

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"  
I.S.S.S.T.E.

## EFICACIA DEL METRONIDAZOL EN SUS DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN EN LA VAGINOSIS BACTERIANA EN EL EMBARAZO

### T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A  
DRA. ALMA SUJEY BARBERENA SERRANO

ASESOR DE TESIS  
DR. GREGORIO URBANO VALENCIA PÉREZ  
DR. JUAN MANUEL FERNÁNDEZ MONTES



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DR JUAN MIRANDA MURILLO**  
**COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**DR JUAN MANUEL FERNANDEZ MONTES**  
**TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Y**  
**ASESOR DE TESIS**

**DR ALEJANDRO VAZQUEZ LOPEZ**  
**JEFE DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**DR GREGORIO URBANO VALENCIA PEREZ**  
**ASESOR DE TESIS**

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**M. EN C. CARLOS MIGUEL SALAZAR JUAREZ**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"**

**DRA. LUZ MARIA DEL CARMEN SAN GERMAN TREJO**  
**JEFE DE INVESTIGACION**  
**HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"**



## AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A DIOS POR TODAS LAS COSAS MARAVILLOSAS QUE ME HA DADO: LA VIDA, MI FAMILIA Y A UNA GRAN PERSONA, MI ESPOSO.

LES DEDICO ESTE TRIUNFO Y TODOS MIS ESFUERZOS A:

MANUEL POR ESTAR A MI LADO, POR AMARME Y COMPRENDERME. TE AMO. SI, POR INICIAR JUNTOS UNA NUEVA ETAPA DE NUESTRAS VIDAS.

MAMÁ ERES MUY IMPORTANTE EN MI VIDA Y LA MEJOR PERSONA. GRACIAS POR ESTAR SIEMPRE CONMIGO, POR CUIDARME Y DARME TU AMOR, POR HACER DE MI LO QUE AHORA SOY.

PAPÁ ERES GRANDIOSO; SIEMPRE ME ENSEÑASTE QUE LAS COSAS QUE VALEN LA PENA CUESTAN TRABAJO, ES CIERTO. GRACIAS POR TODO LO QUE HE DAZ DADO: TU AMOR Y APOYO EN CADA MOMENTO.

MARA: TE ADMIRO POR TU SENCILLEZ Y PERSEVERANCIA; POR EL TIEMPO QUE NO ESTUVIMOS JUNTAS. TE QUIERO.

ALE, QUIQUE Y PEPE: MIS TRES HERMANOS, LES DOY LAS GRACIAS Y MI CARIÑO POR HABERLOS LEVANTADO TAN TEMPRANO TODOS LOS LUNES. ADMIRO SU AMOR Y ESFUERZO.

ABUE: ME ENSEÑASTE QUE LA VIDA ES DE LUCHA PARA OBTENER LO QUE UNO DESEA.

A MI AMIGA “DRA SÁNCHEZ” POR TU AMISTAD Y COMPAÑIA EN LOS MOMENTOS MÁS DIFÍCILES. NUNCA VOY A OLVIDAR LA PRIMER GUARDIA. TE ACUERDAS.

A UNA PERSONA QUE CONOCÍ DURANTE LA RESIDENCIA. QUE YA NO ESTA CON NOSOTROS. TODO MI RESPETO Y ADMIRACIÓN.

A MI HOSPITAL, POR PONER A MILES DE PACIENTES A MI DISPOSICIÓN COMO UN GRAN LIBRO LLENO DE NUEVOS CONOCIMIENTOS.

A MIS PROFESORES: A TODOS Y CADA UNO DE ELLOS QUE FUERON PARTE IMPORTANTE EN MI DESARROLLO PROFESIONAL; POR SU ENSEÑANZA, GRACIAS.

A MIS ASESORES DE TESIS POR ENRIQUECERLA CON US COMENTARIOS Y APORTACIONES.

3M GRACIAS POR FACILITARME EL METRONIDAZOL EN GEL PARA LA REALIZACION DE MI TESIS.

;

**“EFICACIA DEL METRONIDAZOL EN SUS  
DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION EN LA  
VAGINOSIS BACTERIANA EN EL EMBARAZO”**

## **INDICE**

HOJA DE FIRMAS.....	ii
AGRADEMIENTOS.....	iii
TITULO.....	v
RESUMEN.....	2
SUMMARY.....	4
INTRODUCCION.....	6
JUSTIFICACION.....	21
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
CRITERIO DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	39
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42
ANEXO I.....	45
ANEXO II.....	46

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia del Metronidazol en sus diferentes vías de administración en la Vaginosis bacteriana en el embarazo.

**Material y Métodos:** El estudio incluyó 79 pacientes que cursaban con Vaginosis Bacteriana en el embarazo; se evaluaron según los criterios clínicos de Amsel.

Definiendo que presentaban vaginosis bacteriana cuando tenían 3 de los cuatro siguientes criterios: Flujo Homogéneo, pH > 4.5. Prueba de KOH positiva y la presencia de células clave en el exudado vaginal. Se dividieron en 3 grupos para dar tratamiento a base de metronidazol. Su elección se realizó al azar.

Grupo I: Metronidazol Gel al 0.75%. Dosis: 5 gr al día por 5 días.

Grupo II: Metronidazol óvulos. Dosis: un óvulo de 500mg cada 24hrs por 10 días.

Grupo III Metronidazol tabletas. Dosis: 250mg cada 8hrs por 7 días.

Posteriormente se tomó exudado y cultivo vaginal de control al mes del tratamiento, para evaluar nuevamente los criterios de Amsel así como se realizó interrogatorio a las pacientes sobre efectos secundarios del tratamiento. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10 en donde <P.05 fue considerada como estadísticamente significativa.

**Resultados:** 79 paciente se incluyeron. Grupo I (28), Grupo II (26) y Grupo III (25).

Encontramos que el principal síntoma referido por las pacientes fue la leucorrea con un 100% de las pacientes. Posterior al tratamiento se evaluó la mejoría de esta; observamos que en el grupo I fue del 71.4%, en el grupo II de 69.2% y en el grupo III de 72.2% .

Las células clave posterior al tratamiento persistieron en el grupo I en el 14.2%, para el grupo II del 30% y Grupo III el 50%. (p =.001)

Otro criterio evaluado fue el pH; observamos que en el grupo I hubo persistencia del pH >de 4.5 en el 61.9%, grupo II del 80% y Grupo III del 77.7%. Por lo que posterior al uso del metronidazol en cualquier vía de administración se observa disminución del pH de manera significativa ( $p=.001$ ).

La evaluación de la prueba de KOH observamos que posterior al tratamiento persistió positiva en el Grupo I en el 9.09%, en el grupo II el 15% y en el grupo III el 0% .También se comparó la presencia de lactobacilos en los tres grupos en los exudados vaginales de control; encontrándose que en el Grupo I presentaron lactobacilos sp el 75% de las pacientes, en el grupo II el 38.4% y el grupo III en el 44%.

Por último comparamos los efectos secundarios en los tres grupos de tratamiento. La irritación local se encontró en el 53.8% en el grupo II, en comparación con el 17.8% del Grupo I ( $p=.001$ )

Pacientes asintomáticas se observaron en el Grupo I, 19 de las 28 pacientes, en el Grupo II 12 de 26 pacientes y en el Grupo III 13 de 25 pacientes .

Conclusiones: El uso de metronidazol en cualquier vía de administración disminuye de manera efectiva la leucorrea, las células clave, el pH y vuelve negativa la prueba de KOH, en la Vaginosis Bacteriana. Sin embargo, la administración de Metronidazol en Gel aumenta de manera importante los lactobacilos en los exudados vaginales de control y ocasiona menor irritación vaginal a las pacientes, así como menor número de efectos secundarios en comparación a las otras vías de administración; por lo que actualmente se recomienda como un fármaco alternativo para el tratamiento de la Vaginosis bacteriana en el embarazo.

## SUMMARY

### OBJETIVE

The aim of the present study is to compare Metronidazole efficacy in its different dosage form in Bacterial Vaginosis during pregnancy.

### METHODS

A total of 79 patients with bacterial vaginosis in pregnancy were included. The patients were evaluated according to Amsel's clinical criteria with at least three of four following criteria: 1) homogeneous, thin vaginal fluid that adheres to the vaginal walls, 2) vaginal fluid pH  $> 4.5$ , 3) Release of amine odor with alkalinization of vaginal fluid, the "whiff test", 4) Presence of vaginal epithelial cells with borders obscured with adherent, small bacterial called clue cells.

