

## Vaginosis Bacteriana

**Dr. Claudio Vera P-G.**

Ginecólogo-Obstetra  
Centro de Salud Familiar San Joaquín  
Pontificia Universidad  
Católica de Chile  
E-mail: cmverap@med.puc.cl

### INTRODUCCIÓN

La vaginosis bacteriana (VB) es una patología frecuente de la mujer que se manifiesta por la presencia de flujo genital aumentado de mal olor, a menudo asintomática, su origen generalmente es difícil de establecer. La evidencia creciente sobre sus riesgos en morbilidad ginecológica y obstétrica, hacen de esta enfermedad, la infección vaginal con mayor morbilidad potencial en la edad reproductiva de la mujer. Esta situación ha generado preocupación sobre la necesidad de definir su detección y tratamiento selectivos con el fin de reducir los riesgos asociados.

El objetivo de la presente revisión es resumir los aspectos que permitan una mejor comprensión y manejo de esta frecuente alteración.

### Microbiología y etiopatogenia

En el flujo vaginal normal predominan los *Lactobacillus* sp productores de peróxido. Estos bacilos Gram positivos facultativos anaeróbicos dan cuenta del 90% de los microorganismos detectados en la secreción vaginal normal. En

el 10% restante predominan bacterias facultativas aeróbicas como Estafilococo epidermidis y *Streptococcus* sp<sup>1</sup>.

La pérdida de la población normal de *Lactobacillus* sp condiciona la disminución de factores protectores antibacterianos, entre los cuales destaca la capacidad de acidificar el ecosistema vaginal. La vaginosis bacteriana puede ser definida como una condición anormal del ecosistema vaginal, caracterizado por el sobrecrecimiento sinérgico de bacterias anaeróbicas y aeróbicas asociado a grados variables de reducción de lactobacilos productores de peróxido. En esta condición frecuentemente se detecta *Gardnerella vaginalis* asociada a otros microorganismos potencialmente patógenos como *Prevotella* sp, *Bacteroides* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Mobilincus* sp, y *Mycoplasma hominis*<sup>2,1</sup>. Estas bacterias se presentan en concentraciones 100 a 1.000 veces mayores a las encontradas en mujeres sanas ( $10^8$  a  $10^{11}$  UFC por gramo de flujo vaginal). El porcentaje relativo de su detección en VB comparado con secreción vaginal normal se resume en la Tabla 1<sup>3</sup>.

Los cambios bioquímicos vaginales aso-

ciados a esta condición han sido motivo de intenso estudio. Entre ellos se incluyen aumento en el pH vaginal, aumento de las concentraciones vaginales de aminas, ácidos orgánicos y enzimas como mucinasas, sialidasas, proteasas y colagenasas. Además, se ha verificado el aumento de mediadores inflamatorios como endotoxinas, interleuquina 1a, prostaglandina E<sub>2</sub> y F<sub>2a</sub>. Aparentemente estas enzimas y compuestos orgánicos debilitan las barreras normales del huésped facilitando el ingreso al tracto genital superior de organismos cervicovaginales que contribuyen al desarrollo de las complicaciones ginecológicas y obstétricas asociadas a VB<sup>1,4,5</sup>.

En la Figura 1 se resumen los cambios y consecuencias bioquímicas que involucran la destrucción de Lactobacilo productor de peróxido favoreciendo el crecimiento de *Prevotella* y *Mobilincus*, ambas bacterias generan ácido succínico que es capaz de inhibir la quimiotaxis de los glóbulos blancos. Además *Mobilincus* produce trimetilamina que es el responsable del olor característico de este flujo. *Prevotella* bivia actúa en forma sinérgica con *Gardnerella*, degradando amniácidos para producir ión amonio

Tabla 1. Frecuencia del hallazgo de microorganismos involucrados en VB comparado con secreción vaginal normal<sup>3</sup>

Microorganismo	Vaginosis bacteriana	Secreción vaginal normal
<i>Gardnerella Vaginalis</i>	45 a 98%	16 a 48%
Gram negativos anaeróbicos	53 a 76%	0 a 41%
Peptostreptococcus	29 a 63%	5 a 27%
<i>Mycoplasma hominis</i>	58 a 76%	20%
Mobilincus	51%	0%
Lactobacilo	9 a 38%	68 a 90%

## ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

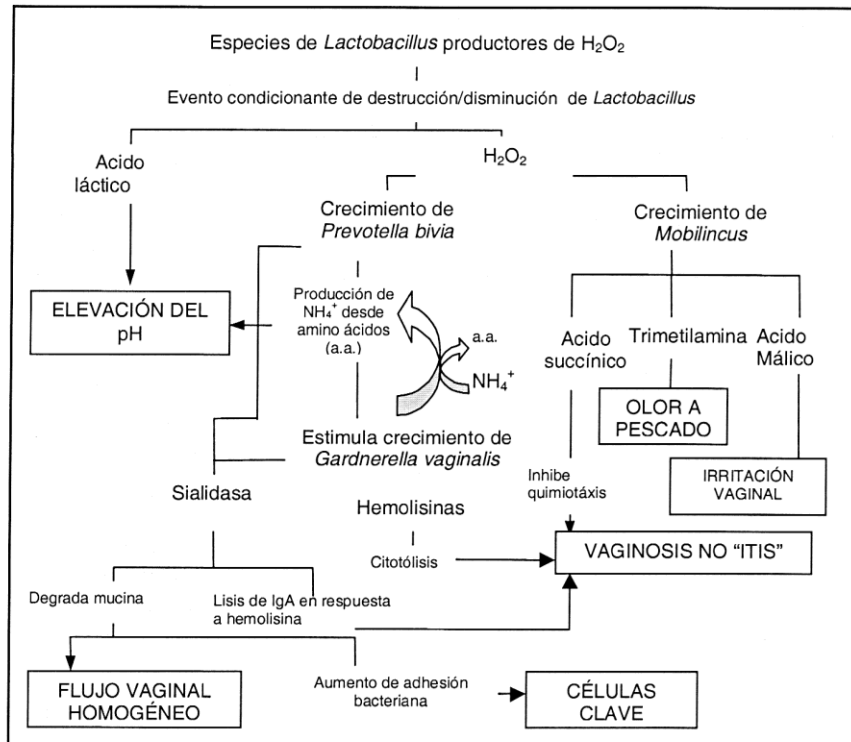


Figura 1. Etiopatogénesis de la Vaginosis Bacteriana modificado de Spiegel, 2002<sup>4</sup>.

que *Gardnerella* convierte en aminoácidos. El aumento en ión amonio junto a la disminución del ácido láctico favorecen el ascenso del pH vaginal. *Prevotella* y *Gardnerella* son capaces de producir sialidasas y mucinasas que al degradar la mucina transforman el flujo transparente en un flujo genital homogéneo y cremoso, además de aumentar la adhesión bacteriana. Algunas mujeres pueden generar IgA específica en respuesta a la presencia de la hemolisina producida por *Gardnerella*, sin embargo, las sialidasas son capaces de destruir esta IgA disminuyendo así su capacidad de contraponerse a la acción lítica de la hemolisina sobre los glóbulos blancos<sup>4</sup>.

Es así como la VB constituye un cambio masivo en el ecosistema vaginal, acompañado de una alteración importante en las propiedades bioquímicas del flujo vaginal.

### Epidemiología y manifestaciones clínicas

La VB es reconocida como una entidad de alta prevalencia, sin embargo, la diferencia en la utilización de criterios diagnósticos limita los estudios epidemiológicos. Se estima que está presente en un 15% de las consultas ginecológicas ambulatorias y entre un 10 a 30% de las embarazadas. En población de mayor riesgo la prevalencia se estima entre un 12 y 61% como ocurre en las consultas a centros de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual<sup>2</sup>. En Chile, existe limitada información sobre la prevalencia de esta patología. Villagra y cols, estudiaron 73 embarazadas de alto riesgo y encontraron VB en el 20,9%<sup>6</sup>. Oyarzún y cols, utilizando criterios de Amsel, diagnosticaron VB en 10,9% de mujeres embarazadas y 7,8% en no embarazadas<sup>7</sup>. Balsdon y cols informan

una prevalencia de 22,6% en embarazadas asintomáticas<sup>8</sup>. Recientemente, Navarrete y cols informan una prevalencia de 31,8% en mujeres que recibieron atención en programa de planificación familiar<sup>9</sup>.

