



## Eficacia del ketoconazol y la clindamicina vaginal vs clindamicina oral en la prevención de la rotura prematura de membranas

Eugenio Castillo Huerta,\* Miguel Garibay Valencia,\*\* Felio Mirabent-González J\*\*\*

Nivel de evidencia: II-2

### RESUMEN

**Antecedentes:** una de las principales causas de rotura prematura de membranas es la vulvovaginitis.

**Objetivo:** evaluar la eficacia del ketoconazol (400 mg) más clindamicina (100 mg, en óvulos vaginales) vs clindamicina (600 mg/día) por vía oral, ambos durante seis días, para prevenir la rotura prematura de membranas en pacientes con vulvovaginitis.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego, cargado en falso, comparativo y al azar. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, en el tercer trimestre de embarazo, con evolución normal y síntomas de vulvovaginitis. Las pacientes tuvieron seguimiento en la consulta externa. Se realizaron estudios de secreción genital en fresco y cultivos. Se evaluaron los signos y síntomas a intervalos regulares (días 4, 7 y 11). Se hizo control del embarazo cada tres semanas hasta el parto o la identificación de rotura prematura de membranas.

**Resultados:** se registraron 105 pacientes: 53 se asignaron al grupo que recibió ketoconazol más clindamicina (1) y 52 al que se prescribió sólo clindamicina (2). Los síntomas fueron similares en ambos grupos; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Una paciente del grupo 2 tuvo rotura prematura de membranas ( $p = 0.495$ ). *C. albicans* fue el microorganismo detectado con mayor frecuencia en 35% de las pacientes del grupo 2 y en 11% del grupo 1. No se reportaron sucesos adversos con los tratamientos.

**Conclusiones:** la combinación de ketoconazol (400 mg) y clindamicina (100 mg) fue eficaz para prevenir la rotura prematura de membranas en pacientes con vulvovaginitis.

**Palabras clave:** ketoconazol, clindamicina, rotura prematura de membranas, vulvovaginitis.

### ABSTRACT

**Background:** Vulvovaginitis is one of the main causes of premature membrane rupture.

**Objective:** To evaluate effectiveness of a combination of ketoconazole (400 mg) and clindamycin (100 mg) in vaginal tablets, compared with clindamycin alone (600 mg/daily) orally, for six days, to prevent premature membrane rupture in patients with vulvovaginitis.

**Patients and method:** Longitudinal, prospective, comparative, randomized, double-blind, double-dummy study in patients older than 18 years, during their third trimester of normoevolutive pregnancy with symptomatic vulvovaginitis. Patients were monitored as out patient. Genital secretion culture and fresh studies were made. Signs and symptoms were evaluated in regular intervals: 4, 7 and 11 days. Pregnancy control was performed every three weeks, until childbirth or premature membrane rupture.

**Results:** 105 patients were included: 53 in the group of ketoconazole and clindamycin (1), and 52 in the group of clindamycin alone (2). Symptoms were similar in both groups of treatment, without statistically significant differences. A case of group 2 has premature membrane rupture ( $p = 0.495$ ). *C. albicans* was cultured in 35% of group 2 and in 11% of group 2. No adverse events with treatments were reported.

**Conclusions:** The combination of ketoconazole and clindamycin was effective to prevent premature membrane rupture in patients with vulvovaginitis.

**Key words:** ketoconazole, clindamycin, premature membrane rupture, vulvovaginitis.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** une des principales causes de rupture prématurée des membranes est la vulvo-vaginite.

**Objectif:** évaluer l'efficacité du kétoconazole (400 mg) plus clindamycine (100 mg, en ovules vaginaux) vs clindamycine (600 mg/jour) par voie orale, les deux pendant six jours, pour prévenir la rupture prématurée des membranes chez des patientes avec vulvo-vaginite.

**Patientes et méthode:** étude prospective, longitudinale, double aveugle, chargé en faux, comparative et au hasard. On a inclus des patientes âgées de plus de 18 ans, dans le troisième trimestre de la grossesse, normo-évolutive, et avec des symptômes de vulvo-vaginite. Les patientes ont eu un suivi en consultation externe. On a fait des études de sécrétion génitale à l'état frais et en culture. On a évalué les signes et les symptômes à des intervalles réguliers (jours 4, 7 et 11). On a fait un contrôle de la grossesse chaque trois semaines jusqu'à l'accouchement ou à l'identification de rupture prématurée des membranes.

