

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**INHIBICIÓN DE *Gardnerella vaginalis* POR EXTRACTOS
VEGETALES UTILIZADOS EN EL NORORIENTE DE
GUATEMALA PARA EL TRATAMIENTO DE VAGINITIS**

Informe de tesis

Presentado por

Cinthy Lorena Samayoa Muralles

Para optar al título de

Química Bióloga

Guatemala, agosto del 2004

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
4. JUSTIFICACIÓN	29
5. OBJETIVOS	30
6. HIPÓTESIS	31
7. MATERIALES Y METODOS	32
8. RESULTADOS	39
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	42
10. CONCLUSIONES	44
11. RECOMENDACIONES	45
12. REFERENCIAS	46
13. ANEXOS	51

1. RESUMEN

Las infecciones vaginales se encuentran entre los problemas que con más frecuencia se presentan en ginecología. La vaginosis por *Gardnerella vaginalis* es la más común presentándose aproximadamente en el 40% de mujeres con afecciones vaginales. El tratamiento para las pacientes con vaginosis por *G. vaginalis* es con metronidazol, el cual es un fármaco que puede causar efectos secundarios. Por tal motivo es importante encontrar nuevas alternativas de tratamiento, por lo que en el presente estudio se plantea como objetivo general validar experimentalmente la acción farmacológica de siete plantas medicinales de uso popular en el nororiente de Guatemala (*Baccharis trinervis*, *Cornutia pyramidata*, *Quercus crispifolia*, *Stachytarpheta cayennensis*, *Sterculia apetala*, *Tabebuia rosea* y *Neurolaena lobata*) a las cuales se les atribuyen propiedades curativas de infecciones vaginales y así proveer a la población de nuevas opciones farmacológicas efectivas y a costos accesibles.

Las plantas identificadas, fueron secadas y luego se procedió a molerlas y pesarlas. Se prepararon extractos etanólicos por precolación utilizando alcohol al 95% y evaporación al vacío. A estos extractos etanólicos se les determinó su actividad contra dos cepas de *G. vaginalis*, las cuales se obtuvieron a través de un muestreo realizado en pacientes con infecciones vaginales que asistían a la Ginecología del Hospital San Juan de Dios y del IGSS. La determinación de la actividad de las plantas se realizó preparando una mezcla de agar-extracto en cajas de petri, obteniendo una concentración de extracto de 1 mg/ml. Las cajas con agar-extracto fueron inoculadas con las cepas de *G. vaginalis*, obteniéndose como resultado una inhibición en el crecimiento de la bacteria en cuatro de los siete extractos: *Baccharis trinervis*, *Stachytarpheta cayennensis*, *Sterculia apetala* y *Tabebuia rosea*. A los extractos positivos se les determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), presentando actividad a una concentración de 1 mg/ml el extracto de *Sterculia apetala*, y a una concentración de 0.5 mg/ml los extractos de *Baccharis trinervis*, *Stachytarpheta cayennensis* y *Tabebuia rosea*.

Esta investigación demostró la actividad contra *G. vaginalis* de cuatro plantas medicinales utilizadas en el Nororiente de Guatemala para el tratamiento de vaginitis.

2. INTRODUCCIÓN

La mayoría de vaginitis y secreciones vaginales sintomáticas son causadas por bacterias, como *Gardnerella vaginalis* que provoca una vaginosis, por la levadura *Candida albicans* y el protozoo *Trichomonas vaginalis*, que provocan una vaginitis. El término vaginosis difiere de vaginitis, por que en la primera hay un incremento en la descarga de flujo, sin inflamación significativa y asociada a la ausencia relativa de polimorfonucleares, mientras que en la segunda, además existe una marcada inflamación y presencia de polimorfonucleares.

La vaginosis por *G. vaginalis* es la más común, presentándose en un 40 a 50% de mujeres con afecciones vaginales. Los síntomas reportados con más frecuencia son el incremento de la descarga vaginal, puede haber irritación y prurito, pero la presencia de síntomas no corresponde exactamente a un diagnóstico clínico. El diagnóstico es realizado a través del examen del flujo vaginal, detectando la presencia de tres de las cuatro características siguientes: flujo vaginal, homogéneo, de color blanco-grisáceo y de olor desagradable; pH del fluido vaginal mayor a 4.5; prueba de producción de aminas positiva; y presencia de células guía (células clave) en el montaje en fresco.

Este proceso, tiene mayor prevalencia en mujeres embarazadas y en aquellas que usan dispositivos intrauterinos o anticonceptivos orales. También es un factor de riesgo para desarrollar otras patologías más graves como: enfermedad pélvica inflamatoria, neoplasia intraepitelial del cervix, aborto, parto prematuro, endometritis e incremento en la adquisición de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (4-7).

Para el tratamiento de vaginosis por *G. vaginalis*, las drogas de elección son los derivados de los imidazoles, siendo el metronidazol el más usado el cual puede causar efectos secundarios como cefalea, náusea, regusto metálico y diarrea, entre otros. En Guatemala la medicina natural ha sido utilizada desde generaciones antiguas, principalmente en el área rural, en la cual la mayoría de pacientes recurren al uso de plantas a las que se les atribuyen propiedades curativas, sin existir una base científica que confirme su verdadera acción farmacológica. Por esa razón, el presente estudio evaluó la actividad

contra *G. vaginalis* de algunos extractos de plantas de uso popular en el tratamiento de afecciones vaginales (7, 8).

Existen varios estudios que demuestran la actividad de diversas plantas, comprobándoseles actividad antibacteriana, antifúngica, antiprotozoaria y antihelmintica. En Guatemala se han realizado pocos estudios sobre la actividad contra *G. vaginalis in vitro* de las plantas medicinales utilizadas por la población en tratamientos de vaginitis, pudiéndose mencionar a Montes quien en 1993 estudió la actividad antibacteriana *in vitro* contra *G. vaginalis* de seis plantas de la flora Guatemalteca, de las cuales cinco presentaron actividad antibacteriana (6).

En el proyecto se evaluó la actividad contra *G. vaginalis* de siete plantas utilizadas para tratamiento de vaginitis en el nororiente del país, de las cuales aún se desconocía su efectividad en la actividad atribuída, las plantas seleccionadas fueron: *Baccharis trinervis* (barba fina), *Cornutia pyramidata* (flor lila), *Quercus crispifolia* (roble), *Stachytarpheta cayennensis* (verbena), *Sterculia apetala* (castaño), y *Tabebuia rosea* (roble blanco). Se utilizó como control positivo un estándar de metronidazol, que es el fármaco de elección.

3. ANTECEDENTES

3.1 Vaginitis

Se puede definir como el conjunto de enfermedades infecciosas y otros trastornos inflamatorios que afectan la mucosa vaginal y a menudo secundariamente la vulva, es frecuente que se produzca secreción vaginal (1).

Como la histología de la vagina varía con la edad, no es raro que algunas infecciones sean características de determinadas épocas de la vida. Las recién nacidas pueden presentar una secreción mucoide estéril que es secundaria al efecto estrógeno materno y que desaparece en menos de dos semanas. En la infancia no es infrecuente la irritación vaginal, que puede ser producida por alergias de contacto, oxiuros, cuerpos extraños y, raras veces, por gonococos; la inmadurez anatómica y la mala higiene contribuyen a la infección. Al inicio de la pubertad puede producirse una vaginitis irritativa por la aparición del flujo fisiológico estrogénico. En la senectud, la vaginitis se debe a la atrofia de la mucosa vaginal y se exagera con el coito, cursa con prurito y escozor intensos y secreciones a veces serohemáticas, en ocasiones hay una sobreinfección (2, 3).

La mayoría de la vaginitis y secreciones vaginales sintomáticas son causadas por bacterias, en general *G. vaginalis*, en combinación con diversos anaerobios; otras bacterias encontradas con menos frecuencia son *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Escherichia coli*, estreptococos y estafilococos. El protozoo *T. vaginalis* causa 1/3 de todos los casos de vaginitis. La infección por *C. albicans* es frecuente en mujeres embarazadas y diabéticas y en ocasiones los anticonceptivos e inmunomoduladores orales aumentan la susceptibilidad. Otra causa importante es el virus del papiloma humano (VPH), que tiene varios tipos, siendo el tipo 6 el que se asocia con mayor frecuencia a la infección vaginal. La vaginitis alérgica es una de las causas más frecuentes de prurito vulvar, cualquier sustancia química puede desencadenarlo sobre todo si se mantiene en estrecho contacto con la vulva, por lo que es favorecido con el uso de pantalones y ropa interior ajustada poco absorbente. Los desodorantes en aerosol, los jabones de lavar, los suavizantes y los aditivos para el agua causan a menudo irritación vulvar (1, 3).