Se estima que hasta 3 de cada 4 pacientes con VB no tienen síntomas atribuibles y cuando son sintomáticas consultan principalmente por flujo vaginal de mal olor que a menudo se presenta después de la actividad sexual. Los síntomas inflamatorios como disuria, dispareunia, inflamación o prurito vulvar son raros, ya que en general, no se asocia a respuesta inflamatoria clínicamente evidente. En presencia de síntomas inflamatorios debe descartarse vulvovaginitis por otra causa como *Candida Albicans* o Tricomoniasis.

Entre los factores de riesgo asociados a alta prevalencia de VB se encuentran el hábito tabáquico<sup>10</sup>, uso de dispositivo intrauterino<sup>11</sup>, múltiples parejas sexuales, nueva pareja sexual en el último mes<sup>11</sup> y el uso de duchas vaginales<sup>12</sup> (Tabla 2).

Los riesgos ginecológicos asociados a la presencia de vaginosis bacteriana son: infección urinaria<sup>13</sup>, proceso inflamatorio pelviano tanto clínico como subclínico<sup>14</sup>, cervicitis, mayor susceptibilidad a infección por VIH<sup>15</sup> e infecciones relacionadas a procedimientos operatorios ginecológicos<sup>16</sup>. Por otro lado, entre los riesgos obstétricos se encuentran: parto prematuro, rotura prematura de membrana, trabajo de parto prematuro<sup>17</sup>, aborto espontáneo<sup>10</sup>, corioamnionitis<sup>17</sup>, endometritis postparto<sup>18,19</sup> e infección urinaria<sup>20</sup> (Tabla 3).

### DIAGNÓSTICO

Amsel y cols<sup>21</sup> estandarizaron los criterios para el diagnóstico clínico de VB los cuales siguen siendo recomendados en la actualidad<sup>22</sup>. Así el diagnóstico se realiza con la presencia de tres o más de los siguientes criterios:

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a VB

Factor de riesgo	Magnitud de la asociación o riesgo ( IC 95%)	Referencia
Múltiples parejas sexuales	OR 5,5 (1,7 - 17,5)	Avonts D y cols, 1990 <sup>11</sup>
Dispositivo intrauterino <i>v/s</i> anticoncepción oral	RR 2,8 (1,5 - 5,1)	Avonts D y cols, 1990 <sup>11</sup>
Hábito tabáquico	OR 3,0 (1,8 - 5,2)	Hay P y cols, 1994 <sup>10</sup>
Duchas vaginales	HR 2,1 (1- 4,3)	Hawes SE y cols, 1996 <sup>32</sup>

IC: Intervalo de confianza, OR: Odds Ratio , RR: Riesgo relativo, HR: Hazard ratio.

Tabla 3. Consecuencias asociadas a VB

Morbilidad	Magnitud de la asociación o riesgo ( IC 95%)	Referencia
<b>Ginecológica</b>		
Endometritis histológica en VB sintomática	OR 15 (2 - 686)	Korn A y cols, 1995 <sup>14</sup>
Infección de cúpula vaginal post histerectomía	RR 3,0 (1,3- 7,0)	Persson y cols, 1996 <sup>16</sup>
Mayor susceptibilidad para HIV	RR 1,89 (1,46- 2,43)	Sewakambo N y cols, 1997 <sup>15</sup>
Infección Urinaria	OR 2,79 (1,05- 8,33)	Harmanli O y cols, 2000 <sup>13</sup>
<b>Obstétrica</b>		
Endometritis post parto	RR 14,2 p < 0,001	Newton y cols, 1990 <sup>18</sup>
Aborto espontáneo	OR 5,5 (2,3-13,3)	Hay P y cols, 1994
Parto prematuro	RR 1,4 a 6,9 en 9 estudios	Hillier S, 1999 <sup>17</sup>
Corioamnionitis	OR 1,5 a 6,8 en 6 estudios	Hillier S, 1999 <sup>17</sup>
Infección urinaria en embarazada	OR 2,21 (1,16-4,18)	Hillebrand L y cols, 2002 <sup>20</sup>