**Résultats:** on a enregistré 105 patientes: 53 ont été assignés au groupe qui a reçu kétoconazole plus clindamycine (1) et 52 à celui qui a reçu seulement clindamycine (2). Les symptômes ont été similaires dans les deux groupes; on n'a pas trouvé des différences

statistiquement significatives. Une patiente du groupe 2 a présenté rupture prématurée des membranes ( $p = 0.495$ ). *C. albicans* a été le microorganisme détecté avec le plus de fréquence en 35% des patientes du groupe 2 et en 11% du groupe 1. On n'a pas rapporté des événements adverses avec les traitements.

**Conclusions:** la combinaison de kétoconazole (400 mg) et clindamycine (100 mg) a été efficace pour prévenir la rupture prématurée des membranes en patientes avec vulvo-vaginite.

**Mots-clés:** kétoconazole, clindamycine, rupture prématurée des membranes, vulvo-vaginite.

## RESUMO

**Antecedentes:** Uma das principais causas de quebra prematura de membranas é a vulvo vaginites.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia de ketoconazol (400 mg) mais clindamicina (100 mg, em óvulos vaginais) vs clindamicina (600 mg/dia) por via oral, ambos durante seis dias, para prevenir a quebra prematura de membranas em pacientes com vulvo vaginites.

**Pacientes e método:** Estudo prospectivo, longitudinal, duplo-cego, carregado em falso, comparativo e ao azar. Foram estudados pacientes maiores de 18 anos, em terceiro trimestre de gestação, evolutivo normal, e com sintomas de vulvo vaginites. As pacientes tiveram seguimento em consulta externa. Foram realizados exames de secreção genital em fresco e cultivos. Foram avaliados os sinais e sintomas à intervalos regulares (dias 4, 7 e 11). Foi feito um controle de gestação a cada três semanas até o parto ou a identificação da quebra prematura de membranas.

**Resultados:** Registraram 105 pacientes: 53 asignaram-se ao grupo que recebeu ketoconazol mais clindamicina (1) e 52 a que foi prescrita somente clindamicina (2). Os sintomas foram similares em ambos os grupos; não se encontrou diferenças estatisticamente significativas. Uma paciente do grupo 2 teve quebra prematura de membranas ( $p = 0.495$ ). *C. albicans* foi o micro organismo detectado com maior frequência em 35% das pacientes do grupo 2 e 11% do grupo 1. Não informaram eventos adversos com os tratamentos.

**Conclusões:** A combinação de ketoconazol (400 mg) e clincamicina (100 mg) foi eficaz para prevenir a quebra prematura de membranas em paciente com vulvo vaginites.

**Palavras-chave:** ketoconazol, clindamicina, quebra prematura de membranas, vulvo vaginites.

Se denomina parto pretérmino al que ocurre antes de la semana 36 de gestación y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal.<sup>1-3</sup> Hasta 40% de los casos se considera ocasionado por la rotura prematura de membranas;<sup>4-11</sup> ésta se define como la rotura de las membranas fetales (corion y amnios) antes del inicio del trabajo de parto, y *tiempo de latencia* es el que transcurre entre la rotura y el inicio del mismo (cuando se extiende a más de 12 horas el feto se considera potencialmente infectado). Su incidencia se estima en más de 10% de los embarazos, aunque se ha reportado hasta en 18%.<sup>6,7</sup>

Entre las principales causas de rotura prematura de membranas se encuentran: infecciones vaginales,

amniocentesis, tabaquismo, deficiencia de cinc, coito, antecedente de parto pretérmino, concentraciones de fibronectina cervical elevadas, entre otras.<sup>1-7</sup>

En 15 a 20% de las mujeres embarazadas se ha detectado vaginosis bacteriana<sup>5-20</sup> y candidiasis vaginal,<sup>4,9,20</sup> y la primera es la principal responsable de la mayor parte de los casos de rotura prematura de membranas.<sup>10,12-16</sup>

El mecanismo implica una infección ascendente que afecta las membranas y origina un proceso inflamatorio que causa la rotura.<sup>1-3</sup> Las bacterias producen enzimas proteolíticas y colagenasas que debilitan las membranas amnióticas y, por la presión que ejerce el feto y el líquido amniótico en éstas, ocasionan su rotura.<sup>4</sup> También, suelen encontrarse concentraciones elevadas de fibronectina en el cuello uterino.<sup>1-3</sup>

La rotura prematura de membranas causa graves complicaciones al feto y la madre; por ejemplo, en la madre: corioamnionitis, infección puerperal, pelviperitonitis y choque séptico;<sup>5</sup> y en el feto: aumento considerable de morbilidad y mortalidad perinatal.