Los síntomas vulvovaginales llevan a muchas mujeres a la consulta médica. Las pacientes refieren con mayor frecuencia secreción vaginal, con irritación vulvar o sin ella. La secreción es anormal cuando el olor es intenso, hay prurito, irritación o dolor y se presenta en abundancia. La visita inicial debe incluir una exploración física completa y una historia clínica, con detalles sobre el tipo de secreción, ya que esta puede sugerir la causa de la infección. Después de la exploración física general se examina la vulva en busca de enrojecimiento, edema, excoriación y lesiones anormales. La vaginitis bacteriana es la causa más frecuente de los síntomas en casi todas las situaciones clínicas, la siguiente en orden de frecuencia es la candidiasis y luego la tricomoniasis (1, 4).

3.2 Vaginosis por *G. vaginalis*

En condiciones normales el tracto urogenital es un ambiente bastante hostil para la mayoría de los parásitos debido a su acidez y a barreras mecánicas como el moco y los cilios. Sin embargo, cuando el medio ambiente normal resulta alterado, por ejemplo con un aumento del pH, los microorganismos pueden reproducirse y prosperar, produciendo a menudo vaginosis sintomática. El microorganismo más comúnmente asociado a este tipo de vaginosis es *G. vaginalis* (4, 5).

3.2.1 Agente etiológico

La ubicación taxonómica de *G. vaginalis* permaneció sin resolverse durante cierto tiempo. En 1955, Gardner y Dukes asociaron un diminuto bacilo gram negativo pleomórfico con vaginitis inespecífica, al cual denominaron *Haemophilus vaginalis*. En 1963, Zinneman y Turner determinaron que el *H. vaginalis* no requería factor X o V para crecer ni reducía los nitratos por lo que fue excluida del género *Haemophilus* y la clasificaron como *Corynebacterium vaginalis* sobre la base de su tinción de gram variable y otras características bioquímicas. Más tarde Greenwood y Pickett determinaron que los estudios de hibridación de ADN no tienen una estrecha relación con los géneros *Haemophilus* y *Corynebacterium* y propusieron la creación de un género separado, *Gardnerella*, en honor de H.L. Gardner (Anexo 13.1). En la actualidad solamente se conoce una especie de este género, *G. vaginalis*. (5-8).

Desde el punto de vista morfológico tiene el aspecto de un bacilo pleomórfico de aproximadamente 0.3 a 0.5 μm de diámetro y 1.5 a 2.5 μm de longitud. Es gram negativo o gram variable y la retención de la tinción de gram es más pronunciada en los cultivos jóvenes de 8 a 12 horas de incubación. A menudo se observan formas en palo de golf y gránulos metacromáticos. El microorganismo es inmóvil, no produce esporas ni es encapsulado y la mayor parte de las cepas del género *Gardnerella* son anaerobias facultativas y fermentativas con gran producción de ácido acético como uno de los productos finales, y es exigente en cuanto a sus requerimientos nutricionales. (5, 9-11).

Este microorganismo da resultados negativos para las pruebas de catalasa, oxidasa, reducción de nitratos, indol y ureasa. Produce β hemólisis en agar sangre humana y da positiva la prueba de hidrólisis de hipurato (Anexo 13.2). Las pruebas de identificación, especialmente las de fermentación, deben efectuarse bajo condiciones rigurosamente controladas (12, 13).

Se han identificado siete grupos serológicos de *G. vaginalis*, los cuales comparten por lo menos un antígeno que puede ser detectado por inmunodifusión y técnicas de fluorescencia indirecta. También se encontraron 17 biotipos basándose en la detección de hidrólisis de hipurato, β -galactosidasa, lipasa y la fermentación de arabinosa, galactosa y xilosa (12, 13).

3.2.2 Patología

G. vaginalis forma parte de la flora vaginal normal del 20-40% de las mujeres sanas, encontrándose en un bajo número (menos de 10 unidades formadoras de colonias por ml de fluido vaginal). Aunque se aísla frecuentemente de exudados vaginales de mujeres asintomáticas, se considera a este microorganismos el causante de la mayoría de vaginosis, encontrándose en grandes cantidades en el 95% de las pacientes. La cura se correlaciona con la significativa reducción de *G. vaginalis* y anaerobios de la vagina, mientras que la recurrencia de flujo anormal después de la terapia se liga a la reaparición o incremento del microorganismo (5, 9, 12).

El análisis del flujo vaginal en pacientes con vaginosis bacteriana demuestra la presencia de ácido succínico, butírico y acético, elaborados por bacterias anaerobias, y es

pobre en ácido láctico, metabolito normal de *Lactobacillus* y *Streptococcus*. Además se encuentran presentes varias aminas como metilamina, isobutilamina, fenetilamina, histamina, tiramina, siendo las más abundantes la putrescina y cadaverina. Estas aminas son irritantes y pueden contribuir a la descamación de células epiteliales causando el mal olor característico. Estas se encuentran en bajas concentraciones o no se encuentran en las secreciones vaginales normales. Puede existir una relación simbiótica entre *G. vaginalis* y otros microorganismos anaerobios facultativos presentes en la vagina, que producen aminas a partir de aminoácidos, elevando el pH de las secreciones vaginales a un nivel que favorece el crecimiento de *G. vaginalis* (7, 12, 13).

G. vaginalis se adhiere rápidamente a las células del epitelio vaginal, no tiene carácter invasivo y la inflamación local es limitada como lo demuestra el bajo número de leucocitos presentes en las secreciones vaginales, y por la histopatología de las biopsias vaginales. Aparentemente no hay inmunidad protectora (12, 13).

Por medio de microscopía electrónica se ha determinado que *G. vaginalis* posee “pilis”, así como actividad de hemaglutinación y se ha demostrado la adherencia a las células McCoy. Este organismo juega un papel importante en la patogénesis de la vaginitis e infecciones del tracto urinario, debido a su gran capacidad de adherencia a la vagina y a las células epiteliales del tracto urinario (10).

3.2.3 Manifestaciones clínicas

La vaginosis por *G. vaginalis* es una de las condiciones más comunes que afectan aproximadamente un tercio de las mujeres en edad reproductiva y es una de las causas más frecuentes de consulta. Los signos y síntomas son variables y muchas veces son desapercibidos (10)

Clínicamente se caracteriza por un aumento en la secreción vaginal, la cual es de color blanco-grisáceo, es homogénea, con tendencia a adherirse a la pared vaginal, y presenta un olor desagradable fétido o a pescado que aumenta cuando la secreción se vuelve alcalina. Puede haber prurito o irritación vulvar, pero no suele haber enrojecimiento ni edemas importantes de la vulva (1, 12).

El pH del fluido vaginal se eleva por arriba del rango normal (4-4.5), encontrándose entre 5-5.5. En algunos casos se presenta dolor abdominal, dispareunia, disuria, incremento de sangrado menstrual y menstruaciones prolongadas. Por colposcopia no se observa dilatación anormal de los vasos ni incremento de su densidad en la pared vaginal. El examen cervical es normal (7, 13).

3.2.4 Epidemiología

La vaginosis por *G. vaginalis* representa el 40 a 50% de los casos de vaginosis reportados. Estudios realizados en Guatemala, Coyoy reveló que el 20% de las mujeres estudiadas presentaban *G. vaginalis* y de estas solamente el 55% presentó flujo vaginal con mal olor. Rivera determinó que de 220 pacientes evaluadas con vaginitis el 69% fueron diagnosticadas como vaginosis bacteriana. Otro estudio realizado por Acevedo reveló que el 64% de los casos de vaginosis con causados por *G. vaginalis*. En mujeres embarazadas, se detectó un 10% de cultivos positivos usando agar Columbia (10, 14-16).

G. vaginalis raramente se ha aislado de niñas premenstruales. En mujeres posmenopáusicas se ha detectado en un 50% de los casos de vaginosis. Tiene mayor prevalencia entre mujeres de raza negra, y se ha asociado a promiscuidad sexual, a previo embarazo, a dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales y a enfermedades de transmisión sexual. Es importante conocer el método anticonceptivo utilizado por la paciente, ya que se han aislado en mayor proporción cándida, tricomonas y *G. vaginalis* de mujeres que usan anticonceptivos orales o dispositivos intrauterinos, que en mujeres que utilizan métodos de barrera (12, 13).

La transmisión sexual como factor predisponente ha sido muy discutida. Por un lado algunos investigadores no han encontrado diferencia significativa en la prevalencia de vaginosis bacteriana entre grupos sexualmente activos y grupos no sexualmente activos, por lo que sugieren que ésta no debe ser considerada una enfermedad exclusivamente de transmisión sexual. Por otro lado, una alta prevalencia entre los compañeros sexuales de las mujeres infectadas también ha sido reportada, llevando a algunos investigadores a postular que *G. vaginalis* es transmitida sexualmente (17, 18).

Algunos estudios han mostrado una relación entre vaginosis por *G. vaginalis* y una mayor adquisición de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), presumiblemente por una mayor susceptibilidad a infección por VIH en presencia de alteraciones significativas de la microbiota vaginal. Además se ha informado una asociación entre vaginosis e infección por Virus de Papiloma Humano en asociación con neoplasia intraepitelial del cervix, presumiblemente por factores de comportamiento sexual (10).

