalis es mucho mayor  $7\mu - 23\mu$  con un promedio de  $13\mu$ , contra  $5\mu - 12\mu$  con un promedio de  $7\mu$ , ovoide flagelado, la movilidad es proporcionada por cuatro flagelos anteriores y un flagelo unido a una membrana ondulante. La membrana ondulante de Trichomonas vaginalis es relativamente corta; en especímenes grandes de T. vaginalis, la porción anterior del axostilo está a veces dividida en varias fibrillas; la cromatina nuclear está uniformemente distribuida y el citoplasma contiene una gran cantidad de granos siderófilos que abundan alrededor de la costa y el axostilo. El cultivo apropiado in vitro requiere un número inusualmente grande de nutrientes esenciales incluyendo carbohidratos,



aminoácidos, purinas y pirimidinas, ácidos grasos, vitaminas y hierro. La elevada concentración vaginal de sales de hierro (abundantes en la sangre menstrual) puede facilitar el sobrecrecimiento y el empeoramiento clínico de los síntomas asociados con las menstruaciones (26). El hábitat normal de Trichomonas vaginalis es la vagina y la glándula prostática.

En las mujeres, el microorganismo se nutre de manera típica en la superficie de la mucosa vaginal, ingiriendo bacterias y leucocitos, algunas veces es fagocitado por macrófagos. Prefiere medios ligeramente alcalinos o de alguna manera menos ácidos que los de la vagina normal, se multiplica por fisión binaria longitudinal. T. vaginalis no produce quistes, necesariamente se transmite como trofozoito, por lo general durante el contacto sexual (11).

La vaginitis por tricomonas tiene una incidencia máxima entre los 16 y los 35 años, el período de mayor actividad sexual. T. vaginalis no puede vivir de forma natural sin estar en estrecha relación con los tejidos vaginales, uretrales ó prostáticos. Unos días después de su introducción en la vagina, las colonias de flagelados que proliferan causan degeneración y descamación del epitelio vaginal, seguidos inmediatamente por una inflamación leucocítica de la base de los tejidos. En este momento se puede encontrar gran cantidad de leucocitos y Trichomonas en las secreciones vaginales, las cuales son líquidas, verdosas o amarillentas y cubren la mucosa hacia el orificio uretral, glándulas vestibulares y clítoris. La consistencia líquida de la secreción probablemente facilita la difusión de material nutritivo a partir de la capa interna de la mucosa inflamada. A medida que el cuadro agudo cambia a la cronicidad, la secreción pierde su aspecto purulento debido a la disminución en el contenido de leucocitos y tricomonas. Algunos datos han reportado que el período de incubación es de 4 a 28 días. Recientemente se demostró también que Trichomonas vaginalis produce fosfolipasa A2 y C unidas a membranas extracelulares, las cuales producen

daño a las células mucosas incluyendo las membranas fetales.

Importante, aunque todavía sin probar en Trichomonas vaginalis, existen experimentos usando Trichomonas tenax que revelan la producción de factores que degradan colágeno tipo I, III, IV, V. La producción de fosfolipasas, proteasas con actividad de colagenasa y citotoxinas, puede explicar el papel de Trichomonas vaginalis en el trabajo de parto pretérmino y la ruptura prematura de membranas (11), (26).

Se sabe que Trichomonas vaginalis se une a las membranas mucosas vía adhesión específica. Esta acción es mediada por proteínas superficiales y es regulada por hierro, así la lactoferrina (la fuente de hierro principal en las superficies mucosas) regula la expresión de la proteína adhesina (26).

Candida albicans. Es causa de la micosis oportunista más frecuente, pueden ser responsables numerosas especies de Candida pero Candida albicans es el agente etiológico más frecuente, seguido por Candida tropicalis y Candida glabrata.

Candida albicans se ha dividido en varios biotipos y, por sus características antigénicas, en los grupos (serotipos) A y B, el primero está relacionado con C. tropicalis y el segundo con C. stellatoidea que algunos consideran similar a C. albicans (1), (2).

Las levaduras son eucariotas unicelulares y poseen un núcleo definido rodeado por una membrana nuclear; la pared celular está compuesta principalmente por polímeros de glucosa y manosa (quitina); su membrana celular contiene esteroides y los microorganismos son resistentes a antibióticos antibacterianos (2).

Candida albicans son células brotantes levaduriformes (blastoconidios) de  $2\mu$  a  $4\mu$  de diámetro producidas por brotación; las células hijas se forman por estrangulamiento de una parte de la célula madre. Los blastoconidios pueden elongarse permaneciendo unidos y formando estructuras denominadas pseudohifas. Los blastoconidios y pseudohifas son Gram positivos (1), (2).

Candida albicans puede ser identificada por la producción de tubos germinales ó por la presencia de clamidosporas (1).

Candida albicans y otras especies son parte de la flora endógena normal y las infecciones causadas por estos agentes se consideran de origen endógeno. Las características de la colonia y la morfología microscópica de Candida tienen poco valor para la identificación definitiva de las distintas especies. Sin embargo, Candida albicans puede identificarse por la producción de tubos germinales y por la presencia de clamidosporas (2), como se mencionó arriba.

La candidiasis vulvovaginal (CVV) llamada también vaginitis candidal se encuentra en todo el mundo. En muchos países, permanece como la causa más común de infección vaginal. Esto sucede particularmente en los climas tropicales y subtropicales más calurosos. En los EEUU, la vaginitis candidal es segunda, únicamente superada por la vaginosis bacteriana y es tres veces más frecuente que la vaginitis tricomoníasis. Algunos autores consideran que el aumento de la vaginitis por Candida se debe al difundido uso de agentes antimicrobianos tópicos y vaginales (29).

Varios factores se asocian con las elevadas proporciones de colonización vaginal asintomática por Candida. Estos incluyen, embarazo (30% a 40%), uso de anticonceptivos orales de alto contenido de estrógenos, uso actual de antibiótico, desnutrición, diabetes mellitus sin controlar y, frecuentemente mujeres con enfermedades transmitidas sexualmente (STD) (1), (25), (35). La rareza de aislamiento de Candida en mujeres premenárgicas y la menor prevalencia de vaginitis candidal después de la menopausia, enfatizan la dependencia hormonal de la infección. Los factores de virulencia identificados en Candida son: la adherencia (las cepas virulentas se adhieren mejor al epitelio vaginal por medio de fimbrias) y por la producción de enzimas, como proteinasa y fosfolipasa. Otro factor de virulencia es la capacidad de germinación que resulta estimulada por la presencia de hormonas como

estrógenos, progesterona y otros esteroides sexuales, lo que explica la mayor frecuencia de vulvovaginitis candidiásica en el embarazo y cuando se toman anticonceptivos orales. El microorganismo que se ha aislado con mayor frecuencia durante el embarazo es Candida sp, lo cual se explica por la depresión inmune celular, por el incremento de las reservas de glucógeno en el epitelio vaginal durante este período y por el desequilibrio en la colonización de lactobacilos aerobios, que en conjunto favorecen el sobrecrecimiento de Candida. Además, Candida albicans invade las células epiteliales, invasión que puede explicar su persistencia y las recurrencias que se observan tras una terapéutica breve (46),(49).

FACTORES DE PATOGENICIDAD DE LOS MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE VAGINITIS Y VAGINOSIS Y FACTORES DE RESISTENCIA DEL HOSPEDERO PRINCIPALMENTE DURANTE EL EMBARAZO

La flora normal vaginal constituye un buen mecanismo de defensa, ya que algunos Lactobacillus y Streptococcus inhiben el crecimiento de Candida y explican su frecuencia como agente de vaginitis tras una terapéutica antibacteriana, porque precisamente esta flora habitual resulta afectada con dicha terapéutica (27).

En la flora vaginal normal se encuentra de forma predominante, Lactobacillus sp, conocidos comunmente como bacilos de Döderlein. El lactobacilo facultativo se mantiene por sí mismo como un microorganismo predominante en la vagina produciendo ácido láctico el cual mantiene un pH bajo, normalmente menor de 4.5, inhibiendo de esta manera el crecimiento de muchas otras bacterias vaginales. Además, muchas especies de lactobacilos en la vagina son capaces de producir peróxido de hidrógeno, el cual a su vez, inhibe el crecimiento de otros microorganismos (27). La combinación del peróxido de hidrógeno con un ión como el cloruro que se encuentra en abundancia en el cérvix y en el endometrio, constituyen un potente sistema para causar la muerte bacteriana. Las pacientes con una flora dominante de lactobacilos, tienen alrededor de  $10^5$  -  $10^6$  bacterias/mL de fluido vaginal. En estas pacientes, los lactobacilos suman más del 95% de las bacterias presentes en la vagina, con otras bacterias facultativas y anaerobias presentes únicamente en cantidades pequeñas (16). En contraste, las pacientes con vaginosis bacteriana muestran un aumento en la concentración y variedad de bacterias, no de lactobacilos, incluyendo Gardnerella vaginalis y especies anaerobias (16), (36).

