

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**UTILIZACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO POR VÍA VAGINAL PARA EVITAR RECURRENCIA DE VAGINOSIS BACTERIANA DURANTE LA GESTACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS**

**HOSPITAL CONCENTRACION SATELITE**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**MC. HIPÓLITO GARCÍA CORTAZAR**

**DIRECTOR DE TESIS**

**E. EN GYO. FRANCISCO ASCENCIÓN URÍAS SOTO**

**ASESOR DE TESIS**

**E. EN GYO ONESIMO RANGEL VILLASEÑOR**

**REVISORES DE TESIS**

**DR. EN C. S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES**

**M.EN I.C. JOAQUIN ROBERTO BELTRAN SALGADO**

**M.A.I.S. MARCO ANTONIO MENDIETA MAZON**

**Toluca, Estado de México, 2014**

## INDICE

Resumen .....	I
Abstract .....	II
Marco Teórico .....	1
Planteamiento del problema.....	21
Justificación .....	23
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	26
Material y Método .....	27
Resultados.....	34
Discusión .....	39
Conclusiones .....	44
Bibliografía.....	45
Anexo I .....	51
Anexo II .....	52
Anexo III.....	53

## RESUMEN

**Antecedentes.** La etiología de la Vaginosis Bacteriana (VB) continúa sin ser completamente dilucidada; sin embargo, se le considera como un síndrome polimicrobiano sinérgico. La VB se asocia con una elevada tasa de recurrencia. En estudios previos se sugiere que la aplicación vaginal de Vitamina C puede representar un tratamiento útil para evitar la recurrencia de la VB.

**Objetivo.** Determinar si la aplicación de Vitamina C en tabletas vaginales puede reducir la recurrencia de VB durante la gestación.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 80 mujeres embarazadas que habían sido curadas de VB sintomática entre las 16-18 semanas de gestación mediante el régimen recomendado de Metronidazol. Se conformaron aleatoriamente dos grupos: Grupo I (39 pacientes) con prescripción de Vitamina C en tabletas vaginales y Grupo II (41 pacientes) sin tratamiento con Vitamina C. Todas las pacientes acudieron a consulta prenatal y, a las 32 a 34 semanas de gestación se repitió el tamizaje para VB.

**Resultados.** La recurrencia de VB fue menor en el grupo de pacientes que utilizaron Vitamina C (17.9%) en comparación del Grupo II (32.4%).

**Conclusión.** El Ácido Ascórbico en tabletas vaginales de 250 mg durante el embarazo, utilizado de manera posterior a un tratamiento exitoso para VB sintomática, redujo la recurrencia de VB.

**Palabras clave:** Vaginosis Bacteriana; profilaxis de Vaginosis Bacteriana, tabletas vaginales de ácido ascórbico, recurrencia.

## ABSTRACT

**Background.** The etiology of bacterial Vaginosis (VB) is still unclear but it is considered to be a synergistic polymicrobial syndrome. BV can often arise as a chronic or recurrent disease. Previous studies have suggested that vaginal Vitamin C may be a useful treatment in reducing the recurrence rate of BV.

**Objective.** The aim of the study was to determine whether vaginal Vitamin C could reduce the recurrence rate of BV during pregnancy.

**Material and Methods.** Eighty pregnant women after having been cured from a recent episode of symptomatic BV by metronidazole at 16-18 weeks gestation, were randomized to receive Vitamin C (39 patients) or no-treatment (41 patients) . They attended a dedicated pre-term labour clinic every two weeks. All women were screened for BV at 32 a 34 weeks gestation.

**Results.** The rate of BV recurrence during prophylaxis was considerable lower in the Vitamin C group (17.9%) than in the no-treatment group (32.4%)

**Conclusion.** The study showed that regular use of 250 mg vaginal Ascorbic acid after successful treatment of BV halves the rate of recurrence during pregnancy.

**Keywords:** Bacterial Vaginosis; Bacterial Vaginosis prophylaxis; Vitamin C vaginal tables, recurrence.

# MARCO TEÓRICO

## VAGINOSIS BACTERIANA

### DEFINICIÓN

En la actualidad, el concepto de Vaginosis Bacteriana (VB) se refiere a un síndrome clínico polimicrobiano de tipo sinérgico, que se caracteriza por la presencia de secreción vaginal anormal, modificación del ecosistema vaginal, y desplazamiento de lactobacilos por micro-organismos anaerobios patógenos.<sup>1</sup>

### CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Las alteraciones que conforman la VB se identificaron por vez primera a fines del siglo XIX. Hacia 1894 iniciaron las descripciones microbiológicas respecto diversas infecciones vaginales. En esa época, Albert Döderlein comunicó la existencia de lactobacilos en la flora vaginal normal. En el año de 1914, Curtis refirió una asociación evidente entre la flora vaginal anormal predominantemente anaeróbica con mayor cantidad de flujo vaginal. En 1955, Gardner y Dukes describieron las características de un micro-organismo al que se denominó *Gardnerella vaginalis*. Asimismo, postularon que dicho micro-organismo era el agente causal de la entidad conocida como “vaginitis inespecífica”. Estos autores indicaron que podía detectarse *Gardnerella vaginalis* hasta en 98% de mujeres con VB. En 1984, se propuso la denominación de “Vaginosis Bacteriana” para sustituir la de vaginitis inespecífica. A partir entonces, esa denominación fue ampliamente aceptada.<sup>2,3</sup>

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La VB constituye la infección vaginal que se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres que están en edad reproductiva y conlleva un impacto significativo en la salud de la mujer.

Esta entidad afecta tanto a mujeres que habitan en países industrializados, como a población femenina de países en vías de desarrollo. <sup>2</sup>

En algunas investigaciones publicadas, se estima que la VB ocurre con una frecuencia entre 5% - 15% en mujeres caucásicas. En mujeres afroamericanas se reporta una frecuencia entre 45% - 55%, y la frecuencia aproximada en mujeres de origen asiático oscila entre 20% - 30%. <sup>2,4</sup>

Adicionalmente, algunas estimaciones indican que la VB se diagnostica con una frecuencia que varía entre 5% - 15% del total de mujeres que acuden a consulta con el médico especialista en Ginecología y Obstetricia; además, se registra con una frecuencia entre 32% - 64% en clínicas donde se atienden únicamente pacientes con Infecciones por Transmisión Sexual (ITS). En las clínicas de Medicina Familiar se registra una frecuencia entre 12% - 25%. <sup>4,5</sup>

La VB tiene una elevada prevalencia. El estudio de índole epidemiológico sobre VB que diversos especialistas en la materia reconocen como de mayor relevancia, corresponde al que se elaboró en los Estados Unidos de Norteamérica (E.E.U.U.) a través del Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC). En dicho estudio se evaluaron 21 millones de mujeres estadounidenses y reportó una prevalencia de VB aproximadamente del 30%. <sup>1</sup>

Se sabe que la VB afecta principalmente mujeres jóvenes sexualmente activas. En algunos estudios de tipo epidemiológico sobre VB, se indica que tiene asociación con el antecedente de actividad sexual, el embarazo, antecedente de tricomoniasis e ITS, así como también con el uso de contraceptivos, en particular con dispositivos intrauterinos (DIUs). <sup>2,4</sup>

A la fecha, falta por esclarecer de manera completa, cuáles son los factores directamente responsables para que ocurra el cambio en la flora vaginal normal; como por ejemplo, dilucidar su asociación con administración de hormonales, y el tener un nuevo compañero sexual. De manera adicional, se señala un posible mecanismo de transmisión sexual en las mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres. Al respecto, en un estudio que evaluó mujeres con diagnóstico de VB y que tuvieron relaciones sexuales con otras mujeres, los resultados de frotis vaginales demostraron una concordancia del 95% en un total de 50 parejas monógamas.<sup>6,7</sup>

Aunque la VB usualmente se relaciona con algún tipo de antecedente de índole sexual, se considera que esta entidad se asocia con la actividad sexual, pero sin que se demuestre transmisión por esta vía. Por otra parte, la VB ocurre con poca frecuencia en mujeres sexualmente inactivas.<sup>7</sup>

Durante el transcurso de los últimos 20 años, diversos estudios señalan que la VB representa un factor de riesgo para adquirir diversas enfermedades de tipo infeccioso. En mujeres que no están embarazadas, la VB se asocia con diversos trastornos a nivel del tracto genital, incluyendo infección en vías urinarias, mayor frecuencia de infecciones después de procedimientos quirúrgicos ginecológicos, cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria y mayor susceptibilidad para adquirir infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); así como también con infecciones por gonococo, clamidia, tricomonas y herpes genital. En mujeres embarazadas, la VB se asocia con mayor frecuencia de que ocurra aborto espontáneo, parto pre-término y endometritis post-parto.<sup>8</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La etiología precisa de la VB aún no se encuentra completamente dilucidada. A nivel vaginal está demostrado que acontece una alteración global en la composición de la

ecología microbiana, que consiste en el remplazo de lactobacilos predominantes de la flora vaginal normal, por una mayor cantidad de *Gardnerella vaginalis* y organismos anaeróbicos de tipo mixto. <sup>5,7</sup>

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA VAGINOSIS BACTERIANA**

La secreción vaginal desempeña una función fisiológica importante de defensa que impide el desarrollo de micro-organismos patógenos. Las secreciones vaginales se encuentran compuestas por moco cervical, secreciones de la pared vaginal en cantidad variable de acuerdo con la edad, la fase del ciclo menstrual, excitación, actividad sexual, uso de contraceptivos y el embarazo. Por lo anterior, se considera que la estimulación estrogénica del epitelio vaginal tiene una importante participación en la colonización normal de la vagina. En consecuencia, el pH vaginal varía en cada momento del ciclo y, en la vida de la mujer. <sup>2,5</sup>

Las características de la secreción vaginal normal incluyen: <sup>8</sup>

- Inodora
- Clara o blanca
- Viscosa
- Homogénea o floculante con elementos aglutinados
- pH <4.5
- No fluye durante la realización del examen con espejo vaginal
- Sin neutrófilos polimorfonucleares

La principal barrera de defensa es la micro flora de la mucosa vaginal, formada por distintas especies de bacterias, siendo los lactobacilos (*L.vaginalis* o *L.acidophilus*), denominados bacilos de Döderlein, los principales responsables de su acción bactericida.