3.2.5 Infecciones extravaginales

El elevado incremento de la concentración bacteriana intravaginal junto con el cambio a una flora microbiana más virulenta, pueden predisponer a ciertas complicaciones obstétricas como infección del fluido amniótico, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, endometritis postcesárea e infección puerperal. Cerca de 1989 se descubrió que la producción de fosfolipasa A₂ puede iniciar la cascada de la Prostaglandina lo que conduce al parto, *G. vaginalis* a sido asociada a la producción de fosfolipasa A₂ (10, 12, 13).

En mujeres no embarazadas puede predisponer a infecciones polimicrobianas del tracto genital superior (endometritis, salpingitis e infecciones pélvicas) y a síndrome de shock tóxico (12, 13, 19).

Se ha relacionado a la vaginosis por *G. vaginalis* con el desarrollo de cáncer cervical. Esta relación se basa en que la microflora anormal es capaz de producir nitrosaminas que son convertidas por el metabolismo celular en derivados cancerígenos que interactúan con el ADN (20).

En el hombre suele aislarse del prepucio y la uretra, pero las uretritis masculinas son excepcionales. *G. vaginalis* se ha aislado de orina de mujeres embarazadas con cistitis, en sujetos con trasplante renal y enfermos con disuria y polaquiuria, por lo que el papel que esta bacteria desempeña en infecciones urinarias es de gran importancia. Además también se ha asociado a bacteriemias posparto, endometritis y abscesos vaginales (7, 9).

3.2.6 Diagnóstico

Los síntomas aislados no son confiables para un diagnóstico de vaginosis por *G. vaginalis*, por los que éste se basa principalmente en los siguientes signos:

- Características del flujo vaginal, homogéneo, de color blanco-grisáceo y de olor desagradable.
- pH del fluido vaginal es mayor a 4.5
- Prueba de producción de aminas positiva (se mezclan volúmenes iguales de flujo vaginal y KOH al 10 por ciento, la percepción de un olor a pescado es un resultado positivo)
- Presencia de células guía (células clave) en el montaje en fresco

Amsel y colaboradores, propusieron que el diagnóstico clínico requiere la presencia de tres de los cuatro criterios anteriores. Actualmente éste es el patrón aceptado como criterio para el diagnóstico de vaginosis bacteriana, es 100% sensible, 98% específico, con un valor predictivo positivo del 91% y un valor predictivo negativo del 100% (10).

El montaje en fresco de la secreción vaginal muestra pocos o ningún leucocito, numerosas células epiteliales y grupos de pequeños cocobacilos. La presencia de granulación fina en las células epiteliales vaginales, cubiertas con cocobacilos (células clave) es casi patognomónico de vaginosis asociada a *G. vaginalis*, lo cual es un criterio diagnóstico que demuestra una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95 al 100%. Cuando esta prueba se combina con la prueba de producción de aminas se obtiene un valor predictivo de un 99% (6, 10, 21).

La tinción de Gram es una prueba bastante útil y práctica en la que podemos observar la presencia de abundantes células clave y bacilos gram-negativo de pequeño tamaño con respuesta variable a la tinción, así como la escasez o total ausencia de bacilos gram-positivo (lactobacilos) los cuales se encuentran presentan como flora normal. Aquí también se comprobará la ausencia de cocos gram-negativo para descartar una gonorrea y la ausencia de levaduras (7, 9, 21).

Para una confirmación del diagnóstico debe realizarse el aislamiento de *G. vaginalis* a través de un cultivo adecuado. Esta bacteria no crece en agar común ni en la

mayoría de los medios usuales de laboratorio. Se recomienda la siembra del flujo vaginal en agar chocolate, agar-peptona-almidón-glucosa, en agar-vaginalis, pero se han obtenido mejores resultados con la utilización del agar Columbia con colistina, ácido nalidíxico y anfotericina B (CNA). Greenwood y col. sugieren que los ingredientes esenciales incluyen sangre humana O positivo, ya que la *G. vaginalis* produce β -hemólisis en sangre humana pero no en la de carnero, conejo o caballo. Ahora se aconseja el agar bicapa para la mejor recuperación de la bacteria del flujo vaginal, este consiste en una capa de agar CNA como base y una sobre capa del mismo medio con 5% de sangre humana (6, 7).

Bioquímicamente, *G. vaginalis* es oxidasa y catalasa negativa, urea positiva, no crece en agar MacConkey y es sensible a 5 mg de trimetoprim en el medio de cultivo, lo que permite la diferenciación con otros géneros afines (Anexo 13.2) (7, 11).

La utilización de la tinción de Papanicolau para el diagnóstico de vaginosis bacteriana no es una prueba confiable, ya que en estudios realizados en Guatemala por Alfaro en 1987 y por Acevedo en el 2001, se reveló una especificidad del 90 al 98% y una sensibilidad muy baja del 65%, concluyendo que esta tinción no es confiable para la detección de vaginosis por *G. vaginalis* (10, 19, 22).

Un nuevo método bioquímico para diagnosticar vaginosis bacteriana detecta un incremento en la actividad de la prolina-aminopeptidasa en las secreciones vaginales. La prueba usa prolina- β -naftilamina como sustrato para detectar la actividad de la enzima, la cual reacciona con el sustrato para formar un complejo rojo-naranja. El indicador es capaz de detectar hasta 1 μ g de β -naftilamina. Las secreciones normales tienen tan poca actividad de la enzima que no llegan a generar esa cantidad, pero en vaginitis bacteriana la actividad se incrementa hasta cien veces más (12).

3.2.7 Tratamiento

3.2.7.1 Químico

Las drogas de elección son los derivados de los imidazoles, como el tinidazol, el ornidazol y el metronidazol, que deben administrarse simultáneamente a la pareja para evitar reinfección. *In vitro*, *G. vaginalis* también es susceptible a las penicilinas, pero éstas tienen poca eficacia en el tratamiento ya que los lactobacilos también son susceptibles y no

pueden repoblar. Así mismo, *in vitro* la eritromicina es altamente activa, pero se ha comprobado que por vía oral no es efectiva, esto debido posiblemente a su escasa actividad en medio ácido (23).

El metronidazol es el fármaco de elección, por su alta actividad contra *G. vaginalis*. Jirovec cita a Durel y col. como los primeros autores en informar sobre la efectividad de la terapia oral con metronidazol en un 90 a 100%. La dosis usual para mujeres no embarazadas es de 400 a 500 mg dos veces al día por siete días con efectividad del 80 al 90%, sin embargo en estudios recientes se ha demostrado que la dosis única de 2,000 mg es igualmente efectiva y conlleva ventajas simultáneas de reducción de costos en un 60% aproximadamente asociado a la simplicidad de la administración. En mujeres embarazadas se recomienda metronidazol 250 mg tres veces al día por siete días (2, 10, 24).

El metronidazol es conocido con el nombre químico de 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (Anexo 13.3). Fue utilizado por primera vez en Francia e introducido a los Estados Unidos en 1960. Este ejerce dos efectos deteriorantes sobre bacterias anaerobias y protozoos, demostrados a través de su mecanismos de acción, el cual se da bajo condiciones anaeróbicas en las que el metronidazol es activado por una enzima bacteriana que reduce el grupo NO_2 lo que da como consecuencia dos procesos importantes. Primero, la reducción convierte a la droga en un radical libre altamente reactivo cargado negativamente, que causa diversos daños a materiales celulares como proteínas y ácidos nucleicos alterando la función normal de la célula, este proceso es irreversible. Segundo, esta reacción compite con la reducción de NAD^+ a NADH la cual es necesaria para la fermentación anaeróbica (2, 23, 24) (Anexo 13.4).

Aunque el tratamiento con metronidazol es altamente efectivo, este presenta varios aspectos negativos. Uno ellos es la gran cantidad de efectos colaterales que causa en el paciente, los más comunes son cefalea, náusea, xerostomía y un regusto metálico, a veces surgen vómitos, diarrea y molestias abdominales. Durante la terapéutica pueden observarse lengua saburral, glositis (inflamación de la lengua) y estomatitis, las que se acompañan de una repentina candidiasis. Entre los efectos neurotóxicos que obligan a interrumpir el consumo de metronidazol están: mareos, vértigo, encefalopatía, convulsiones, incoordinación, ataxia y otros efectos menos comunes. Es mejor interrumpir la

administración del compuesto si surge insensibilidad o parestesias de las extremidades. También se han señalado casos de urticaria, hiperemia facial, prurito, disuria, cistitis y una sensación de presión pélvica. El metronidazol ha de usarse con cautela en personas con enfermedades del Sistema Nervioso Central, por su toxicidad en dicho sistema, la dosis se debe de disminuir en sujetos con hepatopatía obstructiva grave, cirrosis alcohólica o disfunción renal profunda. A dosis altas y por largo tiempo es carcinógeno; en roedores y bacterias también es mutágeno. Además estudios experimentales han sugerido transmisión a la circulación fetal, por lo que su administración durante el embarazo se evita, así como también en la época de lactancia (23, 25).