Varios investigadores proponen la administración de antimicrobianos, por vía oral o vaginal, en la vulvovaginitis o bacteriuria asintomática desde el primer trimestre del embarazo, para evitar el parto pretérmino y sus consecuencias.<sup>1-3</sup>

Althabe analizó 10 estudios en los que se administraron antibióticos a mujeres con vulvovaginitis y bacteriuria

\* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Infectólogo.

\*\*\* Ginecoobstetra recertificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Hospital Civil Dr. Miguel Silva (SSA) de Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Eugenio Castillo Huerta. Ortega y Montanez 777, colonia Centro, núm. 58000; Morelia, Michoacán, México. Recibido: febrero, 2008. Aceptado: abril, 2007.

Este artículo debe citarse como: Castillo HE, Garibay VM, Mirabent-González JF. Eficacia del ketoconazol y la clindamicina vaginal vs clindamicina oral en la prevención de la rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex 2008;76(7):373-80.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

asintomática, los cuales disminuyeron la incidencia de parto pretérmino en 36% de los casos.<sup>1</sup>

En otra investigación se prescribió metronidazol y eritromicina por vía oral entre las semanas 22 y 24 del embarazo, con lo que el parto pretérmino disminuyó considerablemente.<sup>1-3</sup>

Cueto analizó la relación entre colonización vaginal por estreptococos del grupo B y rotura prematura de membranas en 533 pacientes; 29.4% tuvo rotura prematura de membranas y requirió la administración de antibióticos trasparto.<sup>8</sup>

Ugwamadu y colaboradores realizaron un estudio en 494 mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana. En 241 administraron clindamicina (300 mg) y en 245 placebo. Sólo 11 (5%) pacientes del primer grupo y 28 (12%) del segundo tuvieron parto pretérmino, por lo que concluyeron que la clindamicina durante el segundo trimestre del embarazo disminuye el parto pretérmino.<sup>17</sup>

Thorp encontró que las pacientes embarazadas con vulvovaginitis que fueron tratadas con clindamicina tuvieron tiempos prolongados de embarazo.<sup>18</sup>

Kekki realizó un estudio multicéntrico doble ciego, en el que comparó un placebo y la aplicación de clindamicina al 2% por vía vaginal durante siete días y encontró que 66% de las mujeres que recibieron la clindamicina se curaron. El parto pretérmino fue similar en ambos grupos, pero la infección trasparto fue de 11% en el grupo que recibió clindamicina y de 18% en el de placebo.<sup>19</sup>

Los agentes responsables de las infecciones vaginales son *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides* y *Candida* spp.<sup>4,19-21</sup> Para su tratamiento se recomiendan antimicrobianos, por vía vaginal, que no afecten al feto ni ocasionen eventos sistémicos en la madre; además, deben ser específicos contra los microorganismos mencionados.

La clindamicina es un bactericida de amplio espectro que actúa contra microorganismos que causan vaginosis (*Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*) mediante la inhibición de su síntesis proteínica.

El ketoconazol es un fungicida de amplio espectro contra *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, cuyo mecanismo de acción es alterar la permeabilidad de la membrana del hongo. Entre sus ventajas destacan: puede administrarse por vía vaginal (pues su absorción es prácticamente nula), no produce efectos adversos sistémicos y puede prescribirse en mujeres que cursan el segundo o tercer trimestres de embarazo sin afectar al feto.

Las vulvovaginitis se deben a infecciones bacterianas (vaginosis), micóticas o, muchas veces, mixtas. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de clindamicina (100 mg) y ketoconazol (400 mg) en óvulos vaginales vs clindamicina (300 mg/12 horas) por vía oral, durante seis días, en pacientes con vulvovaginitis que cursaban el tercer trimestre del embarazo.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego, cargado en falso, comparativo y al azar. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, que cursaran el tercer trimestre del embarazo (28 a 37 semanas), con evolución normal, síntomas de vulvovaginitis por *C. albicans* y vaginosis bacteriana confirmada por frotis y cultivo de exudado vaginal.