The 79 patients were randomly assigned in three different groups:

Group I: Treatment with Metronidazole Gel 0.75%, 5 gr daily for 5 days.

Group II: Treatment with Metronidazole on vaginal ovule, 500 mg daily for 10 days.

Group III: Treatment with Metronidazole in oral tablets, 250 mg three times daily for 7 days.

At follow up visit at month of treatment with a new vaginal fluid exudate culture and interrogatory evaluated the Amsel's criteria again and the presence of side effects.

The statistical analysis was performer using SPSS 10, where  $p > .005$  was considere statistically significant.

## RESULTS

79 patients were included, group I (28), group II (26) and group III (25). We found the principal symptom referred by patients was vaginal fluid in 100% of theme. After treatment the outcomes were evaluated, we observed that improvement in group I was 71.4%, group II 69.2% and group III 72.2%. The clue cells persists 14.2% in group I, 30% in group II and 50% in the group III. ( $p = .001$ ). Another criteria evaluated was vaginal fluid pH and we observed persistence of  $pH > 4.5$  in 61.9% of group I patients, 80% in group II and 77.7% in group III. The use of Metronidazole many dosage form diminished vaginal fluid pH significantly ( $p=.001$ ). After treatment, KOH test persist positive in 9.09% for group I, 15% in group II and 0% for group III. Also, it was compared the presence of lactobacillus at the three groups, and we found theme in 75% of patients by group I, 38.4% in group II and 44% patients by group III. Finally, we compared the presence of side effects in three groups of treatment. Vaginal irritation found in 53.3% at group II compare with 17.8% by group I ( $p = .001$ ). In relation asymptomatic patients, the Group I had 19, group II had 12 and group III had 13 asymptomatic patients.

## CONCLUSIONS

Use of Metronidazole, any dosage forms, diminished vaginal fluid, clue cells, pH and turn negative the KOH test in bacterial vaginosis during pregnancy. However, use of Metronidazole vaginal gel increase importantly the lactobacillus total count in vaginal fluid after treatment, with less vaginal irritation and side effects compare with the other dosage forms.

We recommend the use of Metronidazole gel like an alternative treatment for bacterial vaginosis during pregnancy.

Key Words: Bacterial Vaginosis, Metronidazole

## INTRODUCCIÓN

La Vaginosis Bacteriana (VB) es una condición clínica causada por el intercambio del peróxido de hidrógeno, producido por lactobacillus sp en la vagina con altas concentraciones de bacterias aerobias y anaeróbicas. Es la causa más frecuente de flujo vaginal y mal olor, alrededor del 50% de las mujeres cursan asintomáticas. La VB es reportada del 10 al 41 %. Y actualmente se observa una evidencia que muestra asociación con la morbilidad materno-fetal. Los estudios revelan que el aborto espontáneo, parto pretermino, ruptura prematura de membranas, corioamnioitis, endometritis posparto e infección post cesárea aumentan en relación a la VB durante el embarazo.<sup>1</sup>

La vaginosis representa más de 10 millones de consultas médicas por año en los EE.UU.

En la población femenina adulta, la razón más común de atención médica es una infección en el tracto vaginal inferior. Hay tres infecciones primarias de la vagina: Vaginosis bacteriana, candidiasis y tricomoniasis. La vaginosis bacteriana es la infección más prevalente que causa vaginitis. La incidencia reportada varía de acuerdo a la población estudiada:

\*33% a 64% en los servicios de enfermedades de transmisión sexual.

\*15% a 23% en los servicios ginecológicos.

\*23 a 29% en los servicios de planificación familiar

\*10% en los servicios obstétricos.

\*16% en población de la consulta privada.<sup>2</sup>

En México la VB se encuentra en un 17% al 30% de las mujeres, con predominio en embarazadas<sup>7</sup>

En el Instituto Nacional de Perinatología es la segunda causa de consulta por infecciones cervicovaginales en la clínica de Enfermedades de transmisión sexual. Y en el embarazo se reporta un 27.7% de los casos<sup>7</sup>

La vaginosis bacteriana se caracteriza por la alteración de la flora vaginal, con pérdida normal de los lactobacilos protectores y aumento de la concentración de bacterias anaeróbicas como característica predominante. La vaginosis bacteriana se ha considerado como una infección endógena que afecta a las mujeres en edad reproductiva.

Las causas de VB no se han identificado, en los últimos años se le ha puesto especial atención a los mecanismos fisiopatológicos presentes en VB. Encontrándose que la vaginosis bacteriana difiere de otros tipos de infección vaginal en que la inflamación (caracterizada por un gran número de leucocitos polimorfonucleares vaginales) por lo general se encuentra ausente. La evidencia de transmisión sexual es poco clara.<sup>3</sup>

## ***HISTORIA***

La “Vaginosis Bacteriana” es ahora el término más aceptado para describir la enfermedad. La nomenclatura sin embargo, ha evolucionado en los últimos 100 años.

En 1894 se identificó la patología llamándose vaginitis no específica porque el microorganismo causal no se había identificado.<sup>1,3</sup>

Gardner y Dukes describieron las características clínicas de esta patología así como las células clave y sugirieron que estos hallazgos representaban una entidad clínica específica.

Proponen que esta condición es causada por el “Haemophilus vaginalis” por lo que la denominaron “Vaginitis por Haemophilus vaginalis”. En 1963 este bacilo fue reclasificado y renombrado *Corynebacterium vaginalis*.<sup>1</sup>

Sin embargo este bacilo no cumplía las características del género *Corynebacterium* y en 1980 se le denominó *Gardnerella vaginalis* en honor a Gardner. Por lo que en Estados Unidos la mayoría de los médicos le llamaban “vaginitis por Gardnerella”. Durante los 80’s el papel de la bacteria anaerobia de la Vaginosis Bacteriana fue reconocido y otros nombres para esta condición fueron sugeridos, incluyendo vaginitis anaeróbica, colpitis anaeróbica, y vaginosis anaeróbica. En 1984 el término de Vaginosis Bacteriana fue propuesto y aceptado, al mismo tiempo los criterios diagnósticos determinados por Amsel basados en los hallazgos clínicos fueron evaluados y aceptados como el estándar de oro para detectar esta patología.<sup>3,4</sup>

### ***BACTERIOLOGIA (ECOSISTEMA VAGINAL)***

La ecología microbiana de la vagina es un sistema delicado que puede ser alterado fácilmente. La composición de la flora vaginal normal es diversa y está influenciada por muchas variables como cambios hormonales, diabetes, actividad sexual, control de natalidad, duchas vaginales, terapia antibiótica de amplio espectro y el embarazo.

### ***FLORA VAGINAL NORMAL***

La flora residente de la vagina es una combinación de microorganismos aerobios y anaerobios. Principalmente los lactobacilos (productores de peróxido de hidrógeno) representan alrededor del 95% de la flora vaginal normal y generalmente se encuentran en concentraciones de  $10^5$  a  $10^9$  lactobacilos por ml en secreciones vaginales.

Se asume que los lactobacilos vaginales, son los responsables de proteger contra las infecciones por patógenos genitales. En mujeres en edad reproductiva, la producción de estrógenos incrementa el contenido de glicógeno que se encuentra en el epitelio vaginal.

El glicógeno es entonces metabolizado en glucosa y, subsecuentemente en ácido láctico, principalmente por los lactobacilos.<sup>4</sup>

La presencia del ácido láctico es responsable del pH bajo ( 3.8 a 4.2), que favorece el crecimiento de organismos acidófilos, tales como los lactobacilos. Un ambiente vaginal ácido también disminuye el crecimiento excesivo de bacterias patógenas, principalmente los anaerobios facultativos y obligados. Además de ácido láctico, los lactobacilos producen un número de compuestos antibacterianos, incluyendo peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

El lactobacilo vaginal in vitro ha demostrado inhibir el crecimiento de los patógenos de VB incluyendo *Gardnerella Vaginalis*, *Mobiluncus* sp y *Bacteroides* sp.

Una amplia variedad de microorganismos anaeróbicos y aeróbicos se recuperan ( sin potencial patogénico) en la vagina de todas las mujeres. De 5 a 10 especies bacterianas se encuentran rutinariamente en la vagina de mujeres sin infección. La *G. Vaginalis*, puede encontrarse en más del 50% de las mujeres normales y sanas.<sup>4</sup>

### ***BACTERIOLOGIA DE LA VB***

La vaginosis bacteriana ocurre cuando hay alteración de la flora vaginal normal. Principalmente predomina una variedad de flora anaeróbica en VB. Los lactobacilos que dominan la flora son reemplazados por una flora variada que consiste en *G. Vaginalis*, y otras bacterias anaeróbicas como *Bacteroides* sp, *Peptococcus* sp, *Mobiluncus* sp, y *Mycoplasma hominis*. Las concentraciones de estas bacterias aumentan de 100 a 1000 veces en mujeres con VB, comparado con mujeres sanas.<sup>3,4</sup>

La patogénesis de la VB se piensa que incluye la eliminación o reducción de la actividad antibacteriana expresada por los lactobacilos vaginales endógenos.