Koch y col. estudiaron la actividad carcinogénica de dos metabolitos del metronidazol: el ácido-N-2(hidroxiethyl)hexámico y su acetamida, en ratas, los cuales también fueron detectados en pequeñas cantidades en orina de pacientes que ingieren el fármaco. Krause y Ellis detectaron un incremento en la incidencia de cáncer en grupos de pacientes bajo tratamiento. Estos resultados aunque no comprueban en un cien por ciento el riesgo humano de contraer cáncer por el uso de metronidazol, sí demuestran que existe la posibilidad, por lo que se aconseja el uso cuidadoso y restringido, sobre todo en pacientes embarazadas. Esto ha motivado a los investigadores a buscar nuevos compuestos con buena actividad contra *G. vaginalis*, pero que no presenten los aspectos negativos del metronidazol (26, 27).

La colonización uretral con *G. vaginalis* de las parejas sexuales de las mujeres infectadas, puede favorecer la reinfección, lo cual indica la necesidad de tratamiento de estas parejas como prevención de recurrencias. Un estudio determinó que el tratamiento para las parejas masculinas es de una única dosis de 2 g de metronidazol, lo cual mejora la curación inicial en las mujeres (10).

3.2.7.2 Vegetal

Desde los tiempos más antiguos las plantas han proporcionado al hombre medios reales para curar enfermedades, se sabe que desde la época precolombina se tienen conocimientos de la utilización de plantas medicinales de gran aceptación popular. Sin exceptuar a las comunidades indígenas de Guatemala, que también cuentan con una rica

tradición sobre conocimientos populares de medicina vegetal. Todos los conocimientos han sido transmitidos a través de generaciones sin una verdadera base científica que especifique su uso (2, 28).

En Guatemala se han realizado algunos estudios que demuestran la utilidad y efectividad farmacológica de diversas plantas medicinales relacionadas con el tratamiento de vaginitis. Entre ellos podemos mencionar: Girón en 1,983 investigó la inhibición de *C. albicans in vitro* por preparaciones de plantas usadas en la medicina popular, encontrando tres plantas con resultados satisfactorios (*A. sativum*, *E. cariophyllata* y *S. nigrescens*); basándose en estos datos Aguilar en 1,985 comprobó la actividad farmacología *in vivo* del extracto de *S. nigrescens*; Barahona en 1,985 evaluó la actividad contra *T. vaginalis in vitro* de extractos de cinco plantas medicinales de amplia distribución y uso, de las cuales todas proporcionaron resultados negativos para la inhibición; Morales en 1,990 determinó la inhibición *in vitro* de *T. vaginalis* por extractos acuosos vegetales de uso popular, comprobando que cuatro de los diez extractos utilizados presentan actividad tricomonocida *in vitro*; Montes en 1,993 estudio la actividad antibacteriana *in vitro* contra *G. vaginalis* de seis plantas de la flora Guatemalteca, de las cuales cinco presentaron un efecto antibacteriano (2, 12, 29-31).

En Guatemala existe un inventario nacional con alrededor de 1,700 plantas medicinales reportadas. La información fue recabada mediante encuestas etnobotánicas en la mayor parte de los departamentos del país. Las instituciones participantes fueron el Instituto Indigenista Nacional (IIN), el Centro Mesoamericano de Estudios sobre Tecnología Apropriada (CEMAT), el Instituto de Ciencias y Tecnología Agrícola (ICTA), la Facultad de Agronomía de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro de estudios Conservacionistas (CECON). Algunas Instituciones realizan estudios etnofarmacológicos en Guatemala, entre ellas podemos mencionar: el IIN que recopila información sobre el uso popular de plantas medicinales; el CEMAT que realiza encuestas etnomédicas y agronómicas en el altiplano central y occidental; la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos que realiza estudios de tamizaje microbiológico, farmacológico y fitoquímico de plantas medicinales de Guatemala; el

Laboratorio y Droguería FARMAYA que realiza estudios de bioactividad en plantas nativas (28).

3.3 Plantas medicinales de uso popular en Guatemala para el tratamiento de vaginitis

De las plantas de uso popular en el nororiente de Guatemala para el tratamiento de vaginitis bacteriana, se seleccionaron siete de acuerdo con su accesibilidad y su frecuencia de uso. Estas se describen a continuación:

3.3.1 *Baccharis trinervis* (Lam.) Persoon.

Familia: Asteraceae (Compositae)

Sinónimos: *B. rhexioides* HBT., *B. trichoclada* A. DC., *Coniza trinervis* Lam.

Nombres comunes: Santo Domingo (Huehuetenango); barba fina en Izabal; crucito en Jalapa; bisib, bisik'am, t'isib (Quecchí) en Alta Verapaz

3.3.1.1 Descripción botánica

Usualmente es un arbusto denso de aproximadamente 3 m de alto, erecto y con frecuencia presenta ramas arqueadas. El tronco es estriado y angulado, pegajoso y usualmente glabrado, algunas veces sórdido o tomentuloso especialmente cuando es joven. La corteza es verde claro y tomentosa, por dentro es de color crema. Las hojas son subsésiles de menos de 1 cm de largo, la mayoría de oblongas a elípticas, y lustrosas en la superficie, los márgenes son enteros. Tienen un área de florescencia amplia. La flor es resistente de color crema de no más de 4 mm de alto. El cáliz es verde claro y pubescente, la corola crema verdoso, estambres, anteras y pistilo de color crema verdoso. Son muy aromáticas. Florece principalmente en enero (32, 33).

3.3.1.2 Distribución geográfica y hábitat

Crece como maleza en lugares húmedos o muy húmedos, frecuentemente en bosques de encino y pino, desde el nivel del mar hasta los 2,200 m de altura. Distribuida en el Sur de México y en Centro América. En Guatemala es encontrada en los Departamentos de Alta Verapaz, Baja Verapaz, Guatemala, Izabal, Jalapa, Jutiapa, Petén y Zacapa (32).

3.3.1.3 Usos populares

La cocción de las hojas es utilizada para el tratamiento de infecciones vaginales y en lesiones ulcerosas (33, 34).

3.3.1.4 Actividad farmacológica y toxicidad

De acuerdo a la revisión en la base de datos NAPRALERT no se reporta información.

3.3.2 *Cornutia pyramidata* L.

Familia: Verbenaceae

Sinónimos: *C. grandifolia* var. *intermedia* Moldenke, *C. latifolia* Moldenke, *C. lilacina* Moldenke, *C. pyramidata* var. *isthmica* Moldenke, *Hosta latifolia* HBK., *H. pyramidata* A.

Nombres comunes: Flor lila, hoja de zope y lat-che en Guatemala; bwa kasav en Republica Dominicana; tzultesnuk y matasanos en Honduras

3.3.2.1 Descripción botánica

Arbusto o árbol de 12 m de alto, algunas veces de 15 cm de diámetro, ramas y ramitos erguidos, hojas pubescentes, aovada o elípticas, verde grisáceo en el haz, con vellosidades finas y blanquecinas en el envés de 4-20 cm de largo, 4-14 cm de ancho, base y ápice agudas o acuminadas usualmente atenuadas en la base y decurrentes, margen entero; inflorescencia terminal o subterminal, paniculada, 10-40 cm de largo, 5-10 cm de ancho, pedicelos y pedúnculos densamente pubescentes o puberulentos, cáliz cupuliforme de 1-3 mm de largo, truncado; corola azul o púrpura, tubo cilíndrico encurvado, de 7-11 mm de largo, 1-2.2 mm de ancho, ovario pubescente, fruto subgloboso, puberulento o pubescente, 3-6 mm de largo (35).

3.3.2.2 Distribución geográfica y hábitat

Crece como maleza en bosques densos a 150 – 1,300 msnm. Distribuida en la Cuenca del Caribe, México, Honduras, El Salvador, Nicaragua y Guatemala. En Guatemala

se encuentra en Alta Verapaz, Chimaltenango, Chiquimula, El Progreso, Izabal, Petén, Santa Rosa, Zacapa (35).

3.3.2.3 Usos Populares

Se utiliza la decocción de la raíz en crisis de nervios (36). La decocción de las hojas se utiliza para dolores de cuerpo, inflamación del bazo, diabetes, flujos vaginales. (37,38).

3.3.2.4 Actividad Biológica

Administrado a ratones a la dosis máxima oral de 25 g/kg de materia prima seca, el cocimiento de raíz produjo un efecto depresor general, especialmente en las áreas de conciencia, actividad motora, posición, coordinación motora, tono muscular y en menor proporción en reflejos y sistema nervioso autónomo. La depresión fue de larga duración (24 horas), produjo una marcada hipotermia (39).

3.3.2.5 Composición química

Selección fitoquímica preliminar de hoja y tallo mostraron la presencia de alcaloides (40).