Las células vaginales contienen abundante glucógeno y se descaman continuamente hacia el lumen de la vagina. Conforme la célula experimenta autólisis, el glucógeno se despolimeriza en glucosa que se utiliza como sustrato energético por los lactobacilos.<sup>8,9</sup>

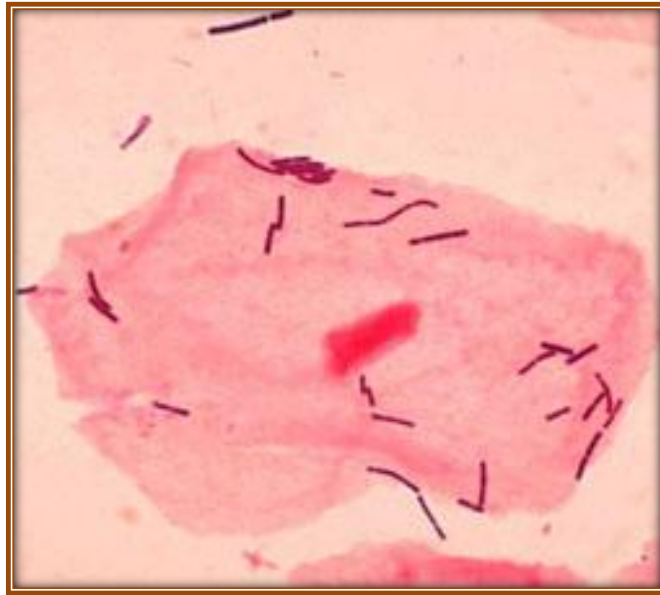
Los lactobacilos constituyen 95% de la flora microbiana vaginal normal y desempeñan funciones esenciales para conservar el equilibrio microbiológico y prevenir infecciones tanto endógenas como exógenas (Figura 1). Para ello, los lactobacilos mantienen el pH vaginal ácido (4.0 – 4.5) que resulta por la fermentación láctica del glucógeno de las células epiteliales en la mucosa vaginal, inhibiendo el crecimiento de bacterias anaerobias e incluso de algunos virus.<sup>5,8</sup>

Los lactobacilos metabolizan glucosa para producir ácido láctico, lo que posibilita mantener al pH vaginal entre 3.5 - 4.6 en condiciones normales. Además de producir ácido láctico, los lactobacilos también producen peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que tiene actividad bactericida. La inhibición del crecimiento en una especie bacteriana particular a través del  $H_2O_2$  que genera otra especie, representa un mecanismo de antagonismo bacteriano que está bien documentado. Adicionalmente, el  $H_2O_2$  se convierte en una sustancia con propiedades altamente bactericidas al combinarse en cantidades fisiológicas con mieloperoxidasa y cloruro.<sup>10</sup>

La flora vaginal que se demuestra en una paciente con VB difiere de manera significativa a la de una mujer sin VB. Se refiere que la VB se genera no solo por la acción de un agente patógeno, sino que constituye una entidad polimicrobiana, que se distingue además por la falta de una respuesta inflamatoria.<sup>5,10</sup>

**Figura 1**

***Lactobacillus spp* en célula epitelial vaginal**



**Fuente:** Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 761–9.

Algunos investigadores refieren que en la VB se verifica un incremento a razón de mil veces la cantidad de bacterias anaerobias que sustituyen la flora endógena (lactobacilos productores de  $H_2O_2$ ). Es decir, la flora bacteriana en la VB experimenta una compleja modificación en la que se demuestra disminución en la cantidad de lactobacilos productores de  $H_2O_2$  y mayor proliferación de otras especies bacterianas que incluyen *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *Mycoplasma hominis*, bacilos anaerobios Gram negativos del género *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* y *Peptostreptococcus spp* anaerobios.<sup>5,11</sup>

Por otra parte, *G. vaginalis* produce succinato, que representa una sustancia necesaria para favorecer la proliferación de bacterias anaerobias. Los micro-organismos anaerobios

se multiplican y sintetizan aminopeptidasas con liberación de aminoácidos, que a su vez son descarboxilados para producir diaminas. Las diaminas más frecuentes incluyen la *putresina* producida por descarboxilación de la ornitina, la *cadaverina* producida por descarboxilación de lisina y la *trimetilamina* producida por el metabolismo de colina. Se refiere que la trimetilamina genera el olor a pescado en la secreción vaginal que se asocia con la VB. Asimismo, las aminas se asocian con mayor trasudación de la mucosa vaginal y exfoliación de células epiteliales escamosas, lo que resulta en mayor cantidad del flujo característico en la VB. <sup>11, 12</sup>

Mending *et al* <sup>13</sup> demostraron que un medio con pH alcalino favorece que *G. vaginalis* se adhiera firmemente a las células epiteliales escamosas, creando una placa biológica que conforma las células “*Guía*”, características de la VB. Estas células se originan a partir de la descamación de células epiteliales conteniendo abundantes cocobacilos. Estos microorganismos se visualizan principalmente a nivel de los bordes celulares. Las células Guía se demuestran en > 90% de pacientes con VB (Figura 2).

Usualmente, la composición microbiológica de la flora vaginal normal experimenta modificaciones (incluso sin infección). En un estudio se examinaron frotis vaginales que se obtuvieron en forma secuencial y se encontraron dos patrones distintos de modificación en la flora vaginal de mujeres sin VB. El primer patrón consistió únicamente en morfotipos de lactobacilos; mientras en el segundo se encontraron después de algunos días predominio de lactobacilos pero intercalados con *Gardnerella vaginalis* o *Bacteroides*. Este patrón se asoció con la menstruación y sin evidenciar relación con desarrollo de VB. Es decir, no todas las modificaciones en la composición de la flora vaginal conducen al desarrollo de VB. Además de la menstruación, la variación cotidiana en la flora vaginal se asoció con la aplicación de medicamentos o agentes antisépticos por vía vaginal, mayor cantidad de parejas sexuales, uso de espermicidas, así como también con menor uso del preservativo. <sup>14</sup>

**Figura 2**

**Bacterias adheridas a células epiteliales vaginales conocidas como "Células Guía"**



**Fuente:** Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104 : 761–9.

En contraste con la variación cotidiana, se refiere que existen patrones inestables de la flora vaginal en <85% de los días con flora normal y se asocian con mayor número de parejas sexuales y episodios frecuentes de sexo oral, asimismo, se refieren otros factores incluyendo gonorrea y uso de DIUs. Estudios de tipo observacional sugieren un vínculo entre la realización de duchas vaginales y desarrollo de VB. Sin embargo, los estudios no determinaron si las duchas vaginales aumentaron el riesgo; o bien, si la intensidad de la sintomatología propicio su realización.<sup>15, 16</sup>

De manera frecuente, la VB se demuestra como una co-infección en pacientes con ITS a nivel cervical y vaginal. En casos donde se evidencia mayor cantidad de células polimorfonucleares, usualmente indica un proceso infeccioso co-existente. Aún falta por esclarecer si las infecciones se adquieren de manera concurrente; o bien, si la flora

vaginal con características anormales constituye un factor de riesgo para adquirir una nueva infección. Está demostrado que las mujeres con vaginitis por tricomoniasis, *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* tienen importante probabilidad para desarrollar VB. En algunas publicaciones se reporta que el diagnóstico de VB; o bien, la ausencia de lactobacilos, incrementan el riesgo para adquirir infección por VIH. <sup>17, 18</sup>

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las mujeres afectadas usualmente son sexualmente activas y refieren principalmente tener flujo desagradable. Se quejan de la cantidad excesiva del flujo vaginal; o bien, que mancha su ropa interior y tiene olor fétido de pescado. El olor fétido se intensifica después de tener relaciones sexuales sin protección debido a la alcalinidad del fluido seminal. Los datos de disuria y dispareunia son poco frecuentes. <sup>4, 5</sup>

En términos generales, las pacientes refieren percibir el desagradable olor del flujo al ponerse de pie y al caminar, especialmente después de permanecer en posición sentada durante un período prolongado. Muchas pacientes refieren que el flujo con dichas características comenzó al cambiar de compañero sexual. A diferencia de las pacientes con vaginitis, las mujeres que tienen VB refieren ausencia de prurito vulvar. <sup>20</sup>

En la VB se visualiza secreción vaginal blanca o blanca grisácea en el introito y labios menores. Los labios y la vulva no presentan eritema ni edema. Al examen mediante espejo vaginal, las paredes vaginales no muestran datos de inflamación. En la vagina se visualiza una secreción homogénea de color blanco grisáceo espesa, homogénea y que puede ser fácilmente retirada de la pared vaginal y del cérvix. En muchas pacientes, las secreciones vaginales tienen olor fétido a pescado y contienen burbujas.