Los cambios bioquímicos incluyen la elevación del pH, el incremento de las concentraciones del fluido vaginal de diaminas, poliaminas, y ácidos orgánicos, así como enzimas como mucinasas, sialidasas, proteasas IgA, colagenasas, proteasas no específicas y fosfolipasas A2 y C.<sup>4,5</sup>

Las endotoxinas, la interleucina-1 y las prostaglandinas E2 y F2 se ven incrementadas en la VB. Es probable que estas enzimas y componentes orgánicos sirvan para vencer los mecanismos de defensa del huésped facilitando la entrada de microorganismos cervicovaginales hacia el tracto reproductivo superior y contribuir al inicio de complicaciones obstétricas asociadas a VB.<sup>5</sup>

La ausencia de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, y el incremento del pH vaginal contribuyen al desarrollo de la VB. El incremento del pH tiende a desplazar a los lactobacilos de sus receptores situados en las células epiteliales vaginales y maximiza la adherencia de la *Gardnerella vaginalis*. El pH vaginal puede incrementarse incluso después de 8 hrs posteriores a coitos, otros factores que elevan el pH vaginal son la menstruación, la posmenopausia, mujeres con tricomoniasis.

Los anaerobios desarrollan enzimas, como las aminopeptidasas, que originan aminoácidos, y a partir de ellas se liberan aminas principalmente; trimetilamina, putrescina, y cadaverina que causan irritación del epitelio vaginal con aumento del pH y originan el mal olor característico a pescado de las secreciones vaginales.<sup>3,5</sup>

La elevación del pH vaginal ha sido implicado en la transmisión heterosexual del VIH y la susceptibilidad al mismo, además de la presencia de ruptura prematura de membranas y de parto pretérmino.

Mucinas y sialidasas son establecidas como factores de virulencia bacteriana, por que lizan componentes protectores y promueven el ataque bacteriano, además de que juegan un papel importante en la disrupción de la mucosa cervical y otros mecanismos de defensa del huésped. así como la invasión del tracto superior genital asociado a la VB.

Durante el embarazo la fosfolipasa A2 y C así como proteasas no específicas pueden actuar sobre la región cervical y el tejido conectivo amniocoriónico y promueven el debilitamiento de las membranas así como el inicio del trabajo de parto pretérmino. Además la fosfolipasa A2 y C promueven la liberación de prostaglandinas que a su vez provocan el parto pretérmino.<sup>6</sup>

## ***DIAGNOSTICO CLINICO***

### ***SIGNOS Y SINTOMAS***

La vaginosis Bacteriana puede causar una variedad de síntomas o ninguno. Más de la mitad de las mujeres con VB pueden ser asintomáticas.<sup>6</sup>

La mayoría de las mujeres con síntomas de VB se quejan de flujos vaginales mal olientes, usualmente descritos como olor a “pescado”. La descarga es delgada, blanco-grisáceo y homogénea, tiende a adherirse a las paredes vaginales. El olor es causado por la volatilización alcalina de varias aminas, producidas por el metabolismo anaerobio.

La exacerbación del olor puede ocurrir seguida del contacto sexual como resultado de un aumento en el pH vaginal. La VB se caracteriza por un pH vaginal elevado (> a 4.5), que influye en el crecimiento de bacterias patógenas que favorecen la VB y otras enfermedades de transmisión sexual como la tricomoniasis.<sup>4,6</sup>

La VB no se caracteriza por ser una condición inflamatoria. Los leucocitos polimorfonucleares generalmente no están presentes en grandes cantidades, a pesar de la presencia de infección. El prurito vulvar e inflamación, son características poco comunes.<sup>5</sup>

### **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de la VB es complicado por la naturaleza polimicrobiana que presenta, por lo que solo el cultivo de *Gardnerella vaginalis* no hace el diagnóstico clínico de la condición. Por lo que se reconoce el estándar de oro propuesto por Eschembach y Amsel, basado en la combinación de criterios clínicos. Estos criterios pueden ser criticados por que cada uno es subjetivo a la interpretación. Existe una variedad de técnicas diagnosticas que han sido desarrolladas para disminuir la subjetividad del diagnostico como son la identificación de células clave en el Papanicolaou tomado del fondo de saco posterior, pH elevado en las secreciones vaginales, la interpretación de tinción de Gram en el líquido vaginal, cultivo o pruebas de DNA para un microorganismo específico, y cultivos microbiológicos cuantitativos.<sup>6,7</sup>

**El diagnóstico clínico puede realizarse al encontrar 3 de los siguientes 4 criterios establecidos por Amsel et al.**

***\*Flujo delgado y homogéneo.***

***\*pH vaginal elevado > 4.5.***

***\*Prueba positiva de “olor” con KOH (hidróxido de potasio).***

***\*Células clave en una prueba en fresco.***

Para el diagnóstico de VB es necesario el estudio microscópico de una preparación de solución salina de la secreción vaginal. Las células clave se distinguen de las células epiteliales normales por sus características granulares y su borde, ya que las células epiteliales normales tienen un borde más claro sin gránulos. Además de la presencia de las células clave, los bacilos largos característicos o lactobacilos se encuentran ausentes. La flora bacteriana anormal se empieza a incrementar en número y predominan las formas cocobacilares y bacilos cortos.<sup>5,8</sup>

Las células clave son probablemente el mejor indicador clínico de VB y están altamente correlacionadas con un diagnóstico por tinción de gram. Sin embargo, la detección de células clave puede ser de alguna manera variable y se basa más que todo en la experiencia del observador. La identificación de las células clave muestra una alta especificidad y sensibilidad tanto que detecta el 80 al 95% de las mujeres con VB clínica.<sup>9</sup>

Un Flujo homogéneo es el menor diagnóstico de todos los signos clínicos. La evaluación del flujo es frecuentemente difícil y algunas veces subjetiva, especialmente cuando las pacientes se han aplicado duchas vaginales o han tenido recientemente relaciones sexuales. Además, algunas mujeres con algunos signos clínicos de VB pueden tener escaso flujo homogéneo o no tenerlo. El Flujo de la VB es descrito como leche o crema derramada en la vagina. Debido a que su especificidad y sensibilidad son bajas, las características del flujo vaginal deben ser usadas en conjunto con otros criterios diagnósticos y no como indicador único de vaginosis bacteriana. Especialmente la leucorrea característica del embarazo normal puede interferir con el reconocimiento de la descarga característica de la vaginosis bacteriana.<sup>9,10,11</sup>

La determinación del pH vaginal, sin embargo, generalmente tiene alta sensibilidad pero relativamente baja especificidad para VB, debido a que también otros factores pueden ocasionar elevación del pH tales como el semen, moco cervical, la menstruación, tricomoniasis y residuos de las duchas vaginales. La alcalinización vaginal libera aminas volátiles que son las que ocasionan el olor característico a pescado. Una prueba de “olor” positiva, por otro lado, ha demostrado tener una alta especificidad pero relativamente baja sensibilidad, ya que la putresina también se encuentra en el semen y otras infecciones anaeróbicas, dando positivo en el test de aminas. La ausencia de olor no excluye el diagnóstico.<sup>5,8,11</sup>

#### **Papanicolaou como medida diagnóstica:**

La sensibilidad, especificidad y valor positivo predictivo de los hallazgos sugestivo de VB por papanicolaou comparados con el criterio clínico no han sido completamente estudiados. Schanading comparó la identificación de células clave obtenidas por papanicolaou endocervical con el método estándar de diagnóstico, encontrando pobre correlación.<sup>10</sup>

#### **Tinción de Gram:**

Dunkelberg fue el primero en examinar las secreciones vaginales con tinción de gram para detectar células clave, y bacterias adyacentes. La VB es caracterizada por un cambio de lactobacilos por el predominio de cocobacilos y bacilos gram negativos; recordando que el líquido normal es descrito por el predominio de bacilos gram positivos denominados lactobacilos, con o sin pequeños bacilos gram positivos o gram negativos, como los morfotipos de Gardnerella. Un modelo de flora bacteriana mixta que incluyen morfotipos de Gardnerella, bacilos gram negativos, bacilos curvos fusiformes y cocos gram positivos así como la ausencia o la disminución del número de lactobacilos es característico de Vaginosis Bacteriana.<sup>10,12</sup>