3.3.2.6 Toxicidad

Ensayado el extracto acuoso de raíz en el ratón, la DL_{50} para la vía oral se encuentra por encima de la dosis muy elevada de 25 g/kg de raíz seca; mientras que para la vía intraperitoneal es de 13.677 g/kg. No se evidenciaron signos de toxicidad subaguda, administrado por vía oral durante 30-60 días (41).

3.3.3 *Quercus crispifolia* Trelease

Familia: Fagaceae

Sinónimos: *Q. amphioxys* Trelease, *Q. incrassata* Trelease.

Nombres comunes: Encino, roble, roble amarillo

3.3.3.1 Descripción botánica

Es un árbol de tamaño grande o mediano con ramitas de 1-3 mm de grosor, laxamente tomentoso fulvoso-estrellado al principio, luego es glabra y pardo-rojizo o grisáceo, con prominentes o incóspicuas lentecelas; brotes de 5-6 mm de largo, oblongo-fusiformes, agudos, de color pardo claro, glabros; hojas angostas pero duras pueden ser coriáceas, de 10 a usualmente 20 o raramente 25 cm de largo, 3-5 cm en ocasiones 7.5 cm de ancho, oval-linear lanceoladas, acuminadas a atenuadas o flageladas, de base cuneiforme a estrechamente redondeada, o sucordada, entera, el haz un poco lustroso, glabro o con tricomas estrellados en la base del nervio principal, el envés similar, usualmente un poco más conspicua la pubescencia estrellada a lo largo de la base del nervio principal, los nervios laterales de 15-20 en cada lado, peciolos de 5 o raramente 10 mm de largo; rojo oscuro en la base, laxamente tomentoso fuvuloso casi glabro; frutos bienales, bellota ovoide de 25-30 mm de largo y 22-26 mm de ancho, parda, puberulenta, incluida sólo en la base (42 - 44).

3.3.3.2 Distribución geográfica y hábitat

Se encuentra en bosques montañosos mixtos húmedos o secos a 1,300 – 2,700 msnm. Distribuido en Chiapas, El Salvador y Guatemala. En Guatemala se ha descrito en Alta Verapaz, Jalapa, San Marcos (42).

3.3.3.3 Usos populares

Se emplea el cocimiento de las hojas y la corteza para tratar las afecciones gastrointestinales como diarreas crónicas, disentería, gastritis y vómitos. También es indicado en las hemorragias de la nariz, menstruaciones excesivas, mal de orín, flujos vaginales, anemia y resfriós. Se usa tópicamente para desinfectar heridas, fistulas, úlceras, para detener sangrado de heridas y hemorroides sangrantes; en lavados vaginales elimina la leucorrea y contra el sudor de los pies. Excelente astringente (44, 45)

3.3.3.4 Composición química

La corteza es rica en taninos. Los frutos contienen fécula como azúcares, grasas, taninos y ácidos orgánicos. Las hojas contienen aceite esencial (0.5-1.0%) compuesto por cíñelo, α - y β - pinenos, timol y sesquiterpenos; taninos (3.5%), alcaloides (7%), resina (6-14%), goma (13.5%) y proteínas (15%) (45).

3.3.3.5 Toxicidad

A altas dosis puede ser purgante. La decocción de corteza administrada por vía oral en ratones en dosis de 1 a 5 g/kg no demostró toxicidad aguda; aunque la ceniza parece presentar cierta toxicidad (45).

3.3.4 *Stachytarpheta cayennensis* L. Rich

Familia: Verbenaceae

Sinónimos: *S. guatemalensis* Moldenke, *S. tabascana* Moldenke, *Verbena cayennensis* L. Rich.

Nombres comunes: San Diego verbena y verbena en Guatemala; té brasileño y gervão en Brasil.

3.3.4.1 Descripción botánica

Es una planta erecta y rígida de aproximadamente un metro de alto. El tronco pubescente o glabrado. Las hojas ovaladas o elípticas de 3-10 cm de largo, redondeadas en el ápice, atenuadas en la base, los márgenes crenados, usualmente por debajo son glabradas, la mayoría inflorescentes de 10-40 cm de largo. Tiene las flores púrpuras, rojizas y son indígenas a la mayoría de las partes de América tropical (46).

3.3.4.2 Distribución geográfica y hábitat

Crece en lugares húmedos, en matorrales, bosques y pantanos, algunas veces en bosques de pino, desde el nivel del mar hasta los 1,500 m. Distribuido en México, Antillas, América de Sur, de Honduras a Panamá y Guatemala. En Guatemala se encuentra en Alta Verapaz, Chimaltenango, Izabal y Petén (46, 47).

3.3.4.3 Usos populares

En México y Centro América es utilizada para tratar la amenorrea, alteraciones nerviosas, sudoraciones, enfermedades venéreas, la fiebre amarilla. En la medicina de hierbas brasileña un té caliente se prepara con las hojas o partes enteras para un tónico de estómago, para estimular la función del trecho gastrointestinal, para la dispepsia, para fiebre y para promover sudor, así como también para problemas crónicos de hígado. Se usa también en Brasil para la hepatitis, como antiinflamatorio, en afecciones urinarias, y para el estreñimiento. En las India Occidentales es ampliamente utilizada como un antihelmíntico y vermífugo, para aumentar el suministro de leche en la madre, en inflamaciones reumáticas y en úlceras purulenta (47, 48).

3.3.4.4 Actividad biológica

En 1962, varios investigadores demostraron la actividad anti-espasmódica en varios estudios con animales pequeños. Recientemente, otros investigadores demostraron las propiedades antihelmínticas en un pequeño estudio *in vitro* realizado en 1990. En 1998, el efecto antiinflamatorio y el alivio del dolor fueron demostrados cuando se administraron extractos activos por vía oral a ratas con afecciones inflamatorias, concluyendo que las propiedades anti-inflamatorias parecen ser debido, por lo menos en parte, a la inhibición de la histamina. Otro grupo de investigación estudió los efectos de un extracto en las úlceras, confirmando la eficacia de la planta como antiácido y laxante. Los datos del estudio farmacológico indican que la actividad de antiúlceras de *S. cayennensis* esta relacionado a una inhibición específica de la secreción de ácido gástrico (47).

3.3.4.5 Composición química

Estudios fitoquímicos realizados en varios especímenes de *S. cayennensis* mostraron la presencia de 6-hidroxiluteolol-7-glucuronido, apigenol-7-glucuronido, espinasterol alfa, ácido butírico, ácido clorogénico, dopamina, dotriacontano, friedelina, hentriacontano, hispidulina, ipolamida, luteolol-7-glucuronido, nonacosano, pentriacontano, escutelareina, espinasterol, stachytarphina, estigmasterol, tarpetalina, tetratriacontano, triacontano, tritriacontano, ácido ursólico (47).

3.3.4.6 Toxicidad

El extracto acuoso secado de la planta entera administrado en roedores hasta la dosis de 2 kg por vía oral, no produjo signos de toxicidad (47).

3.3.5 *Sterculia apetala* (Jacq.) Karst.

Familia: Esterculiceae

Sinónimos: *Helicteres apetala* Jacq., *S. carthaginensis* Cav.

Nombres comunes: Castaño en América Central; anacagüitas en Cuba y Puerto Rico; bellota y castañas en México; camajón duro y cajajurú en Colombia; coco de monte en Ecuador; exixa en Brasil.

3.3.5.1 Descripción botánica

Árbol de 12-15 m de altura, con las ramas extendidas y la corteza gris, casi lisa. Hojas casi orbiculares, peltadas, largamente pecioladas, 5 lobadas, de 15-30 cm de ancho o más grandes, profundamente acorazonadas en la base, lampiñas en el haz, esteladotomentosas en el envés cuando son jóvenes, pero a menudo lampiñas con los años; los lóbulos de redondeados hasta agudos en el ápice, enteros. Flores purpurescentes, apétalas, en grandes panículas terminales, éstas más largas o más cortas que los pecíolos, multifloras. Cáliz ampliamente campanulado, de 2.5-3 cm de ancho amarillo moteado de púrpura. Carpelos de fruto de 10 cm de largo, tomentulosos, hispídos en la parte interior; semillas ovales, como de 2 cm de largo, color castaño. El fruto consistente en 5 grandes folículos coriáceos (49, 50).

3.3.5.2 Distribución geográfica y hábitat

Crece en bosques húmedos o secos principalmente a 300 msnm. Es un árbol originario de Colombia y cultivado en Cuba como ornamental y para sombra. Crece además en México, Antillas, Centro América y Sur América. En Guatemala se encuentra en Petén, Alta Verapaz, El Progreso, Zacapa (49, 51).

3.3.5.3. Usos populares

Se utilizan las flores como pectoral, antiasmático y para afecciones catarrales, a las hojas se les atribuye propiedades antirreumáticas. Según Grosourdy el líquido que sale de las heridas o incisiones hechas en la corteza del árbol es muy mucilaginoso y tiene propiedades emolientes. En Guatemala la decocción de la raíz y las hojas es un remedio para la malaria, y es utilizada para lavados vaginales (52, 53).

3.3.5.4 Actividad farmacológica y toxicidad

De acuerdo a la revisión en la base de datos NAPRALERT no se reporta información.