En casos de VB no complicada, el endocérvix tiene características normales y tampoco se demuestran alteraciones durante el examen pélvico bimanual. La presencia de síntomas en muchos casos conlleva al diagnóstico clínico de VB; sin embargo, > 50% de los casos - .son asintomáticos. <sup>2, 4, 5</sup>

### **CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN MICROSCÓPICA**

El diagnóstico de VB se basa en demostrar la presencia de cuando menos tres, de los cuatro criterios que propusieron Amsel *et al* durante el Simposio Internacional sobre Vaginosis Bacteriana celebrado en Estocolmo y que fueron establecidos como estándar para indicar la presencia de enfermedad e incluyen: <sup>20</sup>

- pH vaginal >4.5
- Prueba Positiva de Aminas que consiste en evidenciar olor fétido a pescado al adicionar hidróxido de potasio (KOH) al 10% en una muestra de secreción vaginal
- Presencia de células Guía
- Mayor cantidad de flujo vaginal de tipo lechoso, homogéneo y adherente a pared vaginal

Al respecto, Thomason *et al* indicaron que para establecer el diagnóstico de VB con bastante exactitud y rapidez, resulta posible considerar únicamente la Prueba Positiva de Aminas y la presencia de células Guía. Los autores efectuaron esta recomendación en virtud que la sensibilidad diagnóstica de los criterios propuestos por Amsel permanece sin modificarse. <sup>21</sup>

Spiegel *et al* establecieron por primera vez un sistema para clasificar la flora microbiana tal y como se visualizaba en el frotis de secreción vaginal con tinción de Gram; sin embargo, sus resultados tuvieron moderada confiabilidad debido a la amplia variabilidad para reconocer los morfotipos bacterianos. Reportaron una sensibilidad diagnóstica entre 62% - 92% y con una especificidad entre 66% - 97%.<sup>22</sup>

Posteriormente, Nugent *et al* introdujeron una modificación al sistema que propusieron Spiegel *et al*. En esta clasificación el diagnóstico de VB se establece cuando la suma de las puntuaciones es  $\geq 7$ , resultados entre 4 - 6 puntos se consideran intermedios y, 0 - 3 puntos se consideran como resultado normal:<sup>23</sup>

**Grado I.-** Resultado normal. Puntuación entre 1 - 3. Predominan lactobacilos.

**Grado II.-** Resultado intermedio. Puntuación entre 4 - 6. Disminución de lactobacilos y presencia de otras bacterias.

**Grado III.-** Vaginosis Bacteriana. Puntuación entre 7 - 10. Ausencia o escasos lactobacilos con mayor cantidad de *G. vaginalis* y otros morfotipos.

## **TRATAMIENTO**

Se refiere que el principal objetivo del tratamiento consiste en eliminar las manifestaciones de la VB; por tanto, toda mujer con sintomatología requiere tratamiento. Los beneficios que se derivan del tratamiento en las mujeres no embarazadas con VB incluyen alivio de síntomas vaginales, menor riesgo que ocurran complicaciones infecciosas después de un aborto o una histerectomía, así como disminuir el riesgo de infección por VIH y otras ITS.<sup>1</sup>

En la actualidad, se dispone de tres antibióticos que cuentan con aprobación para el tratamiento de la VB y son el Metronidazol, Clindamicina y Tinidazol. En mujeres no gestantes, el Centro para Prevención y Control de Enfermedades (CDC) recomienda la administración de Metronidazol por vía oral a dosis de 500 mg dos veces al día durante siete días.<sup>1,5</sup>

Existen formulaciones vaginales que contienen Metronidazol en gel al 0.75% que se administra a dosis de 5 gramos por vía vaginal durante cinco días; o bien, Clindamicina en crema vaginal al 2% que se aplica durante siete días. También se dispone de óvulos conteniendo 100 mg de Clindamicina. Estos productos son eficaces y con escasos efectos secundarios; sin embargo, son más costosos en comparación con el régimen del Metronidazol por vía oral. La administración de Clindamicina por vía oral es igualmente efectiva, pero también es un régimen terapéutico más costoso.<sup>24</sup>

En mayo de 2007, la Administración Norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el empleo del Tinidazol por vía oral para tratamiento de la VB. Se recomienda administrar 1 gramo al día durante cinco días; o bien administrar Tinidazol a dosis de 2 gramos una vez al día durante dos días.<sup>25</sup>

Se sabe que los fracasos terapéuticos son relativamente frecuentes. Al respecto, se postula como causa que el lactobacilo no restableció la flora vaginal a su composición normal, después que se redujo la cantidad de micro-organismos anaerobios mediante la acción de los agentes antimicrobianos. En estudios recientes se refiere que la falla del tratamiento pudiera deberse a persistencia de *G. vaginalis* en una película biológica que se genera a nivel de las pared vaginal. En estos casos, la administración a largo plazo de Metronidazol por vía oral o vaginal reduce el porcentaje de recurrencia. Diversos autores



señalan que la administración de lactobacilos por vía oral o vaginal proporciona resultados con eficacia terapéutica variable.<sup>26</sup>

### **VAGINOSIS BACTERIANA DURANTE EL EMBARAZO**

En la vagina se verifican transformaciones importantes desde el inicio de la gestación. Existe aumento de la vascularización vaginal, mayor grado de distensibilidad y aumento en la cantidad de flujo vaginal; lo anterior, provocado por el aumento en la concentración de hormonas. El flujo vaginal adquiere un tono blanquecino, con poco olor, de consistencia líquida, y similar al que tienen las mujeres durante el periodo premenstrual. Estas modificaciones favorecen que el pH vaginal se torne aún más ácido.<sup>27</sup>

Así, en el transcurso de un embarazo completamente normal y sin complicaciones, el pH vaginal a nivel del introito se encuentra con un valor de 4.4 (2 a 3 cm de profundidad). En la zona superior de la vagina, el valor del pH es más elevado debido a la cercanía del canal cervical y por influencia de secreciones vaginales. En esta zona se demuestran valores del pH en 6.5 mientras que en la porción inferior de la vagina se consideran anormales valores >5 en el pH.<sup>27</sup>

Está demostrada la correlación que existe entre disminución en la cantidad de lactobacilos presente en condiciones fisiológicas normales con el aumento en la intensidad y recurrencia de las infecciones vaginales. Múltiples factores pueden alterar el equilibrio de la flora vaginal normal y consecuentemente el pH favoreciendo la proliferación de microorganismos. En el caso de mujeres embarazadas, se incrementa el riesgo para desarrollar infecciones vaginales. Cabe enfatizar las modificaciones que ocurren en la concentración plasmática de glucosa como uno de los principales factores predisponentes.<sup>28</sup>

Numerosos investigadores refieren que la VB se asocia con resultados adversos de la gestación, incluyendo parto pre-término, ruptura pre-término de membranas y complicaciones infecciosas como corioamnionitis.<sup>29</sup>

El efecto que ocasiona la VB sobre la gestación aún no se dilucida de manera completa. En numerosas publicaciones se postula que diversos micro-organismos con baja virulencia pueden ascender desde el tracto genital inferior hacia el ambiente intra-uterino. La estimulación bacteriana genera liberación de prostaglandinas. Asimismo, se postula la participación de endotoxinas bacterianas que se introducen en el líquido amniótico y generan liberación de diversas citoquinas.<sup>30</sup>

De manera reciente, Mancuso *et al* realizaron un estudio para demostrar que el efecto de la VB se verificaba a través de ocasionar alteraciones en la matriz del tejido cervical, produciendo acortamiento de la longitud cervical durante el segundo trimestre. En su estudio evaluaron de manera prospectiva un total de 949 mujeres que tenían antecedente de parto pre-término espontáneo. En todas las mujeres realizaron estudio ecográfico para determinar la longitud cervical entre las 16 – 21 semanas de gestación y obtuvieron muestras para análisis de secreción vaginal. Encontraron 117 mujeres (12.3%) con puntuación de Nugent  $\geq 7$ , además de 323 mujeres (34%) con pH  $\geq 5$ . Los autores, mediante un análisis de regresión investigaron la posible relación entre modificaciones de la longitud cervical con la puntuación de Nugent y con el pH vaginal. En sus resultados reportaron que no se evidenció relación significativa entre el diagnóstico de VB y modificaciones de la longitud cervical.<sup>31</sup>

En otro estudio reciente, se enfatizó la participación de morfotipos bacterianos específicos, particularmente de *Mobiluncus spp* en el desarrollo de parto pre-término.

Algunos autores postulan que las mujeres con puntuación de Nugent 9 – 10 tienen mayor riesgo de presentar parto pre-término, en comparación con mujeres que tienen puntuaciones de Nugent entre 7 – 8. Al respecto, se indica que las puntuaciones de Nugent 9 – 10 únicamente se demuestran en casos de VB con predominio de *Mobiluncus spp.*<sup>32</sup>

Guaschino *et al* postularon de manera reciente que existe un subgrupo bien definido de mujeres con VB, elevado riesgo de parto pre-término y bajo peso al nacimiento. Estas mujeres presentan alteraciones en la respuesta inmune ante la infección. Refirieron que este subgrupo de mujeres tienen bajos niveles e incluso ausencia de respuesta en la IgA contra la toxina de *G. vaginalis* asociada con elevada concentración de sialidasa en las secreciones vaginales. Está demostrado que sialidasas y prolidasas constituyen enzimas que tienen capacidad para alterar la respuesta inmune del huésped mediante inactivación de factores específicos de la mucosa que participan en el mecanismo de la inmunidad tanto innata como adquirida.<sup>33</sup>

En este tenor, Cauci *et al* realizaron un estudio en el que determinaron la concentración existente de sialidasa vaginal en un total de 109 mujeres que tuvieron eventos adversos en el embarazo. Los resultados fueron comparados con la concentración de sialidasa en 352 mujeres que cursaron su embarazo sin eventos adversos. Los autores reportaron que la determinación de niveles elevados de sialidasa a las 12 semanas de gestación, se asociaron significativamente con mayor frecuencia de parto pre-término y aborto.<sup>34</sup>

La respuesta inmune innata constituye la primera línea de defensa inmunológica en la mucosa y, se considera sumamente importante al protegerla de gérmenes patógenos. La activación y reclutamiento de neutrófilos conforma la principal respuesta innata, que se

encuentra regulada por la presencia de quimosinas que se secretan a nivel local. Asimismo, la inmunidad innata también constituye el precursor necesario para que se establezca la respuesta inmune de tipo adaptativo.