El análisis bioquímico del flujo vaginal de las mujeres con vaginosis bacteriana, usualmente muestra cambios característicos que se cree se deben al metabolismo bacteriano (16).

El flujo vaginal contiene un patrón alterado de ácidos orgánicos, por ejemplo, succinato elevado y lactato disminuido. Existe un potencial redox vaginal muy bajo, producto del metabolismo anaerobio produciéndose cantidades anormales de poliaminas (putrescina, cadaverina y trimetilamina), las cuales contribuyen al mal olor y se encuentran en elevadas concentraciones en el flujo vaginal de mujeres con vaginosis bacteriana (49).

Estudios realizados por comparación estadística, demuestran que a un pH entre 5 y 6 se ve favorecida la candidiasis. También demuestran una asociación biológica entre Trichomonas vaginalis y Neisseria gonorrhoeae (38), (39).

Desde el punto de vista inmunológico, es probable que los fundamentos de las alteraciones en la respuesta inmune del hospedero sean multifactoriales. Las sustancias humorales que suprimen potencialmente la función linfocítica in vitro, están presentes en el plasma de mujeres embarazadas. Los linfocitos T pero no los B, están reducidos en número en las muestras sanguíneas periféricas de dichas embarazadas. La disminución de los linfocitos T se debe completamente a una disminución en la subclase CD4+ T facilitadora, la cual está reducida casi dos veces, comparando con los valores encontrados en mujeres sin embarazar (543 + 169 versus 1073 + 441, linfocitos CD4 T por unidad de sangre periférica  $p < 0.001$ ). No ocurre cambio significativo en el número de linfocitos CD8+ T. La disminución de los linfocitos CD4+ T alcanza su máximo durante el tercer trimestre (29).

Los microorganismos responsables de la vaginosis bacteriana producen factores que incluyen lipasas y proteasas (IgAsa, colagenasa, etc), que pueden facilitar el transporte de bacterias hacia las membranas fetales al deteriorar la integridad de dichas membranas en modelos experimentales (36), (43).

Muchos factores no microbianos, que incluyen elevada presión intraamniótica, gestación múltiple, polihidroamnios, deficiencias nutricionales, trabajo de parto pretérmino y

otros, se han propuesto como causas de la ruptura prematura de membranas (43).

Muchos microorganismos cervicales y vaginales, incluyendo bacterias asociadas con vaginosis bacteriana (Bacteroides, Peptoestreptococcus, etc) producen proteasas que pueden destruir o debilitar el colágeno. Varios tipos de colágeno constituyen la estructura del tejido conectivo, el cual da tanto resistencia como elasticidad a las membranas fetales. Estudios realizados, demostraron que la incubación con colagenasas bacterianas y bacterias que producen colagenasa así como también los neutrófilos y los linfocitos, pueden deteriorar la resistencia de la membrana fetal. También se ha demostrado que algunos otros microorganismos producen mucinasa que puede hidrolizar la mucina cervical protectora, así como proteasas contra la inmunoglobulina A (IgA), las cuales pueden destruir la IgA de la membrana mucosa, un elemento importante de la defensa del hospedero en el tracto reproductor. Debido a que la vaginosis bacteriana se caracteriza por elevadas densidades bacterianas ( $10^{10-11}$ /mL de flujo vaginal), pueden presentarse las elevadas concentraciones correspondientes de sustancias tales como mucinasas y proteasas IgA. Estos factores pueden promover la entrada de la microflora causante de vaginosis bacteriana ó de sustancias que producen estas bacterias a través del cérvix dentro del segmento uterino inferior y posiblemente en las membranas fetales (43). Es interesante ver que las sales de los ácidos grasos de cadena corta butirato y propionato, que están elevadas en la vaginosis bacteriana, son inhibidores para fibroblastos. Estas u otras sustancias citotóxicas pueden producir debilitamiento ó necrosis focal de las membranas fetales. Elevadas concentraciones de succinato que son características de la vaginosis bacteriana, reducen la quimiotaxis de las células polimorfonucleares y pueden deteriorar la respuesta del hospedero hacia microorganismos asociados a la vaginosis bacteriana (43).

Se encontró una relación significativa entre los niveles

de interleucina-1 presente en el flujo vaginal y el número de leucocitos en las preparaciones húmedas. Así, una fuente posible de interleucina-1 en la vagina puede provenir de una liberación local desde los leucocitos, supuestamente macrófagos activados por endotoxina en el medio ambiente vaginal. Las endotoxinas son potentes estímulos para la producción y liberación de la interleucina-1 desde macrófagos humanos. Los resultados previos de Romero y col, indican también la intervención de la endotoxina y las citocinas durante el trabajo de parto pretérmino (31), (50).

Se determinó que tanto en las membranas fetales como en las placentas humanas estaban presentes tres peptidasas: aminopeptidasa N, endopeptidasa neutral y dipeptidilpeptidasa IV, que pueden activar ó inactivar muchas hormonas peptídicas y citocinas que están presentes en el ovario humano y en el endometrio. Es importante considerar la presencia de aminopeptidasa N placentaria, ya que en estudios realizados en ratas, la inhibición de aminopeptidasa N causa retardo en el crecimiento fetal. Por otro lado, la aminopeptidasa N y la dipeptidilpeptidasa IV están altamente relacionadas con la regulación de la presión sanguínea y la interfase materno fetal, porque estas peptidasas pueden degradar péptidos vasoactivos (31).

Se ha observado también que Trichomonas vaginalis produce fosfolipasa A, al igual que las bacterias asociadas con vaginosis bacteriana, como Gardnerella vaginalis. Los microorganismos cérvicovaginales producen diversos factores de virulencia que, sin duda, desempeñan algún papel en la medición ó predisposición hacia el trabajo de parto y nacimiento pretérmino. En forma importante, varias bacterias del tracto genital producen enzimas con actividad de fosfolipasa A2. Además, las células fagocíticas del hospedero (ejemplo, células polimorfonucleares y macrófagos) también liberan fosfolipasa A2 en el microambiente cuando son activadas ó atrapadas en la fagocitosis, por lo cual, esto puede ser una fuente adicional de actividad de fosfolipasa A2



dentro del total. La fosfolipasa A2 de la membrana fetal y de fuentes deciduales también juega papeles bien documentados en la fisiología del parto humano. Su liberación local dentro del tracto reproductor, divide al ácido araquidónico de las membranas fetales ricas en araquidonato. El ácido araquidónico es el sustrato primario para la producción de prostaglandinas E2 y F2, involucradas en las contracciones uterinas y en la maduración cervical. Los microorganismos del tracto reproductor inferior productores de fosfolipasa A2 pueden predisponer ó producir trabajo de parto pretérmino, ya sea, (1) produciendo una concentración elevada de fosfolipasas que pueden difundirse en los tejidos del segmento uterino inferior a través del cérvix ó (2) pasando directamente a través del cérvix y aumentando la liberación intrauterina de fosfolipasa A2 (42).

En un estudio realizado, se observó la inducción de la actividad uterina provocada por una dosis ajustada de citocinas a través de una bomba controlada por monitoreo.

También se pudo observar que el porcentaje de inducciones exitosas fue menos agresivo en mujeres nulíparas que en las múltiparas (63).

## CAPITULO III

### DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de vaginosis bacteriana se establece sobre las bases de una serie de criterios clínicos:

- 1.- Exudado vaginal grisáceo, homogéneo y adherente a las paredes vaginales y al cérvix.
- 2.- Con olor a pescado.
- 3.- pH del exudado vaginal  $> 4.5$
- 4.- Al microscopio se observan células epiteliales llenas de cocobacilos, no se observan leucocitos polimorfonucleares.
- 5.- Cuando se añade KOH al 10% a la secreción vaginal se desprenden burbujas con olor a pescado, esto se atribuye a la producción de aminas biógenas, que son predominantemente putrescina y cadaverina, que pueden encontrarse disminuidas o no aparecer en las secreciones normales, por lo que se emplea como uno de los criterios determinantes en el diagnóstico de la vaginosis bacteriana (9),(49).