3.3.6 *Tabebuia rosea* (Bertol.) DC.

Familia: Bignoniaceae

Sinónimos: *Couralia rosea* Donn. Sm., *Sparattosperma rosea* Miers., *T. mexicana* Hemsl., *T. pentaphylla* Hemsl, *Tecoma evenia* Donn. Sm., *Tecoma rosea* Bertol.

Nombres comunes: Matiliguatate, roble blanco y yaxte en Guatemala; macuelizo y matiliguatate en Honduras; chicalá, flor morada, guayacán, ocobo, palo colorado, polvillo y roble de río en Colombia; roble de sabana y roble blanco en Costa Rica; roble y encina en Panamá; apamate y roble en Venezuela.

3.3.6.1 Descripción botánica

Árbol de hasta 25-30 m de alto, la corteza angosta y verticalmente agrietada con márgenes suberificados, gris oscuro hasta negruzcos; madera superficialmente similar a la del roble, de densidad media, de color marrón-grisáceo claro. Hojas palmadamente 5 foliados, con frecuencia anisófilas; las hojuelas elípticas hasta elíptico-oblongas, agudas hasta acuminadas, basalmente redondeadas hasta cuneadas, la hojuela terminal 8-35 cm de largo, 3-18 cm de ancho, el par intermedio 6-34 cm de largo, 3-17 cm de ancho, el par lateral 3.5-25 cm de largo, 1.4-12 cm de ancho, enteras subcoriáceas hasta cartáceas, lepidotas en ambas caras, gris-verde cuando están secas; inflorescencia una panícula terminal con un par de brácteas subuladas abrazando cada dicotomía, las ramas densamente

lepidotas. Flores con un aroma ligeramente dulce; cáliz cupular, bilabiado, 11-21 cm de largo, 6-12 cm de ancho, densamente lepidoto; corola blanca hasta rosada o púrpura, estambres didínamos. Fruto, una cápsula linear-cilíndrica, atenuada en los extremos, 22-38 cm de largo, con semillas aladas, conspicuamente demarcadas del cuerpo de la semilla (54).

3.3.6.2 Distribución geográfica y hábitat

Se distribuye desde México y las Antillas hasta Ecuador y Venezuela. Encontrada en los bosques secos y húmedos tropicales, extensivamente cultivada como ornamental y por su madera (55). Introducida y cultivada en muchas regiones tropicales del mundo, nativa desde Yucatán, Guatemala, Venezuela y Ecuador con una elevación de hasta 1,200 msnm. Tiene una amplia distribución en Guatemala encontrándose en Petén, Alta Verapaz, Baja Verapaz, El Progreso, Izabal, Zacapa, Guatemala, Sololá (53, 54, 56).

3.3.6.3 Usos populares

La corteza se usa en México para enfermedades protozoarias, malaria y cáncer uterino, mientras que la hoja se emplea para contusiones. En Bolivia la corteza también tiene uso anticáncer. En Guatemala, la decocción de la corteza es utilizada como remedio para la anemia, el constipado, flujos vaginales, toda la planta es utilizada en decocción interna y externamente como antídoto para las mordeduras de serpientes. A la decocción de hojas, flores y raíces se le atribuye propiedades febrífugas, analgésicas y sudoríficas (53). En Honduras se usa para tratar el paludismo, fortalecer la sangre, dolor menstrual y de estómago, gastritis, acelerar el parto y expulsar placenta. En Brasil la decocción de la corteza se emplea como diurético y drenador hepático, mientras que en Panamá para combatir amigdalitis, micosis, úlceras externas, flujos vaginales, diarrea y disentería (55, 56).

3.3.6.4 Actividad biológica

El extracto posee β -lapachona que es activa contra *B. subtilis*, *S. typhi* y *C. albicans*. El lapachol es antitumoral. El extracto metanólico de la corteza tiene actividad moluscicida e inhibidora de germinación vegetal, mientras que el extracto etanólico de las flores

presenta actividad contra *S. aureus*. La corteza presenta actividad antibiótica y estimula el sistema nervioso central. El extracto metanólico de la hojas y tallos tiene actividad inhibitoria de la enzima transcriptasa inversa del HIV. La corteza presenta actividad antibiótica y estimula el sistema nervioso central. El lapachol es inactivo frente a levaduras y hongos mientras que un compuesto relacionado xiloidina demuestra actividad contra *Brucella* y *Candida*. Se ha notado un efecto antiinflamatorio en ratas, en extractos acuosos de esta planta, en adición a la actividad antiulcerogénica. En dosis de 0.01 a 1 mg/ml, el lapacho causó un efecto citotóxico o inmunosupresor sobre granulocitos y linfocitos humanos (53, 57, 58).

3.3.6.5 Composición química

Diferentes partes del árbol contienen ácidos cafeico, p-hidroxicumárico, p-cumárico, oleanólico, ferúlico y gentísico; cianidina-3-O- β -D-rutinósido; hentriacontan-1-ol, n-hentriacontano, n-hexacosano; lapachol, α -isodeshidrolapachona, lupenona, nafto-(2,3- β -)furano 4,9-diona,2-(1-hidro-xietil); sitosterona, β -sitosterol; especiósido, tecomaquinona I, II y III y deshidrotectol, iridoide 6-O-(p-coumaroil)-catalpol (speciósido) y taninos (59-61).

3.3.6.6 Toxicidad

Clínicamente el lapacho causó náusea, vómito y efectos anticoagulantes (53).

3.3.7 *Neurolaena lobata* (L.) R. Br.

Familia: Asteraceae (Compositae)

Sinónimos: *Conyza lobata* L., *Neurolaena lobata* var. *indisiva* Donn.Sm.

Nombres comunes: Tres puntas, mano de lagarto, tabaquillo y quina en Guatemala; mano de tigre, retama, romerillo y hierba del cáncer en Colombia; capitana y gavilana en Costa Rica; contragavilana y gavilana en Panamá; sepi en Puerto Rico.

3.3.7.1 Descripción botánica

Hierba erecta de 1-4 m de altura, usualmente muy poco ramificada; tallos estriados, surcados, densamente pubescentes cuando jóvenes. Hojas corto-pecioladas o casi sésiles, alternas, acuminadas, agudas o cuneadas en la base, con tres lóbulos, las inferiores son de hasta 30 cm de largo, a menudo contractadas y decurrentes en el pecíolo, los márgenes dentados o aserrados, escabroso-hirsutulosas en el haz, densamente corto-pilosas en el envés y a menudo velutinoso. Inflorescencias corimboso-paniculadas con cerca de 20 flores de color amarillo o amarillo-naranja, las cabezuelas numerosas, pediceladas, discoideas; involucro de 5-6 mm de tamaño; filarios de alrededor de 4 seriados, oblongos, redondeados al ápice, con 1-3 nervaduras, más o menos puberulentos, pálidos, obtusos, 4-5 mm de largo. Aquenios negros, esencialmente glabros de 1-2 mm de largo con 30 o más cerdas de color blanco amarillento de aproximadamente 4 mm de largo; pappus uniseriado, cerdas de 30 ó más, blanco amarillentos (45, 62).

3.3.7.2 Distribución geográfica y hábitat

Nativa de América, se distribuye desde el sur de México hasta el norte de Colombia y Venezuela, incluyendo las islas del Caribe, desde el nivel del mar hasta 1,450 m de altura (62). Crece en matorrales o bosques de encino húmedos o muy húmedos, comúnmente como maleza en plantaciones, lugares escarpados, a orillas de ríos, laderas y bordes de caminos. Requiere temperaturas de 20-36°C y una precipitación pluvial de 2,000-3,000 mm/año. No tiene riesgo de extinguirse, ya que cada año produce una gran cantidad de semilla que asegura su repoblación. En Guatemala se ha descrito en Alta Verapaz, Chiquimula, Escuintla, Izabal, El Petén, El Progreso, Quetzaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Santa Rosa, Suchitepéquez (45, 63, 64).

3.3.7.3 Usos populares

Popularmente se le atribuye propiedad antibiótica, antimalárica, antiofídica, aperitiva, carminativa, diurética, espasmolítica, febrífuga, hipoglicémica, hipotensora y tónica. Las hojas han sido utilizadas para calmar dolores estomacales. La infusión amarga de hojas es administrada por vía oral para el tratamiento de afecciones gastrointestinales,

diabetes, y otros procesos febriles, gonorrea e inflamaciones. Las hojas frescas machacadas se aplican tópicamente en picazones; el jugo es sobado en la piel como repelente de garrapatas; la infusión se aplica para sanar diversos tipos de heridas, lesiones y úlceras (45, 52).

3.3.7.4 Actividad biológica

Un extracto de las hojas administrado a ratones normo e hiperglicémicos demuestra un efecto hipoglicemiante. En ratones normoglicémicos un efecto estadísticamente significativo se observó a 1.2 y 4 horas después de la administración del extracto 500 mg/kg peso. En ratones hiperglicémicos una dosis de 250 mg/kg del extracto produjo una disminución estadísticamente significativa a las 4 horas (65). Un germacránolido aislado de *N. lobata* fue inactivo frente a sarcoma 180 en ratas. De donde se deduce que es inactivo como agente antitumoral (66).