En un importante estudio, se demostró elevación en los niveles de interleucina - 1 beta (IL-1 $\beta$ ) en 30% de mujeres con VB. La IL-1 $\beta$  es una quimosina pro-inflamatoria muy importante. Las mujeres con elevación de la IL-1 $\beta$  deberían expresar una importante respuesta inmune. Sin embargo, se demostró una deficiente respuesta inmune en mujeres con VB que tienen invasión de la mucosa vaginal por anaerobios.<sup>35</sup>

Al respecto, en un estudio sumamente interesante, Genc *et al* publicaron evidencia que indica la existencia de una asociación significativa entre el desequilibrio en la IL-1 $\beta$  con la respuesta del receptor antagonista IL-1 en secreciones vaginales de mujeres que tienen colonización vaginal por bacilos anaeróbicos Gram negativos; o bien, con *G. vaginalis* y con mayor frecuencia de parto pre-término espontáneo. A partir de sus resultados, los autores concluyeron que en mujeres con elevado riesgo de parto pre-término, el incremento en la concentración de IL-1 $\beta$  no mostró un equilibrio mediante elevación del correspondiente receptor antagonista IL-1. Por tanto, en estas mujeres la respuesta inmune fue sub-óptima, expresando una respuesta inflamatoria excesiva contra el proceso infeccioso.<sup>36</sup>

El tratamiento de la mujer embarazada con VB resulta particularmente problemático. En los lineamientos más recientes respecto al “Tamizaje en Vaginosis Bacteriana durante el Embarazo para Prevención del Parto Pre-término, publicados por el Consenso Norteamericano de Servicios Preventivos (USPSTF, por sus siglas en inglés) se recomienda no realizar tamizaje para VB en la mujer embarazada asintomática que tiene

bajo riesgo para presentar parto pre-término. Además, establece que existe evidencia insuficiente respecto el riesgo-beneficio para realizar tamizaje de VB en la mujer asintomática y que tiene factores de riesgo para parto pre-término.<sup>37</sup>

Por otra parte, existe consenso para recomendar la administración de tratamiento en mujeres embarazadas sintomáticas que cursan con VB. Los regímenes recomendados para mujeres embarazadas incluyen:<sup>1, 37</sup>

- Metronidazol vía oral a dosis de 500 mg dos veces al día durante siete días.
- Metronidazol vía oral a dosis de 250 mg tres veces al día durante siete días.
- Clindamicina vía oral a dosis de 300 mg dos veces al día durante siete días.

En un ensayo clínico se administró Clindamicina antes de las 20 semanas de gestación y se demostró reducción en la frecuencia de parto pre-término. Otros estudios en los que se utilizó Clindamicina en crema vaginal entre las 16 - 32 semanas de gestación, reportaron incremento en la frecuencia de eventos adversos en los productos (bajo peso al nacer, infecciones neonatales). En virtud de lo anteriormente señalado, las formulaciones tópicas de Clindamicina no deben ser usadas en la segunda mitad del embarazo. Además, los resultados de diversos estudios indicaron que el tratamiento de mujeres con VB sintomática mediante Clindamicina tópica no prolongó la gestación.<sup>38</sup>

La administración vía oral de Tinidazol a dosis de 1 gramo por día durante cinco días; o bien, 2 gramos por día durante dos días, mostró tener eficacia significativa para tratamiento de la VB. Al comparado con el tratamiento mediante Metronidazol, no proporcionó ventajas adicionales respecto su eficacia, pero quizás mejor tolerancia y menor toxicidad.<sup>39</sup>

Se han utilizado algunas terapias alternativas con el objeto de restablecer el valor pH ácido de la vagina, en virtud que se inhibe la proliferación de anaerobios y diversas bacterias.

Existe aún controversia respecto al uso de probióticos. Falagas *et al* realizaron una revisión exhaustiva de la literatura y concluyeron que se requiere mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorios y que incluyan mayor número de pacientes. Además, recomiendan comparar la eficacia de los probióticos con la administración de Metronidazol.<sup>40, 41</sup>

La utilización de ácido láctico aparentemente constituye una buena alternativa; sin embargo, está demostrado que permanece en la vagina durante un lapso insuficiente para cumplir su efecto.<sup>42</sup>

Otra alternativa que se ha utilizado como agente terapéutico viable y seguro para el tratamiento de la VB corresponde a la aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C). Con el objeto de valorar la eficacia del tratamiento para VB mediante aplicación de tabletas vaginales de Vitamina C, Petersen y Magnani realizaron un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en el que incluyeron un total de 100 pacientes con edad promedio de 35 años y diagnóstico de VB según los criterios de Amsel. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria en dos grupos. A las pacientes del Grupo I (n =50) se les prescribió tratamiento a base de Vitamina C (250 mg) en tabletas vaginales aplicadas una vez por día durante seis días y, las pacientes del Grupo II (n =50) fueron manejadas con placebo. Todas las pacientes fueron evaluadas clínicamente 7 y 14 días después que concluyó el período de tratamiento. Los autores comunicaron que cuando finalizaron 14 días después del tratamiento, en el grupo manejado con placebo 37.5% de

las pacientes persistieron con VB, en comparación con 14% de las pacientes que recibieron tratamiento con tabletas vaginales de Vitamina C ( $p = 0.02$ ). Adicionalmente, evidenciaron diferencia sin significancia estadística respecto la presencia de flujo a los 7 y 14 días entre las pacientes tratadas con Vitamina C por vía vaginal (23.3% y 30.4%, respectivamente), y las pacientes que conformaron el grupo placebo (37.8% y 39.1, respectivamente). La cantidad de flujo con olor fétido se redujo significativamente en pacientes del grupo tratado con Vitamina C por vía vaginal, reportando este síntoma 9.3% de las pacientes a los 7 días y 15.2% a los 14 días, en comparación con 28.9% y 32.6% de las pacientes en el grupo placebo ( $p = 0.002$  y  $p = 0.05$ , respectivamente).

Catorce días después del período de tratamiento, la determinación del pH vaginal continuó registrando un valor  $\geq 4.7$  en 16.3% de las pacientes tratadas con tabletas vaginales de Vitamina C, en comparación con 38.6% de pacientes que fueron manejadas con placebo. Adicionalmente, la proporción de células Guía fue significativamente menor en pacientes del Grupo I (20.9% y 23.3%, a los 7 y 14 días después del tratamiento respectivamente), en comparación con el grupo placebo (43.2% y 46.7%, respectivamente) ( $p = 0.03$  y  $p = 0.04$ , respectivamente).<sup>43</sup>

Abbaspoor *et al*<sup>44</sup> realizaron un ensayo clínico con objeto de comparar la eficacia entre las tabletas vaginales de Vitamina vs aplicación de Metronidazol en gel vaginal, para el tratamiento de VB. En su estudio incluyeron 60 pacientes con edades comprendidas entre 15 – 45 años, sin embarazo y con diagnóstico de VB de acuerdo con los criterios de Amsel. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos de tratamiento. A las pacientes del Grupo 1 ( $n = 30$ ) se les prescribió Vitamina C vía vaginal a dosis de 250 mg/día durante seis días. A las pacientes del grupo 2 ( $n = 30$ ) se les indicó tratamiento con Metronidazol en gel al 0.75% vía vaginal a dosis de 5 gr/día durante cinco días. En

sus resultados, reportaron diferencias sin significancia estadística respecto el flujo vaginal, disminución del pH vaginal, determinación de aminas, así como en la proporción de células Guía. Los autores concluyeron que ambas modalidades terapéuticas mostraron eficacia similar, obteniendo una curación de 86.2% mediante tratamiento con Vitamina C en tabletas vaginales y del 85% con la aplicación vaginal de Metronidazol en gel ( $p = 0.9$ ).



# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Vaginosis Bacteriana constituye el síndrome clínico que con mayor frecuencia causa vaginitis durante los años de vida reproductiva en la mujer.<sup>2, 4, 5</sup>

La Vaginosis Bacteriana se asocia de manera significativa con mayor riesgo para adquirir Infecciones de Transmisión Sexual, mayor frecuencia de parto pre-término, ruptura pre-término de membranas, endometritis post-parto y corioamnioitis.<sup>2, 5, 6</sup>

A pesar que la Vaginosis Bacteriana se considera relativamente fácil para curar mediante la prescripción de un adecuado tratamiento antimicrobiano, la enfermedad recurrente constituye un importante problema.<sup>6</sup> Además, de manera frecuente, las modificaciones en la microflora vaginal que caracterizan a la Vaginosis Bacteriana ocurren sin causar sintomatología.<sup>5, 7</sup>

Por otra parte, continúan sin esclarecerse diversas controversias respecto al tratamiento de la mujer embarazada con Vaginosis Bacteriana. En relación con lo anterior, recientemente se publicó un estudio de meta-análisis sobre Vaginosis Bacteriana durante el embarazo, en el que se enfatizan las diferentes opiniones sobre cuál es el lapso más adecuado para proceder a repetir las pruebas de tamizaje y, en su caso también repetir el tratamiento antimicrobiano.<sup>27 - 29</sup>

En mujeres embarazadas con diagnóstico de Vaginosis Bacteriana a las que se administra tratamiento, algunos autores recomiendan repetir las pruebas de tamizaje entre las semanas 30 – 36 pero únicamente a manera de seguimiento clínico, sin considerar repetir el tratamiento con agentes antimicrobianos. Otros autores recomiendan repetir las

pruebas de tamizaje ente las 24 – 27 semanas; o bien, repetirlas entre las 24 – 31 semanas de gestación. Además, recomiendan que el tratamiento deba repetirse de acuerdo con los resultados.<sup>29, 30, 32</sup>

Por lo anterior, se postuló la siguiente pregunta de investigación clínica:

*¿Es posible evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante la gestación mediante aplicación vaginal de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en pacientes atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite?*