### **Cultivos Microbianos:**

Los cultivos para el diagnóstico de VB son poco confiables y usualmente no aportan mayor información. Sin embargo, *G vaginalis* puede ser cultivada de las pacientes con VB, y también se encuentran en más del 50% de la mujeres sin VB. Otros estudios pueden usarse para diagnosticar la VB incluyendo cromatografía de gas-líquido y prolina aminopeptidasa. Estas pruebas, sin embargo no se practican de rutina, y generalmente, están reservadas con fines de investigación debido a su complejidad, tiempo y costo.<sup>5,11</sup>

### **COMPLICACIONES**

En años recientes, una variedad de complicaciones obstétricas y ginecológicas, se han asociado a VB. Hasta hace poco, la VB se había considerado como una anomalía sin riesgo, y las pacientes sólo recibían tratamiento si eran sintomáticas.<sup>4,12</sup>

Una reciente observación de evidencias, sugiere que pueden desarrollarse complicaciones serias como son:

#### ***“Complicaciones de la Vaginosis bacteriana”***

COMPLICACIONES OBSTETRICAS	COMPLICACIONES GINECOLOGICAS
Corioamnioitis	Enfermedad pélvica inflamatoria
Endometritis posparto	Infecciones pos- histerectomía
Nacimientos pretérmino	Infecciones pos- operatoria
Trabajo de parto pretérmino	Aumento en la susceptibilidad de ETS
Productos de bajo peso al nacimiento	Citología cervical anormal.
Ruptura Prematura de Membranas	

Cuadro 1. Complicaciones obstétricas y ginecológicas asociadas a Vaginosis bacteriana.<sup>2</sup>

La VB representa un factor de riesgo potencialmente prevenible para las complicaciones en el embarazo. La asociación entre VB y el parto pretérmino ha sido bien documentada, así como la Ruptura prematura de membranas, y el nacimiento pretérmino. La presencia de VB en la mitad del tercer trimestre (32.6 SDG) se asocia a un incremento en el parto pretérmino (OR, 2.0 95% CI) y Ruptura prematura de membranas (OR, 2.0 95% CI).<sup>5,12</sup>

El Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) de EUA. reportó que la VB aumenta en un 40% el riesgo de nacimientos pretérmino y de bajo peso (Nacimientos < de 37 SDG y peso de < de 2500gr) y el 10% de riesgo para Ruptura prematura de membranas.<sup>12,13</sup>

;

La VB se asocia con infección del líquido amniótico, así como la endometritis posquirúrgica y la endometritis pos parto, esto se ha identificado por tinción de Gram o cromatografía de gas líquido. El incremento en el riesgo de la infección del líquido amniótico asociado a VB es independiente de la duración del trabajo de parto, duración de la ruptura prematura de membranas, infección por *Chlamydia trachomatis*, *T. Vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Estreptococos* del grupo B y tratamiento antimicrobiano efectivo.

La endometritis pos parto ocurre del 2 al 5% de los nacidos por vía vaginal y del 10 al 20% de los nacimientos por cesárea de los embarazos con VB.<sup>5,13</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA VB DURANTE EL EMBARAZO**

**En noviembre de 1997, la CDC-P (Centres for Disease Control and Prevention) desarrolló guías para el tratamiento de VB; recomienda los siguientes esquemas de tratamiento:**

Dar tratamiento a todas las mujeres que presentan síntomas de VB para la resolución de signos y síntomas vaginales de la infección.

La CDC-P recomienda que las mujeres con alto riesgo para presentar nacimientos pretérmino y que no tienen síntomas de VB deberán ser evaluadas para tratamiento, para prevenir los resultados adversos del embarazo y sus costos excesivos.<sup>14</sup>

;

La CDC-P recomienda el tratamiento para mujer embarazada con VB de la siguiente forma:

*-250mg de metronidazol VO 3 veces al día por 7 días.*

Y los siguientes regímenes alternativos:

*a)2g de metronidazol VO una sola dosis.*

*b)300mg de clindamicina VO dos veces al día por 7 días.*

*c)Metronidazol gel, 0.75% una aplicación de 5gr al día por 5 días. O dos veces al día por 5 días.<sup>1,5,8,14</sup>*

*La CDC-P recomienda el metronidazol ya que se reporta eficacia del 80 -90% para la VB.*

McGregor comenta la preferencia del uso del metronidazol vía sistémica para tratar lo mejor posible las infecciones subclínicas del tracto superior genital.

Recientemente Hillier ha demostrado que el gel vaginal de metronidazol es una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de la VB tanto como la vía oral.

Este argumento se basa en la dosis y concentración del metronidazol gel, ya que cada gramo contiene 7.5mg de metronidazol y la dosis corresponde a 5gr de gel que contiene 37.5mg de metronidazol, siendo que posterior a la aplicación de la dosis de gel la concentración sérica es menor del 2% de la observada con la administración de 500mg de metronidazol.<sup>5,8,21</sup>

Y se recomienda una visita de seguimiento para la mujer embarazada tratada por VB al mes de haber recibido el tratamiento para evaluar si la terapia fue exitosa.

Si la terapia inicial no fue exitosa o la paciente experimento recurrencia tendrá que darse otro antibiótico.

El tratamiento de las parejas de las mujeres con VB es controvertido. La CDC-P no recomienda el tratamiento a sus parejas, ya que la VB no es transmitida por la pareja. Sin embargo algunos médicos recomiendan el uso de metronidazol vía oral para parejas de mujeres con VB refractaria.<sup>14,15</sup>

### **METRONIDAZOL:**

Es un agente anti-infeccioso de los nitroimidazoles.

El mecanismo de acción de los nitroimidazoles se refleja en una toxicidad selectiva para los microorganismos anaerobios o macroaerófilos y para células anóxicas e hipóxicas. El grupo Nitro del metronidazol actúa como aceptor de electrones provenientes de proteínas para el transporte de electrones, como las flavoproteínas o su equivalente en las células de mamíferos y las ferredoxinas o su equivalente en las bacterias y los desvía de su vía normal productora de energía.<sup>8,16</sup>

Absorción:

Después de la administración oral y parenteral, el metronidazol es rápidamente absorbido.

En la primera hora se absorbe como mínimo el 80%.

### Distribución:

El promedio de las concentraciones séricas máximas de 10mg/ml se alcanzan aproximadamente una hora después de una dosis de 500mg.

La vida media plasmática es de 8 a 10 hrs. Menos del 20% del metronidazol circulante se une a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución aparentemente es alto, alrededor de 40 L. El Metronidazol es amplia y rápidamente distribuido en la mayoría de tejidos y líquidos corporales en concentraciones cercanas a los niveles séricos en pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, LCR, saliva, líquido seminal, secreciones vaginales. Cruza la barrera placentaria y es excretado en la leche materna.<sup>17</sup>

### Metabolismo:

El metronidazol es metabolizado en hígado, formando dos metabolitos esenciales: el principal es el alcohol metabolito: Su potencia antibiótica contra bacterias anaerobias es de aproximadamente 30% de la de la droga madre. Tiene una vida media de eliminación de alrededor de 11 hrs. Y el metabolito ácido, se encontró en niveles muy bajos y posee actividad bactericida en aproximadamente 5% de la del metronidazol.<sup>16,17,18</sup>

### Excreción:

Las concentraciones en hígado y tracto biliar son altas y en el colon son bajas. La excreción fecal es baja. La principal ruta de eliminación del metronidazol es la urinaria, alrededor del 35% y 65% de las dosis del metronidazol y los metabolitos oxidativos, respectivamente.

### Toxicidad:

La toxicidad del metronidazol ha sido revisada por Roe (1977). Sus efectos colaterales rara vez son tan graves como para causar la interrupción del tratamiento. Los más comentados son cefalea, náuseas, sequedad de la mucosa oral y sabor metálico. Ocasionalmente se presentan vómitos, diarrea, malestar abdominal, lengua saburral, glositis y estomatitis.