Estudios antimicrobianos demuestran que la tintura de hojas es activa contra bacterias como *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*; es inactiva contra *Shigella flexneri*, hongos levaduriformes y filamentosos. En el estudio realizado por Berger y col. se demostró la actividad antiprotozoaria de *N. lobata*, la cual inhibió significativamente el crecimiento de *Leishmania mexicana*, *Trypanosoma cruzi* y *T. vaginalis* (45, 67).

3.3.7.5 Composición química

Estudios fitoquímicos preliminares realizados en varios especímenes de la familia Compositae entre los que se encontraba *N. lobata*, mostraron lactonas sesquiterpénicas (68). De las hojas y tallos se han aislado tres germacránólidos, uno de los cuales corresponde a neurolenina B, mientras que los otros eran compuestos nuevos los cuales fueron elucidados por métodos espectroscópicos denominándoseles lobatina A (I) y lobatina B (II) (69). Contiene además un nuevo flavonoide y once flavonoides ya conocidos; cinco de estos flavonoides son derivados de la quercetagenina, cuatro kamferoles y dos luteolinas. También se han aislado derivados del timol (70, 71).

3.3.7.6 Toxicidad

El extracto acuoso administrado a ratones por vía oral no presentó ningún signo de toxicidad en dosis de 3 g/kg. El extracto de hojas y tallo ha mostrado cierta toxicidad y actividad insecticida. En la India y Panamá la planta ha sido empleada como veneno para pescados (45, 53).

4. JUSTIFICACIÓN

La vaginosis producida por *G. vaginalis* presenta una alta incidencia en la población guatemalteca, siendo la causa más frecuente de infecciones vaginales en mujeres entre 25 a 50 años sin discriminación de raza. Ha ido adquiriendo mayor importancia ya que se le ha relacionado con el desarrollo de otras patologías como: enfermedad pélvica inflamatoria, neoplasia intraepitelial del cervix, aborto, parto prematuro y el incremento en la susceptibilidad de adquirir infección por VIH.

El tratamiento de la infección a través de productos sintéticos resulta para muchas personas poco accesible, ya que la mayoría no tienen los recursos económicos necesarios para comprar estos medicamentos, y además se les ha relacionado con una gran variedad de efectos colaterales perjudiciales al paciente.

En Guatemala, principalmente en el área rural, existe cierta preferencia por la medicina natural, por lo que los pacientes recurren al uso de plantas a las que se les atribuyen propiedades curativas sin existir suficientes estudios que validen su uso. Por otro lado es de esperarse que el uso de medicamentos naturales sea más barato y accesible.

Considerando dichos problemas, tomando en cuenta la admirable diversidad de flora y conocimiento etnobotánico con la que cuenta Guatemala, es de particular importancia el establecimiento de la acción de las plantas de uso medicinal para generar terapias accesibles que permitan el control de la vaginosis bacteriana, contribuyendo así a mejorar la salud de la comunidad guatemalteca, ya que los productos naturales tiene menos efectos secundarios, proporcionan salud integral y se producen localmente, lo cual los hace ser mas accesible para la población.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Validar experimentalmente la acción farmacológica de siete plantas medicinales de uso popular en el nororiente de Guatemala a las cuales se les atribuyen propiedades curativas de infecciones vaginales.

5.2 Objetivos específicos

- 5.2.1 Establecer un cultivo de *G. vaginalis* y estandarizar un bioensayo para determinar su actividad.
- 5.2.2 Determinar la actividad de siete extractos vegetales del nororiente de Guatemala contra dos cepas de *G. vaginalis*.

6. HIPÓTESIS

Por lo menos una de las siete plantas medicinales utilizadas en el nororiente de Guatemala para el tratamiento de vaginitis tiene actividad contra *G. vaginalis*.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo

Plantas medicinales utilizadas en el nororiente de Guatemala en el tratamiento de infecciones vaginales.

7.1.1 Muestra

Siete plantas utilizadas para el tratamiento de vaginitis en el nororiente de Guatemala.

7.2 Materiales

7.2.1 Reactivos

- Estándar de metronidazol
- Medio de transporte (Stuart)
- Caldo tripticosa soya
- Agar Muller-Hinton
- Agar Columbia-Ácido Nalidíxico (CNA)
- Sangre humana O Rh positivo
- Suplemento antibiótico
- Solución salina
- Agua destilada
- Etanol

7.2.2 Equipo

- Tubos de ensayo con tapón de rosca
- Hisopos
- Filtros de esterilización Millipore
- Jeringas
- Erlenmeyer
- Probetas
- Micropipeteador

- Pipetas volumétricas
- Varillas de vidrio
- Cajas de petri
- Vasos de precipitar
- Microscopio
- Estufa
- Balanza analítica
- Autoclave
- Refrigeradora
- Congelador
- Campana de flujo laminar
- Incubadora
- Rotavapor
- Percolador
- Desecadora

7.2.3 Materiales

- Materia seca vegetal (< 10% de humedad), molida o picada.
- Cepas de *G. vaginalis*, obtenidas de pacientes de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

7.3 Metodos

7.3.1 Selección de las plantas en estudio

Las plantas se seleccionaron mediante la recopilación de la información obtenida por CEMAT, a través de encuestas dirigidas a personas que conocen y utilizan plantas medicinales para el tratamiento de infecciones vaginales. Se obtuvieron un total de 100 plantas, de las cuales se seleccionaron 7, de acuerdo a su accesibilidad, frecuencia de uso y que no hayan sido sometidas a estudios previos. Se efectuó una revisión bibliográfica de las

plantas y se obtuvo el material vegetal que fue proporcionado por el Laboratorio de Productos Fitofarmacéuticos FARMAYA, S.A.

7.3.2 Obtención de extracto vegetal por percolación

7.3.2.1 Preparación de la materia vegetal seca (MVS)

Al obtener las plantas a estudiar se identificaron debidamente y se pusieron a secar para luego molerlas. Ya molidas se pesaron 400 g si era densa (corteza, rizoma, semilla), o se pesaron 100 g si eran hojas.

7.3.2.2 Llenado del percolador

- Colocar en la punta del percolador un pedazo de algodón no muy grande, de manera que sirva de filtro.
- Cortar un pedazo de papel filtro de forma circular y colocarlo cubriendo el fondo del percolador.
- Tapar la punta del percolador con un tapón plástico.
- Ya preparado el equipo se agrega la tercera parte de la cantidad pesada de MVS y cubrir con etanol al 80 por ciento. Chequear que no queden burbujas, y si las hay, hacer presión con una espátula para destruirlas.
- Agregar el resto de MSV y cubrirla nuevamente con etanol al 80 por ciento, verificar que no queden burbujas. Se debe rotular el percolador con nombre científico de la planta, nombre común, fecha y peso, y se deja reposar por 12-24 horas para que reacciones.
- Pasado ese tiempo, se retira el tapón plástico y se deja gotear hasta que salga todo el disolvente, y este se vuelve agregar en el percolador, esta operación se repite cinco veces antes de comenzar a concentrar en rotavapor.
- Pasar el disolvente recogido al balón del rotavapor para concentrar.

7.3.2.3 Concentración en Rotavapor

- Encender el baño María y llevar la temperatura a 40°C

- Engrasar todas las bocas esmeriladas y armar el rotavapor según instructivo específico
- Succionar la solución obtenida del percolador (alcohol + planta)
- Conectar la bomba de vacío y el rotador e iniciar la destilación del extracto hasta llevar a consistencia semisólida
- Verter el extracto concentrado en una caja de petri de vidrio debidamente tarada y rotulada
- Colocar en una desecadora durante 7-15 días
- Cuando el extracto tenga consistencia sólida, pasar a viales debidamente tarados y rotulados
- Calcular el rendimiento del extracto y guardar en viales o recipientes herméticos a 4°C (65).

7.3.3 Obtención de las cepas de *G. vaginalis*

Para la obtención de las cepas nativas de Guatemala, se consiguió la autorización del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y del Hospital General San Juan de Dios para realizar un muestreo de las pacientes que asisten por infecciones vaginales.

El muestreo se realizó de la siguiente manera:

Primero se verificó que la sintomatología y aspecto del flujo vaginal de la paciente indicaran que la causa de la infección posiblemente fuera *G. vaginalis*. Luego se procedió a la toma de muestra, siguiendo las siguientes indicaciones:

- La paciente debe llegar al laboratorio sin haberse bañado y sin haberse colocado ningún medicamento, polvos, crema en la vagina o estructuras externas del genital. Además debe tener por lo menos 3 días sin tomar antibiótico o antimicótico.
- Es muy importante preguntar a la paciente si ha tenido relaciones sexuales. Si la paciente aun no ha tenido relaciones sexuales o si se trata de una niña, jamás utilizar un espéculo para la toma de muestra.
- Pedir a la paciente que se quite su ropa interior y zapatos, que se suba a la camilla, que se acueste con los glúteos en la orilla y que suba las piernas a los estribos.