Uno de los datos más comunes consiste en leucorrea mal oliente y abundante, se ha postulado como el síndrome de vaginosis causado por Gardnerella vaginalis en asociación con otras bacterias anaerobias como Bacteroides sp., Prebotella bivius pero principalmente por Mobiluncus sp.

#### Diagnóstico de Gardnerella vaginalis.

Para realizar el diagnóstico se obtienen las muestras cervicovaginales con tres hisopos estériles, de cada paciente estudiada. Con un hisopo se realiza un frotis directo y los otros dos se sumergen en un medio de transporte Stuart, para llevarlos al laboratorio. El frotis que se realiza al momento de la toma de muestra se tiñe con Gram para observar las células clave, que son las células epiteliales cuyos bordes están totalmente cubiertos por bacilos y cocobacilos Gram

variables.

La prueba de las aminas se efectúa colocando una gota de KOH en un portaobjetos sobre el material de otro de los tres hisopos, para percibir el olor característico a pescado de una prueba positiva (34).

El pH del fluido vaginal a niveles superiores de 4.5 en la vaginosis bacteriana se debe a la presencia de aminas. Dicho parámetro debe medirse usando papel pH de un rango correcto (4 a 6), el disponible comercialmente es adecuado para este propósito.

La forma más apropiada de determinar el pH vaginal, es frotando los bordes lateral y posterior de la vagina y colocando directamente la muestra sobre el papel pH. En forma alterna, el papel puede colocarse también en la superficie del espejo después de que éste se ha removido de la vagina (9).

El material del tercer hisopo se siembra en una placa que contiene agar sangre con base de Columbia modificado con Tween 80 (34).

Las placas se colocan en jarras con una vela encendida para incrementar el CO<sub>2</sub> a 3 ó 5%. Luego de 48 horas de incubación a 37°C en un ambiente microaerofílico, se examinan las placas.

Muchos laboratorios informan una identificación presuntiva de Gardnerella vaginalis cuando aíslan, a partir de cultivos vaginales, un cocobacilo pleomórfico, Gram variable, las colonias en el medio HBT (sangre humana-tween) son convexas, opacas y grises, rodeadas de una zona difusa de hemólisis tipo beta y son catalasa y oxidasa negativo. Young y Thompson han descrito una identificación bioquímica rápida (1h) basada en la fermentación de almidón y rafinosa y en la hidrólisis del hipurato. También a las colonias se les realizan las pruebas de fermentación de los carbohidratos maltosa y fructosa, ambas son positivas para Gardnerella vaginalis (2), (34).

## Diagnóstico de Mobiluncus sp.

El diagnóstico de vaginosis bacteriana debida a Mobiluncus se efectúa obteniendo la muestra y cultivándola en medios selectivos. La tinción de Gram es la técnica más apropiada para efectuar el diagnóstico y para la identificación de Mobiluncus, aunque no determina la especie. Su sensibilidad es aproximadamente del 90%, superior a la del cultivo (77-83%) (44).

Las células clave ó células guía son células epiteliales cuyos bordes están oscurecidos por la presencia de bacterias curvas que se encuentran ancladas, cuando se colonizan predominantemente por bacterias en forma de coma, característico del género Mobiluncus, se les conoce como células coma.

Las células guía se identifican colocando una gota de una muestra obtenida del fluido vaginal sobre un portaobjetos y mezclándola con una gota de solución salina isotónica, se cubre con un cubreobjetos debiéndose observar 10 campos a 40X (9).

Mobiluncus se desarrolla bien sobre medios de cultivo sólidos, mejor a pH por encima de 5.0, en anaerobiosis o microaerofilia y a 37°C; en medios líquidos el rendimiento del cultivo es inferior. Es capaz de crecer a 33°C pero no a 42°C.

Tras incubación de al menos 5 días, origina colonias pequeñas de 1-2 mm de diámetro, planas, convexas, lisas, translúcidas, de bordes enteros. El crecimiento se estimula por la adición a los medios de cultivo de glucógeno y maltosa, azúcares que están presentes en la vagina, además, formato, fumarato y suero de conejo: el metronidazol, tinidazol y azul nilo A, pueden ser aditivos útiles para la conformación de un medio de cultivo selectivo; el enriquecimiento en frío de la muestra (4 a 5°C) también favorece el aislamiento. La técnica de enriquecimiento en frío consiste en enfriar los especímenes, después de recolectarlos, durante aproximadamente 13 horas a 4-5°C; según los autores, esta técnica permite el aislamiento de Mobiluncus aún cuando los microorganismos estén presentes en

escasa cantidad, parece ser que el enriquecimiento en frío, disminuye el metabolismo de la flora competitiva a un nivel tal, que permite a Mobiluncus sp. competir exitosamente con ellos, consecuentemente reportan haber observado un desarrollo más abundante que a temperatura ambiente (9),(44).

Entre los medios de cultivo más utilizados están: el medio RLK (agar Columbia CNA suplementado con peptona, extracto de levadura, 5% de sangre hemolizada de cordero, ácido nalidíxico y tinidazol) y el medio SA (agar Columbia CNA suplementado con 2% de suero de conejo, 1,6% de sangre hemolizada de conejo o de cordero, ácido nalidíxico y tinidazol). El uso de estos medios selectivos, junto con el enriquecimiento en frío, permite el crecimiento de Mobiluncus en la misma proporción que otros anaerobios habituales de la vagina. Se han propuesto diferentes medios de cultivo para las dos especies: para M. mulieris el medio más favorable sería el caldo Columbia con 0.25% de almidón soluble y 2% de suero de caballo. Mobiluncus no posee catalasa ni oxidasa; es indol negativo, sacarolítico, con producción de ácido succínico y ácido acético (44).

La diferenciación de especies se basa en los caracteres morfológicos y de tinción, susceptibilidad al metronidazol, reducción de nitratos, actividad betagalactosidasa e hidrólisis de arginina y piruvato (44).

Pahlson y col proponen un método para mejorar el rendimiento del cultivo de Mobiluncus aprovechando la relativa resistencia a los álcalis que detectaron en las especies de este género; así, después de someter a tratamiento alcalino cultivos puros de M. curtisii (pH 12), los microorganismos sobrevivieron hasta después de 30 min, mientras que M. mulieris sólo lo hace durante 5 minutos. Para incluir especies bacterianas representativas, todas las muestras probadas por este método, provenían de pacientes con vaginosis bacteriana; se observó que la mayoría de las bacterias presentes en las muestras murieron en un corto tiempo. Sólo en las que había

TABLA 1. Características de identificación de las especies de Mobiluncus.

Características	Especies	
	<u>M. mulieris</u>	<u>M. curtisii</u>
Longitud en ( $\mu$ )	2.9	1.7
Reacción al Gram	Negativo	Variable
Hidrólisis del hipurato	-	+(85%)
$\alpha$ -D Galactosidasa	-	+
Hidrólisis de la arginina	-	+
Prolina aminopeptidasa	+	+
$\alpha$ - D Glucosidasa	+	+
$\beta$ - D Glucosidasa	-	-

presencia de Mobiluncus, los microorganismos persistieron durante el tratamiento y se encontraron después de 30 minutos.

Esto demuestra que con este tratamiento previo al cultivo, se reduce el número de bacterias irrelevantes, lo que hace más fácil la detección de estas especies (9).

## Diagnóstico de Trichomonas vaginalis.

La vaginitis por tricomonas es producida por Trichomonas vaginalis, un protozoo anaerobio flagelado que usualmente se adquiere a través de contacto sexual, aunque teóricamente es posible la transmisión por fomites. La tricomoniasis en mujeres, con frecuencia se asocia con un flujo profuso e irritación vaginal o vulvar, pero también puede asociarse con prurito vaginal, disuria, dispareunia y un olor vaginal anormal (54).