Pueden presentarse mareos, vértigos y muy rara vez encefalopatía, convulsiones, y ataxia. A veces puede ocurrir hipoestésias o parestesias de una extremidad; cuando esto sucede, debe discontinuarse.<sup>17,18,19</sup>

El metronidazol es carcinogénico en roedores después de dosis orales altas y prolongadas; también es mutagénico para bacterias. Dos estudios efectuados en humanos tratados con metronidazol no revelaron un aumento del riesgo carcinogénico. Por lo tanto este fármaco debe ser administrado con prudencia. Aunque el metronidazol ha sido dado durante todos los estadios del embarazo sin producir aparentemente efectos adversos (Peterson y col 1966; Voogd 1981), no recomienda su empleo durante el primer trimestre del embarazo.<sup>5,8,19,20</sup>

;

## ***JUSTIFICACIÓN:***

El estudio se realizará con la finalidad de valorar la eficacia del metronidazol óvulos, gel y tabletas en el tratamiento de la VB en el embarazo, tomando en consideración que no hay adecuada continuidad del tratamiento debido a los síntomas que le acusan a la paciente la aplicación de los óvulos, por lo que creemos conveniente que debería incluirse en el cuadro básicos otros fármacos de mayor efectividad, esto con la finalidad de que a las paciente que cursen durante la gestación con VB tengan el menor número de complicaciones como es la Ruptura Prematura de Membranas que trae por consecuencia peso bajos de los productos si son pretérminos, así como una mayor estancia intrahospitalaria de los R/N aunado a las complicaciones de prematuridad, así como procesos infecciosos para la madre que también conllevan a incrementar el uso de antibióticos para erradicación de dichos procesos infecciosos como es la endometritis, así como disminución de la estancia intrahospitalaria para reducir el costo de día cama.

## ***OBJETIVOS***

### ***OBJETIVO GENERAL:***

Comparar la eficacia del metronidazol en sus diferentes vías de administración en la Vaginosis Bacteriana del embarazo.

### ***OBJETIVOS ESPECIFICOS***

\*Comparar la eficacia del metronidazol en sus diferentes vías de administración para remitir la sintomatología de la Vaginosis Bacteriana.

\* Valorar la remisión de los criterios de Amsel después del uso del metronidazol óvulos, gel o tabletas en los exudados vaginales.

\*Evaluar cual de las vías de administración tiene menos efectos secundarios para la paciente.

\*Comparar cual es la vía de administración del metronidazol en la Vaginosis Bacteriana que aumenta los lactobacilos en los exudados vaginales de control.

## **Material y Métodos**

El tipo de investigación es un ensayo clínico controlado.

El estudio fue realizado en un período comprendido entre el 19 de abril al 31 de agosto del 2004, en el Hospital "Regional Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE: en el servicio de obstetricia. se incluyeron a las pacientes con embarazos del 2º. y 3er. trimestre, realizándoles toma de cultivo y exudado vaginal.

El exudado y cultivo vaginal fue tomado en el consultorio de obstetricia con el material que proporcionó el laboratorio del hospital, colocándose a la paciente en posición ginecológica, posteriormente introducción del espejo de graves (desechables), y toma de los exudados y cultivos con 4 hisopos, un tubo seco para medir el pH con una tira reactiva, así como un tubo con solución salina para la prueba de KOH, el siguiente tubo con solución salina para observación de las células clave, leucocitos, eritrocitos, y un cuarto tubo con medio de cultivo para la detección de cepas. A todas las muestras se les realizó medición del pH y se entregaban los cultivos al laboratorio para su interpretación.

A la paciente se le realizaba interrogatorio a través de la hoja de recolección de datos (anexo I). Aproximadamente a los 5 días se tenían los resultados los cuales se evaluaban con los criterios de Amsel.

A las pacientes que resultaban positivas, con estos criterios; se les llamaba por teléfono para iniciar tratamiento, el cual se proporcionó al azar, previa firma del consentimiento informado (anexo II). Dividiendo en tres a nuestro grupo de estudio:

**Grupo I** tratamiento con metronidazol en Gel al 0.75% 5gr al día por 5 días.

**Grupo II** tratamiento con metronidazol óvulos de 500mg al día por 10 días.

**Grupo III** tratamiento con metronidazol tabletas 250mg cada 8hrs por 7 días.

Posteriormente se citaba a la paciente al mes, para toma de exudado y cultivo vaginal de control. En esta visita se interrogaba a las pacientes sobre la persistencia o ausencia de leucorrea así como los efectos secundarios de la aplicación o de la ingesta del metronidazol en sus diferentes vías de administración.

### ***CRITERIOS DE INCLUSION***

- Paciente embarazada del 2º. y 3er trimestre de la gestación.
- Derechohabientes.
- Procedente la consulta externa de obstetricia.
- Edad de 20 a 35 años.
- Que cuenten con exudado y cultivo vaginal con criterios de Amsel.
- Que acepten entrar al protocolo de investigación.
- Consentimiento informado firmado.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSION:***

- Pacientes con enfermedades concomitantes (crónico degenerativas)

### ***CRITERIOS DE ELIMINACION***

- Que no tengan en el expediente cultivo y exudado vaginal de control (pos-tratamiento)
- Que no acudan a las consultas subsecuentes.
- Que no sigan indicaciones del tratamiento.

## RESULTADOS

En la investigación se incluyó un total de 79 pacientes divididas en tres grupos:

**Tabla 1. Datos generales de la población**

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total	%
<i>EDAD</i>	<i>20 - 25 años</i>	6	2	3	11	13.9%
	<i>26 - 31 años</i>	13	15	8	36	45.6%
	<i>32 - 37 años</i>	9	9	14	32	40.5%
<i>EDO. CIVIL</i>	<i>CASADA</i>	21	13	20	54	68.4%
	<i>U. LIBRE</i>	6	10	4	20	25.3%
	<i>SOLTERA</i>	1	3	1	5	6.3%
<i>ESCOLARIDAD</i>	<i>PRIMARIA</i>	2	--	--	2	2.5%
	<i>SECUNDARIA</i>	6	15	21	43	54.4%
	<i>BACHILLERATO</i>	16	9	1	26	32.9%
	<i>PROFESIONAL</i>	4	2	2	8	10.1%
<i>OCUPACION</i>	<i>PROFESIONISTA</i>	6	3	1	10	12.7%
	<i>TECNICO</i>	11	12	8	31	39.2%
	<i>EMPLEADA FED</i>	1	5	2	8	10.1%
	<i>HOGAR</i>	10	6	14	30	38.0%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

Mostramos que la población en estudio se dividió en 3 grupos: el Grupo I con tratamiento de metronidazol en Gel, el Grupo II con tratamiento de metronidazol óvulos vaginales, y el Grupo III tratamiento con metronidazol tabletas; con una edad de 20 a 35 años y el mayor número de pacientes se encuentra en el rango de edad 26 a 31 años (45.6%), esto es debido al tipo de derechohabientes que se manejan en el servicio de obstetricia de nuestra institución, es decir en edad reproductiva. (15 a 40 años de edad).

La variable estado civil se clasificó en tres tipos: casada, unión libre y soltera y se encontró que la mayor parte de nuestra población es casada con un 68.4% (54 pacientes) seguido de unión libre con un 25.3% (20 pacientes) y finalmente la soltería con 6.3% (5 pacientes). En relación a la escolaridad de las pacientes se tuvieron 4 niveles: primaria, secundaria, bachillerato y profesional, en donde encontramos la mayor frecuencia en el grupo de secundaria con 43 pacientes, con un porcentaje de 54.4%, bachillerato con un porcentaje de 32.9%, profesional con el 10.1% y el menor porcentaje en la primaria con 2.5% (2 pacientes). Y dentro de la ocupación estuvieron: profesionista, técnico, empleado federal y hogar; encontramos que el 39.2% es técnico, el 38.0% se dedican al hogar, el 12.7% son profesionistas y el 10.1% son empleadas federales. El análisis se realizó con la aplicación de frecuencias y porcentajes. Tabla 1.

**Tabla 2. Antecedentes ginecoobstétricos**

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	Total	%
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	15 - 20 AÑOS	15	17	15	47	59.5%
	21 - 25 AÑOS	12	8	10	30	38.0%
	26 - 30 AÑOS	1	1	--	2	2.5%
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	UNA	21	18	19	58	73.4%
	DOS	7	7	4	18	22.8%
	Y MAS	--	1	2	3	3.8%
GESTAS	PRIMIGESTA	6	6	5	17	21.5%
	SEGUNDIGESTA	9	10	7	26	32.9%
	TRIGESTA	8	7	6	21	26.6%
	Y MAS	5	3	7	15	19.0%
EDAD GESTACIONAL	15 - 20 SDG	2	5	1	8	10.1%
	21 - 25 SDG	9	7	3	19	24.1%
	26 - 31 SDG	9	11	12	32	40.5%
	32 - 36 SDG	8	3	9	20	25.3%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

Se aprecian los antecedentes ginecoobstétricos de nuestra población, en donde la variable de inicio de vida sexual activa se categorizó de 15 a 20 años con un porcentaje de 59.5%, siendo esta la edad más frecuente en la que nuestras pacientes inician la vida sexual, seguido por el 38.0% en donde agrupamos las edades de 21 a 25 años de edad y finalmente con un 2.5% la edad de 26 a 30 años edad, con solo 2 pacientes.