IC: Intervalo de confianza, OR: Odds Ratio, RR: Riesgo relativo

- Flujo genital: grisáceo, no inflamatorio, cremoso que recubre las paredes vaginales.
- Presencia de células clave al examen microscópico: corresponden a células del epitelio vaginal cuyos bordes están difuminados por la gran cantidad de bacterias adheridas.
- pH vaginal mayor de 4,5.
- Test de KOH: la reacción de las aminas del flujo vaginal con KOH al 10%, resulta en "olor a pescado".

La interpretación de estos signos puede ser difícil cuando factores ajenos a la infección están presentes provocando un aumento del pH vaginal o enmascarando el olor de la reacción de las aminas. Entre esos factores se incluyen,

actividad sexual reciente, menstruación, aseo vaginal o la presencia de gran cantidad de moco cervical. Por otro lado, existe amplia variabilidad interobservador en la detección del "olor a pescado" y en la habilidad de los clínicos para reconocer células clave, lo cual ha motivado el desarrollo de metodologías de laboratorio para su detección que principalmente han sido utilizadas en el contexto de investigación. En la práctica clínica pueden ser útiles en las situaciones donde los signos clínicos son ambiguos y no es posible la realización del examen microscópico para buscar células clave<sup>23</sup>.

Los cambios en la flora vaginal de una VB pueden ser detectados por la tinción

de Gram. En la VB los grandes bacilos Gram positivos (*Lactobacillus*) se encuentran muy disminuidos o ausentes y son reemplazados por pequeños bacilos Gram negativos (*G. vaginalis*, *Prevotella* spp. y *Porphyromonas* sp) con o sin presencia de bacilos pequeños curvos Gram variables (*Mobilincus* sp). Estos hallazgos han sido estandarizados por Nugent y cols<sup>24</sup> clasificando las muestras de acuerdo a un puntaje de 0 a 10 otorgándole mayor valor a un bajo recuento de bacilos Gram positivos y a un elevado recuento de bacilos pequeños Gram negativos y Gram variables. De esta manera VB es diagnosticada cuando el puntaje total es igual o superior a 7; el flujo vaginal corresponde a un estado intermedio cuando el puntaje oscila en-

## ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

tre 4 y 6 y la secreción es considerada normal cuanto el puntaje total está entre 0 y 3.

El cultivo de la secreción vaginal para el diagnóstico de VB no está recomendado, ya que *G. vaginalis* puede aislarse hasta en un 50% de las pacientes con secreción vaginal normal. El cultivo anaeróbico tampoco es recomendado ya que la lentitud de sus resultados disminuye su utilidad clínica con un costo elevado para ser costo-efectivo<sup>4</sup>.

La capacidad diagnóstica de los criterios de Amsel comparado con los criterios de Nugent ha sido evaluada en Chile por Navarrete y cols en 239 mujeres controladas en clínicas de planificación familiar<sup>9</sup>. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los criterios de Amsel con respecto a la tinción de Gram fueron de 83,8%, 92,1%, 82,7% y 92,6% respectivamente. En base a los datos publicados los cocientes de probabilidad (Likelihood ratio) positivo y negativo son de 11,2 y 0,19 respectivamente, con un rendimiento aceptable para esta prueba diagnóstica en nuestro medio. La capacidad diagnóstica de los distintos criterios clínicos en comparación con los de Nugent se resumen en la Tabla 4.

## TRATAMIENTO

En pacientes **no embarazadas sintomáticas** el beneficio establecido para el tratamiento de VB es mejorar los síntomas y signos de infección. Otros beneficios potenciales están relacionados a la reducción de riesgo frente a procedimientos quirúrgicos ginecológicos como histerectomía y la reducción de complicaciones infecciosas como VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. Los esquemas de tratamiento recomendados por el CDC<sup>22</sup> para este grupo de pacientes son:

- Metronidazol oral 500 mg c/12 hrs por 7 días.
- Metronidazol en gel 0,75% con aplicador vaginal de 5 g, una vez al día por 5 días.
- Clindamicina crema al 2% con aplicador vaginal de 5 g al acostarse por 7 días.