En el examen físico, el flujo puede ser blanco o de color (amarillo, gris o verde) y ocasionalmente es espumoso. Los descubrimientos físicos menos comunes son el cuerpo macular clásico ("cérvix de fresa"), o enrojecimiento de la vagina, perineo o parte interior del muslo. Una prueba útil para la diferenciación de tricomoniasis de la vaginosis bacteriana, es la evaluación del frotis húmedo para la búsqueda de células polimorfonucleares (PMNs) y células indicadoras. La proporción de leucocitos PMNs en relación a las células epiteliales vaginales, es mayor de 1 en el 75% de las infecciones tricomoníasicas, mientras que en la vaginosis bacteriana, esta proporción es de 1 en 90% de las pacientes. También las células epiteliales vaginales aparecen normales en infecciones tricomoníasicas, mientras que tienen los característicos bordes mal definidos y puntos bacterianos (células indicadoras o clave) en la vaginosis bacteriana (26).

La propuesta más frecuente para el diagnóstico de infecciones tricomoníasicas ha sido la evaluación microscópica con el empleo de una preparación húmeda, para lo cual, se coloca una muestra del flujo vaginal en solución salina normal y se revisa con el microscopio normal, o mejor aún, con el de contraste de fases. El diagnóstico de tricomoniasis se hace observando al parásito móvil. Este procedimiento detecta 60% a 80% de casos y es más sensible si están presentes síntomas (26), (60).

Hay datos que sugieren que las duchas vaginales no son

adecuadas para la demostración de tricomonas en el examen en fresco; cuando el lavado se realiza en las 24 h previas a la toma de la muestra, se reduce notablemente la cantidad de protozoarios observables (14).

Debido a la efectividad del cultivo para revelar infecciones debidas a Trichomonas vaginalis, es aconsejable usarlo siempre para complementar el examen de montajes húmedos directos ya que aumenta la sensibilidad hasta en un 95% (26), (33).

Entre los medios de cultivo propuestos están el medio de Diamond para Trichomonas que contiene una base compuesta por: tripticasa, extracto de levadura, maltosa, L cisteína, L ácido ascórbico, agar No 2 (Difco). Contiene suero inactivado de oveja ó caballo y para inhibir el crecimiento bacteriano contiene sulfato de estreptomocina, anfotericina B, potasio y penicilina G. El cultivo se mantiene mejor a 37°C y puede examinarse a las 24 y 48 h después de la inoculación (3). El medio de Feinberg para Trichomonas vaginalis contiene panmede, NaCl, dextrosa, y suero de caballo y como inhibidores bacterianos contiene penicilina y estreptomocina. Si es negativo a las 48 h, examinar nuevamente a las 72 h (61).

El medio con hidrolizado de caseína y suero de Lash contiene: casaaminoácidos, maltosa, dextrosa, además contiene las siguientes sales NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, la solución de suero contiene (carne, sangre y suero de vaca, agua destilada y NaHCO<sub>3</sub>) (37). Un medio sencillo con el que se consigue un buen crecimiento es el de Trussell y Johson para Trichomonas vaginalis contiene: proteosa peptona 2%, NaCl 0.5%; suero humano normal 5% y tioglicolato sódico al 0.1% (12).

Medio de tripticasa-suero simplificado (STS). El medio STS, creado por Kupferberg y col, sirve para el aislamiento de Trichomonas vaginalis a partir de exudados uretrales y vaginales.

También se utiliza para mantener cultivos del flagelado libres de bacterias, con fines de docencia e investigación.

Las bacterias pueden eliminarse por transferencia



seriada en un medio que contenga 500 U de penicilina y 500 mg de sulfato de dehidroestreptomina/mL. Contiene: tripticasa, clorhidrato de cisteína, maltosa agar (Difco) 1 g (12).

#### Diagnóstico de Candida albicans.

Los síntomas y signos asociados con esta infección, tales como prurito notable, un flujo abundante y eritema vulvar o vaginal, no son pronosticadores exactos de infección candidiásica confirmada; por eso, cada paciente debe ser evaluada con pruebas de laboratorio para asegurar el diagnóstico exacto (54).

La colonización vaginal por Candida es relativamente frecuente, en particular entre las mujeres atendidas en clínicas de enfermedades de transmisión sexual (ETS), en quienes se presenta en más del 20%. La especie predominante es Candida albicans que se aísla aproximadamente en un 75% de entre las levaduras recuperadas de las muestras clínicas (2).

El diagnóstico puede realizarse en la misma consulta, colocando una gota del exudado en un portaobjetos y añadiendo unas gotas de solución de potasa al 20-40%, que ayudan en la visualización de los micelios. Aunque esta prueba es confiable, no es suficiente para establecer un diagnóstico negativo, por lo que debe recurrirse al cultivo en medio modificado de Sabouraud. Tras su incubación a 30°C durante 24-48 horas, aparecen colonias blanquesinas, cremosas y de olor típico. Si se desea conocer el tipo de Candida responsable de la infección, que por lo general suele ser Candida albicans, hay que recurrir a la prueba de tubo germinativo, que permite una identificación definitiva de este microorganismo en no más de 3 horas (2),(63).

Los tubos germinativos se presentan como extensiones de las células de la levadura semejantes a hifas, que usualmente se producen sin ninguna contricción en su punto de origen. En años anteriores se había señalado que Candida stellatoidea también producía tubos germinativos y que por lo tanto debía distinguirse de Candida albicans. Los últimos reportes indican

que C. stellatoidea ya no se considera una especie y se ha combinado con C. albicans; en consecuencia, la prueba del tubo germinativo es específica para C. albicans (2).

Dicha prueba se lleva a cabo, suspendiendo un inóculo muy pequeño de células de la levadura obtenidas de una colonia aislada en 0.5 mL de suero de oveja ó de suero humano normal, posteriormente se incuban los tubos a 37°C durante no más de 3 horas. Luego de la incubación se toma una gota de la suspensión y se coloca sobre un portaobjetos observándose con poco aumento la presencia de tubos germinativos. Un tubo germinativo se define como un apéndice con la mitad de ancho y 3 a 4 veces el largo de la célula de la cual emerge.

Otro método para identificación de Candida albicans se basa en que originan la presencia de clamidosporas en agar harina de maíz con un 1% de Tween 80 y azul tripano, para lo cual el medio se incuba a temperatura ambiente durante 24-48 h. En la actualidad, este método se considera satisfactorio para la identificación definitiva de C. albicans cuando la prueba del tubo germinativo es negativa (2).

Para observar la presencia de C. albicans en agar harina de maíz se selecciona una colonia aislada en el medio de cultivo primario (Sabouraud) y se inocula en una placa con agar harina de maíz con tween 80 y azul tripano, trazando tres cortes paralelos, separados por 1.5 cm y formando un ángulo de 45° con el medio de cultivo. Se incuba a una temperatura de 30°C durante 48 h, luego de éstas, se examinan las áreas de los cortes para observar la presencia de blastoconidios, pseudohifas, hifas o clamidosporas. Por último, el aspecto semejante a una araña es típico de las colonias de C. albicans en agar eosina azul de metileno y esta característica se usa para la identificación final (2).

## CAPITULO IV

### MANEJO DE LAS PACIENTES

Existe un gran número de tratamientos para las mujeres que padecen infecciones vaginales, pero para las mujeres embarazadas el número es limitado ya que existe un elevado riesgo teratogénico (15).

Cuando se requiere del tratamiento de la vaginitis provocada por Trichomonas vaginalis, el metronidazol es el único agente disponible actualmente que es efectivo. Se reportó haber tenido éxito con un régimen de 250 mg oralmente tres veces al día durante 7 días, dando como resultado porcentajes de curación entre el 85%-95%.

Los problemas que se pueden ocasionar con este régimen también conocidos como efectos colaterales, están representados sobre todo por las náuseas, lo cual lleva a una falla para cumplir con un curso de 7 días de terapia. Varios autores han publicado desde entonces, estudios que indican proporciones de curación comparables pero con un régimen de dosis única de 2 g igualmente administrados oralmente. Este régimen evita el problema de la falta de cumplimiento de la terapia completa y no aumenta la incidencia de náuseas. Se ha reportado una relativa resistencia de T. vaginalis al metronidazol, estas cepas llegan a ser sensibles pero en concentraciones inhibitorias mínimas mucho mayores (MICs). Ante esta situación, los regímenes orales se deben aumentar de 250 mg a 500 mg tres veces al día durante 7 a 10 días. También se ha usado terapia parenteral de 4 a 6 g/día para intentar superar la relativa resistencia de este microorganismo (24).