# JUSTIFICACIÓN

La Vaginosis Bacteriana dista de representar la clásica infección ocasionada por un solo micro-organismo patógeno, sino que constituye una compleja modificación de la microflora vaginal normal.<sup>4, 5</sup> En la Vaginosis Bacteriana, el lactobacilo dominante se sustituye por mayor proliferación de flora mixta, con elevada cantidad de bacterias anaerobias.<sup>5, 7</sup>

A nivel mundial, la Vaginosis Bacteriana se considera como un problema de Salud Pública. En países occidentales, la prevalencia que se registra en mujeres durante el embarazo oscila entre 14% y 21%.<sup>1, 2</sup>

La prevalencia de la Vaginosis Bacteriana es más elevada en comparación con otras enfermedades infecciosas durante el embarazo (bacteriuria asintomática, *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*). Asimismo, numerosas investigaciones proporcionan evidencia sobre mayor riesgo para presentar parto prematuro y rotura prematura de las membranas antes del inicio del trabajo de parto.<sup>2, 6</sup>

Sin embargo, es importante señalar que en un comunicado que emitió la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establece: *“El tratamiento de la Vaginosis Bacteriana mediante antibióticos por vía oral disminuye el riesgo de rotura prematura de membranas antes del inicio del trabajo de parto, así como también el riesgo de tener un recién nacido de bajo peso al nacer; sin embargo, no existe evidencia respecto la disminución en el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación.”*<sup>45</sup>

Es decir, no se registra efecto clínicamente significativo derivado de implementar tratamiento para la Vaginosis Bacteriana en la reducción de los partos prematuros que se producen antes de las 37 semanas de gestación, salvo que el tratamiento se realice antes de las 20 semanas de gestación.<sup>1, 5</sup>

La postura actual de la OMS, así como de diversas asociaciones internacionales indican que: “Dado que se considera poco probable que los beneficios mencionados anteriormente mejoren el bienestar neonatal, en los países en vías de desarrollo puede no haber justificación para implementar tamizajes y repetir el tratamiento para la Vaginosis Bacteriana durante la gestación”.<sup>1, 8, 37, 45</sup>

Por lo anterior, en el presente estudio se evaluó la eficacia que se obtuvo al implementar la aplicación del Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales, de manera posterior al tratamiento antibiótico para Vaginosis Bacteriana. Esta alternativa de tratamiento pretendió proporcionar a nuestras pacientes, el máximo beneficio mediante la utilización de una sustancia con seguridad demostrada y con objeto de mantener la microflora vaginal normal durante el transcurso de la gestación.<sup>40, 43, 44</sup>

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día evita recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante el transcurso de la gestación en pacientes atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

## **HIPÓTESIS NULA**

La aplicación de ácido ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día carece de eficacia para evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante el transcurso de la gestación en pacientes atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

La aplicación de ácido ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día reduce la recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante el transcurso de la gestación en pacientes atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

# OBJETIVOS DEL ESTUDIO

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia que se obtiene con la aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día para evitar recurrencia de la Vaginosis Bacteriana durante el transcurso de la gestación en pacientes atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la proporción de mujeres con Vaginosis Bacteriana recurrente en las que se utilizó Ácido Ascórbico (Vitamina C) por vía vaginal a dosis de 250 mg/día durante la gestación.
- Describir el tipo y frecuencia de efectos adversos derivados de la aplicación vaginal de Ácido Ascórbico a dosis de 250 mg/día para evitar recurrencia de la Vaginosis Bacteriana durante la gestación.

# MATERIAL Y MÉTODO

## UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes embarazadas con diagnóstico de Vaginosis Bacteriana atendidas en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

## LÍMITE DE ESPACIO

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

## TIPO DE ESTUDIO

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Experimental
- Comparativo
- Longitudinal
- Prospectivo

## LÍMITE DE TIEMPO

1 de marzo de 2010 al 30 de Octubre de 2010.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Mujeres embarazadas con edad igual o mayor a 18 años.
- Mujeres en las que se prescribió tratamiento antibiótico por Vaginosis Bacteriana sintomática entre las 16 – 18 semanas de gestación.
- Con edad gestacional entre 20 - 24 semanas (segunda consulta) sin datos de vaginosis Bacteriana
- Resultado VIH negativo.
- Mujeres que aceptaron participar en el estudio y proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

### **Criterios de exclusión**

- Mujeres con resultado positivo en la prueba de aminas.
- Mujeres con pH vaginal  $\geq 5$ .
- Antecedente de gestación con cualquier tipo de anomalía fetal.
- Gestación múltiple.
- En tratamiento con agentes inmunodepresores.
- Mujeres con diagnóstico de Diabetes Mellitus.
- Presencia de infección vaginal por *Trichomonas vaginalis*, infección por levaduras, o cultivo positivo para *N. gonorrhoeae*.
- Tratamiento con antibióticos <14 días previos.



- Aplicación de antisépticos vaginales <14 días previos.
- Tabaquismo activo.

**Criterios de eliminación**

- Por retiro voluntario del paciente.

**MUESTRA**

El tamaño de la muestra se calculó mediante la aplicación correspondiente que incluye el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU., y tomando en consideración los resultados de un estudio previo, reportado por Petersen y Magnani <sup>43</sup> en el que señalan una diferencia del 17.4% entre los resultados que obtuvieron del tratamiento mediante aplicación vaginal de Vitamina C con los que demostraron en un grupo de mujeres manejadas con placebo. Mediante esta información, el programa estadístico indicó un tamaño de muestra correspondiente a 82 pacientes divididos en dos grupos de 41 pacientes cada uno, estimando un poder del 80% y un nivel de significancia alfa de 5%. <sup>20, 22</sup>

**DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

**Variable independiente.-**

*Administración de Ácido Ascórbico intravaginal a dosis de 250 mg/día.*

**Variables dependientes.-**

<b>Variable: Edad</b>	
Definición conceptual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio.
Definición operacional	Años cumplidos.
Tipo de Variable	Cuantitativa continua.
Escala de Medición	Razón.

<b>Variable: Estado civil</b>	
Definición conceptual	Circunstancias personales que determinan la capacidad, derechos y obligaciones de los individuos
Definición operacional	Se expresa en casada, soltera, divorciada, unión libre
Tipo de Variable	Cualitativa
Escala de Medición	Nominal

<b>Variable: Escolaridad</b>	
Definición conceptual	Conjunto de enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en establecimientos docentes
Definición operacional	Se expresa en primaria, secundaria, preparatoria, bachillerato, profesional
Tipo de Variable	Cualitativa
Escala de Medición	Ordinal

<b>Variable: Edad gestacional</b>	
Definición conceptual	Es el tiempo transcurrido desde el primer día de la última menstruación
Definición operacional	Se expresa en Semanas/días
Tipo de Variable	Cuantitativa
Escala de Medición	Discreta

<b>Variable: Número de gestaciones</b>	
Definición conceptual	Número total de embarazos
Definición operacional	Se expresa en números enteros
Tipo de Variable	Cuantitativa
Escala de Medición	Discreta

<b>Variable: Número de partos</b>	
Definición conceptual	Expulsión o extracción por cualquier vía, de un feto de 500 gr o más vivo o muerto
Definición operacional	Se expresa en números enteros
Tipo de Variable	Cuantitativa
Escala de Medición	Discreta

<b>Variable: Número de abortos</b>	
Definición conceptual	Es la expulsión o extracción de un feto o embrión de menos de 500 gramos o menos de 20 semanas de gestación, independientemente de la existencia o no de vida
Definición operacional	Se expresa en números enteros
Tipo de Variable	Cuantitativa
Escala de Medición	Discreta

<b>Variable: Número de cesáreas</b>	
Definición conceptual	Es el número total de partos por vía abdominal
Definición operacional	Se expresa en números enteros
Tipo de Variable	Cuantitativa
Escala de Medición	Discreta

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a que esta investigación se consideró sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, ya que no se desvía de la atención o cuidados rutinarios de la práctica médica fue autorizado con la presentación de

Consentimiento Informado (Anexo II). Se mantuvo la confidencialidad de las pacientes de acuerdo con la NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. Numeral 5.6.

Por otra parte, se mantuvo observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: <sup>49</sup> “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA” en los numerales 31 a 35 (Anexo III).

## **PROCEDIMIENTO**

Una vez que se contó con la aprobación del protocolo de investigación por parte de la Unidad de Educación e Investigación Médica, se inicio el estudio captando pacientes con gestación entre 16 – 18 semanas, con diagnóstico de Vaginosis Bacteriana sintomática de acuerdo con los criterios de Amsel y que recibieron el régimen de tratamiento recomendado para Vaginosis Bacteriana sintomática mediante Metronidazol. Durante la segunda consulta prenatal (20 – 24 semanas de gestación) se incluyeron en el estudio un total de 82 pacientes que se encontraban asintomáticas de acuerdo con los criterios de

selección. En todas las pacientes se encontró un valor  $<4.5$  en el pH vaginal, así como resultado negativo en la prueba de aminas. Posteriormente, se proporcionó información clara y precisa a cada paciente sobre las características del estudio y se facilitó formato de Consentimiento Informado para su lectura y firma de autorización (Anexo II). De cada paciente se registraron variables de la historia obstétrica y características generales. Posteriormente, las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a uno de dos grupos: A las pacientes que les correspondió el Grupo I, se prescribió Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día sin interrumpir. Las pacientes asignadas al Grupo II conformaron un grupo control. Se excluyeron dos pacientes del Grupo I por modificar derechohabencia. La evaluación final se realizó durante las semanas 32 – 34 de la gestación, en la que se evaluaron mediante exploración vaginal armada (espejo de graves ) criterios clínicos, determinación de pH en secreción vaginal y prueba de aminas. Toda la información se registró en el formato específico para captación de datos (Anexo I).