Las pacientes deben ser advertidas de: no consumir alcohol durante el tratamiento y 24 hrs después de terminado, ya que el metronidazol puede tener efecto similar al disulfiram. Si el tratamiento es con crema de clindamicina, su composición oleosa puede debilitar el látex de preservativos.

Tratamientos alternativos igualmente recomendados son:

- Metronidazol oral 2 g por una vez.
- Clindamicina 300 mg oral c/12 hrs por 7 días.
- Clindamicina óvulos vaginales de 100 mg al acostarse por 3 días.

Bajo estos tratamientos las tasas de cura a los 4 días son de alrededor del 85%. Existe una revisión sistemática que incluye 4 estudios randomizados controlados (ERC) y que evalúa la comparación entre los regímenes de metronidazol (oral 500 mg c/12 hrs por 7 días *v/s* oral 2 g por una vez) se encontró que la tasa acumulativa de curación luego de 3 a 4 semanas posterior al tratamiento es significativamente mayor en el esquema de 7 días (82% con metronidazol por 7 días *v/s* 62% con dosis única  $p < 0,05$ )<sup>25</sup>.

En cuanto a los procedimientos ginecológicos VB se ha asociado a mayor riesgo de endometritis post cesárea y celulitis de la cúpula vaginal luego de histerectomía vaginal<sup>26,27</sup>. Si bien no existen ECR que evalúen el tratamiento de VB previo a cirugía ginecológica en forma específica, su tratamiento es recomendable basado en estudios que

Tabla 4. Capacidad diagnóstica de criterios clínicos, con respecto a criterios de Nugent. Modificado de Navarrete y cols, 1999<sup>9</sup>

Criterio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR (+)	LR (-)
Amsel	85,3	86,5	74,4	92,8	6	0,17
Amsel (> 20% C.cl)	82,7	92,6	83,8	92,1	11	0,19
pH ≥ 4,5	96,0	28,8	38,3	94,0	1	0,14
KOH (+)	74,7	96,9	91,8	89,3	24	0,26
Flujo alterado	80,0	38,7	37,5	80,8	1	0,52
Células clave	92,0	76,1	63,9	95,4	4	0,11
C. cl. > 20%	88,0	92,0	83,5	94,3	11	0,13
C. cl.+ KOH (+)	72,0	97,5	93,1	88,3	29	0,29
C. cl. > 20% + KOH (+)	72,0	99,4	98,2	88,5	120	0,28

C. cl.: células clave; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: Likelihood ratio

evalúan cobertura adicional con metronidazol perioperatoria en presencia de VB<sup>28</sup>.

Entre los efectos adversos del tratamiento oral con metronidazol se describen náusea y dispepsia leve a moderada, sabor metálico, cefalea y mareos. Se presentan entre el 20% y 33% de las pacientes<sup>25</sup>. Efectos adversos infrecuentes atribuidos a clindamicina oral son náusea, vómitos, diarrea, constipación, cefalea y vértigo. Clindamicina vaginal se ha asociado en muy baja frecuencia a colitis leve a moderada y candidiasis vaginal<sup>29</sup>.

Según las recomendaciones del CDC, los estudios que evalúan la adición de supositorios vaginales de *Lactobacillus* al tratamiento oral con metronidazol aún son insuficientes y no existe evidencia que sustente el uso de otras formas de administración de *Lactobacillus* para el tratamiento de VB. El seguimiento de estas pacientes no requiere control a menos que la sintomatología recurra para lo cual se recomienda alguno de los tratamientos alternativos. No existe evidencia que sustente el uso prolongado de ninguno de los esquemas recomendados<sup>22</sup>.

Se recomienda la evaluación y tratamiento de todas las pacientes **embarazadas sintomáticas**. Existen dos revisiones sistemáticas sobre tratamiento de VB durante el embarazo; el tratamiento antibiótico contra bacterias anaerobias es altamente efectivo en erradicar la infección, sin embargo, no hay diferencia en el riesgo de parto prematuro<sup>30</sup>. Es importante destacar que en la revisión sistemática más reciente concluye que el tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de rotura prematura de membranas (OR de 0,83, IC 95% 0,59 a 1,17)<sup>31</sup>.

El análisis de subgrupo de las pacientes con VB que tenían **antecedente de parto prematuro** muestra que el tratamiento no afecta el riesgo de parto

prematuro (OR de 0,83, IC 95% de 0,59 a 1,17), pero disminuye el riesgo de rotura prematura de membranas (OR de 0,14, IC 95% de 0,05 a 0,38) y de bajo peso al nacer (OR 0,31, IC 95% de 0,13 a 0,75)<sup>31</sup>. Por lo tanto, para este subgrupo la detección y tratamiento podría reducir estos riesgos específicos.

En **embarazadas asintomáticas**, recientemente un ECR incluyó el tamizaje de 6.120 embarazadas entre las 12 y 20 semanas. De ellas, 494 pacientes con diagnóstico de VB según criterios de Nugent, fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento con clindamicina 300 mg oral o placebo cada 12 horas por 5 días. En el grupo tratado se observó una reducción de riesgo absoluta de parto prematuro de 7,1% (IC 95% de 2,3% a 11,9%) y de aborto tardío de 3,3% (IC 95% de 0,6% a 6,1%). Este estudio muestra que el tratamiento de la VB precozmente en el segundo trimestre es capaz de reducir estas complicaciones específicas.

Los esquemas de tratamiento recomendados por el CDC en el embarazo son:

- Metronidazol 250 mg oral 3 veces al día por 7 días.
- Clindamicina 300 mg oral 2 veces al día por 7 días.

Múltiples estudios y dos meta-análisis<sup>32,33</sup> han descartado la asociación consistente del metronidazol con efectos teratogénicos o mutagénicos en el embarazo, por esta razón el CDC ya no restringe su uso durante el primer trimestre, no obstante se recomienda usarlo terminada la organogénesis (10 semanas)<sup>22</sup>.

En dos de los ECR, diseñados para la evaluación de la capacidad del tratamiento antibiótico para evitar parto prematuro, el análisis del subgrupo de **embarazadas tratadas sin VB** mostró un aumento del riesgo de parto prematuro tanto para el tratamiento con crema vaginal de clindamicina como

con un esquema que incluía metronidazol y eritromicina<sup>34,35</sup>. Lo anterior resalta los riesgos del uso indiscriminado de tratamiento antibiótico y la necesidad de correcto diagnóstico de esta alteración.

Cuatro ECR que incluyen el tratamiento con clindamicina intravaginal *v/s* placebo en mujeres embarazadas con VB han encontrado tendencia al aumento de parto prematuro en el grupo tratado, descartando la utilidad del tratamiento intravaginal con clindamicina durante el embarazo<sup>5,36-38</sup>.

El CDC recomienda considerar el control de las embarazadas con alto riesgo de parto prematuro, que han sido tratadas por VB, luego de 1 mes de terminado el tratamiento.

El tratamiento de la pareja masculina ha sido estudiado en una revisión sistemática que incluye 5 ECR. El tratamiento de la pareja con metronidazol o clindamicina no tiene efectos significativos en disminuir la tasa de recurrencia de VB<sup>39</sup>.

## CONCLUSIÓN

La vaginosis bacteriana sigue siendo una causa frecuente de alteración del flujo vaginal de la mujer. La presencia de síntomas asociados, el estado de gravedad, el antecedente de parto prematuro y el conocimiento de los riesgos potencialmente prevenibles, son las claves para decidir su estudio y correcto tratamiento. Sin estas consideraciones el tratamiento indiscriminado puede ser ineficaz y potencialmente dañino.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- MCGREGOR J A, FRENCH J I. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: (Suppl 1) 1-19.
- 2.- SWEET R L, GIBBS R S, editors.