También se incluyeron pacientes que aceptaron utilizar preservativo o abstenerse de tener relaciones sexuales durante el tratamiento y seis días después de terminarlo. Todas las pacientes firmaron la carta de aceptación y consentimiento informado; se excluyeron a las que tenían *Trichomonas vaginalis* u otro protozoario, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* en la secreción vaginal; pacientes con diabetes mellitus no controlada, antecedente de parto pretérmino, dos o más cesáreas, histerorrafia ginecológica, amenaza de aborto, polihidramnios en el embarazo actual, infección de las vías urinarias, presentaciones distócicas del feto y embarazo de alto riesgo. También se eliminaron las que no cumplieron con el tratamiento ni asistieron a las citas programadas.

Las pacientes seleccionadas se asignaron al azar a dos grupos de tratamiento: grupo 1, las que recibieron ketoconazol (400 mg) más clindamicina (100 mg) en óvulos vaginales y cápsulas de placebo por vía oral durante seis días; y grupo 2, a quienes se prescribieron cápsulas de clindamicina (300 mg) cada 12 horas por vía oral y óvulos vaginales de placebo, durante seis días.

Durante el estudio se prohibió la administración de los siguientes medicamentos antimicóticos por vía vaginal, sin importar la indicación: ketoconazol, itraconazol y fluconazol; y antiparasitarios: metronidazol, tinidazol, secnidazol, por cualquier vía de administración. Se permitió la prescripción para el tratamiento de padecimientos crónicos (antihipertensivos, antidiabéticos, analgésicos, etc.).

El tratamiento se inició en la visita basal, después de seleccionar a las pacientes para el estudio; se proporcionó por completo al momento de inclusión al estudio; el apego se vigiló contando los óvulos y cápsulas consumidos por la paciente al finalizar el tratamiento.

Las pacientes tuvieron seguimiento en la consulta externa y se valoraron clínicamente al evaluar la secreción, el prurito y ardor vaginal. Una vez confirmados los criterios de inclusión, se inició el tratamiento (día 0) y las pacientes se revisaron clínicamente con los parámetros descritos a intervalos regulares (días 4, 7 y 11); al día 11 se obtuvieron muestras, nuevamente, para el estudio de secreción genital en fresco y cultivo. Se llevó control del embarazo cada tres semanas hasta el parto o la identificación de rotura prematura de membranas.

Durante el periodo de tratamiento y evaluación posterior se interrogó a las pacientes acerca la aparición de efectos adversos. El tratamiento se consideró exitoso cuando no hubo rotura prematura de membranas.

Para el análisis de los datos estadísticos se utilizaron medidas de tendencia, como: media, mediana, desviación estándar y valores mínimo-máximo. Las pruebas comparativas de eficacia se evaluaron con la *t* de Student,  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, según la naturaleza dimensional o categórica de los datos, y distribución paramétrica o no paramétrica.

El protocolo de estudio se evaluó y aprobó por el comité de investigación. El consentimiento informado se revisó y aprobó por el comité de ética.

## RESULTADOS

Se registraron 105 pacientes que cursaban el tercer trimestre del embarazo ( $30.73 \pm 3.28$  semanas), cuyos límites de

edad fueron 18 y 38 años. Las pacientes se distribuyeron al azar en dos grupos: grupo 1, 53 mujeres; y grupo 2, 52 mujeres. Las características demográficas de ambos grupos se muestran en el cuadro 1; los dos se consideraron homogéneos y comparables entre sí.

La cantidad de embarazos, partos, abortos y óbitos se muestra en el cuadro 2. No hubo diferencias estadísticamente significativas en estas variables.

Todas las pacientes tuvieron secreción vaginal anormal cuando ingresaron al estudio. Entre los síntomas más frecuentes, el ardor apareció en 25 (47.2%) mujeres del grupo 1 vs 16 (30.8%) del grupo 2 ( $p = 0.064$ ); tuvieron prurito 40 (75.5%) pacientes del grupo 1 vs 37 (71.2%) del grupo 2 ( $p = 0.390$ ).

La evolución de los signos y síntomas se evaluó en diferentes periodos del tratamiento (días 4, 7 y 11, y semanas 3, 6, 9 y 12), después del ingreso al estudio y durante el parto (cuadro 3 y 4).

El prurito desapareció en tiempos muy similares en ambos grupos; no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los periodos de evaluación, 39 de 40 (97.5%) pacientes del grupo 1 y 36 de 37 (97.3%) del grupo 2 no refirieron prurito para el día 11, y a partir de la semana tres desapareció el síntoma en todas las pacientes (cuadro 3).