### **ANÁLISIS DE DATOS Y ESTADÍSTICA**

La información registrada en la cédula de recolección de datos (Anexo I) se capturó en una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel y se organizó en forma de tablas y gráficas, con métodos convencionales de estadística descriptiva, tales como media, desviación estándar y frecuencias o porcentajes. Asimismo, se efectuó análisis de t de Student para comparar variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada con objeto de comparar variables cualitativas. La totalidad del análisis se realizó con el programa estadístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 15, SPSS Inc, Chicago Ill.

# RESULTADOS

De 82 pacientes que iniciaron el estudio, dos pacientes modificaron derechohabiencia y se excluyeron para la evaluación de resultados. La edad gestacional promedio fue de  $22.2 \pm 2.2$  semanas y las pacientes se asignaron a un grupo tratamiento (Grupo I) y a un grupo control (Grupo II).

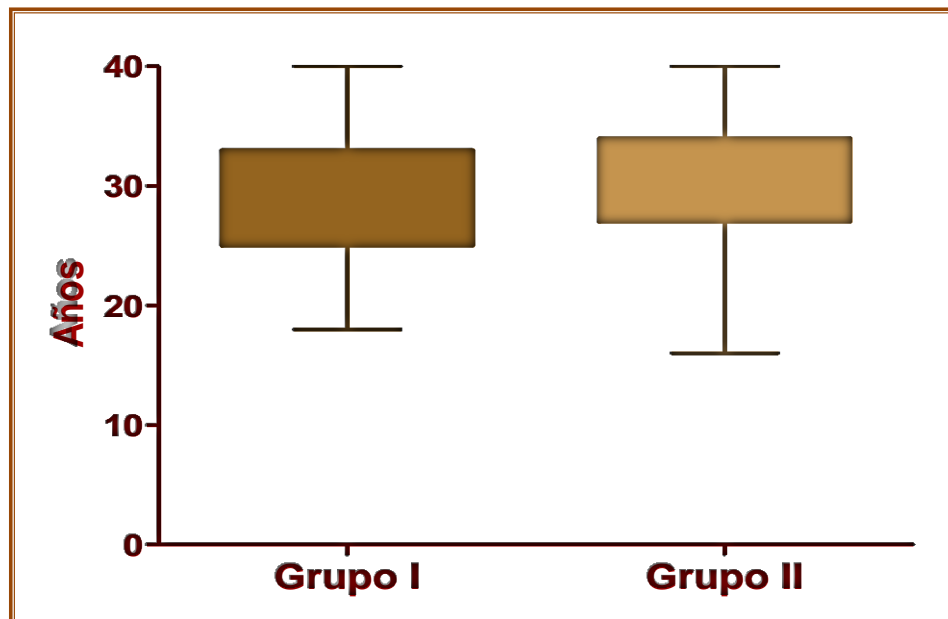
## EDAD

El Grupo I (Ácido ascórbico) estuvo conformado por 39 pacientes ( $n=39$ ) con edad promedio de  $29.3 \pm 5.4$  años (rango, 20 - 40 años). Las pacientes del Grupo II ( $n=41$ ) tuvieron una edad promedio de  $30.1 \pm 4.7$  años (rango, 21 - 40 años). En la gráfica 1 se ilustra que al comparar la edad de las pacientes entre ambos grupos no se evidenció diferencia significativa.

Gráfica 1

Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante la gestación

Edad de las pacientes entre el Grupo Tratamiento y el Grupo Control



$t = -0.7129$   $p = 0.47$

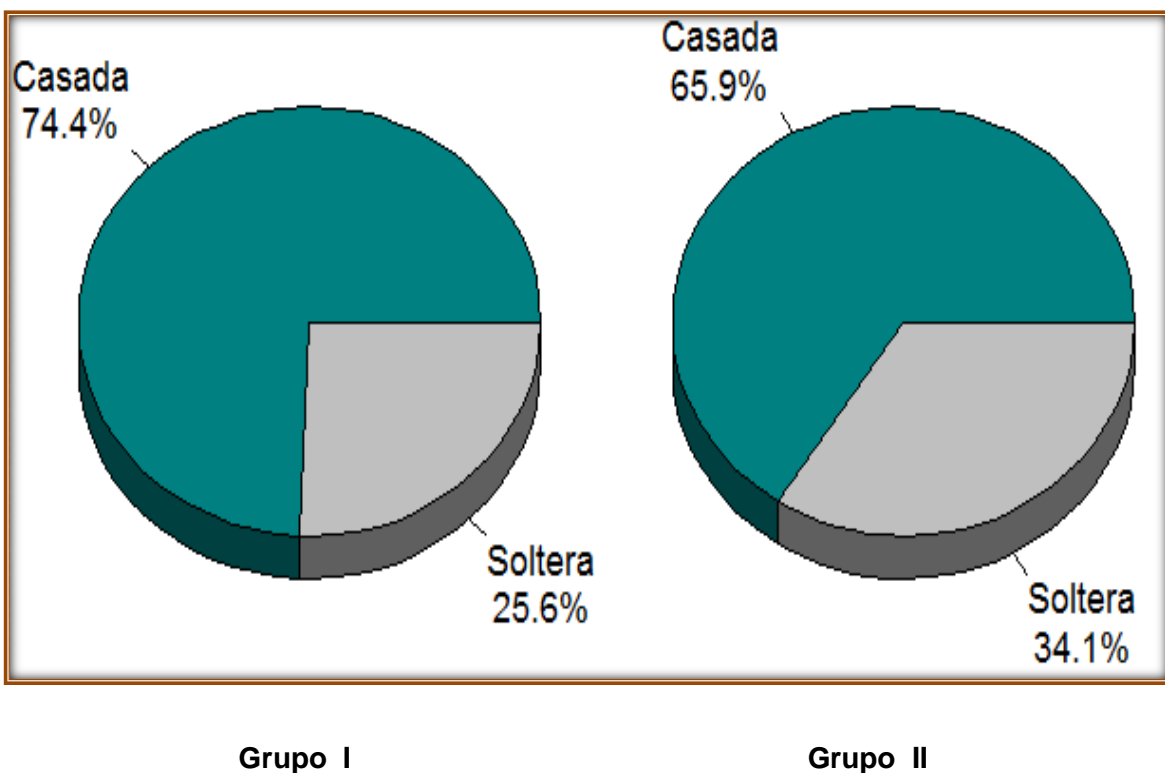
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

## ESTADO CIVIL

En la gráfica 2 se muestra que 29 pacientes del Grupo I refirieron ser casadas (74.4%) y 10 indicaron ser solteras (25.6%). De las pacientes en el Grupo II, 27 refirieron ser casadas (65.9%) y 14 pacientes indicaron que su estado civil era solteras (34.1%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $\text{Chi}^2 = 0.689$ ,  $p = 0.407$ ).

**Gráfica 2**

**Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante la gestación**  
**Estado civil de las pacientes entre el Grupo Tratamiento y el Grupo Control**



$\text{Chi}^2 = 0.689$   $p = 0.407$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

## **ESCOLARIDAD**

En la Tabla I se resume el grado de escolaridad que refirieron las pacientes, tanto en el Grupo I como en el Grupo II. En términos generales, el nivel de escolaridad en las pacientes del Grupo I fue ligeramente superior, pero que no se reflejó en una diferencia estadísticamente importante.

**Tabla I**  
**Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de**  
**Vaginosis Bacteriana durante la gestación**  
**Comparación de los grupos según nivel de escolaridad**

<b>Escolaridad</b>	<b>Grupo I</b>		<b>Grupo II</b>	
	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Secundaria</b>	17	43.6	7	17.1
<b>Técnica</b>	2	5.1	3	7.3
<b>Bachillerato</b>	11	28.2	18	43.9
<b>Licenciatura</b>	8	20.5	13	31.7
<b>Posgrado</b>	1	2.6		
<b>Total</b>	39	100	41	100

$\text{Chi}^2 = 0.605, p = 0.395$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.



## **ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS Y OBSTÉTRICOS**

En la Tabla II se comparan los antecedentes ginecológicos y obstétricos entre las pacientes del Grupo I y las del Grupo II. Como es posible apreciar, no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla II**  
**Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de**  
**Vaginosis Bacteriana durante la gestación**  
**Comparación de los grupos según antecedentes ginecológicos y obstétricos**

<b>Antecedente</b>	<b>Grupo I*</b>	<b>Grupo II*</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Valor p</b>
<b>Menarca (años)</b> (media, desv est)	12.08 ± 1.70	11.85 ± 1.37	0.647 *	0.52
<b>IVSA (años)</b> (media, desv est)	18.03 ± 1.59	18.20 ± 2.67	-0.342 *	0.73
<b>No. Gestaciones</b> (mediana, r interc)	2 (2-4)	3 (2-5)	769 **	0.75
<b>No. Partos</b> (mediana, r interc)	1 (1-2)	1 (1-2)	775 **	0.77