El número de parejas se interrogó en una, dos y más parejas. Con un alto porcentaje observamos que el 73.4% corresponde a una pareja, seguido del 22.8% con dos parejas y el 3.8% a más parejas sexuales. El número de embarazos lo categorizamos como primigesta con 17 pacientes del total de nuestra población que corresponde al 21.5%, secundigestas 26 pacientes con un 32.9%, trigestas 21 pacientes con el 26.6% y más de tres embarazos sólo 15 pacientes que corresponde al 19.0% siendo este el menor porcentaje. La variable edad gestacional la dividimos: en 15 a 20 SDG en donde obtuvimos solo 8 pacientes (10.1%) de nuestra población en estudio, de 21 a 25 SDG 19 pacientes (24.1%), de 26 a 31 SDG se incluyeron 32 pacientes (40.5%) que fue el grupo más grande, y por último de 32 a 36 SDG con 20 pacientes (25.3%). Tabla 2.

;

**Tabla 3. Respuesta de la leucorrea posterior al tratamiento.**

	<i>Con leucorrea</i>	<i>Sin Leucorrea</i>	<i>Valor P</i>
Grupo I Gel n=28	8 (28.2%)	20 (71.8%)	n.s.
Grupo II Ovulos n=26	8 (30.7%)	18 (69.3%)	n.s.
Grupo III Tabletas n=25	7 (28%)	18 (72%)	n.s.
Total n=79	23 (29.1%)	56 (70.9%)	

Fuente: Cédula de recolección de datos.  
Prueba U de Mann-Whitney.

En el estudio apreciamos que el síntoma más importante referido por todas las pacientes incluidas fue la leucorrea con un 100%. En el grupo I se incluyeron 28 pacientes las cuales recibieron tratamiento a base de metronidazol Gel y posterior al tratamiento se realizó especuloscopia para identificar la presencia o ausencia de leucorrea, encontrándose sin leucorrea a 20 pacientes (71.8%), en el grupo II con tratamiento a base de óvulos de metronidazol se incluyen 26 pacientes de las cuales posteriormente se encontró sin leucorrea a 18 de ellas ( 69.3%), y en el grupo III, con 25 pacientes con tratamiento a base de metronidazol tabletas, se encontraron sin leucorrea 18 pacientes (72.2%) (wilcoxon  $p = .001$ ). Realizando la comparación intergrupos no se encontró diferencia estadística. Ya que la mejoría fue similar entre los 3 grupos. Tabla 3.

**Tabla 4. Evaluación de las células clave**

	Primer Exudado Vaginal		Exudado Vaginal Control		P
	CC (+)	CC (-)	CC (+)	CC (-)	
Grupo I n = 28	21	7	3	25	.001*
Grupo II n = 26	20	6	6	20	.002*
Grupo III n = 25	18	7	9	16	.001*
Total n = 79	59	20	18	61	

Fuente: Cédula de recolección de datos.

CC: Células clave

\* Prueba U de Mann-Whitney.

De nuestras 79 pacientes encontramos en el primer exudado vaginal a 59 pacientes con presencia de células clave (74.7%) y negativo a 20 pacientes (25.3%). El tratamiento se otorgó al azar a nuestra población. El grupo I con 21 pacientes positivas de células clave en su primer exudado y posterior a un mes de tratamiento con un exudado de control se encontró persistencia de células clave sólo en 3 pacientes (14.2%). En el grupo II que se incluyeron 26 pacientes se detectó en su primer exudado a 20 pacientes con presencia de células clave y un mes después de tratamiento con óvulos, en su exudado de control se encontraron 6 pacientes con células clave con un 30%. En el Grupo III se incluyeron 25 pacientes de las cuales se detectaron 18 con presencia de células clave y en su exudado de control a un mes después del tratamiento persistieron 9 pacientes con un 50%.

Se realizó prueba de wilcoxon con  $p=.001$  (estadísticamente significativa). Comparando el grupo I con el grupo II, tenemos que existe una diferencia significativa  $p=.001$  (U Mann-Whitney) y en el grupo I con el en grupo III se encontró una  $p=.002$  (U de Mann-Whitney). Y comparando el Grupo II con el grupo III se encontró una  $p=.001$  (U de Mann-Whitney) Observando que en grupo III solo hubo disminución de células clave en el 50% de las muestras de los exudados vaginales por lo que el tratamiento más eficaz para la remisión de las células clave fue el empleado en el Grupo I. Tabla 4.

**Tabla 5. Evaluación del pH.**

	1er. Exudado		Exudado de control		P
	pH > 4.5	pH < 4.5	pH > 4.5	pH < 4.5	
Grupo I n=28	21	7	13	15	n.s.
Grupo II n=26	20	6	16	10	n.s.
Grupo III n=25	18	7	14	11	n.s.
<b>Total n=79</b>	<b>59</b>	<b>20</b>	<b>43</b>	<b>36</b>	

Fuente: Cédula de recolección de datos.

\*Prueba U de Mann-Whitney.

Otro de los criterios de Amsel evaluado en este estudio fue el pH. De las 79 pacientes presentaron en el primer exudado vaginal pH elevado, (> 4.5) 59 de ellas (74.7%) y el resto de las pacientes con pH menor de 4.4 que corresponde al 25.3%. En el grupo I, de las 28 pacientes resultaron con pH mayor a 4.5 en su primer exudado 21 pacientes y posterior a un mes de tratamiento con gel persistió elevado el pH (más de 4.5) 13 pacientes que representa un 61.9%. En el Grupo II con un total de 26 pacientes encontramos con pH mayor a 4.5 a 20 pacientes de las cuales posterior al tratamiento continuaron con pH elevado a 16 pacientes con un 80% de persistencia .

Mientras que en el Grupo III se incluyeron 25 pacientes de las cuales se les encontró elevación del pH mayor a 4.5 a 18 y posterior al tratamiento se encontraron con persistencia del pH por arriba de 4.5 a 14 pacientes que representa el 77.7%. Observando que después del tratamiento el pH disminuyó en los tres grupos,  $p=.001$  (wilcoxon). Al realizar la comparación entre los grupos posterior al tratamiento no se encontró diferencia significativa (U de Mann-Whitney) Tabla 5.

;

**Tabla 6. Evaluación de la prueba de hidróxido de potasio.**

	1er. Exudado		Exudado de control		P
	KOH (+)	KOH (-)	KOH (+)	KOH (-)	
Grupo I n=28	22	6	2	26	n.s.
Grupo II n=26	20	6	3	23	n.s.
Grupo III n=25	16	9	-	25	n.s.
<b>Total</b> n=79	<b>58</b>	<b>21</b>	<b>5</b>	<b>74</b>	

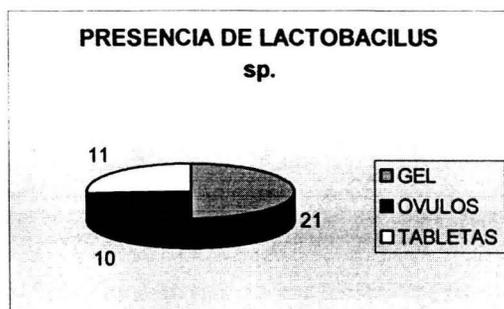
Fuente: Cédula de recolección de datos.  
Prueba U de Mann-Whitney.

Otro de los criterios de Amsel que evaluamos fue el KOH. De las 79 pacientes incluidas en este estudio encontramos 58 con KOH positivo y 21 con prueba de KOH negativa. En el grupo I se encontraron 22 pacientes con KOH positivo del total de 28 para este grupo, y que posterior a un mes de tratamiento se observan solo 2 pacientes positivas a KOH con un 9.09%. en el grupo II de 26 pacientes se encontraron con KOH positivo a 20 pacientes y después de un mes de tratamiento solo 3 pacientes con KOH positivo que representa un 15%.

