

Perfil microbiológico en secreciones genitales de embarazadas sintomáticas, en el Gran Buenos Aires, Argentina.

Susana Di Bartolomeo^a, Marcelo Rodríguez^b, Diego Sauka^b y Ramón Alberto de Torres^b

Servicio de Microbiología Clínica. ^aHospital Nacional Alejandro Posadas. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. ^bUnidad de Estudios de *Chlamydia* y otras infecciones del tracto genital. Cátedra de Microbiología. Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

FUNDAMENTOS. Conocer la prevalencia de microorganismos asociados a secreción genital en embarazadas sintomáticas. Actualizar su evolución y reajustar protocolos de laboratorio, en un Hospital Público del Gran Buenos Aires (Argentina).

MÉTODOS. Detección en secreción vaginal y endocervical, de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y vaginosis bacteriana (VB). Se utilizan métodos directos, cultivo, inmunodetección y reacción en cadena de la polimerasa.

En 1999; se estudiaron consecutivamente 198 embarazadas sintomáticas con edades entre 16 y 42 años (mediana 27 años).

RESULTADOS. En 51 casos (25,7%) no se detectó ninguno de los microorganismos ni VB.

En 30 casos (15,1%) se evidenció VB.

Las frecuencias de detección fueron: *Ureaplasma urealyticum*, 49,5%; *Candida spp.* 34,3%; *Mycoplasma hominis*, 14,1%; *Streptococcus agalactiae*, 4,5%; *Trichomonas vaginalis*, 3,5%; *Chlamydia trachomatis*, 2,5%. No se detectó ningún caso de *Neisseria gonorrhoeae*.

CONCLUSIONES. Se detecta una relevante prevalencia de Vaginosis bacteriana. Llama la atención la baja circulación de *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y la ausencia de *N. gonorrhoeae*. La búsqueda de *Streptococcus agalactiae* (intraparto) y *Chlamydia trachomatis* (prenatal) debe extenderse a todas las embarazadas. El aislamiento, tipificación y perfil de resistencia a fármacos de *Candida spp.* y la búsqueda

de *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* se debe acotar al expresivo requerimiento clínico.

Palabras clave: Vaginosis, vaginitis, embarazadas, clamidias, micoplasmas

Microbiologic profile in symptomatic pregnant women's genital secretions in Gran Buenos Aires, Argentina

BACKGROUND. Establish the prevalence of microorganisms associated with genital colonization in symptomatic pregnant women. In order to review the evolution of frequent pathogens ecology and adjust the laboratory design, in a population attended at the public health Hospital, in the Great Buenos Aires.

METHODS. Vaginal and endocervical samples, were explored for specific detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis (VB).

Direct methods, culture, inmunodetection and PCR, were employed.

In 1999; 198 women, with genital discharge, were studied. Age in the group range from 16 to 42 years old (Median 27 years old).

RESULTS. In 51 cases (25.7%) none of the above microorganisms or bacterial vaginosis were detected. In 30 cases (15.1%) bacterial vaginosis was diagnosed. Frequency of detection was: *Ureaplasma urealyticum*, 49,5%; *Candida spp.*, 34,3%; *Mycoplasma hominis*, 14,1%; *Streptococcus agalactiae*, 4,5%; *Trichomonas vaginalis*, 3,5%; *Chlamydia trachomatis*, 2,5%. No detection of *Neisseria gonorrhoeae* was demonstrated.

CONCLUSIONS. There is a relevant frequency of bacterial vaginosis. On the other hand, lower prevalence of the *Trichomonas vaginalis* and *Chlamydia trachomatis* and also the absence of *Neisseria gonorrhoeae* was demonstrated. Culture for *Streptococcus agalactiae* (at birth) and detection of *Chlamydia trachomatis* must be extended to all pregnant women.

Correspondencia: Dr. R. A. de Torres.

Cátedra de Microbiología.

Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología.

Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Universidad de Buenos Aires.

Junín 956, 4º piso.

(1113) Ciudad de Buenos Aires.

República Argentina.

Correo electrónico: detorres@ffyb.uba.ar

Manuscrito recibido el 27-7-2000; aceptado el 12-12-2000

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 99-102

Este trabajo ha sido financiado por UBACYT B22, CONICET PIT 4413

Study of species and drug sensitivity of *Candida* spp., and detection of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Neisseria gonorrhoeae*, have to be explored under specific clinical requirement.

Key words: Vaginosis, vaginitis, pregnant women, chlamydias, mycoplasmas.

Introducción

El factor de riesgo más importante para la morbimortalidad materno infantil es el incumplimiento o impropiedad del control prenatal.

El grupo humano más vulnerable es el de necesidades básicas insatisfechas (NBI) con la única posibilidad de atención médica en el sector público, y con un bajo nivel de comprensión y adherencia a programas preventivos.

Otro factor importante en el control de la morbimortalidad materno infantil es la capacidad de respuesta de atención médica integral, ante la complicación del embarazo, con especial referencia a la amenaza de parto pretermino y/o a la ruptura prematura de membranas.

Tanto en el control prenatal como en la atención del embarazo de riesgo, el apoyo del laboratorio microbiológico contribuye a mejorar la calidad de atención con un coste beneficio positivo, perfectamente mostrado¹.

En el presente estudio se actualiza la prevalencia de las infecciones genitales clásicas y otras incluidas sistemáticamente por primera vez en nuestra área programática, producidas por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en embarazadas sintomáticas.

En función del aumento significativo en la demanda de atención médica en el hospital público, en los últimos años, se propone un menú básico de estudios de laboratorio que solucione de forma razonable los problemas epidemiológicos prevalentes.

Materiales y métodos

En el Hospital Alejandro Posadas, del Ministerio de Salud Pública de la Nación, se estudiaron consecutivamente 198 mujeres embarazadas sintomáticas (año 1999), lo que representa un 5,8% con respecto al total anual de partos. La edad osciló entre 16 y 42 años, con una media de 26,4, mediana de 27, un percentil del 25% de 21, del 75% de 31 y la moda de 30 años.

TABLA 1. Asociación de vaginosis bacteriana, con otros microorganismos y estado de la flora vaginal, en mujeres embarazadas sintomáticas

	Ninguno de los microorganismos buscados	UU	CA	MH	SA	TV	CT	Flora normal	Flora intermedia
VB	10	13	12	9	1	3	0	0	6
N=30	(33,3)	(43,3)	(40,0)	(30,0)	(3,3)	(10,0)	(0,0)	(0,0)	(20,0)
Ausencia de VB	51	85	56	19	8	4	5	118	0
N=168	(30,3)	(59,5)	(33,3)	(11,3)	(4,8)	(2,4)	(3,0)	(70,2)	(0,0)
Chi cuadrado y valor de p*	0,01	0,20	0,25	4,25	0,02	2,39	0,11	49,2	28,2
	0,91	0,50	0,62	0,04	0,90	0,12	0,74	<0,01	<0,01
Total	61	98	68	28	9	7	5	118	6

N absoluto (%)

* Valor estadístico calculado por corrección de Yates. CT: *Chlamydia trachomatis*; SA: *Streptococcus agalactiae*; TV: *Trichomonas vaginalis*; CA: *Candida* spp.; MH: *Mycoplasma hominis*; UU: *Ureaplasma urealyticum*; VB: *vaginosis bacteriana*.

El estudio se encuadra en el marco del protocolo de Atención Primaria, por lo cual no se requirió consentimiento informado de la paciente.

Se tomaron muestras de contenido vaginal e hisopado endocervical, en el área respectiva de atención médica y procesadas en forma inmediata.

El diagnóstico de vaginosis bacteriana (VB) se consideró por evaluación del examen en fresco e integración de los criterios de Amsell² y se confirmó el método de Nugent³. El diagnóstico de VB cuando concurrieron tres de los criterios de Amsell y un grado de 5 o más, por el método de Nugent.

Se definió como una extensión de frotis vaginal la flora normal (FN) que no muestra alteraciones manifiestas de los morfotipos microbianos, con ausencia de reacción inflamatoria manifiesta.

Streptococcus agalactiae fue cultivado en agar sangre y agar chocolate⁴.

El estudio de *Neisseria gonorrhoeae* se efectuó en medio de Thayer Martin modificado⁵.

Chlamydia trachomatis, fue detectada por inmunodetección de la presencia de antígeno (Chlamydiazime [Abbot] con prueba de bloqueo) y además reconfirmadas por amplificación génica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁶ y genotipificación por amplificación de la región codificante de la proteína mayor de membrana externa MOMP⁷.

Candida spp. y otras levaduras se diagnosticaron por cultivo⁸ y *Trichomonas vaginalis* por microscopía en fresco y tinción con Giemsa prolongado, excepcionalmente se utilizó cultivo.

Ureaplasma urealyticum y *Mycoplasma hominis* fueron estudiados por cultivos⁹ (Mycoplasma IST Biomerieux)

Los cálculos de frecuencia y de asociación de las distintas especies microbianas de los casos estudiados, se analizan por cálculo de porcentajes, Odds ratio, chi cuadro y valor de significación p, aplicando la corrección de Yates.

Resultados

Secreción vaginal compatible con vaginosis bacteriana

La frecuencia general de VB fue de 30 casos (15,1%). La relación de VB con el resto de los agentes estudiados se explicita en la tabla 1, en la cual se muestran los valores de significación de cada caso.

En 10 casos la VB se determinó por ausencia de todos los otros microorganismos estudiados, acompañados de flora vaginal alterada.

Perfil relativo de los agentes microbianos detectados

En 51 casos (25,7%) no se detectó ninguno de los marcadores buscados. Sobre los 198 casos de pacientes

embarazadas los agentes microbianos detectados, expresados por número de casos y porcentaje, resultaron: *Ureaplasma urealyticum*, 98 (49,5%); *Candida* spp. 68 (34,3%); *Mycoplasma hominis*, 28 (14,1%); *Streptococcus agalactiae*, 9 (4,5%); *Trichomonas vaginalis*, 7 (3,5%); *Chlamydia trachomatis*, 5 (2,5%). No se detectó ningún caso de *Neisseria gonorrhoeae*.

En 77 casos se detectó uno sólo de los microorganismos buscados.

Apareció *Ureaplasma urealyticum* en 36 casos (36,7%) con flora normal en 33 casos.

Candida spp. fue detectada sin otro marcador en 25 casos, en 8 con flora normal y los otros con respuesta inflamatoria manifiesta.

En 50 casos se encontraron asociaciones de dos de los microorganismos detectados y/o en combinación con el diagnóstico de laboratorio de VB. En 15 casos hubo asociaciones de tres de los marcadores estudiados, en 2 casos cuatro y en tres cinco.

Chlamydia trachomatis

Las detección de *Chlamydia trachomatis* fue positiva en un 2,5%. La genotipificación mostró que las cinco cepas identificadas en este estudio correspondían al genotipo E.

Discusión

Vaginosis bacteriana

La VB representa un problema clínico concreto, de dimensión significativa, que tiene repercusión en la calidad de vida de la embarazada y genera problemas de riesgo, asociados a lo prematuro, ruptura prematura de membranas y cierto grado de compromiso neonatal¹⁰. La prevalencia del 15,1% resulta superior a la de 9,5% encontrada por Simoes et al¹ en mujeres embarazadas, en Campinas, Brasil y menor que la calculada para Estados Unidos, en la que se reconocen 800.000 casos al año en embarazadas sobre un total de 4.000.000 de partos, que aproxima la prevalencia al 20%¹¹. La VB es diagnosticada en el laboratorio con alta eficiencia por medio de estudios morfológicos (métodos de graduación de Nugent).

No es necesario el cultivo de *Gardnerella vaginalis*, que en ausencia de las evidencias derivadas del estudio microscópico no establecen *per se* un criterio diagnóstico de VB¹².

Importancia de la presencia de un solo marcador en la secrección genital femenina

La VB se presenta sola, sin ninguno de los microorganismos estudiados, en el 33,3% de los casos totales de VB. En el resto de casos se asocia a todos los otros microorganismos, exceptuando *Chlamydia trachomatis*.

Es de interés el caso de *Ureaplasma urealyticum*, el agente de mayor prevalencia del estudio. Es aislado como único microorganismo en 36 casos (36,7%) y en 33 de estos casos, acompañado de flora normal. Esto revela que *Ureaplasma urealyticum* puede alcanzar el nicho cérvico vaginal independiente de los otros marcadores estudiados y por lo menos en un tercio de los casos, en el momento de la toma de estas muestras no induce estado inflamatorio. Por el contrario *Mycoplasma hominis*, nunca fue detectado solo.

El otro agente mayoritario con presentación única es *Candida* spp. Se detecta sola en 25 casos, en 8 de ellos con flora normal y en los 17 restantes con respuesta inflamatoria evidente.

La alta frecuencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Candida* spp., como únicos agentes aislados de estas pacientes puede indicar que estos microorganismos de alta capacidad de transmisión (no sólo sexual) pueden invadir la vagina y sin ser *per se* altamente virulentos, condicionar el ambiente para una más fácil adquisición de las otras colonizaciones y en estos casos favorecer la evolución a la VB

Candidiasis

El valor encontrado de 34,3% es superior al obtenido por Simoes et al¹ que detecta 19,2%. Es llamativo que *Candida* spp. no se asoció en ningún caso a *Chlamydia Trachomatis*, lo que concuerda con la observación de Sturm-Ramírez et al¹³ quienes proponen un cierto grado de incompatibilidad entre ambas especies, hecho que de confirmarse sería de gran valor práctico, ya que en un 30% de los casos *Candida* spp. positivos podría presumirse *prima facie* la ausencia de *Chlamydia*. Solamente en casos de *Candida* spp. complicada, con episodios inflamatorios repetidos, es necesario que el laboratorio establezca e informe la especie y acompañe la sensibilidad a los fármacos convencionales⁸.

El problema de *Streptococcus agalactiae*

Recientemente se ha llamado seriamente la atención desde el *Center for Disease Control*, sobre el problema de la infección por *Streptococcus agalactiae*¹⁴. El estudio sistemático de *Streptococcus agalactiae* se ha incorporado en los últimos tres años, y en la serie de 1999 se detecta una prevalencia del 4,5%. Esta cifra puede considerarse de mínima, ya que se obtiene utilizando el cultivo directo en agar sangre y agar chocolate. Todo parece indicar que la metodología de mayor sensibilidad es la utilización de caldo suplementado, que se ha incorporado a partir del año 2000¹⁴.

Se ha mostrado que el tratamiento profiláctico durante el parto en los casos de detección de *Streptococcus agalactiae* ha reducido sensiblemente la transmisión neonatal¹⁵.

Disminución relativa de las enfermedades de transmisión sexual clásicas

La presencia de *Trichomonas vaginalis* en los últimos 15 años ha disminuido sensiblemente en el área de la ciudad de Buenos Aires y el Gran Buenos Aires.

De una manera mucho más notoria, resultados publicados en 1996¹⁶ con confirmación más reciente¹⁷ indican una bajísima circulación global de *Neisseria gonorrhoeae*, que resulta ausente en este número importante de casos.

Chlamydia trachomatis, también presenta una baja prevalencia relativa en esta serie, que es coincidente con el hallado en el perfil de mujeres no embarazadas atendidas en otros servicios del Hospital¹⁷.

En este caso, *Chlamydia trachomatis* (2,5%) y *Trichomonas vaginalis* (3,5%), tienen valores muy similares a los encontrados por Simoes et al en Campinas¹, 2,1% para *Trichomonas vaginalis* y 2,1% para *Chlamydia trachomatis*, esta ultima mantiene su importancia

por el alto riesgo de infección neonatal. Hemos detectado, también con una tendencia declinante, infección ocular neonatal¹⁸.

En los cinco casos de *Chlamydia trachomatis* detectados en este estudio se confirmó el genotipo E. Este dato preliminar coincide con hallazgos comunes donde el problema ha sido estudiado.

Presencia de micoplasmas

Ureaplasma urealyticum y en menor grado *Mycoplasma hominis* tienen una significativa circulación en la población estudiada.

Unas de las limitaciones de la información que analizamos es la de no tener datos de prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en mujeres embarazadas y no embarazadas asintomáticas.

La asociación de micoplasmas humanos a patología genital en adultos no ha sido mostrada fehacientemente, pese a la gran prevalencia encontrada en todos los lugares donde se la ha estudiado¹⁹.

Existe información sobre la probable participación de *Ureaplasma urealyticum* en patología respiratoria crónica neonatal²⁰. Sin embargo, se ha establecido recientemente que la patología respiratoria (displasia broncopulmonar) tiene relación con la reducción de la edad gestacional y es independiente del peso al nacer y de la colonización con *Ureaplasma urealyticum*²¹.

La importancia de la participación etiológica en la patología genitourinaria de adultos es aún mucho más incierta⁹. Esta situación epidemiológica también es assignable a *Mycoplasma hominis*.

Estas prevalencias encontradas de *Streptococcus agalactiae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*, obligan al desarrollo de un estudio de investigación controlado, para establecer el riesgo de transferencia e inducción de patología en la relación madre-fetoneonato.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los Subsidios CONICET

PIT 4413 y Subsidio UBACYT B22.