IVSA = Inicio Vida Sexual Activa

\* t Student

\*\* Mann-Whitney

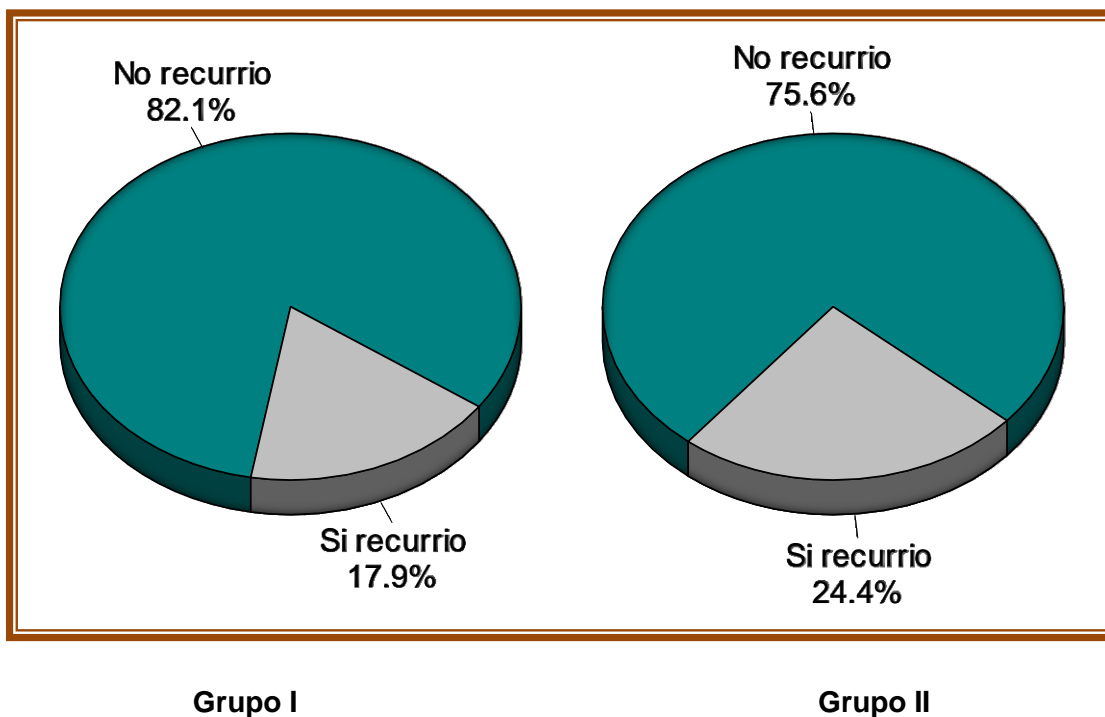
Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

### EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ASCÓRBICO

Las pacientes se evaluaron entre las 32 – 34 semanas de gestación para determinar recurrencia de Vaginosis Bacteriana. En el Grupo I se evidenciaron 32 pacientes (82.1%) sin datos de Vaginosis Bacteriana y, 7 pacientes (17.9%) tuvieron recurrencia de Vaginosis Bacteriana. Por otra parte, 31 pacientes del Grupo II (75.6%) se encontraron sin Vaginosis Bacteriana y en 10 pacientes (24.4%) se evidenció recurrencia de Vaginosis Bacteriana. La diferencia señalada no alcanzó significancia desde el punto de vista estadístico y se ilustra en la gráfica 3.

**Gráfica 3**

**Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante la gestación**  
**Recurrencia de Vaginosis Bacteriana entre el Grupo Tratamiento y el Grupo Control**



$\text{Chi}^2 = 0.49, p = 0.488$

Fuente: Cédula de recolección de datos. Anexo I.

## DISCUSIÓN

La Vaginosis Bacteriana constituye el síndrome que con mayor frecuencia afecta el tracto genital inferior de mujeres en edad reproductiva.<sup>5,6</sup>

Se sabe que este síndrome implica un desequilibrio en el ecosistema bacteriano vaginal, que se demuestra por disminución en la cantidad de lactobacilos productores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aunado al incremento en la cantidad de *Gardnerella vaginalis*, bacterias de tipo anaerobio y *Mycoplasma spp.*<sup>7,8</sup>

En diversas investigaciones se reporta que la Vaginosis Bacteriana usualmente se asocia con parto prematuro, mayor frecuencia de aborto, bajo peso al nacimiento (<2.500 gramos) y complicaciones maternas.<sup>2,4</sup> El parto pre-término (<37 semanas de gestación) continúa siendo el determinante más frecuente de muerte neonatal, morbilidad y trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, a pesar que la asociación entre Vaginosis Bacteriana y parto pre-término se reporta de manera consistente en la literatura, únicamente entre 10% - 30% del total de las mujeres embarazadas con Vaginosis Bacteriana presentan parto prematuro. Adicionalmente, algunos autores refieren que de acuerdo con la historia natural de la Vaginosis Bacteriana durante la gestación, existe evidencia que este síndrome tiende hacia la resolución espontánea hasta en 50% de los casos.<sup>46,47</sup>

En los lineamientos más recientes respecto al “Tamizaje en Vaginosis Bacteriana durante el Embarazo para Prevención del Parto Pre-término, publicados por el Consenso Norteamericano de Servicios Preventivos (USPSTF, por sus siglas en inglés) se recomienda no realizar tamizaje para Vaginosis Bacteriana en la mujer embarazada asintomática que tiene bajo riesgo para presentar parto pre-término. Además, establece

que existe evidencia insuficiente respecto el riesgo beneficio para realizar tamizaje de Vaginosis Bacteriana en la mujer asintomática y que tiene factores de riesgo para parto pre-término. Por otra parte, existe consenso para recomendar la administración de tratamiento en mujeres embarazadas sintomáticas que cursan con Vaginosis Bacteriana.<sup>37</sup>

En algunas publicaciones se refiere que el riesgo general para presentar parto pre-término e infección peri-parto es casi tres veces superior en mujeres con Vaginosis Bacteriana persistente o recurrente durante la gestación. Sin embargo, la postura actual de la Organización Mundial de la Salud, así como de diversas asociaciones internacionales señala poco probable que la repetición de tamizajes y tratamientos en mujeres con Vaginosis Bacteriana persistente o recurrente, mejoren el bienestar neonatal. Por lo que no se justifica implementar tamizajes y repetir el tratamiento para la Vaginosis Bacteriana durante la gestación.<sup>37, 38, 45</sup>

En el presente estudio se incluyeron 82 mujeres embarazadas que recibieron el régimen de tratamiento aceptado por Vaginosis Bacteriana sintomática y que durante la segunda consulta prenatal se encontraban asintomáticas. Asimismo, en todas se determinó un pH vaginal <4.5 con resultado negativo en la prueba de aminas.

De las 82 mujeres que recibieron tratamiento por Vaginosis Bacteriana sintomática, se conformaron dos grupos con 41 pacientes cada uno. Se excluyeron dos pacientes del Grupo I que no se consideraron para analizar los resultados. Las características generales y los antecedentes obstétricos no mostraron diferencias significativas entre ambos, lo que reflejó grupos de características homogéneas.

En uno de los grupos (Grupo I) se prescribió la aplicación vaginal de Ácido Ascórbico a dosis de 250 mg/día. Dos pacientes de este grupo modificaron su derechohabencia al ISSEMyM. Por lo que se excluyeron del estudio El Grupo II se consideró como grupo control. Cabe señalar que durante las consultas prenatales de rutina, se investiga la presencia de criterios clínicos compatibles con diagnóstico de Vaginosis Bacteriana.

Durante la consulta prenatal que se efectuó a las pacientes entre las 32 - 34 semanas de gestación, se demostró menor porcentaje de recurrencia en el grupo de pacientes que utilizaron Ácido Ascórbico, sin alcanzar significancia estadística.

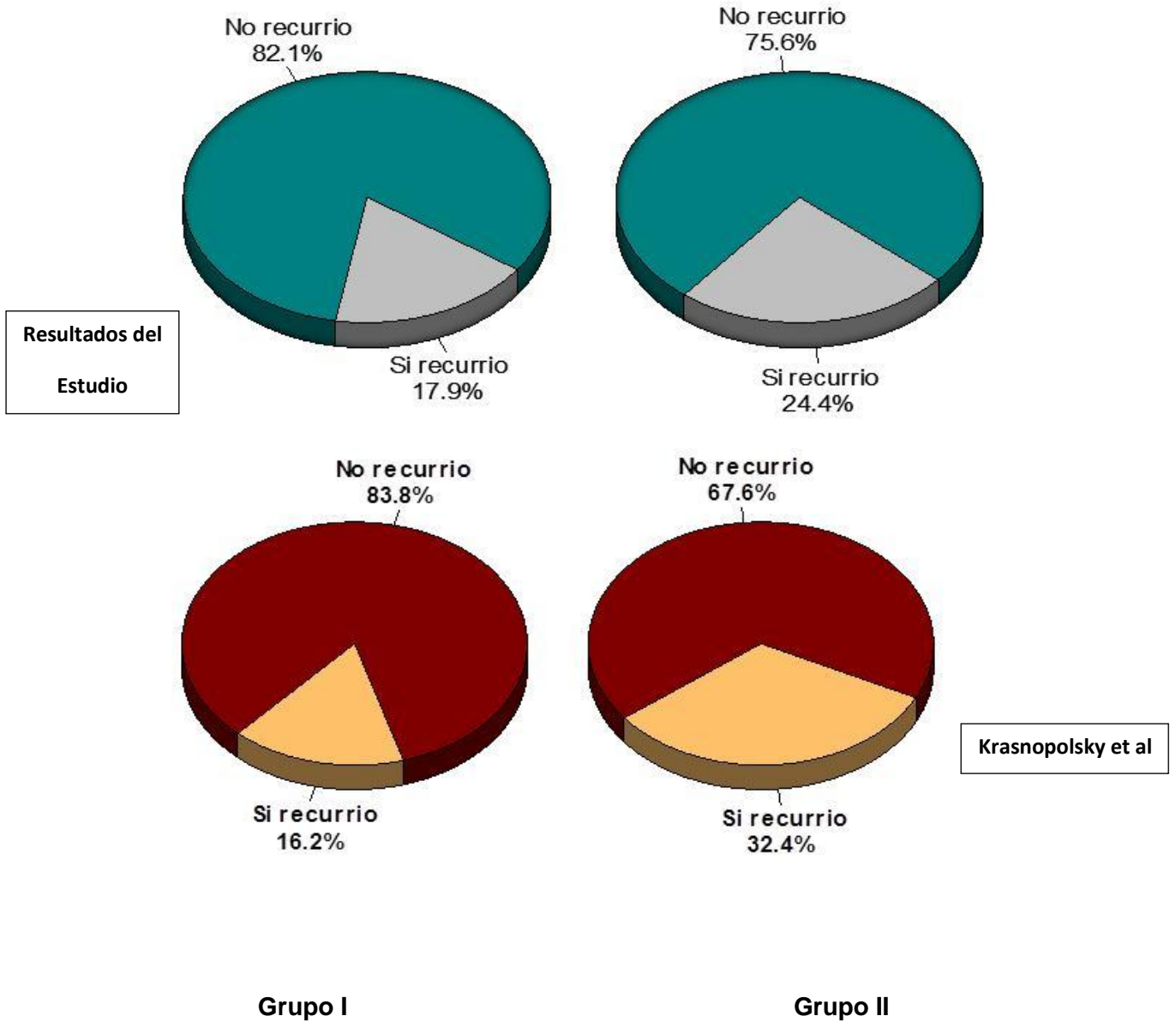
Para fines del presente estudio, se efectuó una revisión minuciosa de las publicaciones sobre el tema en diversas bases informáticas de la literatura médica especializada.