El Grupo III de 25 pacientes, 16 presentaron KOH positivo y posterior a un mes de tratamiento no se encontraron pacientes con KOH positivo. Lo cual significa que todas las pacientes de este grupo mejoraron. (Significancia estadística con la prueba de wilcoxon de  $p.=001$  entre el antes y después del tratamiento.) Por lo que cualquiera de las tres vías de administración evaluadas en estudio resultan eficaces. Posteriormente se comparó el grupo I con el grupo II, así como el Grupo II con el grupo III y el Grupo I con el III; no se encontró diferencia significativa (U de Mann-Whitney) Tabla 6.

;

**Gráfica 1. Lactobacilos en el exudado vaginal de control.**



Fuente: Cédula de recolección de datos.

De las 79 pacientes que se incluyeron en este estudio encontramos en el exudado vaginal de control un mes después del tratamiento, el Grupo I de 28 pacientes, que 21 presentan lactobacillus sp. (75%) En el Grupo II de 26 pacientes solo 10 (38.4%) presentaron lactobacillus sp en el exudado de control y en el Grupo III de 25 de pacientes solo 11 (44%) con lactobacillus sp en el exudado un mes después del tratamiento. Por lo que existe un mayor número de pacientes con incremento en los lactobacillus sp en el grupo I que el resto. Con una significancia estadística con chi cuadrada de  $p=0.002$ . Gráfica 1.

**Tabla 7. Evaluación de los criterios de Amsel postratamiento.**

<i>AMSEL</i>	<i>Grupo I Gel n=28</i>	<i>Grupo II Óvulos n= 26</i>	<i>Grupo III Tabletas n= 25</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
3-4 Criterios POSITIVO	3	7	4	14	17.7%
Menos de 3 NEGATIVO	25	19	21	65	82.3%

Fuente: Cédula de recolección de datos.

Nuestras 79 pacientes incluidas en el estudio presentaban criterios de Amsel, al menos 3 de los 4 criterios. Posteriormente se evaluaron un mes después del tratamiento. En el grupo I de las 28 paciente se encontraron solo a 3 pacientes (10.7%) con criterios de Amsel por lo menos más de 3 criterios. En el grupo II de las 26 pacientes que fueron incluidas, después del tratamiento solo se hallaron 7 pacientes con criterios de Amsel (26.9%). Y en el grupo III de las 25 pacientes se encontró a 4 con criterios de Amsel un mes después del tratamiento (16%). Encontrándose así que en el Grupo I hay mayor remisión de los criterios de Amsel que en el resto de los grupos. Así como observamos que al comparar los criterios de Amsel entre los 3 grupos posterior al tratamiento no encontramos diferencia significativa (U de Mann-Whitney) Tabla 7.

**Tabla 8.Efectos secundarios del tratamiento**

<i>SINTOMAS</i>	<i>Grupo I Gel n=28</i>	<i>Grupo II Ovulos n=26</i>	<i>Grupo III Tabletas n= 25</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>	<i>P</i>
Irritación local	5	14	--	19	24.1%	.001*
Síntomas gastrointestinales	2	--	11	13	16.5%	.001*
Dolor pélvico	2	--	--	2	2.5%	
cefalea	--	--	1	1	1.3%	

Fuente: Cédula de recolección de datos.

\* Prueba: Chi cuadrada.

También evaluamos la variable efectos secundarios del tratamiento. Que incluyeron los siguientes síntomas: **Irritación local**; en el Grupo I se presentaron solo 5 pacientes que corresponde al 17.8% de las 28 pacientes incluidas, mientras que en el grupo II hubo 14 pacientes de las 26 incluidas que correspondió a un 53.8%. Existe mayor irritación local en el grupo II en comparación con el grupo I con una  $p=.001$  Con Chi cuadrada. Los **síntomas gastrointestinales** solo se presentaron en 2 casos en el grupo I mientras que en grupo II se presentaron 11 casos. El **dolor pélvico** solo se presentó en 2 pacientes del grupo I. La **cefalea** se presentó sólo en un caso del grupo III.

En la tabla no se hace referencia al número de pacientes asintomáticas, sin embargo, consideramos importante comentar lo que observamos en el estudio. En el grupo I se encontraron 19 pacientes asintomáticas, en comparación con el grupo II que mostró 12 pacientes, y el grupo III 13 pacientes. Tabla 8.

## DISCUSION

En los servicios de Ginecología y Obstetricia existe una alta incidencia de morbilidad por Amenaza de parto pretérmino. Ruptura prematura de membranas, aborto, enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad. Dentro de estas entidades nosológicas se ha llegado a considerar el proceso infeccioso vaginal como uno de los factores de riesgo, como lo es la Vaginosis bacteriana del embarazo, por lo que consideramos importante proporcionarle a la paciente embarazada el tratamiento más eficaz, seguro y con menos efectos secundarios; para asegurar que la prescripción médica será llevada a cabo de forma adecuada.<sup>1,5</sup>

De ahí surge esta investigación para evaluar tres vías de administración del metronidazol, que como se conoce, dicho fármaco ha reportado una respuesta del 80-90% para la Vaginosis bacteriana del embarazo apoyada por la CDC-P, que además propone diferentes regimenes, presentando todos un rango similar de efectividad. Debido a ello, la inquietud de evaluar si la vía oral, el gel y los óvulos son eficaces para remitir los criterios de Amsel, ya que estos continúan siendo el estándar de oro para el diagnóstico clínico de la Vaginosis bacteriana.<sup>1,15,16</sup>

En nuestro estudio se encontró que la administración del metronidazol: tabletas de 250 mg cada 8 hrs. por 7 días, óvulos aplicados uno cada 24 hrs. por 10 días ó 5 gr. de metronidazol en gel al 0.75% una vez al día por 5 días, logran remitir de manera efectiva los criterios de Amsel por lo que las tres vías de administración son eficaces. Así mismo observamos que la vía de administración que le ocasiona menor irritación vaginal a la paciente es el gel, en comparación con los óvulos.

Por lo que consideramos que la mejor vía de administración del metronidazol es aquella que le otorgue a nuestra paciente mayor eficacia, mayor seguridad y menos efectos secundarios, como lo es el metronidazol en su presentación en gel.

También apreciamos que el metronidazol en gel aumenta de manera significativa los lactobacilos, en comparación con el resto de los grupos, concordando con lo referido en la literatura. Otorgando un valor agregado al tratamiento ya que le confiere un factor protector al ecosistema vaginal.<sup>21</sup>

Sabemos que los óvulos, o el gel de metronidazol siguen siendo tan efectivos y seguros como su administración vía oral para la Vaginosis bacteriana del embarazo. Sin embargo el uso de la vía oral puede verse limitado debido a los efectos gastrointestinales, y los óvulos por la irritación vaginal que producen durante el tratamiento; y debido a estos factores ocasionar la suspensión del tratamiento en algunas ocasiones.

**Tomando en consideración que un fármaco tiene que ser *moderno, eficaz y de alta continuidad* sugerimos que el metronidazol Gel presenta estas características, por lo que proponemos que esta presentación debería incluirse en el cuadro básico de los medicamentos de la institución; con la finalidad de proporcionarle a la paciente la mejor opción terapéutica, para lograr una mayor adherencia al tratamiento de la Vaginosis bacteriana del embarazo y así evitar complicaciones.**

Esta investigación es el inicio de muchos caminos hacia la búsqueda de nuevas alternativas y/o perfeccionar el tratamiento de la Vaginosis bacteriana en el embarazo.

## CONCLUSIONES

- El Metronidazol es un fármaco eficaz para el tratamiento de la Vaginosis bacteriana en el embarazo, ya que remite los criterios de Amsel, independientemente de la vía de administración.

-El Metronidazol Gel es más efectivo para aumentar los lactobacilos y de esta manera conferir protección a la vagina.

-El Metronidazol Gel causa menor irritación vaginal y menos efectos secundarios que el resto de las presentaciones evaluadas en este estudio.