Se menciona que, durante una infección específica, la actividad sexual se asocia con un incremento de riesgo de nacimientos pretérmino (53). Como en todas las enfermedades transmitidas sexualmente, la(s) pareja(s) sexual(es) también

debe(n) recibir tratamiento para la infección aún cuando sea(n) asintomático(s) (54). Cualquiera de los regímenes orales es aceptable para el tratamiento de la pareja (24).

Desde que se informó el tratamiento exitoso de la vaginosis bacteriana con metronidazol en 1978, este antibiótico ha llegado a ser el tratamiento de elección. La dosis recomendada actualmente para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg oralmente 2 veces al día durante 5 a 7 días. El metronidazol impregnado con una esponja vaginal puede probar ser efectivo en el tratamiento de esta infección; sin embargo, ahora está disponible sólo a través de protocolos de investigación (24). El uso de metronidazol se recomienda ampliamente, ya que no tiene efecto sobre los lactobacilos residentes en la vagina y, por tanto, reduce la infección por levaduras ya que el pH vaginal retorna rápidamente a la normalidad (40).

Se han reportado algunos casos en los que se ha detectado la elongación de bacterias producida por los antibióticos, por ejemplo, para Escherichia coli en presencia del ácido nalidíxico o cinoxacín, así como la elongación de Gardnerella vaginalis que se ha observado por el uso de metronidazol y tinidazol (5).

Se sabe que agentes tales como tetraciclina, ampicilina, crema de sulfa triple y eritromicina, son inefectivos contra la vaginosis bacteriana. La ampicilina ya no se recomienda en dicho tratamiento debido a que favorece la prevalencia de microorganismos resistentes, así como también, por su capacidad para disminuir los lactobacilos de la vagina, inhibiendo de ese modo el retorno a la flora vaginal normal (54).

La administración de metronidazol en mujeres embarazadas para el tratamiento de la tricomoniasis o de la vaginosis bacteriana es complicado, por el hecho de que la droga atraviesa fácilmente la placenta además de que se ha demostrado que es carcinogénica en roedores. Esta droga no se

ha demostrado que sea carcinogénica ó teratogénica en humanos, pero debido a que hay un riesgo teórico, los beneficios deben sobrepasar a los riesgos. El tratamiento usualmente se puede retrasar hasta principios del segundo trimestre (24),(30),(57).

El tratamiento con metronidazol en este momento del embarazo muestra una reducción substancial de recurrencias de alumbramiento pretérmino, de una labor pretérmino ideopática, ó de una ruptura prematura de membranas (45). Se intentaron otros tratamientos intravaginales para eliminar la vaginosis bacteriana mejorando el "balance ecológico" de la microflora vaginal; las cremas con estrógeno, el uso de yogurt y las jaleas de ácido acético tales como (Aci-gel) no son efectivas contra la vaginosis bacteriana. Aunque parece razonable reconstituir la flora normal de lactobacilos de la vagina con preparaciones acidófilas disponibles comercialmente, estos esfuerzos rara vez son eficaces (54).

El cetiltrimetil amonio naproxeno en concentraciones subinhibitorias (25 mg/mL), modifica la adhesividad de Gardnerella vaginalis y Mobiluncus curtisii a las células del epitelio vaginal reduciéndola en un 48,3% y 34,1%, respectivamente. Lo anterior no sucede con la adhesividad de los lactobacilos acidófilos, siempre que se mantenga un pH de 4.4 ya que a éste se mantienen en un número elevado y compiten con los microorganismos patógenos por el sitio de invasión o sea las células del tejido blanco (10).

Tielze y Lewit investigaron el uso de dos anticonceptivos (Levonogestrel y Copper Tcu), pensando que podían actuar como medicamentos y así disminuir la recurrencia de infecciones del tracto genital, se observó que podían presentarse efectos colaterales como un embarazo ectópico, inflamación pélvica y anemia (56).

Es controversial la ventaja del tratamiento de las parejas sexuales de las pacientes con vaginosis bacteriana.

Muchos investigadores no han encontrado que el tratamiento de las parejas sea superior al tratamiento

Únicamente de la mujer, aunque un estudio demostró una elevada proporción de curación cuando la pareja masculina fue tratada con una dosis oral única de 2 g de metronidazol. En base a los datos corrientes, el tratamiento de las parejas sexuales, únicamente se debe considerar en casos persistentes o recurrentes (24). En un estudio se proporcionan datos que demuestran que el uso de randomicina en programas de protección durante el embarazo, disminuye el riesgo de pielonefritis (21).

La sensibilidad del género Mobiluncus parece que depende de la especie, por ejemplo: Mobiluncus mulieris es más susceptible a tetraciclinas que Mobiluncus curtisii. Sobre las bases de la concentración mínima inhibitoria (CMI) ambas especies son susceptibles a los siguientes agentes; amoxicilina 0.12 mg/L; cefotaxima 0.5 mg/L; gentamicina 0.25 mg/L; clindamicina 0.12 mg/L e imipenem <0.03 mg/L. También se determinó su resistencia a metronidazol a una concentración de (>64 mg/L) (20). Igualmente se ha reportado sensibilidad a cloranfenicol y a vancomicina (44).

La clindamicina ha sido usada en una crema de aplicación tópica para el tratamiento de la vaginosis bacteriana, debido a que es particularmente activa contra bacterias anaerobias y, moderadamente activa, contra Gardnerella vaginalis. En un estudio de evaluación de dosis, se emplearon 5 g de crema de clindamicina al 2% aplicada intravaginalmente una vez al día durante 7 días, mostrando una eficacia del 93%. Se vió también que a menores concentraciones tiene menor eficacia (9).

Tanto Mobiluncus curtisii como Mobiluncus mulieris suelen ser sensibles a betalactámicos y resistentes frente a metronidazol, tinidazol, ácido nalidíxico, colistina y perfloxacin (44). A pesar de que las cepas de Mobiluncus son susceptibles a los antibióticos betalactámicos, los microorganismos productores de betalactamasas en la vagina, excluyen su uso efectivo en el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Datos reportados por Spiegel y col sugieren el uso de clindamicina e imipenem en las formas orales o tópicas.

Ambos agentes antimicrobianos tienen una amplia cobertura para anaerobios y ninguno sería susceptible a las betalactamasas producidas, por ejemplo, por Bacteroides sp presentes en la vagina. Sin embargo, ambos son activos contra los lactobacilos vaginales y de esta manera pueden inhibir su crecimiento durante la terapia; existe evidencia de que esto contribuye a las fallas del tratamiento después de administrarse amoxicilina (9).

El régimen oral alternativo más exitoso para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas es la clindamicina en dosis de 300 mg oralmente 2 veces al día durante 7 días. Como no se sabe que la clindamicina tenga efectos teratogénicos u oncogénicos, esta alternativa puede ser útil para dichas pacientes embarazadas. Las proporciones de curación con este régimen, son similares a aquéllas alcanzadas con metronidazol. La administración de metronidazol para el tratamiento en la vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas se debe retrasar hasta principios del segundo trimestre de embarazo, ya que esta droga atraviesa fácilmente la placenta y se ha mostrado que es carcinogénica en roedores (24),(30),(57).

Debido a la resistencia que presenta Mobiluncus curtisii al metronidazol, esta droga no debe utilizarse cuando se identifica a este microorganismo (20). La dosis de metronidazol recomendada actualmente para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg oralmente, 2 veces al día durante 5 a 7 días (20). Debe de tenerse en cuenta que se ha encontrado que el metronidazol produce rupturas de bandas únicas en el ADN del linfocito humano (15).

Las infecciones por Trichomonas vaginalis en mujeres embarazadas son particularmente problemáticas, ya que el único agente disponible para tratar estas infecciones es el metronidazol y como ya se mencionó en la vaginosis bacteriana, sólo debe usarse a partir del segundo trimestre de embarazo (15).

En el caso de que se requiera del tratamiento de la vulvovaginitis provocada por Candida albicans en mujeres no embarazadas y cuando se trate de casos agudos causados por Candida albicans, existen varias opciones terapéuticas para llevar a cabo el tratamiento, a continuación se mencionan.

El miconazol se emplea en un supositorio de 200 mg, el régimen recomendado es la aplicación de un supositorio intravaginalmente a la hora de acostarse durante tres noches consecutivas. Existe también la presentación en crema vaginal al 2% (Monistat 7), el régimen alterno consiste en emplear un aplicador completo intravaginalmente a la hora de acostarse durante 7 noches seguidas. Se presenta igualmente en tabletas vaginales de 100 mg (Monistat), se aplica una tableta intravaginalmente a la hora de acostarse durante 7 noches. Este representa también un régimen alterno.