El ardor se comportó de manera similar en ambos grupos (cuadro 4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los periodos de evaluación, aunque en algunos (días 4 y 7) se observó una tendencia favorable para el grupo 2, sin significación estadística. Quince de 16 pacientes del grupo 2 no refirieron ardor y ninguna de las pacientes del grupo 1 (25 de 25) manifestó

**Cuadro 1.** Características demográficas

	Tratamiento	<i>n</i>	Media	Desviación estándar $\pm$	<i>p</i>
Edad	Ketoconazol y clindamicina	53	24.72	5.988	0.858
	Clindamicina	52	24.90	4.590	
	Ketoconazol y clindamicina	53	4.3579	20.25027	
Talla	Clindamicina	51	1.5688	0.08089	0.321
	Ketoconazol y clindamicina	52	67.84	9.199	
Peso	Clindamicina	51	68.34	13.189	0.825
	Ketoconazol y clindamicina	53	12.72	1.645	
Menarquia	Clindamicina	52	12.81	1.269	0.752
	Ketoconazol y clindamicina	52	31.1319	3.22441	
Semana de gestación al ingreso	Clindamicina	51	30.3613	3.27904	0.232
	Ketoconazol y clindamicina	53	30.3613	3.27904	

**Cuadro 2.** Tratamiento

	<i>n</i>	<i>Ketoconazol y clindamicina n (%)</i>	<i>Clindamicina n (%)</i>	<i>p</i>
Embarazos	1	28 (52.8)	22 (42.3)	0.610*
	2	13 (24.5)	11 (21.2)	
	3	8 (15.1)	11 (21.2)	
	4	3 (5.7)	4 (7.7)	
	5	0 (0)	2 (3.8)	
	6	1 (1.9)	1 (1.9)	
	11	0 (0)	1 (1.9)	
Partos	0	30 (56.6)	25 (48.1)	0.640*
	1	13 (24.5)	12 (23.1)	
	2	6 (11.3)	8 (15.4)	
	3	3 (5.7)	5 (9.6)	
	4	0 (0)	1 (1.9)	
	5	1 (1.9)	0 (0)	
	10	0 (0)	1 (1.9)	
Abortos	0	48 (90.6)	43 (82.7)	0.273*
	1	5 (9.4)	7 (13.5)	
	2	0 (0)	2 (3.8)	
Óbitos	0	53 (100)	51 (98.1)	0.495**
	1	0	1 (1.9)	

\*  $\chi^2$ . \*\* Prueba exacta de Fisher.**Cuadro 3.** Ausencia de prurito

	<i>Ketoconazol y clindamicina n (%)</i>	<i>Clindamicina n (%)</i>	<i>p</i>
Día 4	19 (47.5)	23 (62.2)	0.197*
Día 7	36 (90.0)	32 (86.5)	0.632*
Día 11	39 (97.5)	36 (97.3)	0.955*
Semana 3	40 (100)	37 (100)	
Semana 6	40 (100)	37 (100)	
Semana 9	40 (100)	37 (100)	
Semana 12	40 (100)	37 (100)	

\*  $\chi^2$ .**Cuadro 4.** Ausencia de ardor

	<i>Ketoconazol y clindamicina n (%)</i>	<i>Clindamicina n (%)</i>	<i>p</i>
Día 4	10 (40.0)	10 (62.5)	0.160*
Día 7	18 (72.0)	15 (93.8)	0.086*
Día 11	25 (100)	15 (93.8)	0.206*
Semana 3	25 (100)	15 (93.8)	0.206*
Semana 6	25 (100)	16 (100.0)	
Semana 9	25 (100)	16 (100.0)	
Semana 12	25 (100)	16 (100.0)	

\*  $\chi^2$ .

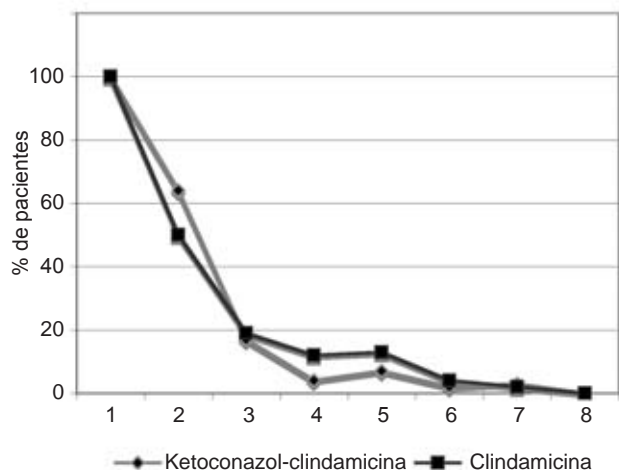
dicho síntoma hasta el día 11; esta diferencia no tuvo importancia clínica, ni significación estadística. A partir de la semana seis desapareció el ardor en todas las pacientes.

La secreción vaginal anormal desapareció desde el día cuatro de evaluación en ambos grupos. Aunque para este periodo fue menor la cantidad de casos con secreción vaginal en el grupo 2, no fue estadísticamente significativa. Los casos sin secreción vaginal en los periodos subsiguientes fueron mayores en el grupo 1, pero no

representaron diferencias clínicas ni significación estadística (figura 1).

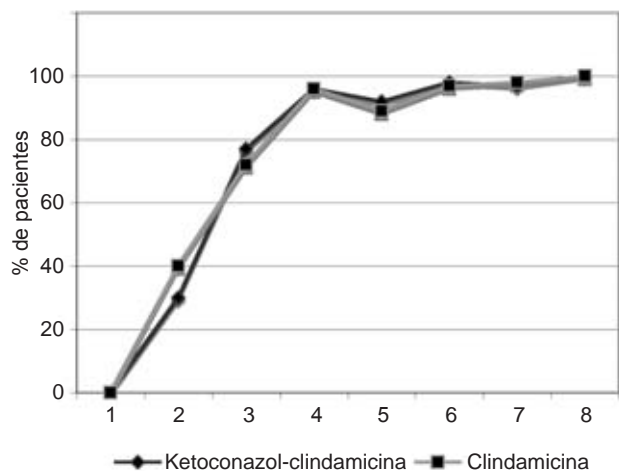
La curación clínica (pacientes sin signo o síntoma en los diferentes tiempos de evaluación) fue similar en ambos grupos. A partir del día cuatro, 17 de 53 (32.1%) mujeres del grupo 1 y 20 de 52 (38.5%) del grupo 2 no manifestaron síntomas, ( $p = 0.493$ ); para el día 11 desaparecieron completamente los síntomas en 51 de 53 (96.2%) pacientes del grupo 1 y 50 de 52 (96.5%) del grupo 2 ( $p$





**Figura 1.** Existencia de secreción vaginal. 1. Basal; 2. día 4; 3. día 7; 4. día 11; 5. semana 3; 6. semana 6; 7. semana 9; 8. semana 12.

= 0.076). La evolución clínica también fue semejante en ambos grupos; no se registraron diferencias estadísticamente significativas (figura 2).



**Figura 2.** Curación clínica. 1. Basal; 2. día 4; 3. día 7; 4. día 11; 5. semana 3; 6. semana 6; 7. semana 9; 8. semana 12.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia en el cultivo de secreción vaginal fue *C. albicans* (38 de 105 [36.2%]), en 18 de 53 (34%) pacientes del grupo 1 y en 20 de 52 (38.5%) del grupo 2 ( $p = 0.631$ ), respectivamente. En el día 11, la inhibición de desarrollo de *C. albicans* fue de 88.9% (16 de 18) en las pacientes del grupo 1 y de 65% (13 de 20) en las del grupo 2 ( $p = 0.088$ ).

El cultivo fue positivo para levaduras en 26 de 105 (24.8%) pacientes: 13 de 53 (24.5%) del grupo 1 y 13 de

52 (25%) en el grupo 2. Al finalizar el estudio fue negativo en 12 de 13 (92.3%) pacientes del grupo 1 y en 10 de 13 (76.9%) del grupo 2 ( $p = 0.277$ ).

*G. vaginalis* se cultivó en 24 de 105 (22.9%) pacientes: 12 de 53 (22.6%) del grupo 1 y 12 de 52 (23.1%) del grupo 2 ( $p = 0.958$ ). Dicho microorganismo tuvo reacción al tratamiento de 100% al día 11 en ambos grupos.

*Mobiluncus* ssp se cultivó en 6 de 105 (5.7%) pacientes: 1 de 53 (1.9%) del grupo 1 y 5 de 52 (9.6%) del grupo 2 ( $p = 0.098$ ); en ninguna se desarrolló el microorganismo al día 11.

No se detectaron otros microorganismos anaerobios en ambos grupos; sin embargo, los resultados de laboratorio reportaron estreptococos y enterobacterias en 26 de 105 (24.8%) pacientes: 14 de 53 (26.4%) del grupo 1 y 12 de 52 (23.1%) del grupo 2 ( $p = 0.692$ ); la respuesta al tratamiento se muestra en la figura 3.

Los cultivos de secreción vaginal fueron positivos a flora mixta en 34% de las pacientes del grupo 1 y 44.2% del grupo 2.

El objetivo final del tratamiento fue satisfactorio en las pacientes que recibieron ketoconazol más clindamicina; sin embargo, en el grupo 2 se reportó un caso de rotura prematura de membranas originado por *G. vaginalis*, a las 36.3 semanas ( $p = 0.495$ ), 48 horas antes del parto.

Otro parámetro evaluado fue el embarazo a término. Éste se logró en todas las pacientes del grupo 1 (38.2 semanas), y en 51 de 52 (99.1%) del grupo 2 (38.8 semanas) ( $p = 0.992$ ).

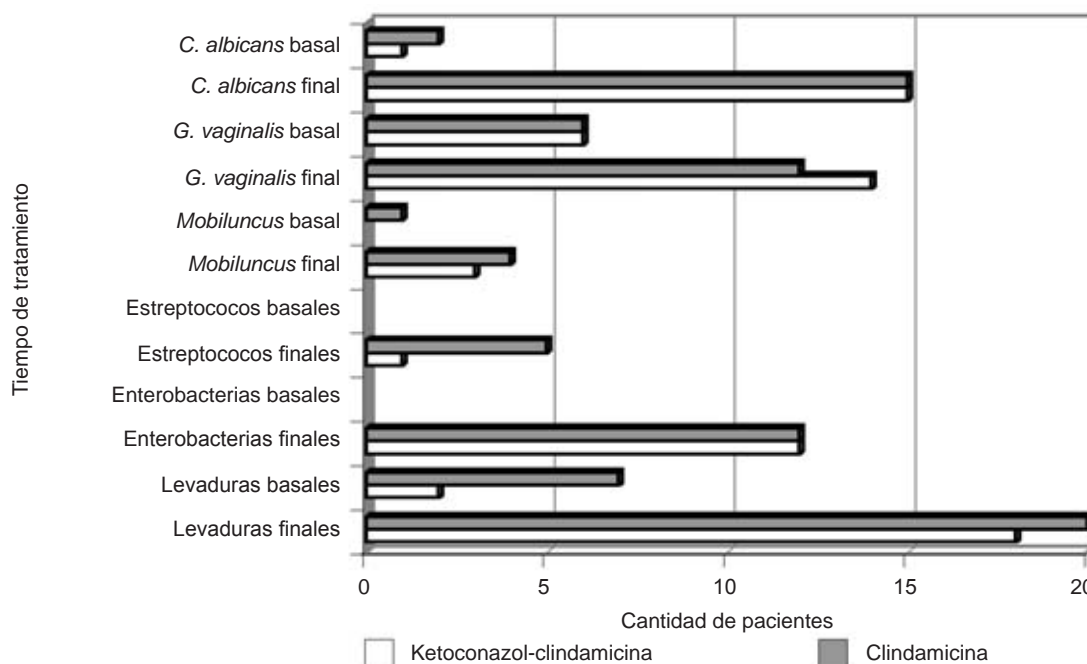
No se reportaron efectos adversos con alguno de los tratamientos administrados.

## DISCUSIÓN

La rotura prematura de membranas es una complicación grave del embarazo y una de las principales causas de parto pretérmino, morbilidad y mortalidad perinatales, que frecuentemente se relaciona con infecciones vulvo-vaginales.

El análisis demográfico de ambos grupos mostró homogeneidad en edad, talla, peso, menarquia, semanas de gestación, cantidad de embarazos, partos, abortos y óbitos. No hubo diferencias significativas que influyeran en el resultado del tratamiento.

El objetivo del tratamiento se alcanzó en todas las pacientes que recibieron ketoconazol y clindamicina;



**Figura 3.** Cultivos positivos basal vs final.

por tanto, dichos medicamentos son eficaces para prevenir la rotura prematura de membranas asociada con vulvovaginitis.

*C. albicans* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia (38 de 105 [36.2%]), seguido de *G. vaginalis* (24 de 105 [22.9%]) y flora mixta (41 de 105 [39%]).

La combinación de ketoconazol (400 mg) más clindamicina (100 mg), administración tópica vaginal una vez al día, fue tan efectiva como la clindamicina (600 mg) por vía oral, dos veces al día, durante seis días.

La secreción vaginal anormal desapareció en ambos grupos; no se registraron diferencias estadísticas significativas.