*-Consideramos al Metronidazol Gel como una terapéutica moderna, segura y de alta continuidad, por lo que vale la pena incluirlo en el cuadro básico de medicamentos de nuestra institución, para asegurar el correcto tratamiento de la paciente con Vaginosis Bacteriana en el embarazo.*

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.-James McGregor A. MD, CM and I. Frech Janice . Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;55:1-19.
- 2.-Spiegel, Carol A. bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2002; 13 (2): 43-51
- 3.-Donders, Gilbert G.G. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women *Drugs*. 2000; 59(3): 477-485.
- 4.-Callahan, David B, MD, Weinberg, Michelle MD, Gunn, Robett A. MD, MPH. Bacterial vaginosis in pregnancy: Diagnosis and treatment practices of physicians in San Diego, California, 1999. *Sex Transm Dis*. 2003; 30(8):645-649.
- 5.-Weissman, Alicia M. MD. To screen or not to screen?: bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 48(11): 897-898.
- 6.-Gjerdigen, Dwenda MD; Fontaine, patricia MD, Bixby, Mark MD, Santilli, Jamie MD ; Welsh, Jennifer MD. The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 49(1): 39-43.
- 7.-Eschenbach DA, Hiller SL, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestarions of bacterial vaginosis. *Am J Obtet Gynecol*. 1998; 158: 819-823.
- 8.-Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obst Gynecol*. 1986; 67: 229-237.
- 9.-Kurki T, Sivonen A, Renkonen O-V. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obst Gynecol*. 1992; 80: 173-177.
- 10.-Watts DH, Krohn MA. Bacterial vaginosis as a risk factor for postcesarean endometritis. *Obtet Gynecol*. 1990; 75: 52-58.

- 11.-MCDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): A randomized, placebo-controlled trial. *Br J Obstet gynaecol.* 1997; 104: 1391-1397.
- 12.Kurki T, Sivonen A, Renkonen O, Savia E, Ylikokala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 173-177.
- 13.-Rivera-Rivera L, Quiteiro-Trenado M, valdez A, Conde-González CJ. Prevalencia de vaginitis y vaginosis bacteriana:Asociación con manifestaciones clinicas, de laboratorio y tratamiento. *Ginecología Y Obstetricia de México.* 1996; 64: 26-35.
- 14.-Canto de Cetina Thelma CJ, Polanco Reyes Lucila M, Fernández González Víctor M. Prevalencia de vaginosis bacteriana en un grupo de mujeres de una clínica de planificación familiar. *Gac Med Méx.* 2002; 138(1): 25-30.
- 15.-William J. Ledger, MD. Historical review of the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 474-478.
- 16.-Richard L. Sweet, MD. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J obtet Gynecol.* 1993; 169: 479-482.
- 17.-Pascale Burtin, MD, Anna Taddio, MScPhm, Omer Ariburnu, BSc, Thomas R. Einarson, PhD, Gideon Koren, MD. Safety of metronidazole in pregnancy: A meta-analysis. *Am J obstet Gynecol* 1995; 172: 525-529.
- 18.-William F Pertenson, Colonel, Usaf (MC), John E. stauch, Major, Usaf (MC), contance D. Ryder, R.N. Metronidazole in pregnancy. *Am J Obst and Gynec.* 1996; 94(3):343-349.
- 19.-Sharon L. Hiller, PhD, Marjane A. Krohn, PhD, Robet P. Nugent, PhD, Ronald S. Gibbs, MD. Characteristics of three vaginal flora patters assessed by gram stain among pregnant women. *Am J Obst Gynecol* 1992; 166: 938-944.

- 20.-Franz W. Rosa, MD, MPH, Carlene Baum, PhD, Michelle Sham, Phar D. Pregnancy outcomes after first trimester vaginitis drugs therapy. *Obstet Gynecol.* 1997; 751-755.
- 21.-Hillier S. Efficacy of intravaginal 0.75% Metronidazole gel for the treatment of bacterial Vaginosis. *Obstet and Gynecol.* 1993; 81(6): 963 – 967.

# ANEXO I

## EFICACIA DEL METRONIDAZOL EN LA VB DURANTE EL EMBARAZO HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: \_\_\_\_\_ CEDULA: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_  
EDO CIVIL: A) CASADA B) U. LIBRE C) SOLTERA  
ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_ OCUPACION: \_\_\_\_\_  
ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS \_\_\_\_\_  
MENARCA: \_\_\_\_\_ IVSA: \_\_\_\_\_ No. PAREJAS SEXUALES \_\_\_\_\_  
G: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_ C: \_\_\_\_\_ A: \_\_\_\_\_ EE: \_\_\_\_\_  
FUM: \_\_\_\_\_  
ANTECEDENTE DE RPM, PARTOS PRETERMINOS: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTE DE LEUCORREA : A) SI B) NO  
FECHA: \_\_\_\_\_  
EF: \_\_\_\_\_  
LEUCORREA: A) SI B) NO  
CARACTERISTICAS: \_\_\_\_\_  
SINTOMAS ACOMPAÑANTES: \_\_\_\_\_

### EXUDADO Y CULTIVO VAGINAL I. FECHA: \_\_\_\_\_

Cél epiteliales: \_\_\_\_\_  
Bacterias: \_\_\_\_\_  
Leucocitos: \_\_\_\_\_  
Cél clave: \_\_\_\_\_  
Eritrocitos: \_\_\_\_\_  
Tricomonas: \_\_\_\_\_  
Levaduras: \_\_\_\_\_  
pH: \_\_\_\_\_  
Prueba de KOH: \_\_\_\_\_  
Cultivo: \_\_\_\_\_  
Organismo: \_\_\_\_\_  
Cultivo: \_\_\_\_\_  
Organismo: \_\_\_\_\_  
Comentario: \_\_\_\_\_

TX INDICADO: \_\_\_\_\_

### EXUDADO Y CULTIVO DE CONTROL (POSTRATAMIENTO) FECHA: \_\_\_\_\_

Cél epiteliales: \_\_\_\_\_  
Bacterias: \_\_\_\_\_  
Leucocitos: \_\_\_\_\_  
Cél clave: \_\_\_\_\_  
Eritrocitos: \_\_\_\_\_  
Tricomonas: \_\_\_\_\_  
Levaduras: \_\_\_\_\_  
PH: \_\_\_\_\_  
Prueba de KOH: \_\_\_\_\_  
Cultivo: \_\_\_\_\_  
Organismo: \_\_\_\_\_  
Cultivo: \_\_\_\_\_  
Organismo: \_\_\_\_\_  
Comentario: \_\_\_\_\_

¿SE APLICÓ EL TRATAMIENTO COMO SE INDICÓ Y POR EL NÚMERO DE  
DÍAS?

¿PRESENTÓ REACCIONES ADVERSAS O DESFAVORABLES DURANTE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO?

SINTOMAS ACTUALES REFERIDOS POR LA PACIENTE:

¿HUBO MEJORA DE LA SINTOMATOLOGÍA? ¿DISMINUYÓ LA LEUCORREA?

ANEXO II



ISSSTE

**HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"**  
**HOSPITAL AMIGO DEL NIÑO Y DE LA MUJER**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL TRATAMIENTO Y/O QUIRURGICO**  
**GINECOLOGICO**

México, D.F. a \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

C. Director General  
P R E S E N T E

Por este conducto, reconozco que se me ha proporcionado información clara, concisa, precisa y a mi satisfacción acerca del padecimiento ginecológico por el cual he acudido voluntariamente a este hospital.

Entiendo que la alteración al estado de mi salud se denomina: \_\_\_\_\_, el cual los médicos del Servicio de Ginecología y Obstetricia lo ha clasificado con un factor de riesgo: \_\_\_\_\_ por lo que se me ha propuesto el siguiente tratamiento Médico y/o quirúrgico denominado: \_\_\_\_\_

Por lo que doy mi consentimiento informado para que se lleve a cabo el tratamiento medico y/o quirúrgico toda vez que se me han explicado ampliamente las ventajas, desventajas, posibilidades de éxito, fracaso, efectos secundarios y eventuales complicaciones a corto o largo plazo, tanto del tratamiento medico como del procedimiento quirúrgico y anestésico, así como que durante el procedimiento puede haber circunstancias imprevisibles e inesperadas que exijan una extensión de la cirugía original o la realización de otra mencionada arriba.

Reconozco que he leído o me han leído y explicado completamente este documento que comprendo plenamente su contenido, que se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y todas han sido explicadas a mi satisfacción y que todos los espacios en blanco o frases a completar se han llenado en mi presencia sin existir duda alguna al respecto.

Para que mi tratamiento médico y/o quirúrgico se lleven a cabo, me comprometo a cumplir con todas las disposiciones médicas y administrativas que marca la institución así como acudir puntualmente a todas las consultas y valoraciones que se requieran, así como presentar el número de donadores de sangre que se requieran.

Comprendiendo lo anterior, solicito y reitero mi plena autorización a los médicos de esta Unidad para efectuar el tratamiento médico y/o quirúrgico programado y realizar las investigaciones para el manejo y seguimiento de mi caso.

Me declaro como principal responsable \_\_\_\_\_

de \_\_\_\_\_ años de edad y con cédula de filiación \_\_\_\_\_ y como segundo responsable a:

\_\_\_\_\_  
Nombre completo

\_\_\_\_\_  
Parentesco

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del familiar

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo