FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

# GARDNERELLA VAGINALIS EN MUJERES CON LEUCORREA:

# COMPARACION DE LA PRUEBA WHIFF Y FROTE DE GRAM CON CULTIVO EN LA IDENTIFICACION DE GARDNEREL AVAGINALIS EN MUJERES CON INFECCION DEL TRACTO GENITAL BAJO. ESTUDIO PROSPECTIVO EN 101 PACIENTES DURANTE EL PERIODO DE MARZO-ABRIL 1985, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, GUATEMALA.

JULIO ROLANDO CABRERA ARIAS

Guatemala, Noviembre de 1985

# C O N T E N I D O


| | | Página No. |
|---|---|---|
| I. | INTRODUCCION | 1 |
| II. | DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA | 3 |
| III. | REVISION BIBLIOGRAFICA | 5 |
| IV. | MATERIALES Y METODOS | 21 |
| V. | PRESESTACION DE RESULTADOS | 23 |
| VI. | ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS | 27 |
| VII. | CONCLUSIONES | 29 |
| VIII. | RECOMENDACIONES | 31 |
| IX. | RESUMEN | 33 |
| X. | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 35 |

# I. INTRODUCCION:

Hasta el reporte de Gardner y Dukes aparecido en 1954 ualquier mujer con un flujo vaginal no producido por Trico- noniasis, Candidiasis o Gonorrea se tuvo la idea de tener "Vaginitis Inespecífica". Los reportes iniciales de Gardner y Dukes en 1954 y 1955 demostraron que la causa abrumadora le la mayoría de estas infecciones fue un pequeño bacilo gram negativo designado originalmente como Haemophylus Vaginalis.

Sin embargo, alguna controversia persiste respecto a la clasificación de este organismo y su rol induciendo vaginitis, a experiencia clínica e investigaciones científicas han demostrado que aquella que en el pasado fue considerada ser una infección sin causa específica es indudablemente producida por el organismo recientemente reclasificado como Gardnerella Vaginalis. (9)

El presente trabajo consiste en establecer la utilidad del frote de Gram y la prueba de Whiff con cultivo para determinar la presencia de Gardnerella Vaginalis en mujeres con leucorrea, realizado en una muestra de 101 pacientes que se presentaron a la consulta externa del departamento de Ginecо-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios en forma consecutiva en el período comprendido del 29 de marzo al 29 de abril de 1985.

Se trataron de alcanzar los objetivos siguientes: 1) Conocer el porcentaje de aislamiento de Gardnerella Vaginalis en relación a la prueba de Whiff positiva y negativa. 2) Conocer el porcentaje de aparecimiento de células clave en relación con el aislamiento de Gardnerella Vaginalis en cultivo. 3) Conocer la frecuencia total de aislamiento de Gardnerella Vaginalis en la población a estudiar. 4) Conocer las principales características clínicas en pacientes a las que se les aisle Gardnerella Vaginalis en el flujo vaginal.

Los resultados obtenidos se presentan en forma de estadística descriptiva ya que de un total que es el universo total de pacientes con las características requeridas en la investigación durante l período de estudio, se tomó una muestra de 101 lo que no amerita ningún tipo de estadística inferencial.

## II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA:

Flujo vaginal anormal no atribuible a infección uterina, icomonas Vaginalis e infección por levaduras es generalmen- descrito como Vaginitis Inespecífica y es un desorden co- ín en la práctica general, ginecológica, y medicina genito- inaria. (2)

Después del informe inicial por Gardner y Dukes, Gard- rella Vaginalis ha sido asociada como el agente etiológico vaginitis inespecífica en múltiples estudios.

El diagnóstico clínico de vaginitis inespecífica puede ser cho si por lo menos tres de los cuatro criterios siguientes tán presentes en el flujo vaginal: 1) Una apariencia homo- énea; 2) Un PH mayor o igual que 4.5; 3) Un olor a pes- do con la adición de KOH al 10%; y 4) Células clave. Sin nbargo, para fines prácticos, la necesidad de cultivo puede r obviada por una cuidadosa correlación entre hallazgos ínicos y microscópicos. (5, 17)

Con el presente trabajo se pretende evaluar la utilidad la prueba de Whiff y el frote de gram como pruebas sen- llas en la práctica clínica en la determinación (detección) Gardnerella Vaginalis comparándolo con cultivo en pa- entes con manifestaciones de infección del tracto genital jo, efectuándos su correlación clínico-bacteriológica.

## III. REVISION BIBLIOGRAFICA:

### DEFINICION:

El término vaginitis no específica (VNE) se aplica a aquellos casos de vaginitis o vulvovaginitis en los cuales no se ha podido encontrar un agente etiológico. Las vaginitis no específicas han sido una categoría a donde iban a parar todos aquellos casos de flujo anormal que no estuvieran causados por Cándida Albicans, Trichomonas Vaginalis y Neisseria Gonorrhoeae. No es sorprendente pues que exista una considerable confusión respecto a esta entidad tanto en lo que respecta a su etiología, diagnóstico y tratamiento. Parte de este erróneo concepto se debe a la falta de una definición uniforme y de métodos de laboratorio apropiados. También contribuye a este confuso panorama el hecho de que existan distintos agentes etiológicos que pueden causar vulvovaginitis además de la Gardnerella Vaginalis, la Neisseria Gonorrhoeae, la Tricomona Vaginalis y la Cándida Albicans. (17)

### ANTECEDENTES:

En 1953 Sidney Leopold aisló un inmóvil, no encapsulado, pleomórfico bastoncillo Gram negativo de la uretra de hombres quienes tenían signas y síntomas de prostatitis y desde la vagina de mujeres quienes tenían signos de cervicitis. El organismo formó diminutas colonias hemolíticas pálidas, en Agar Sangre Casman's y no había sido aislado anteriormente al uso de este medio. El organismo fue también aislado desde especímenes urinarios de 45% de los esposos cuyas mujeres se les recobró el organismo desde la vagina.

Leopold sugirió que estos organismos fueran relacionados con el género Hemophilus porque su morfología y requerimientos de crecimiento, pero él no atribuyó síntomas de vaginitis al organismo.

Gardner y Dukes atribuyeron una vaginitis bacteriana a un pequeño bacilo pleomórfico gram negativo con características similares al organismo descrito por Leopold. En sus clásicos artículos de 1955, virtualmente toda vaginitis no específica fue atribuida a un solo organismo, al cual ello llamaron Hemophilus Vaginalis. La evidencia de que H. Vaginalis causaba vaginitis fue derivada de 311 pacientes con un anormal flujo vaginal y desde 78 pacientes en control con un flujo anormal. (17)

Estos investigadores fueron capaces de recolectar H. Vaginalis de pacientes sintomáticas en Proteosa Agar No. 3 conteniendo sangre de carnero. H. Vaginalis fue aislado desde 92% de pacientes con vaginitis inespecífica y de ninguna de las pacientes con flujo vaginal normal. H. Vaginalis fue también recobrado en 20% de pacientes con Tricomoniasis pero en solo 2% de pacientes con infección por Cándida. Ellos aislaron H. Vaginalis de la uretra de 45 (96%) de 47 maridos de mujeres con vaginitis inespecífica pero no de la uretra de 20 estudiantes de medicina. (17)

Los investigadores luego cumplieron con el tercer postulado de Koch al inocular material infectado dentro de la vagina de 15 voluntarios humanos.

El 73% de las mujeres desarrollaron enfermedad dentro de los 7 días de la inoculación. La primera clave para entender la complejidad de la patogénesis derivó de estudios comparativos sobre voluntarios humanos en los cuales se utilizó un inóculo puro de la bacteria a diferencia del material vaginal infectado. El inóculo puro raramente produjo enfermedad sintomática. Sólo uno de los 13 pacientes inoculados desarrolló vaginitis inespecífica clínica. El énfasis en que Gardnerella Vaginalis era la causa monoetiológica de enfermedad retardó la percepción de que bajo circunstancia especiales la bacteria es parte de una compleja infección bacteriana aeróbica-anaeróbica. (17)

TOXONOMIA:

La asignación original del bacilo de Leopold al género Haemophilus fue hecho sobre la base que la bacteria requería los factores X (hem) y Y (dinucleótido de adenina nicotinamida) para su crecimiento. El nombre Haemophilus Vaginalis fue utilizado desde 1955 hasta 1961 cuando LaPage demostró que ni el hem ni el dinucleótido de adenina nicotinamida eran esenciales y sugirió que el Haemophilus Vaginalis debería pertenecer al género Corynebacterium. En 1963 Zinnemann y Turner concluyeron que la bacteria no era Gram-variable sino Gram-positiva, y propusieron el nombre específico de Corynebacterium Vaginale. Pese a la oposición de microbiologistas tales como Washington, Greenwood y Picket, el nombre propuesto fue vastamente aceptado. El manual de Bergery sobre bacteriología determinativa mantuvo el nombre de Haemophilus Vaginalis. La razón principal por no haberse adoptado el nuevo nombre de Corynebacterium Vaginale, fue el hecho de que la bacteria no era un Corynebacterium. Los Corynebacterium son catalasa positivos, tienen arabinosa en la pared celular, son Gram-positivos, tienen ácido teichoico en la pared celular, tienen un contenido significativo de guanina-citocina, y desde el punto de vista serológico se aglutinan consigo mismos. Finalmente, Greenwood y Pickett propusieron que el bacilo de Leopold fuera agrupado dentro de un nuevo género y se le llamara Gardnerella y que el organismo específico fuera denominado Gardnerella Vaginalis en honor a Herman Gardner. (17)

AISLAMIENTO Y CULTIVO DE GARDNERELLA VAGINALIS:

Un factor por considerar en la discrepancia entre estudios son los variables métodos de cultivo que están siendo usados en el aislamiento de Gardnerella Vaginalis. Algunos métodos de cultivo son menos sensibles que otros en la detección de G. Vaginalis. Métodos sensitivos de cultivo también recobran otras bacterias además de G. Vaginalis a menos que el medio sea hecho selectivo por la adición de antibióticos que la inhiban.

Leopold, Gardner y Dukes primeramente aislaron G. Vaginalis utilizando el medio Casman's. Dunkelberg y McVeigh demostraron que G. Vaginalis requiere 5 vitaminas B y ambas purinas y pirimidinas, las cuales están presentes en el Agar Dextrosa Almidón que ellos usaron para aislarlo. (17)

La acidez y constituyentes del medio son importantes. El PH óptimo para el crecimiento de G. Vaginalis es entre 6 y 6.5. Sólo mínimo crecimiento ocurre a un ph de 4.5 Gardnerella Vaginalis produce ácido acético y su incubación en un medio líquido Dextrosa Almidón más de 48 a 72 horas puede causar la muerte del organismo cuando el PH cae por debajo de 4. El organismo tiene que ser cultivado en infusión caldo de carne de corazón de res, sangre de conejo desfibrinada, Agar Chocolate. Estos crecen pobremente en McConkey, Thayer Martin, Agar Telurita al 0.01%.

Recientemente está siendo usado un medio selectivo para el aislamiento de G. Vaginalis. Los antibióticos usados en el medio selectivo para inhibir otros organismos vaginales está siendo la Colistatina y el Acido Nalidixico en cualquiera de los 2 medios Agar Base GC o Agar Columbia.

Cuando Tottem et al. modificó el medio selectivo Agar CNA por recubrimiento de la base con sangre humano de banco de sangre y añadiéndole Anfotericina B para inhibir C. Albicans. La ventaja de este medio (CNAF) es que la beta hemólisis ocurre alrededor de las colonias de G. Vaginalis, haciéndose la identificación fácilmente. La segunda ventaja de éste y el otro medio selectivo es la habilidad de detectar pequeñas concentraciones de G. Vaginalis, las cuales están a menudo obscurecidas por otra flora particularmente Lactobacilos. (17)

NOTA DE PIE: En comunicación personal con el doctor César González Camargo y licenciado Gustavo Gini reportan el Agar Sangre Humana como adecuado para el aislamiento de Gardnerella Vaginalis.

## PREVALECENCIA DE G. VAGINALIS EN RELACION A LOS SINTOMAS:

Otro factor causante de confusión está siendo la falta de conocimiento concerniente a la ocurrencia normal de G. Vaginalis ya que su presencia resulta de cualquiera de ambos signos o síntomas que identifican la vaginitis inespecífica.

Gardner y Dukes originalmente reportaron que el 92% de pacientes, con sintomatología de vaginitis bacteriana y un



examen físico anormal se recobró G. Vaginalis y que ninguno de los controles asintomáticos con un examen físico normal se pudo recolectar G. Vaginalis. Sin embargo, otros investigadores comenzaron a aislar G. Vaginalis desde mujeres asintomáticas.

No obstante las bajas proporciones de aislamiento de G. Vaginalis entre mujeres asintomáticas fue notado en algunos estudios. El papel de G. Vaginalis en vaginitis fue puesto en duda porque hubo una alta frecuencia en que G. Vaginalis fue aislado desde mujeres asintomáticas. (17)

En efecto algunos investigadores reportaron que G. Vaginalis puede ser recobrado de mujeres sintomáticas, como asintomáticas, por ejemplo, Hammer schlag et al. (8) encontró G. Vaginalis entre 3 (12%) de 8 mujeres jóvenes. Estos estudios establecieron claramente que G. Vaginalis forma parte de la flora vaginal normal.

Josey et al. (10) aisló G. Vaginalis en 4 (13%) de 30 mujeres sin ningún síntoma o signo de infección del tracto genital bajo femenino, y como éste hay varios reportes más.

Una insistente asociación entre Gardnerella Vaginalis y vaginitis fue reportada en otros estudios. En esos estudios mujeres sintomáticas tuvieron una alta proporción de G. Vaginalis y un sintomático flujo vaginal es a veces sorprendente porque seguramente es un flujo vaginal sintomático como es percibido por la paciente no es necesariamente un método específico en la determinación de vaginitis. (17)

Una falla en el uso de criterios clínicos independientemente de los síntomas en el diagnóstico de vaginitis puede representar el más grande factor produciendo discrepancias entre la asociación de G. Vaginalis y vaginitis en varios estudios. Los estudios de Gardner y Dukes (5) y los de Pheifer et al. (15) utilizaron las características físicas del flujo vaginal separando claramente mujeres con un flujo vaginal anormal característico de vaginitis inespecífica de mujeres con un flujo vaginal normal. Secreciones vaginales anormales características de vaginitis inespecífica tuvieron baja viscosidad y homogéneas; el flujo de gris-amarillento adherido a la pared vaginal, tuvieron un PH mayor de 5 y un olor desagradable.

## ORGANISMOS CONCOMITANTES:

Otro factor causante de discrepancias y confundiendo la etiología de vaginitis son los organismos concomitantes. Gardner y Dukes encontraron que Tricomonas y Levaduras en algunas pacientes quienes tuvieron aislado G. Vaginalis pero reportaron que G. Vaginalis fue frecuentemente aislado de cultivos puros. Ellos recobraron organismos diferentes de G. Vaginalis en sólo 5% de mujeres con vaginitis inespecífica. (17)

Una amplia variedad de ambos organismos aerobios y anaerobios están siendo recobrados desde la flora vaginal normal y pacientes con vaginitis inespecífica y G. Vaginalis y el concepto de que solo G. Vaginalis estaba presente en el flujo de mujeres con vaginitis inespecífica fue contradicho.

El uso de más sofisticados técnicas de cultivo para anaerobios en la recolección rutinaria de bacterias anaerobias de la vagina de ambas mujeres sintomáticas y asintomáticas está siendo revisado. Con dichas técnicas, Gorbach et al. (7) aisló microorganismos en 29 de 30 mujeres sanas presentadas a la clínica ginecológica.

70% de las pacientes presentaron ambas bacterias aerobias y anaerobias, 27% tuvieron aerobios solamente y ninguna tuvo anaerobios en ausencia de aerobios. Levison et al. (12) estudió 25 mujeres sanas asintomáticas, todas las 25 pacientes tuvieron aerobios y el 19 de 25 tuvieron anaerobios aislados en títulos iguales o mayores de 105 unidades formadoras de colonias por ml. El más frecuente microorganismo aislado fueron Lactobacilos (especies aerobias y anaerobias) seguido de G. Vaginalis, Streptococo Viridans, coco anaerobios grampositivos, y bifidobacterias.

Basados en esos recientes estudios se evidencia que en la vagina y cervix humano normalmente contiene grandes números de ambas bacterias aerobias y anaerobias y que la asignación de un solo organismo como causa de vaginitis inespecífica es difícil.



## EVIDENCIA DE ORGANISMOS ANAEROBIOS EN VAGINITIS INESPECIFICA:

Recientemente en mujeres con vaginitis está siendo reportado que tienen altas concentraciones de bacterias anaerobias (13) o ser más probable a tener bacterias anaerobias aisladas que de mujeres sin vaginitis. Levison et al. (12, 13) encontró bajos recuentos de anaerobios con Log. 10 8.7-8.8 en mujeres sin vaginitis y bajos recuentos de anaerobios con Log. 10 9.7 entre mujeres con vaginitis. Así mujeres con vaginitis tuvieron un incremento duplicado de organismos anaerobios que mujeres sin vaginitis.

Goldacre et al (17) encontró que mujeres con flujo vaginal anormal tenían más probablemente C. Albicans, T. Vaginalis y bacterias anaerobias que en mujeres que tuvieron un flujo vaginal normal.

La asociación entre C. Albicans y T. Vaginalis y vaginitis se reportó solo recientemente. Pheifer et al. (15) encontró que mujeres con vaginitis tenían aumentada concentración de bacterias anaerobias que pacientes sin vaginitis.

La más fuerte evidencia de que bacterias anaerobias están asociadas con vaginitis inespecífica se derivó de los datos de Spiegel et al. quien encontró que la producción de butirato por Peptostreptococo y producción de succinato de bacteroides, algunos como B. frágilis fueron aislados más frecuentemente y en altas concetraciones de mujeres con vaginitis inespecífica que de mujeres en control sin vaginitis inespecífica. G. Vaginalis fue también aislado en altas concentraciones de mujeres con vaginitis inespecífica, G. Vaginalis y bacterias anaerobias estuvieron presentes en concentraciones mayores que 107 unidades formadoras de colonias por ml. Esos datos suponen el concepto que vaginitis inespecífica representa una infección compleja de ambos G. Vaginalis y organismos anaerobios. (17)

## CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO EN VAGINITIS INESPECIFICA

Algunos organismos producen ácidos orgánicos como subproductos de sus metabolismos. La cromatografía gas-lí-

quido (CGL) está siendo usada para identificar esos subproductos metabólicos de ácidos orgánicos. Todos los géneros tienen un modelo típico de producción de ácidos orgánicos y el modelo CGL puede ser usado como una ayuda en la identificación de organismos específicos. Recientemente análisis de CGL está siendo utilizado en el flujo vaginal de mujeres ambas con o sin evidencia clínica de vaginitis inespecífica, ácidos volátiles grasos algunos como ácido acético estuvieron presentes en el flujo vaginal de 41 (79%) de 52 mujeres con vaginitis inespecífica clínica y en el flujo vaginal de ninguna de 67 mujeres sin vaginitis inespecífica (p. 0001). Gardnerella Vaginalis produce una proporción de ácido acético identificado por CGL, pero G. Vaginalis no produce los restantes ácidos grasos volátiles (Propiónico, Butírico, Isobutírico, Isovalérico) que están presentes en el flujo de pacientes con vaginitis inespecífica. (1, 17)

Esos ácidos grasos volátiles son producidos principalmente por bacterias anaerobias. Acido Succinico, un ácido orgánico no volátil está presente en el flujo vaginal de mujeres normales. Acido Succínico es grandemente producido por especies de Bacteroides. Inversamente, una gran cantidad de ácido Láctico producida por Lactobacilos, está presente en el flujo vaginal normal pero una pequeña cantidad de Acido Láctico está presente en el flujo de vaginitis inespecífica. (1, 17)

Una proporción de Acido Succínico a Acido Láctico (proporción S-L) que es igual o mayor que 0.4 puede ser usada para identificar mujeres con vaginitis inespecífica. Una proporción S/L mayor o igual a 0.4 estuvo presente en 46 (87%) de 53 mujeres con vaginitis inespecífica (p. 001), cuando el diagnóstico de vaginitis inespecífica es basado con un criterio específico. Una proporción S/L mayor o igual que 0.4 no se presentó en 20 pacientes tratadas sucesivamente con Metronidazol. La presencia de estos ácidos orgánicos en el flujo de vaginitis inspecífica ilustran la importancia de las bacterias anaerobias en vaginitis inespecífica. (1, 17)



## CONCENTRACION DE AMINAS EN VAGINITIS INESPECIFICA:

Pheifer et al. (15) notó que al agregar KOH al 10% al flujo vaginal producía un olor a pescado. Ulteriores análisis de los componentes responsables de este olor a pescado por Chen et al. (17) revelaron la presencia de ciertas aminas en el flujo normal. De las 7 aminas que fueron encontradas en el flujo de vaginitis inespecífica, Cadaverina y Putrecina estuvieron presentes en todas las 10 de estas pacientes con vaginitis inespecífica.

Chen et al. encontró altas concentraciones de aminas cuando mezcló organismos aerobios y anerobios en una paciente con vaginitis inespecífica, fueron incubados en el medio de cultivo. El medio de cultivo sólo sin la presencia de organismos tuvo bajas concentraciones de aminas cuando G. Vaginalis solamente fue añadido en el medio de cultivo. Estos datos sugieren que la identificación de aminas en el flujo vaginal de pacientes con vaginitis inespecífica fue producido por la mezcla de bacterias aerobias y anaerobias pero no por G. Vaginalis. Los ulteriores investigadores postularon que las bacterias anaerobias y muchas bacterias erobias poseen una enzima descarboxilasa que produce las aminas desde los aminoácidos. G. Vaginalis no produce aminas porque no posee la enzima descarboxilasa, de este modo, la presencia de aminas en el fluido vaginal es en parte el resultado del metabolismo de bacterias anaerobias. La presencia de aminas en el flujo de pacientes con vaginitis inespecífica sugiere substancialmente una combinación de G. Vaginalis-infección anaerobia entre mujeres con vaginitis inespecífica. (1, 4, 15, 17)

## DIAGNOSTICO DE VAGINITIS INESPECIFICA:

La mayor causa de controversia circundante sobre vaginitis inespecífica está siendo el énfasis en el organismo G. Vaginalis más bien que de la entidad patológica de vaginitis inespecífica. Gardnerella Vaginalis puede ser aislado en un 90 a 95% de mujeres con vaginitis inespecífica. Es también un organismo comensal que está presente, comúnmente en bajas concentraciones, entre 40% de mujers normales sin vaginitis. Muchos investigadores confían solamente en la presencia o

ausencia de G. Vaginalis para determinar si vaginitis inespecífica está presente. Ellos no utilizan el criterio desarrollado por Gardner y Dukes a diferenciar un flujo que probablemente está asociado con vaginitis inespecífica de un flujo vaginal normal.

SINTOMAS:

Los síntomas son de limitado uso para diagnosticar vaginitis. Moderado prurito vaginal o sensación de quemadura y un aumento en el flujo vaginal, particularmente un incremento en un flujo maloliente, están siendo síntomas comunes de pacientes con vaginitis inespecífica. El olor es frecuentemente descrito como desagradable o de pescado, y las pacientes frecuentemente notifican un incremento en el olor vaginal durante el coito. Durante el coito el fluido seminal, el cual tiene un PH de 7.2-7.8 cambia temporalmente el PH vaginal así como el PK de las aminas es excedido. Cadaverina y Putrecina, las cuales están presentes en el flujo de vaginitis inespecífica, se volatilizan, produciendo el olor a pescado. (1, 4, 5, 10, 15)

Sin embargo, síntomas de flujo vaginal, prurito, o quemadura están frecuentemente presentes en mujeres las que tienen vaginitis infecciosa no identificable (VNE, Tricomonas, Levaduras o Gonorrea). De este modo el examen físico, con investigación de signos de vaginitis, es un parámetro importante en la diferenciación de mujeres con vaginitis inespecífica. (1, 4, 5, 6, 10, 15, 17)

SIGNOS:

Gardner y Dukes (5) desarrollaron comprensivos criterios para distinguir mujeres con vaginitis inspecífica de mujeres sin vaginitis inespecífica.

Esos criterios incluyen signos identificables que también fueron usados por Pheifer et al. (15) y Amsel et al. (1). El flujo en vaginitis inespecífica está incrementado en cantidad generalmente en relación al flujo normal, y está frecuentemente presente en el introito y tiene las características siguientes:



CONSISTENCIA Y COLOR:

El flujo es generalmente gris, fino, homogéneo y generalmente presenta una consistencia acuosa no viscosa. El flujo puede contener burbujas. Las burbujas están comúnmente presentes en infección por Tricomonas. Las burbujas en ambas infecciones son el resultado de la producción de gas por el metabolismo de bacterias anaerobias.

PH:

El PH en el flujo de vaginitis inespecífica es mayor de 4.5, generalmente entre 5 y 5.5. Gardner y Dukes (5) encontraron que el 91% de pacientes con vaginitis inespecífica tenían un PH mayor de 5 y que todas las pacientes con vaginitis inespecífica tuvieron un PH mayor de 4.5. En contraste, 92% de mujeres con un flujo normal tuvieron PH entre 4.0 y 4.7.

OLOR:

La presencia de un olor a pescado con la adición de KOH al 10% al flujo vaginal aplicado en una lámina de vidrio es también una ayuda diagnóstica de vaginitis inespecífica. Pheifer et al (15) reportó que 36 (67%) de 54 mujeres con un flujo anormal y ninguna de 43 mujeres con un flujo normal tuvieron un olor a pescado cuando KOH al 10% fue usado en una lámina con flujo. Amsel et al. (1) reporta que KOH al 10% produjo olor a pescado en el flujo del 76 % de pacientes con vaginitis inespecífica.

CELULAS CLAVE:

En su reporte original, Gardner y Dukes (5) describen un confiable y rápido test de laboratorio de la enfermedad es proporcionado por el aparecimiento de células epiteliales en preparado húmedo salino. Muchas de esas células lucen un característico punteado granular, las cuales ellos llamaron "Células Clave". Esta apariencia es producto de la adherencia en espacios uniformes del parasitismo de la célula por G. Vaginalis.

La habilidad en el reconocimiento de células clave es fácilmente adquirido con la práctica. Una exactitud fija del 90% no es inusual. El más sorprendente signo en el frote de coloración de Gram son las características morfológicas de pe-

queños bacilos Gram negativos predominando en todos los campos del frote generalmente excediendo una proporción de 100:1 a otras bacterias.

Dunkelber (3) encontró una buena correlación entre células clave y G. Vaginalis. Examinó 300 frotes con coloración de Gram e identificó correctamente G. Vaginalis en 132 tomados de pacientes con comprobada infección por G. Vaginalis. Sin embargo, diagnosticó erroneamente Vaginitis por G. Vaginalis en otros 15 frotes. Sin embargo otros investigadores no encontraron dicha relación entre células clave y G. Vaginalis, Levinson et al. (13) encontró células clave en solo 4 (24%) de 17 mujeres con G. Vaginalis y en 3 (30%) de 10 mujeres sin G. Vaginalis para una combinación falso positivo-falso negativo correlacionado con células clave y G. Vaginalis de 60%.

Hallazgos falso positivo de células clave pueden ocurrir por la presencia de otras bacterias incluyendo Streptococos Gram positivos, Lactobacilos y Difteroides, en la superficie de células epiteliales vaginales. Si estos organismos son sospechosos, puede ayudar hacer un frote de Gram, en el cual se distinguen bacilos Gram negativos (G. Vaginalis) de organismos Gram positivos. (17)

CARACTERISTICAS DEL FLUJO VAGINAL

| CARACTERISTICAS | NL | INESPECIFICA |
|---|---|---|
| presente en introito | NO | SI |
| color | BLANCO | GRIS |
| viscosidad | ALTA | BAJA |
| consistencia | FLOCULAR | HOMOGENEA |
| presencia en vagina | DEP. DE LA PORCION | ADHERIDO PARED |
| PH | 4.5 | VAGINAL |
| 66 | | MAYOR DE 4.5 |

TRATAMIENTO:

El tratamiento de vaginitis inespecífica es también controversial, principalmente porque no hay claro entendimiento de la causa del tratamiento de vaginitis inespecífica entre los cuales es necesario proporcionar criterios para determinar la curación. Gardner y Dukes (5) definieron la curación como la disminución de síntomas y la ausencia de ambas, la típica aparición de flujo en la vaginitis inespecífica y las cé-



lulas clave. Relativa alta proporción de fracasos está siendo reportadas entre mujeres usando crema vaginal de triple sulfa. Heltait y Talghany (17) reportaron que 99 pacientes usando crema vaginal de triple sulfa, 49% de pacientes fueron curadas, 13% tuvieron mejoría de los síntomas, y 20 no tuvieron cambios de los síntomas. Ellos no encontraron correlación entre pacientes mejoradas y el recobramiento de G. Vaginalis siguiendo el tratamiento. Más recientemente Pheifer et al. (15) reportó que 6 de 7 mujeres usando crema de sulfamidas no sólo tuvieron recobrado G. Vaginalis como también signos de vaginitis inespecífica después del tratamiento. Dos razones por las cuales preparados de sulfa no pueden sucesivamente usarse en vaginitis inespecífica es que G. Vaginalis es casi totalmente resistente a la sulfa y que las drogas sulfa tienen un efecto muy limitado en la flora anaerobia Gardnerella Vaginalis requiere ácido Fólico para crecer porque no tiene la capacidad para cambiar Acido Para-Amino benzoico (PABA) a Acido Fólico. Drogas de sulfa actúan por competencia inhibiendo la transformación de PABA en Acido Fólico. Preparados de sulfa fueron efectivos sólo contra organismos que utilizan PABA en sus caminos metabólicos. Ellas no tienen efecto en organismos tales como G. Viginalis el cual no utiliza ese camino, en su lugar requiere el metabolito final, Acido Fólico. Otros estudios reportan que G. Vaginalis es resistente a las drogas de sulfa, Bailey et. al. usaron la resistencia a las sulfas como el signo por separado de G. Vaginalis de otras bacterias. Gadnerella Vaginalis es generalmente sensible a penicilina, ampicilina, cefalosporinas, cloramfenicol, tetraciclina, eritromicina, clindamicina, y streptomicina. (17)

Lee y Schmale (11) reportaron que todas las mujeres tratadas con ampicilina 500 mg, 4 veces al día, por 5 días; fueron curadas de G. Vaginalis y síntomas de vaginitis inespecífica. Sin embargo, el tratamiento con ampicilina produjo mejoría clínica sólo en 9 (33%) de 27 pacientes tratadas por Pheifer et al. (15) y Malouf et al. (14) reportó efectividad en 47.8%.

Pheifer et al. (15) encontró que sólo 2 de 15 pacientes a las que se les dio 100 mg. de Doxiciclina 2 veces al día tuvieron mejoría clínica y erradicación de G. Vaginalis. Balsdon

et al. (2) reportó una curación clínica de 6 de 10 pacientes tratadas con Tetraciclina.

Eritromicina tiene poco efecto contra uno u otro G. Vaginalis o vaginitis inespecífica in vivo. Pheifer et al. (15) notificó que mujeres con ambas Tricomonas y vaginitis inespecífica fueron tratadas con Metronidazol y se curaron de ambas infecciones. Ellos reportaron la eliminación de ambos G. Vaginalis y vaginitis inespecífica en 80 de 81 mujeres que iniciaron 500 mg. de Metronidazol 2 veces al día por 7 días. Sin embargo, G. Vaginalis no es particularmente sensible al Metronidazol in vitro y la sensibilidad de Gardnerella Vaginalis al Metronidazol in vivo. Existen muchas posibilidades del medio ambiente vaginal anaerobio que puede potencializar la efectividad al Metronidazol. Porque vaginitis inespecífica es una infección mixta de ambos G. Vaginalis y bacterias anaerobias, la efectividad del Metronidazol puede ser relacionada a esta efectividad contra bacterias anaerobias. Bacterias anaerobias pueden proveer ciertamente factores indefinidos que apoyen el crecimiento de G. Vaginalis, la inhibición de anaerobios puede asimismo disminuir la concentración de G. Vaginalis (17)

Finalmente Piot et al. encontró una curación de 29 a 30 mujeres tratadas con Tinidazol 500 mg. 2 veces al día durante 5 días.

OTROS SITIOS DE INFECCION:

Muchos investigadores tienen relatado varias condiciones, se mencionan con morbilidad puerperal y septicemia, infección post-parto y septicemia en R.N. a G. Vaginalis. Se han recolectado cultivos puros de G. Vaginalis desde heridas post-histerectomía abdominal en la cual se mostró crepitaciones gaseosas en los tejidos cerca de la incisión.

También se obtuvieron cultivos puros de G. Vaginalis a la hora de la sección Cesárea habiendo burbujas de gas presentes entre Corion y pared uterina. No obstante el organismo puede ser capaz de muchos tipos de alto grado de infección, aparte de la vagina, ello raramente es fatal. El gran significado de infecciones genitales altas y extragenitales está



todavía por determinarse. (5)

ENFERMEDAD TRANSMITIDA SEXUALMENTE:

Vaginitis por G. Vaginalis es una enfermedad venérea. De todas las enfermedades transmitidas sexualmente las cuales son clínicamente manifiestas es la que más prevalece y una de las más contagiosas. Las siguientes son unas de las varias razones que prueban esta situación: G. Vaginalis puede ser aislado desde la mayoría de consortes sexuales de mujeres infectadas, aunque raramente los hombres tienen evidencia clínica de enfermedad.

Gardner y Dukes recuperaron el organismo en 95% de maridos de esposas infectadas; De La Fuente y col. en 77% y Pheifer y asociados en 79%. (5, 15)

La mayoría de mujeres cuyo consorte sexual permanece no curado se vuelve a reinfectar. G. Vaginalis es esencialmente inexistente en niñas premnarcas. (5)

Kummel apoya esto no encontrando organismos en 65 niñas. Mujeres vírgenes raramente producen G. Vaginalis. La infección es frecuentemente asociada con otras enfermedades de transmisión sexual. Mosey y Lambe, consideran a esto una observación altamente significativa. Grupos populares conocidos por ser sexualmente promiscuos tienen una alta prevalencia de la infección. (5, 15)

OTROS ESTUDIOS:

En nuestro medio fue realizado en la consulta externa del Hospital Roosevelt un trabajo en mujeres con leucorrea, usándose como medio Agar Chocolate, teniendo 5 casos positivos de un total de 120 muestras que se tomaron. (8)

## IV. MATERIALES Y METODOS:

### A. METODOLOGIA:

### 1. SUJETOS DE ESTUDIO:

La muestra se compone de 101 pacientes que asistieron a la consulta externa del departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios en forma consecutiva en el período comprendido del 29 de Abril de 1985 que presntaron leucorrea al momento del examen ginecológico.

### 2. CRITERIOS DE SELECCION:

Se incluyó en el estudio a toda paciente que presentó leucorrea que estuviera comprendida en el grupo etario de 15 a 45 años de edad, no tomando en cuenta el motivo de consulta, paridad, estado civil, etc. Se excluyeron mujeres en control prenatal.

### 3. PROCEDIMIENTO:

Durante el examen con espéculo de los sacos lateral y posterior vaginales se introdujo un hisopo estéril. El PH vaginal se midió directamente del hisopo usando cinta para medir PH, con el mismo hisopo en una lámina porta-objeto se efectló un frote coloreándose posteriormente con la técnica de Gram para su posterior análisis en busia de células clave. De la misma forma con otro hisopo se tomó otra muestra del flujo el cual se inoculó directamente a la caja de Agar para su cultivo. Hecho esto directamente del espectáculo en una lámina porta-objetos se tomó una muestra de flujo vaginal y se le agregaron 2 gotas de KOH al 10% para evidenciar el olor aminal a pescado. Al mismo tiempo se anotaron las características clínicas del flujo vaginal tales como:

a) Color.
b) Viscosidad.
c) Consistencia.
d) PH.
e) Olor a pescado con la adición de KOH al 10%.

B. INSTRUMENTOS:

1. PRUEBA DE WHIFF (AMINA TEST)

En una lámina porta-objetos se toma una muestra de flujo vaginal al que se le agregan 2 gotas de KOH al 10%. Tomándose como positivo si emana olor a pescado y como negativo si no lo presenta.

2. CELULAS CLAVE:

En una lámina porta-objetos con una muestra de flujo vaginal se hace un frote y se colorea con la tinción de Gram. Con el microscopio con un aumento de 400 X se observa el frote, es positivo si se descubren células epiteliales vaginales con las características siguientes: 1) Un citoplasma con apariencia granulada; 2) El borde de la célula obscurecido por la presencia de gran número de bacilos Gram negativos. Lo cual se confirma a 1,000 aumentos bajo lente de inmersión en aceite.

3. CULTIVO:

Con un hisopo estéril al momento del examen con espéculo se tomó una muestra de flujo vaginal, el cual se inoculó directamente a las cajas de Agar Sangre Humana en atmósfera de 5-8% de CO2 en jarra con candela. En Agar Sangre Humana se buscaron colonias hemolíticas pequeñas, que al frote muestren bacilos Gram-negativos, después de 24-48 horas de incubación.

B. TRATAMIENTO ESTADISTICO:

Del total de pacientes del período del 29 de marzo al 29 de abril de 1985 con las características requeridas en la investigación, se obtuvo una muestra de 101 pacientes de 120 que es el universo total de pacientes para ese período, lo cual no amerita ningún tipo de estadística inferencial sino únicamente estadística descriptiva.



# V. PRESENTACION DE RESULTADOS:

## CUADRO No. 1

Hallazgos en frote de Gram, prueba de Whiff y cultivo en 101 pacientes con leucorrea. Hospital General San Juan de Dios. Guatemala.
Meses: Marzo-Abril 1985.

| Prueba | No. Casos Positivos | No. Casos Negativos |
|---|---|---|
| Prueba de Whiff | 15 | 86 |
| Frote de Gram | 5 | 96 |
| Cultivo | 0 | 101 |

Fuente: Hoja de Recolección de Datos.

## CUADRO No. 2

Concordancia entre Células Clave y prueba de Whiff positiva en pacientes con leucorrea. Hospital General San Juan de Dios. Guatemala.
Meses: Marzo-Abril 1985

| | |
|---|---|
| Paciente con prueba de Whiff positiva y Células Clave | 4 |
| Pacientes con solamente prueba de Whiff positiva | 11 |
| Pacientes con solamente Células Clave | 1 |
| Total | 16 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos.

## Cuadro No. 3

Características clínicas del flujo vaginal en pacientes con prueva de Whiff positiva. Hospital General San Juan de Dios Guatemala.
Meses: Marzo-Abril 1985

| CARACTERISTICAS | presencia introito | | color | | | | | viscosidad | | consistencia | | PH | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No casos | si | no | blanco | gris | amarillo | verde | otro | alta | baja | homogenea | flocular | =4.5 | + 4.5 |
| | 4 | 11 | 6 | 1 | 6 | 1 | 1 | 6 | 9 | 15 | 0 | 2 | 13 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos.



## CUADRO No. 4

Características clínicas del flujo vaginal en pacientes con células clave en el frote de Gram. Hospital General San Juan de Dios. Guatemala.
Meses: Marzo-Abril 1985

| CARACTERISTICAS | presencia introito | | color | | | | | viscosidad | | consistencia | | PH | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| No. casos | si | no | blanco | gris | amarillo | verde | otro | alta | baja | homogenea | flocular | =4.5 | + 4.5 |
| | 1 | 4 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 4 | 5 | 0 | 0 | 5 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos.

# VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

Como se puede observar en el cuadro número uno los resultados positivos en la prueba de Whiff fue de 15 casos, 5 casos positivos de células clave en el frote de Gram y ningún caso positivo en cultivo.

El hecho de no haberse podido aislar Gardnerella Vaginalis en Agar Sangre Humana en ningún caso pone en duda sobre lo adecuado de este medio de cultivo para el aislamiento del mencionado microorganismo, a pesar de describirse en la literatura como adecuado; este resultado concuerda con trabajos realizados en nuestro medio donde (8) los hallazgos fueron similares, no pudiéndose efectuar ningún tipo de comparación con estudios efectuados en otros países pues tanto las características de la población como los recursos empleados son diferentes. Sin embargo, es de hacer notar que no se pone en duda la confiabilidad del Agar Sangre como medio de cultivo en otro tipo de microorganismos diferentes de Gardnerella Vaginalis. Al no haberse aislado el microorganismo en el medio de cultivo deja también la duda sobre la confiabilidad de la prueba de Whiff y las células clave en el frote de Gram como ayudas diagnósticas en la detección de Gardnerella Vaginalis.

Respecto a las manifestaciones clínicas en pacientes con infección por Gardnerella Vaginalis son reportados en la literatura de manera uniforme, según se muestra en los cuadros respectivos, si tomamos como ciertos los resultados de la prueba de Whiff y frote de Gram, se ve que estas pacientes pueden presentar algunas, pero no necesariamente todas las características que se describen.

## VII. CONCLUSIONES:

1.—No se pudo establecer la capacidad predictiva de las células clave en el frote de Gram y la prueba de Whiff como ayuda en la detección de Gardnerella Vaginalis al no haberse podido aislar Gardnerella Vaginalis tomando como medio de cultivo el Agar Sangre Humana, quedando la duda o inquietud respecto a lo adecuado de este medio de cultivo en el aislamiento del mencionado microorganismo, a pesar de estar reportado en la literatura como adecuado.

## VIII. RECOMENDACIONES:

1.—Efectuar otra investigación en la que se compare el valor en la detección de Gardnerella Vaginalis del Agar Sangre Humana y Agar Columbia en grupo de estudio similar al de la presente investigación.

## IX. RESUMEN:

La investigación se realizó durante los meses de Marzo a Abril de 1985 en la Consulta Externa del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, en pacientes que presentaron durante el examen ginecológico leucorrea.

La muestra fue de 101 pacientes, tomados en forma consecutiva durante el tiempo que duró la investigación estando comprendidas en el grupo etario de 15 a 45 años de edad, descartándose toda paciente que estuviera en control prenatal, no tomando en cuenta datos como estado civil, paridad, motivo de consulta, etc. Siendo el objetivo primordial del estudio comparar la prueba de Whiff y células clave en el frote de Gram con cultivo para determinar la presencia de Gardnerella Vaginalis en mujeres con leucorrea. Se encontró que la prueba de Whiff dio resultados positivos en 15 casos, Células Clave en 5, y ningún aislamiento en Agar Sangre Humana en cultivo. De estos resultados obtenidos queda la duda sobre la confiabilidad de la prueba de Whiff y frote de Gram como pruebas sencillas como ayudas diagnósticas en la detección de Gardnerella Vaginalis ya que no se pudo efectuar su comparación con cultivo. Se deduce también que el no haberse podido aislar el microorganismo en Agar Sangre Humana puede deberse a que este medio no es el más adecuado para el aislamiento de Gardenerlla Vaginalis a pesar de estar descrito en la literatura como adecuado.

# X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:


1. Amsel R, **et al.** Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. **Am J Med** 1983 Jan; 74 (1):14-22.

2. Balsdon MJ, **et al.** Corynebacterium vaginale and vaginitis: a controlled trial of treatment. **Lancet** 1980 Mar 88; 1(8167):501-3.

3. Dunkelberg We Jr. Diagnosis of Hemophilus vaginalis vaginitis by gram-stained smears, **Am J. Obstet Gynecol** 1965 Apr 1; 91 (7): 998-1000.

4. Fleury FJ. Adult vaginitis **Clin Obstet Gynecol** 1981 Jun; 24 (2): 407-38.

5. Gardner HL. Hadmophilus vaginalis vaginitis after twenty-five years. **Am J. Obstet Gynecol** 1980 Jun 1; 137 (3): 385-91.

6. Gini G. **et al.** El rol de Gardnerella vaginalis en infecciones ginecológicas. **Revista Científica Fac. Ciencias Químicas y Farmacia USAC** 1984 marzo; 2(1):18-21.

7. Gorbach SL, **et al.** Anaerobic microflora of the cervix in healthy women. **Am J. Obstet Gynecol** 1973 Dec 15; 117(8):1035-5.

8. Hurtarte B., Sergio S. **Gardnerella Vaginalis; frecuencia en mujeres con leucorrea.** Tesis (Médico y Cirujano) - Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala 1985. 37 p.

9. Hammerschlang MR. **et al.** Aanerodic microflora of the vagina in children. **Am J Obstet Gynecol** 1978 Aug 15; 131(8):853-6.

10. Kaufman RH. The origin and diagnosis of nonspecific vaginitis (editorial) **N Engl J Med** 1980 Sep 11; 303(11).637-8.

11. Josey WE. **et al.** Corynebacterium vaginale (Haemophilus vaginalis) in women with leukorrhea. **Am J Obstet Gynecol** 1976 Nov 1; 126(5):574-8.

12. Lee L. et al. Ampicillin therapy for Corynebacterium vaginale (Haemophilus vaginalis) vaginitis. **Am J Obstet Gynecol** 1973 Mar 15; 115(6):786-8.

13. Levison ME. et al. Quantitative microflora of the vagina. **Am J Obstet Gynecol** 1977 Jan 1; 127(1):80-5.

14. Levison ME. et al. Quantitative bacteriology of the vaginal flora in vaginitis. **Am J Obstet Gynecol** 1979 Jan 15; 133(2):139-44.

15. Malouf M. et al. Treatment of Hemophilus vaginalis vaginitis. **Obstet Gynecol** 1981 Jun; 57(6):711-4.

16. Pheifer TA. et al. Nonspecific vaginitis: role of Haemophilus vaginalis and treatment with metronidazole. **N Eng J Med** 1978 Jun 29; 298(26):1429-34.

17. Piot P. et al. A placebo-controlled double-blind comparison of tinidazole and triple sulfonamide cream for the treatment of nonspecific vaginitis. **Am J Obstet Gynecol** 1983 Sep 1; 147(1):85-9.

18. Vontver LA. et al. The role of Gardnerella vaginalis in nonspecific vaginitis. **Clin Obstet Gynecol** 1981 Jun; 24(2):439-60.

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE DOCUMENTACION



CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
( C I C S )

CONFORME:

Dr. CARLOS SOLORZANO OCHOA
ASESOR.
Dr. Carlos Solorzano Ochoa
Médico y Cirujano
Colegiado No. 4642

SATISFECHO:

Dr. CESAR A. REYES M.
REVISOR.
Dr. CESAR A. REYES M.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 3411

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS.

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámbara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 25 de octubre de 1985

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).