En los estudios microbiológicos no hubo *C. albicans* al día 11 de tratamiento en 88.9% del grupo 1 y en 65% de los casos en el grupo 2. El porcentaje de respuesta al tratamiento con ketoconazol más clindamicina fue mayor que el de clindamicina sola. La respuesta en el grupo que recibió clindamicina para *Candida* pudo deberse al cambio en el pH y normalización de la flora vaginal, después de la eliminación de las bacterias anaerobias. *G. vaginalis* fue negativa en los dos grupos al finalizar el tratamiento.

La combinación de ketoconazol más clindamicina por vía vaginal, durante periodos cortos, es efectiva para prevenir la rotura prematura de membranas; además, evita la infección por *Candida* spp y no ocasiona efectos adversos.

La administración tópica, sin absorción sistémica, le confiere mayor inocuidad durante el embarazo, alivia rápidamente los síntomas y disminuye el riesgo de rotura prematura de membranas y parto pretérmino.

## CONCLUSIONES

La combinación de ketoconazol (400 mg) más clindamicina (100 mg) por vía vaginal es efectiva para prevenir la rotura prematura de membranas en pacientes con vulvovaginitis. Su perfil de inocuidad es elevado, ya que no causa efectos adversos en el feto y la madre; por tanto, puede prescribirse en mujeres que cursan el segundo y tercer trimestres del embarazo. Su especificidad contra microorganismos que causan vulvovaginitis (*Candida*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* y *Bacteroides*) los convierte en medicamentos de elección, ya que, aun en las pacientes con infecciones mixtas, demostró un efecto terapéutico satisfactorio.

## REFERENCIAS

1. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe OH. El parto pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. *Rev Panam Salud Pública* 1999;5(6):373-85.
2. Mattison DR, Damus K. Preterm delivery: a public health perspective. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(Suppl 2):7-16.
3. Goldenberg RL, Hauth JC. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Eng J Med* 2000;342(20):1500-7.
4. Faro S. Enfermedades infecciosas en la mujer. 1ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana.
5. Sobel JD. Overview of vaginitis. In: Rose DB (ed.), UpToDate (CD-ROM). Wellesley: UpToDate, Inc. 2000.
6. Blanco LS. Ruptura prematura de membranas. Dirección URL: <<http://www.geocities.com/dctrsergio.geo/gineco/rpm.html>>.
7. Harrison H. Intrauterine infection and preterm delivery. Prematurity Research. Dirección URL: <<http://www.prematurity.org/research/hellen-intrauterine.html>>
8. Cueto C, Oliver RA. Densidad de colonización vaginal por estreptococo del grupo B y rotura prematura de membranas. *Clin Invest Gin Obstet* 1999;26(7):278-81.
9. Messalli EM, Galano C. Correlazione tra vaginosi e rottura prematura delle membrane. *Arch Ostet Ginecol* 1999;8(4):77-78.
10. Miranda JA, Herruzo AJ. Vaginosis bacteriana en obstetricia. *Prog Obstet Ginecol* 1996;39(8):559-70.
11. Mercer BM, Goldenberg RL. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(3):738-45.
12. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(Suppl 1):S1-S19.
13. Govender L, Hoosen AA. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55(1):23-28.
14. McCoy MC, Katz VL, Kuller JA. Bacterial vaginosis in pregnancy: an approach for the 1990. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50(6):482-8.
15. McGregor JA, French JI. Premature rupture of membranes and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(Suppl 2):463-6.
16. McGregor JA, French JI. 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(4):1048-60.
17. Ugwumadu A, Manyonda I. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.
18. Thorp NJ, Hartmann KE. Antibiotic therapy for the treatment of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:587-92.
19. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;5(97):643-8.
20. Gómez-Bravo TE, Garibay-Valencia M. Evaluación de la eficacia de la combinación de ketoconazol/clindamicina comparado con metronidazol/nistatina en vaginitis candidiásica y vaginosis bacteriana. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:575-80.
21. Godínez V, Garibay M, Mirabent F, Pérez CA. Comparación de la eficacia de la combinación ketoconazol 400 mg + clindamicina 100 mg, con ketoconazol 800 mg + clindamicina 100 mg en vaginitis por *Candida* y vaginosis bacteriana. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:302-7.

## Peloteo fetal

La exploración abdominovaginal puede permitir, hacia el cuarto mes, sentir el cuerpo fetal, en suspensión en el líquido amniótico, flotar en movimiento de vaivén influido por las impulsiones alternativas de ambas manos; este signo, llamado peloteo fetal, es de los más característicos en el embarazo, pero puede faltar.

**Reproducido de:** Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:51.