El clotrimazol, en presentación de tabletas vaginales de 200 mg, se emplea en una tableta intravaginalmente a la hora de acostarse durante tres noches, que es el régimen recomendado ó bien, tratándose de la tableta vaginal de 100 mg (Gyne-Lotrimin, Mycelex-G), se emplea una tableta intravaginalmente a la hora de acostarse durante 7 noches, lo cual constituye un régimen alterno, también puede emplearse un aplicador completo intravaginalmente a la hora de acostarse durante 7 noches de la crema vaginal al 1% (Gyne-Lotrimin, Mycelex-G), que es otro régimen alterno; existen igualmente las tabletas vaginales de 500 mg (Mycelex), en que se aplica una tableta intravaginalmente a la hora de acostarse durante tres noches.

Terconazole, se presenta como supositorio de 80 mg o crema vaginal al 0.8% (Terazol 3), se utiliza un supositorio o un aplicador completo intravaginalmente a la hora de acostarse durante 7 noches.

Para casos resistentes o recurrentes se utilizan cualquiera de las drogas anteriores prolongando los regímenes de tratamiento hasta 14 a 21 días.

También se pueden utilizar los siguientes tratamientos:



el fluconazol (Diflucan), empleándose de 100 a 150 mg oralmente una vez. Ketoconazole (Nisoral), del que se emplean 200 mg oralmente dos veces al día durante 5 a 14 días.

Itraconazole (Sporanox), administrándose 200 mg oralmente una vez al día durante 3 días.

Otro tipo de tratamiento lo constituye la tinción vaginal con violeta de Genciana, una o dos veces a la semana; o bien, la aplicación de ácido bórico, en una cápsula de 600 mg diario intravaginalmente, durante 14 días (54).

La vulvovaginitis por Candida puede ser tratada exitosamente con una variedad de preparaciones vaginales. El imidazol y el triazol tienen eficacia clínica superior, comparados con las preparaciones de polienos, tales como nistatina (Mycostatin y Nilstat) y se prefieren sobre estos últimos medicamentos. Muchas preparaciones vaginales antifúngicas de imidazol, tales como miconazol (Monistat), clotrimazole (Gyne-Lotrimin, Mycelex G) y butoconazole (Femstat), erradican especies de Candida de la vagina aproximadamente en 85% de pacientes con vulvovaginitis aguda.

Esta proporción de eficacia se encontró con fórmulas tanto en tabletas como en crema y con períodos de tratamiento que varían desde 1 a 7 días. Están disponibles pocos datos comparativos para recomendar uno sobre los otros.

Las recomendaciones individuales para el tratamiento de cada paciente se deben basar en varios factores, tales como severidad, duración y localización de síntomas y preferencia de la paciente. Los síntomas severos y las infecciones crónicas pueden responder mejor a cursos prolongados de tratamiento. Cuando la vulva está extensamente afectada, puede responder mejor a una crema (53).

El terconazol (Terazol), una preparación vaginal antifúngica más reciente del triazol, forma un enlace más firme y de duración más prolongada con el citocromo fúngico P-450, de lo que lo hacen las preparaciones de imidazol. De 5% a 16% del agente activo se absorbe en forma sistémica, produciendo ocasionalmente síntomas parecidos a la influenza.

El terconazol se ha comparado con el imidazol en estudios europeos y americanos y se ha encontrado que es equivalente o superior al tratamiento con crema de miconazol o clotrimazol en su régimen de 7 días, a una tableta de clotrimazol de 500 mg (54).

Existen agentes antifúngicos orales y muchas mujeres prefieren este tipo de medicamentos a las preparaciones intravaginales para el tratamiento de infecciones vaginales. Comúnmente hay dos regímenes orales para el tratamiento de vulvovaginitis por Candida, ya sea resistente o recurrente.

El ketoconazol oral (Nisoral), 400 mg por día durante 5 a 14 días, es efectivo en el tratamiento de vulvovaginitis por Candida. Existe el riesgo de que se presente una hepatitis leve y reversible, debido a la administración de ketoconazol en aproximadamente el 5 a 10% de pacientes y el riesgo de hepatitis sintomática, potencialmente seria, es de un caso en 15,000. Por eso, esta droga sólo se debe considerar para casos resistentes o recurrentes de vulvovaginitis por Candida, como pueden ser en las mujeres que también están infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

El fluconazol (Diflucan) e itraconazol (Sporonox) son nuevos agentes antifúngicos del grupo de los triazoles, que se han usado extensamente en pacientes inmunosuprimidos con infecciones sistémicas por Candida demostrándose que también son efectivos contra vulvovaginitis candidiásica. Los efectos colaterales usualmente son leves, consisten en náusea y diarrea (en 2% a 6% de pacientes) o dolor de cabeza ocasional. Se han reportado con cada uno, reacciones alérgicas aisladas (54).

Los resultados de algunos estudios que comparan el fluconazol oral con el clotrimazol intravaginal son variables, sugiriendo proporciones similares de respuesta clínica con un 84% o más de efectividad. Otros estudios muestran que existe curación clínica pero a largo plazo, durante un período de un mes; el alivio de los síntomas es más rápido con una dosis única de fluconazol, comparado con el tratamiento de tres días

del clotrimazole.

La vulvovaginitis aguda se resolvió en 75% de las pacientes tratadas con itraconazole oral, es dosis de 200 mg diariamente durante 3 días; pero se carece de comparaciones con otros agentes. Hasta la fecha, los estudios que comparan los agentes orales y los tratamientos vaginales no han mostrado que el tratamiento sistémico disminuya la presentación de recurrencia a largo plazo.

En este caso, también se mencionan otras posibilidades de tratamiento, como por ejemplo, un reporte reciente sugiere que la profilaxis por ingestión en la dieta, de yogurt conteniendo lactobacilos vivos, puede disminuir los episodios de vulvovaginitis por Candida, ya que ayuda a mantener el pH vaginal restaurando los lactobacilos que se ven disminuidos durante la vaginosis bacteriana. Las preparaciones que contienen estos microorganismos están disponibles comercialmente. La profilaxis con yogurt en la dieta debe ser individualizada y discontinuarse si no es efectiva (47), (48).

Otras modalidades de tratamiento para la vulvovaginitis persistente por Candida se emplean menos comúnmente, debido posiblemente a la inconveniencia. Estas modalidades incluyen supositorios de ácido bórico, con 600 mg de éste en cápsulas de gelatina, que se usan intravaginalmente 2 veces al día; o bien, violeta de genciana aplicada en las paredes vaginales.

Aunque se ha escrito poco acerca de la eficacia de estos agentes, comparado con otras preparaciones vaginales, estos remedios se sugirieron como alternativas para infecciones recurrentes o persistentes (54).

Los estudios del clotrimazol y miconazol en pacientes embarazadas no han mostrado aumento en la proporción de los defectos congénitos, por lo que algunos autores recomiendan que estos antimicóticos pueden emplearse durante el embarazo.

La eficacia del tratamiento se presentó con las fórmulas en tabletas administradas por períodos que varían desde 1 a 7 días y con una dosis de 500 mg/día. No se ha reportado teratogenicidad con el terconazol, pero los datos de los que

se dispone están limitados. Ninguno de los imidazoles se recomienda para usarse en el primer trimestre del embarazo, a menos que la severidad de los síntomas evite el retraso del tratamiento. El uso de fluconazol, itraconazol y ketoconazol durante el embarazo no se ha estudiado extensamente, por lo que no deben usarse -para enfermedad localizada- en pacientes embarazadas (54).

Otra posibilidad de tratamiento durante el embarazo al igual que en las mujeres no embarazadas, sugiere la profilaxis en la dieta ingiriendo yogurt conteniendo lactobacilos vivos, lo que puede disminuir los episodios de vulvovaginitis por Candida, como ya se mencionó anteriormente, puesto que ayuda a mantener el pH vaginal (47). Los lactobacilos establecen un pH vaginal bajo por la producción de ácido láctico y por la formación de peróxido de hidrógeno, ambas condiciones ayudan a disminuir el crecimiento de otros microorganismos (48).

Se ha reportado que existen pacientes con diagnóstico inseguro de candidiasis ó que no responden a la terapia tradicional, por tanto, pueden ser afectadas por la persistencia de síntomas vaginales, desafortunadamente no se ha establecido un protocolo para estos casos de difícil tratamiento (58).

También se ha reportado que con un costo menor, se obtienen mayores beneficios al introducir programas de tratamiento profiláctico, en lugar de dar tratamiento durante el embarazo (7).

## CONCLUSIONES

1.- Dentro de los microorganismos de mayor importancia que conducen a una vaginosis bacteriana se encuentra el microorganismo facultativo Gardnerella vaginalis y, aunque poco estudiadas, están las especies anaerobias Mobiluncus curtisii y Mobiluncus mulieris. Como agente etiológico de la vulvovaginitis está Candida albicans y para la vaginitis está Trichomonas vaginalis.

2.- Existen otros agentes que se presentan con menor incidencia, como es el virus del Herpes simple y la espiroqueta Treponema pallidum que también deben diagnosticarse y tratarse.

3.- Es de gran importancia, conocer al agente causal de una vaginosis bacteriana ó de una vaginitis durante el embarazo, debido a que ciertas bacterias como Gardnerella vaginalis y Mobiluncus curtisii, al igual que el protozoario Trichomonas vaginalis, producen ruptura prematura de membranas, provocando finalmente el alumbramiento pretérmino. El papel de Mobiluncus curtisii en la etiología del síndrome no se ha demostrado plenamente.

4.- Se ha demostrado que un 100% de los neonatos nacidos de madres con vaginitis provocada principalmente por Candida albicans, padecen candidiasis cutánea, candidiasis oral o conjuntivitis.

5.- Debido a la importancia que tiene, conocer el agente etiológico para poder dar un buen tratamiento, se recomienda lo siguiente:

- Para diagnóaticar una vaginosis bacteriana, realizar los diversos métodos para el diagnóatico de laboratorio, que van desde las características físicas del exudado vaginal, la

microscopía y la identificación final, realizando el cultivo y las pruebas bioquímicas.

- Para el diagnóstico de una vaginitis debida a la presencia de Trichomonas vaginalis se recomienda realizar además del estudio de las características físicas del exudado vaginal, el examen en fresco y el cultivo.

- En caso de diagnosticar una vulvovaginitis provocada por Candida albicans, además de realizar el examen de las características físicas del exudado vaginal, se realizan también el cultivo y la prueba de tubo germinativo.

6.- Se ha demostrado que, tanto en la vaginosis bacteriana provocada por Gardnerella vaginalis como en la vaginitis provocada por Trichomonas vaginalis, el tratamiento de elección es el metronidazol; en el caso de que el agente causal sea Mobiluncus curtisii el antibiótico de elección es la clindamicina.

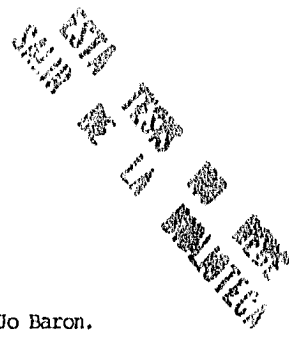
7.- En el caso de mujeres embarazadas, el tratamiento con metronidazol se debe retrasar hasta principios del segundo trimestre debido a posibles riesgos teratogénicos ó carcinogénicos en el producto.

8.- Se recomienda que la(s) pareja(s) de estas pacientes sean tratadas para obtener mejores resultados.

9.- Existe una gran variedad de antimicóticos, que pueden utilizarse para el tratamiento de la vaginitis provocada por Candida albicans, pero éste debe individualizarse, ya que se consideran varios factores tales como severidad, duración y localización de síntomas.

10.- Algunos autores recomiendan el uso de clotrimazol y miconazol durante el embarazo, pero también se debe de retrasar su aplicación a partir del segundo trimestre, debido a posibles efectos teratogénicos,

BIBLIOGRAFIA



1. Arenas Roberto.  
MICOLOGIA MEDICA ILUSTRADA.  
la Edición.  
Editorial Interamericana Mc Graw Hill.  
México (1993).
2. Bailey E. Scott, Sidney M. Finegold, Ellen Jo Baron.  
DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.  
7a Edición.  
Editorial Médica Panamericana.  
Argentina (1989).
3. Bailey E. Scott, Ellen Jo Baron, Sidney M. Finegold.  
DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY.  
Eighth Edition.  
The C.V. Mosby Company.  
Toronto (1991).
4. Balows Albert; William J. Hausler Jr. Keneth L. Hermann Henry D.  
Isemberg, H Jean Shadomy.  
MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLIGY.  
Fifth Edition.  
American Society for Microbiology.  
Washington D.C. (1991).
5. Benson J. Horowitz, Per-Anders Mardh, Elizabeth Nagy, and Elliot L.  
Rank. "Vaginal lactobacillosis". Am. J. Obstet. Gynecol. 171 (1) 857-  
861 (1994).
6. Benson Ralp C.  
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO GINECOOBSTETRICOS.  
la Edición.  
Editorial el Manual Moderno.  
México (1980).
7. Blackwell Al; Thomas PD; Wareham K; Emery SJ. "Health gains from  
screening for infection of the lower genital tract in women attending  
for termination of pregnancy". Lancet 342 (8865) 206-210 (1993).
8. Bry Kristina; and Lappalainen Urpo. "Interleukin-4 and transforming  
growth factor-1 modulate the production of interleukin-receptor  
antagonist and of prostaglandin E2 by decidual cell". Am. J. Obstet.  
Gynecol. 171 (2) 1194-1198 (1994).

9. Castillo Sandoval Blanca Celia.  
Mobiluncus un género bacteriano recientemente asociado a la etiología de la vaginosis bacteriana.  
Tesis: Facultad de Química UNAM (1992).
10. Catalanotti P; Rossano F; de Paolis P; Baroni A; Buttini G; Tufano MA.  
"Effect of cetyltrimethylammonium naproxenate on the adherence of Gardnerella vaginalis, Mobiluncus curtisii and Lactobacillus acidophilus to vaginal epithelial cell". Sex. Transm. Dis. 21 (6) 338-344 (1994).
11. Chester Beaver Paul; Clifton Jung Rodney.  
PARASITOLOGIA CLINICA.  
2a Edición.  
Editorial Salvat.  
Sevilla Esp. (1976).
12. Chester Beaver Paul; Clifton Jung Rodney; Wayne Cupp Eddie.  
CLINICAL PARASITOLOGY.  
Ninth Edition.  
Lea Febiger.  
Philadelphia (1984).
13. Cox SM, King MR, Casey ML, MacDonald PC. "Interleukin-1 $\beta$ , -1 $\alpha$ , and -6 and prostaglandins in vaginal/cervical fluids of pregnant women before and during labor". J. Clin. Endocrinol. Metab. 77 (3) 805-915 (1993).
14. De la Cruz González R; Calderón E. "Diagnóstico rápido de infecciones cervicovaginales". Infectología 5 (5) 115-121 (1985).
15. Draper D, Parker R, Patterson E, Jones W, Beutz M, French J, Borchardt K, McGregor J. "Detection of Trichomonas vaginalis in pregnant women with the InPouch TV culture system". J. Clin. Microbiol. 31 (4) 1016-1018 (1993).
16. Eschenbach David A. "Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection". Clin. Infect. Dis. 16 (4) 282-287 (1993).
17. García S. Juan Daniel; Perez O. Elizabeth; Becerra M. Enrique.  
"Ruptura prematura de membranas". Libro conmemorativo 30 años del hospital de Gineco-obstetricia N°3 CMN "La Raza". p463, 464, 506.
18. Gauthier W. Daniel; Meyer J. William and Bieniarz Andre. "Expectant management of premature rupture of membranes with amniotic fluid cultures positive for Ureaplasma urealyticum alone". Am. J. Obstet. Gynecol. 170 (1) 587-590 (1994).
19. Gibbs S. Ronald; "Chorioamnionitis and bacterial vaginosis". Am. J. Obstet. Gynecol. 169 (2 pt 2) 460-462 (1993).



20. Góñez Garces J.L., Balas D. Merino, Ignacio Alos Juan. "Mobiluncus curtisii bacteremia following septic abortion". Clin. Infect. Dis. 19 (6) 1166- 1167 (1994).
21. Gratacós Eduard, Torres Pere-Joan, Vila Jordi, Alonso L. Pedro and Cacarach Vicenc. "Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis". J. Infect. Dis. 169 (6) 1390-1392 (1994).
22. Gyr N. Thomas; Malek Antoine; Mathez-Loic Fabien; Altermatt J. Hans; Nicolaidés Kypros; and Schneider Henning. "Permeation of human chorioamniotic membranes by Escherichia coli in vitro". Am. J. Obstet. Gynecol. 170 (1) 223-227 (1994).
23. Hadi Hamid A., Hodson Charles A. and Strickland Diana. "Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome". Am. J. Obstet. Gynecol. 171 (2) 1139-1144 (1994).
24. Hager WD, Rapp RP. "Metronidazole". Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 19 (3) 497-510 (1992).
25. Hart G. "Factors associated with trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis". Int. J. STD AIDS 4 (1) 21-25 (1993).
26. Heine P, McGregor JA. "Trichomonas vaginalis: a reemerging pathogen". Clin. Obstet. Gynecol. 36 (1) 137-144 (1993).
27. Hillier SL; Krohn MA; Rabe LK; Klebanoff SJ; Eschenbach DA. "The normal vaginal flora, H2O2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women". Clin. Infect. Dis. 16 (4) 273-281 (1993).
28. Hill B. Gale. "The microbiology of bacterial vaginosis". Am. J. Obstet. Gynecol. 169 (2 pt 2) 450-454 (1993).
29. Holmes King K., March Per-Anders, Frederick Sparring P.J., Wiesner Paul, Cates Jr. Willard, Lemon Stanley M., Stam E. Walter.  
SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES.  
Second Edition.  
Mc Graw-Hill Book Co.  
New York, (1990).
30. Holst E; Goffeng AR; Andersch B. "Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome". J. Clin. Microbiol. 32 (1) 176-186 (1994).
31. Kimitoshi Imai, Hideharu Kansaki, Hiroshi Fujiwara, Michiyuki Maeda, Masamichi Ueda, Hiroshi Suginami and Takahide Mori. "Expression and localization of aminopeptidase N, neutral endopeptidase, and dipeptidyl peptidase IV in the human placenta and fetal membranes". Am. J. Obstet. Gynecol. 171 (2) 1163-1168 (1994).

32. Laredo-Silva MT; Gorab-Ramírez A; Avila Cisneros. "Enfermedades de transmisión sexual III. Sífilis, condiloma acuminado, herpes genital y otros". Revista Mexicana de Pediatría 50 (10) 306-315 (1983).
33. Lennette H. Edwin; Balows Albert; Hausler William; Truant Joseph. MANUAL DE MICROBIOLOGIA CLINICA. 4a Edición. Editorial Panamericana. Argentina (1987).
34. Leon X; Ruiz M; de Moreno NO; de Richards L. "Isolation and identification of Gardnerella vaginalis in women with symptoms of bacterial vaginosis". Rev. Med. Pan. 17 (3) 208-213 (1992).
35. López-Martínez R. Vértiz-Chávez E. "Correlación de la patogenicidad de Candida en neonatos y madres con vaginitis". Boletín Sociedad Mexicana de Micología. 17 p9-13 (1982).
36. Manoj K. Biswas. "Bacterial Vaginosis". Clin. Obstet. Gynecol. 36 (1) 166-175 (1993).
37. Markel K. Edward; Voge John; Voge Marietta; John T. David. MEDICAL PARASITOLOGY. Sixth Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia (1986).
38. Martínez-Penton V; Toirac-Lamerque A; Moren-Savigne G. "Trichomoniasis y candidiasis vaginal III. Infección mixta por enterobacterias". Rev. Cub. Obstet. Gynecol. 8 (2) 162-170 (1982).
39. Martínez-Penton V; Toirac-Lamerque A. "Trichomoniasis y candidiasis vaginal IV. Infección mixta por Neisseria gonorrhoeae". Rev. Cub. Obstet. Gynecol. 8 (2) 171-176 (1982).
40. McDonald HM; Loughlin JA; Vigneswaram R; Jolley PT; McDonald PJ. "Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial". Obstet. Gynecol. 84 (3) 343-348 (1994).
41. McGregor JA; French JI; Jones W; Milligan K; McKinney PJ; Patterson E. and Parker R. "Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: Results of a controlled trial of topical clindamycin cream". Am. J. Obstet. Gynecol. 171 (2) 1048-1160 (1994).
42. McGregor JA; French JI; Jones W; Parker R; Patterson E; Draper D. "Association of cervicovaginal infection with increased vaginal fluid phospholipase A2 activity". Am. J. Obstet. Gynecol. 167 (6) 1588-1594 (1992).

43. McGregor JA; French JI; Seo K. "Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis". Am. J. Obstet. Gynecol. 169 (2) 463-466 (1993).
44. Mirra Gutierrez J; García Martos P. "The genus Mobiluncus and its clinical significance". Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 11 (10) 562-564 (1993).
45. Morales WJ; Schorr S; Albritton J. "Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study". Am. J. Obstet. Gynecol. 171 (2) 345-349 (1994).
46. Narcio Reyes MLE; Solórzano Santos F. Arredondo García JL; Calderón Jaimes E; Beltrán Zúñiga M. "Etiología de la infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas". Gynecol. Obstet. Méx. 57 p41-46 (1989).
47. Neri A; Rabinerson D; Kaplan B. "Bacterial vaginosis: drug versus alternative treatment". Obstet. Gynecol. Surv. 49(12) 809-813 (1993).
48. Neri A; Sabah G; Samra Z. "Bacterial vaginosis in pregnancy treated with yoghurt". Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 72 (1) 17-19 (1993).
49. Perea Evelio J.  
ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL.  
Ediciones Doyma.  
Sevilla Esp.
50. Platz-Christensen JJ; Mattsby-Baltzer I; Thomsen P; Wiqvist N. "Endotoxin and interleukin-1 alpha in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis". Am. J. Obstet. Gynecol. 169 (5) 1161-1166 (1993).
51. Prober Charles G. "Herpetic Vaginitis in". Clin. Obstet. Gynecol. 36 (1) 177-187 (1993).
52. Radotra A; Gupta I; Ganguly NK. "Microbiological studies in mid-trimester abortion with encredil versus normal saline". Contraception 46 (4) 379-385 (1992).
53. Read JS; Klebanoff Ma. "Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: effects of vaginal microorganisms". Am. J. Obstet Gynecol. 168 (2) 514-519 (1993).
54. Reed BD; Eyler A. "Vaginal infections: diagnosis and management". Am. Fam. Phys. 47 (8) 1805-1818 (1993).
55. Riduan JM; Hillier SL; Utomo B; Wiknjosastro G; Linnan M; Kandun N. "Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol. 169 (1) 175-178 (1993).

56. Sivin I; Stern J. "Health during prolonged use of levonogestrel 20 micrograms/d and the copper Tcu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study". *Fertil. Steril.* 61 (1) 70-77 (1994).
57. Sullivan Christopher, Smith G. L. Jr. "Management of vulvovaginitis in pregnancy". *Clin. Obstet. Gynecol.* 36 (1) 195-205 (1993).
58. Summers R. Paul, Sharp T. Howard. "The management of obscure or difficult cases of vulvovaginitis". *Clin. Obstet. Gynecol.* 36 (1) 206-214 (1993).
59. Tanguay KE; Mc Bean MR; Jain E. "Nipple candidiasis among breastfeeding mothers. Case-control study of predisposing factors". *Can. Fam. Phys.* 40 p1407-1413 (1994).
60. Velasco Castrejón Oscar; Guzmán Bracho Carmen.  
MANUAL DE TECNICAS DE LABORATORIO DE PARASITOLOGIA.  
Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas S.S.  
Vol II.
61. Walter Beck J; Davies John E.  
MEDICAL PARASITOLOGY.  
Third Edition.  
The C.V. Mosby Company.  
London (1981).
62. Westney E. Ouida, Westney S. Lennox, Johnson A. Allan, Knight M. Enid, Jean Oyemade Ura, Jackson Cole O. Laryea Haziell, Spurlock Bernice, Manning Malcolm, Hiza B. Hazel, Jones Sidney, and Edwards H. Cecile. "Nutrition genital tract infection, hematologic values, and premature rupture of membranes among African American women". *J. Nutr.* 124 (6) 987-993 (1994).
63. Willcourt J. Robin, Payer David, Wendel Jeanne, and Hale W. Ralph. "Induction of labor with pulsatile oxytocin by a computer-controlled pump". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (2) 603-608 (1994).
64. Zana J. Bacterial vaginosis: What risk for the mother and child?". *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 88 (3 pt 2) 211-214 (1993).