Del total de artículos disponibles, solamente se encontró una reciente comunicación de Krasnopolsky *et al*<sup>48</sup> sobre la aplicación a largo plazo de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales como profilaxis para recurrencia de Vaginosis Bacteriana. Los autores incluyeron 142 pacientes que habían recibido tratamiento para Vaginosis Bacteriana mediante Metronidazol o Clindamicina y sin evidencia de criterios de Amsel. Setenta y cuatro pacientes (52%) recibieron tratamiento con Ácido Ascórbico y 68 pacientes (48%) conformaron un grupo control. Los autores reportaron que después de 6 meses de tratamiento, la recurrencia fue del 16.2% en las pacientes tratadas con Vitamina C y del 32.4% en el grupo control. En la gráfica 4 se muestra que estos resultados fueron similares a los reportados por Krasnopolsky *et al*.

Gráfica 4

Utilización de Ácido Ascórbico por vía vaginal para evitar recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante la gestación

Recurrencia de Vaginosis Bacteriana en resultados de Krasnopolsky *et al*



Cabe señalar que de las pacientes del Grupo II (Grupo Control) en las que se demostró recurrencia de Vaginosis Bacteriana, cuatro pacientes tuvieron infección de vías urinarias (40%) y una paciente presentó parto prematuro (10%). Si bien, el objetivo del presente estudio no consistió en comparar la frecuencia de complicaciones en pacientes con Vaginosis Bacteriana recurrente, cabe señalar que estas proporciones son semejantes a las reportadas por otros autores.<sup>1, 5, 29, 48</sup>

## CONCLUSIONES

Derivado de los resultados del presente trabajo, es posible emitir las siguientes conclusiones:

- La aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día demostró menor proporción de recurrencia de Vaginosis Bacteriana durante el transcurso de la gestación. Por tanto la hipótesis alterna se confirma no así la hipótesis de trabajo.
- La utilización a largo plazo de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día, no evidenció efecto adverso alguno.
- De acuerdo con los lineamientos actuales, la aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día durante la gestación, representa una alternativa para conservar la flora vaginal normal en mujeres con Vaginosis Bacteriana y evitar repetir tamizajes y tratamiento con antibiótico.
- La aplicación de Ácido Ascórbico (Vitamina C) en tabletas vaginales a dosis de 250 mg/día durante la gestación puede utilizarse para disminuir la frecuencia de complicaciones que ocurren en mujeres con Vaginosis Bacteriana recurrente como parto prematuro y complicaciones de tipo infeccioso.



# BIBLIOGRAFÍA

1. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1 – 110.
2. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013. doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006.
3. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: A newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69: 962 – 76.
4. Biggs WS, Williams RM. Common gynecologic infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2009; 36: 33 – 51.
5. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010; 65: 462- 73.
6. Nyirjesy P: Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Infect Dis Clin North Am* 2008, 22:637–52.
7. Verstraelen H, Verhelst R: Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7:1109 – 24.
8. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Straw T, Krohn MA. Factors associated with absence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – producing *Lactobacillus* among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2005; 191: 924–9.
9. Gjerdingen D, Fontaine P, Bixby M. The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000; 49:3 9-4.

10. Fan SR, Liu XP, Liao QP. Human defensins and cytokines in vaginal lavage fluid of women with bacterial vaginosis. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 103: 50-4.
11. Al-Mushrif S, Jones BM: A study of the prevalence of hydrogen peroxide generating Lactobacilli in bacterial vaginosis: The determination of H<sub>2</sub>O concentrations generated in vitro by isolated strains and the levels found in vaginal secretions of women with and without infection. *J Obstet Gynaecol* 1998, 18: 63-7.
12. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, Holmes KK: Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989, 27: 251-256.
13. Mendling W, Swidsinski A, , Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dorffel Y, Scholze J, et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198: 97: e1-97.e6.
14. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, Zenilman JM: Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect* 2010, 86: 297-302.
15. Martín R, Soberón N, Vaneechoutte M, Flórez AB, Vázquez F, Suárez JE. Characterization of indigenous vaginal lactobacilli from healthy women as probiotic candidates. *Int Microbiol* 2008, 11: 261-66.
16. Chaithongwongwatthana S, Limpongsanurak S, Sitthi-Amorn C. Single hydrogen peroxide vaginal douching versus single-dose oral metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2003, 86:S379–S384.
17. Torok MR, Miller WC, Hobbs MM, et al. The association between Trichomonas vaginalis infection and level of vaginal lactobacilli, in nonpregnant women. *J Infect Dis* 2007; 196: 1102–7.

18. Levinson P, Kaul R, Kimani J, et al. Levels of innate immune factors in genital fluids: association of alpha defensins and LL-37 with genital infections and increased HIV acquisition. *AIDS (London, England)* 2009;23:309-17.
19. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 267-72.
20. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
21. Thomason J, Scaglione NJ (2000). Bacterial vaginosis .In: Mead PB, Hager WD, Faro S (eds). *Protocols for infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2nd edn. London, UK: Blackwell Science Inc., 270-277.
22. Spiegel, C. A., R. Amsel, D. Eschenbach, F. Schoenknecht, and K. K. Holmes. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 601–7.
23. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
24. Nyirjesy P, McIntosh MJ, Steinmetz JI, et al. The effects of intravaginal clindamycin and metronidazole therapy on vaginal mobiluncus morphotypes in patients with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 197–202.
25. LivengoodCHIII, Ferris DG, Wiesenfeld HC, et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 302–9.

26. LivengoodCHIII, Ferris DG, Wiesenfeld HC, et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 302–9.
27. Yudin MH. Bacterial Vaginosis in Pregnancy: Diagnosis, Screening, and Management. *Clin Perinatol* 2005; 32: 617–27.
28. Vogel I, Thorsen P, Jeune B, Jacobsson B, Ebbesen N. Acquisition and elimination of bacterial baginosis during pregnancy: A danish population-based study. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2006; 94: 1-6.
29. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Bassett P. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. *International Journal of STD & AIDS* 2012; 23: 565–9.
30. Yudin MH, Landers DV, Meyn LA, Hillier SL. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 527 – 34.
31. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 342- 5.
32. Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, et al. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *J Reprod Med* 2010;55:55-61.
33. Guaschino S, Benvenuti C; SOPHY Study Group. SOPHY project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions. Part II. *Minerva Ginecol.* 2008; 60: 353-62.

34. Cauci S, Culhane JF. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 142.e1-9.
35. Simhan HN, Krohn MA. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 -7.
36. Genc MR, Onderdonk AB, Vardhana S, et al. Polymorphism in intron of the interleukin-1 receptor antagonist gene, local midtrimester cytokine response to vaginal flora, and subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1324–30.
37. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Bacterial Vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: Recommendation Statement. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2008.
38. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000262.
39. Schwebke JR, Desmond RA. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 211.e1-6.
40. Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12: 148-56.
41. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S: Probiotics for treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2007, 13:657- 64.
42. Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM: Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol* 2000, 66:2001-5.

43. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: A randomised, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2011; 61: 260-5.
44. Abbaspoor Z, Goodarzy F, Abbaspoor MR. Comparison of the effectiveness of vitamin C vaginal tablet with metronidazole vaginal gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Afr J Pharm Pharmacol* 2010; 4: 484-9.
45. Thinkhamrop J. Antibióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana en el embarazo: Comentario de la BSR (última revisión: 4 de julio de 2012). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
46. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 620–8.
47. Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 368–77.
48. Krasnopolsky VN, Priepskaya VB, Polatti F, Zarochentseva NV, Bayromova GR. Efficacy of vitamin C vaginal tablets, *J Clin Med Res* 2013; 5: 309-15.

# ANEXO I

## CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Estado Civil \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Edad Gestacional \_\_\_\_\_

### Antecedentes Gineco-Obstétricos

G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

### Evaluación 32 – 34 semanas

Flujo fétido (olor a pescado)

Secreción Blanca, Blanca/Gris

pH Vaginal > 4.5

Prueba de aminas      Positiva       Negativa

### Efectos adversos:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

# ANEXO II

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre completo:	No. Expediente
Nombre del médico que informa:	
Nombre del procedimiento:	
Ácido Áscórbico en Vaginosis Bacteriana	Vía de Administración: Vaginal
<p>Usted presentó una infección en su vagina para la que se administró tratamiento. Se considera recomendable aplicar ácido ascórbico en tabletas vaginales para prevenir que regrese la infección durante la gestación.</p>	
<p>Este tratamiento requiere la aplicación diaria de una tableta vaginal conteniendo 250 mg de ácido ascórbico. Como se le explicó este tratamiento no conlleva riesgo alguno para el feto.</p>	
<p><i>Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando para ampliar la información si usted así lo desea.</i></p>	
<p>Declaración del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.</li><li>• Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.</li></ul>	
Fecha y firma del médico que informa	Fecha y firma del paciente
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma



--	--

## **ANEXO III**

### **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.**

Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

#### **A. INTRODUCCION.**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el

consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

#### B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA.

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación

en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflicto de interés, afiliaciones institucionales del investigador,

beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y

esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y

conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

#### C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA.

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.



35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Fuente:

World Medical Association – Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed 2 Dec. 2011. Available: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.