- Infectious Diseases of the Female Genital Tract. 4a Ed. Lipincot William Wilkins; 2001. p 337-54.
- 3.- HILL G B. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 450-4.
  - 4.- SPIEGEL C A. Bacterial vaginosis. *Rev Med Microbiol* 2002; 13: 43-51
  - 5.- MCGREGOR J A, FRENCH J I, JONES W et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1048-59.
  - 6.- VILLAGRA E, MARTÍNEZ M, OVALLE A. Flora microbiana genital en una población de alto riesgo obstétrico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59: 32-8.
  - 7.- OYARZÚN E, POBLETE A, MONTIEL F et al. Vaginosis bacteriana: Diagnóstico y prevalencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996; 61: 28-33.
  - 8.- BALSDON M J, MARTÍNEZ M A, CESPEDES P. Vaginosis bacteriana: diagnóstico mediante tinción de Gram de muestra obtenida por dos procedimientos. *Rev Chil Infect* 1999; 100-4.
  - 9.- NAVARRETE P, DOMÍNGUEZ M, CASTRO E et al. Evaluación de los criterios de Nugent y Amsel para el diagnóstico de vaginosis bacteriana. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 767-71.
  - 10.- HAY P E, LAMONT R F, TAYLOR-ROBINSON D et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308: 295-8.
  - 11.- AVONTS D, SERCU M, HEYERICK P et al. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 23-9.
  - 12.- MORRIS M, NICOLL A, SIMMS I et al. Bacterial vaginosis: a public health review. *BJOG* 2001; 108: 439-50.
  - 13.- HARMANLI O H, CHENG G Y, NYRJESY P et al. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 710-2.
  - 14.- KORN A P, BOLAN G, PADIAN N et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 387-90.
  - 15.- SEWANKAMBO N, GRAY R H, WAWER M J et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997; 350: 546-50.
  - 16.- PERSSON E, BERGSTROM M, LARSSON P G et al. Infections after hysterectomy. A prospective nation-wide Swedish study. The Study Group on Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology within the Swedish Society of Obstetrics and Gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 757-61.
  - 17.- HILLIER S L. Bacterial Vaginosis. En: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P, Lemon SM, Piot P, Wasserheit JM, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. 3era Ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p 563-86.
  - 18.- NEWTON E R, PRIHODA T J, GIBBS R S. A clinical and microbiologic analysis of risk factors for puerperal endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 402-6.
  - 19.- UGWUMADU A, MANYONDA I, REID F et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-8.
  - 20.- HILLEBRAND L, HARMANLI OH, WHITEMAN V et al. Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 916-7.
  - 21.- AMSEL R, TOTTE P A, SPIEGEL C A et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
  - 22.- Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-78.
  - 23.- HILLIER S L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: t-9.
  - 24.- NUGENT R P, KROHN M A, HILLIER S L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301.
  - 25.- JOESOEF M R, SCHMID G P, HILLIER S L. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: Suppl-65.
  - 26.- SOPER D E, BUMP R C, HURT W G. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 163: 1016-21.
  - 27.- WATTS D H, KROHN M A, HILLIER S L et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 52-8
  - 28.- LARSSON P G, CARLSSON B. Does pre- and postoperative metronidazole treatment lower vaginal cuff infection rate after abdominal hysterectomy among women with bacterial vaginosis? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 133-40.
  - 29.- TREXLER M F, FRASER T G, JONES M P. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2112-3.
  - 30.- GUISE J M, MAHON S M, AICKIN M et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20: (Suppl 3) 60-72.
  - 31.- BROCKLEHURST P, HANNAH M, MCDONALD H. Interventions for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000262-.
  - 32.- HAWES S E, HILLIER S L, BENEDETTI J et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1996; 174: 1058-63.
  - 33.- YUDIN M H, HILLIER S L, WIESENFELD H C et al. Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 318-23.
  - 34.- VERMEULEN G M, BRUINSE H W. Prophylactic administration of clinda-

- mycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 652-7.
- 35.- HAUTH J C, GOLDENBERG R L, ANDREWS W W et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-6.
- 36.- JOESOEUF M R, HILLIER S L, WIKNJOSASTRO G et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1527-31.
- 37.- KURKINEN-RATY M, VUOPALAS, KOSKELA M et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG* 2000; 107: 1427-32.
- 38.- KEKKI M, KURKI T, PELKONEN J et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: t-8.
- 39.- HAMRICK M, CHAMBLISS M L. Bacterial vaginosis and treatment of sexual partners. *Arch Fam Med* 2000; 9: 647-8.