Uno de los autores, Ramón Alberto de Torres, es investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Argentina.

Bibliografía

1. Simoes JA, Giraldo PC, Faunes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of Clinical diagnosis. *Infec Dis Obstet Gynecol* 1998; 6(3): 129-133.
2. Amsel IR, Tolken PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschbach D, Holmes KK. Non specific vaginitis. Diagnostic and microbial and epidemiological associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
3. Nugent IR, Krohn MA, Hillier M. Reliability of diagnosign bacterial vaginosis is improved by a standarized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
4. Basualdo JA, Coto CE, de Torres RA. *Microbiología Biomédica*. Buenos Aires: Editorial Atlante, 1996.
5. Morello JA, Janda W, Bohnhof M. *Neisseria y Branhamella*. En: Lennette E, Ballows A, Hausler WJ, Jr, Shadomy H, ed. *Manual of Clinical Microbiology*, Washington DC: 1985; 176-182.
6. Black C. Current Methods of Laboratory Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* Infections. *Clinical Microbiological Reviews* 1997; 10(1) 160-184.
7. van Duyhoven YT, Ossewaarde JM, Derkxen-Nawrocki RP, van der Meijden WI, van de Laar MJ. *Chlamydia trachomatis* genotypes: correlation with clinical manifestations of infection and patients characteristics. *Clin Infect Dis* 1998; 16(6): 314-322.
8. Fidel Jr JR, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; 9 (3): 335-348.
9. Martinelli F, Garrafa E, Turano A, Caruso A. Increased frequency of detection *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* in AIDS patients without urethral symptoms. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (6): 2.042-2.044.
10. Soper DE. Gynecologic sequelae of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1999; 67(suppl 1) S25-S28.
11. STD and Pregnancy. CDC. Division of Sexually Transmitted Diseases and Prevention. 1997 http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact_Sheets_stds_and_pregnancy.htm
12. Smayevsky J, Roldán L, Fernández Caniggia L, Lanza A, Arganara M, Bianchini H, Decca L. Utility of the gram stain and the sialidase detection for diagnosis of bacterial vaginosis (BV) in non pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1999; 67 (Suppl 1): S51.
13. Sturm-Ramírez K, Brumblay H, Dip K, Gueye-Ndiaye A, Sinkale JL, Thior I, et al. Molecular epidemiology of genital *Chlamydia trachomatis* infection in High-risk women in Senegal, West Africa. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38(1): 138-145.
14. Adoption of Hospital Policies for prevention of perinatal Group B *Streptococcal* Disease-United States 1997. Morbidity and Mortality Weekly Report August 21, 1998, 47(32).
15. Hospital based policies for prevention of perinatal Group B streptococcal disease. United States, 1999. Morbidity and Mortality Weekly Report. October 20/49 (41), 936-940.
16. Descriofano M, Llivellara B, Galli M.A., Schneider A., Famiglietti AR, et al. Dimensión de la endemia por *Chlamydia trachomatis* en el área de la ciudad de Buenos Aires (Argentina). *Enferme Infec Microbiol Clin* 1997; 25: 134-139.
17. Di Bartolomeo S, Rodríguez Fermepin M, de Torres RA. Infecciones del tracto genital inferior en adolescentes y embarazadas que demandan atención en el Hospital Público del Gran Buenos Aires (Argentina) *Revista Latinoamericana de Microbiología* 2000; (suplemento) 42: 598.
18. Di Bartolomeo S, Higa M, Janer M. Incidencia de *Chlamydia trachomatis* en conjuntivitis de recién nacidos *Revista Argentina de Microbiología* 1999; 31 (S 1): 27-30.
19. Krause DC Taylor-Robinson D. Mycoplasmas which infects humans. En: Maniloff J., McElhaney, Finch LR, Baseman JD, eds. *Mycoplasmas "Molecular biology and pathogenesis"* Washington DC: American Society for Microbiology, 1992.
20. Hannaford K, Todd DA, Jeffrey H, John E, Blyth K, Gibert GL. Role of *Ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(3) F 162-167.
21. Acosta B, Morcillo F, Viudes A, Gasco B, González C, Roques V, et al. Colonización neonatal por *Ureaplasma urealyticum* y desarrollo de displasia broncopulmonar. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1999; 17(10) 493-497.