- Localizar la vagina e introducir lentamente el espéculo hasta el fondo, abrir el espéculo e iluminar la vagina con una luz.
- Con un hisopo estéril tomar la muestra del cuello del útero o de la vagina, dependiendo de donde provenga el flujo. El hisopo debe frotarse firmemente en el área escogida.
- Colocar el hisopo en el medio de transporte y luego de haberse recolectado todas las muestras del día, se llevaban lo antes posible al Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia para realizarles las pruebas de identificación
- Primero se realizó la siembra de las muestras en el medio de cultivo CNA en doble capa (Anexo 13.5), colocando el inóculo con el hisopo y luego estriando con un asa en argolla, las cajas sembradas se colocaron en una jarra con candela y se incubaron a 36°C durante 24 horas.
- Pasado el tiempo se observó el crecimiento obtenido en las cajas y se seleccionaron las colonias pequeñas que presentaban β -hemólisis, estas se resembraron para purificar la cepa y se les realizaron las prueba de identificación de *G. vaginalis* (Anexo 13.2).

7.3.4 Evaluación de la actividad de los distintos extractos ante *G. vaginalis*

7.3.4.1 Preparación de cajas con agar-extracto

- Primero, se preparó una solución de cada extracto con una concentración de 10 mg/ml, disolviendo 0.04 g de extracto en 4 ml de etanol al 50 por ciento.
- Esta solución se esterilizó por filtrado con Millipore (0.2 μ m), y se le efectuó una prueba de esterilidad en agar Muller-Hinton.
- Luego se preparó el agar CNA con sangre humana y se procedió a colocar en cajas de petri 1 ml de la solución de extracto disuelto y 9 ml del agar, obteniendo una concentración final de extracto de 1 mg/ml.
- Se dejaron solidificar las cajas y se incubaron a 36°C durante 24 horas para comprobar su esterilidad.

7.3.4.2 Preparación del inóculo

- Ya purificadas e identificadas las cepas, se inoculó una asada de cada cultivo puro en un tubo con 5.0 ml de caldo tripticasa soya y se incubaron a 36°C durante 48 horas.
- Luego se realizó una dilución 1:100, diluyendo 0.05 ml de la suspensión anterior en 4.95 ml de solución salina estéril, obteniendo el inóculo a utilizar.

7.3.4.3 Determinación de la actividad ante *G. vaginalis*

- Se inoculó en las cajas con agar-extracto una asada de cada cepa, haciendo cuatro repeticiones por cepa.
- Se dejaron reposar durante 5 a 10 minutos y se incubaron en anaerobiosis a 36°C durante 24 horas.
- Como control negativo se utilizó una caja con 9 ml de Agar CNA con sangre humana y 1 ml de etanol al 50 por ciento.
- Como control positivo se utilizó una caja con 9 ml de Agar CNA con sangre humana y 1 ml de estándar de metronidazol

7.3.4.4 Interpretación de resultados

- Si hubo crecimiento homogéneo a lo largo del inóculo, se interpreto como ACTIVIDAD NEGATIVA.
- Si no hubo crecimiento homogéneo a lo largo del inóculo, se interpreto como ACTIVIDAD POSITIVA
- Si hubo presencia de microorganismos fuera del inóculo, se interpreto como CONTAMINACIÓN
- A los extractos que presentaron actividad positiva se les determinó la Concentración Mínima Inhibitoria

7.3.4.5 Determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)

- Se prepararon cajas de petri cuadrilate con las siguientes diluciones de los extractos:

3.6 ml de agar CNA + 0.4 ml de solución de extracto = 1.0 mg/ml

3.8 ml de agar CNA + 0.2 ml de solución de extracto = 0.5 mg/ml

3.9 ml de agar CNA + 0.1 ml de solución de extracto = 0.25 mg/ml

Un cuadrante con 4.0 ml de agar CNA como control negativo

- En cada uno de los cuadrantes se inocularon tres estrías de la cepa y se incubaron en anaerobiosis a 36°C durante 24 horas.
- La interpretación de los resultados se realizó siguiendo los mismos criterios presentados en el inciso anterior.

7.3.5 Diseño experimental

7.3.5.1 Tipo de estudio: Experimental

7.3.5.2 Variables de interés:

- Variable independiente: Plantas utilizadas para el tratamiento de vaginitis en el nororiente de Guatemala.
- Variable dependiente: La actividad contra *G. vaginalis* de los extractos etanólicos de las plantas seleccionadas.

7.3.5.3 Interpretación de resultados:

a) Demostración del tamizaje:

- Si había crecimiento homogéneo a lo largo del inóculo: Actividad Negativa.
- Si no había crecimiento homogéneo a lo largo del inóculo: Actividad Positiva.
- Si había presencia de microorganismos fuera del inóculo: Contaminación.
- Se realizó para cada ensayo, cuatro repeticiones, lo cual constituye un porcentaje de error menor de 10 ($\alpha = 10$), si se obtuvo el efecto deseado en las cuatro repeticiones

b) Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM)

A los extractos que presentaron actividad positiva se les determinó la Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) preparando diluciones de cada extracto en agar de 1 mg/ml, 0.5 mg/ml y 0.25 mg/ml. Los resultados se reportaron igual que en el tamizaje.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de las plantas

Se seleccionaron siete plantas utilizadas en el nororiente de Guatemala para el tratamiento de vaginitis, de acuerdo a su accesibilidad, a su frecuencias de uso y que no habían sido sometidas a estudios previos. Los nombre comunes, científicos y los usos que se les dan a estas plantas se describen en la tabla No.1.

Tabla 1

Descripción de las plantas seleccionadas

NOMBRE CIENTÍFICO	NOMBRE COMÚN	LUGAR DE ORIGEN	USOS ATRIBUIDOS
<i>Baccharis trinervis</i> (Lam.)Persoon	Barba fina, Santo Domingo, crucito	Alta Verapaz, Baja Verapaz, Izabal, Petén	Lesiones ulcerosas, infecciones vaginales
<i>Cornutia pyramidata</i> L.	Flor lila, hoja de zope	Alta Verapaz, Izabal, Chiquimula, Jutiapa, El Progreso	Dolor de cuerpo, diabetes, flujos vaginales
<i>Neurolaena lobata</i> (L)R.Br.	Tres puntas, mano de lagarto, tabaquillo	Alta Verapaz, Petén, Chiquimula, Izabal, Quetzaltenango, Suchitepéquez	Infecciones intestinales, diabetes, procesos fébriles, leucorreas, diurético, malaria.
<i>Quercus crispifolia</i> Trealese	Encino, roble, roble amarillo	San Marcos, Jalapa, Alta Verapaz	Diarreas, anemia, mal de orín, flujos vaginales, resfrió
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> L.Rich	Verbena, San Diego verbena	Alta Verapaz, Izabal, Chimaltenango, Petén	Fiebre amarilla, alteraciones nerviosas, enfermedades venéreas
<i>Sterculia apetala</i> Karst.	Castaño, bellota	Alta Verapaz, Zacapa, El Progreso, Petén	Antiasmático, resfrió, antirreumático, flujos vaginales
<i>Tabebuia rosea</i> (Bertol.)DC.	Matiliguate, roble blanco, yaxte	Alta Verapaz, Petén, El Progreso, Zacapa	Malaria, diarrea, anemia, infecciones vaginales.

8.2 Obtención de extractos

Se prepararon extractos etanólicos de siete plantas de uso medicinal, recolectadas en los departamentos del nororiente de Guatemala, obteniéndose el porcentaje de rendimiento del extracto etanólico de cada una basándose en la relación del peso inicial de la materia vegetal seca y el peso final del extracto tal como se aprecia en la tabla No.2.

Tabla 2
Rendimiento del proceso de extracción de las plantas

NOMBRE DE LA PLANTA	PARTE DE LA PLANTA UTILIZADA	No. DE HERBARIO*	PESO INICIAL (g)	EXTRACTO ETANÓLICO (g)	PORCENTAJE DE RENDIMIENTO (%)
<i>B. trinervis</i>	Tallo	643	160	55.21	34.50
<i>C. pyramidata</i>	Hoja	724	440	68.83	15.60
<i>N. lobata</i>	Hoja	458	250	59.00	23.60
<i>Q. crispifolia.</i>	Tallo	754	150	8.41	5.60
<i>S. cayennensis</i>	Hierba	501	180	30.33	16.85
<i>S. apetala</i>	Hoja	280	250	25.55	10.22
<i>T. rosea</i>	Hoja	343	240	24.40	10.10

* Herbario del Laboratorio de Productos Fitofarmacéuticos FARMAYA, S. A.

8.3 Actividad contra *G. vaginalis*

En el tamizaje preliminar se observó que a una concentración de 1mg/ml, los extractos etanólicos de *C. pyramidata*, *Q. crispifolia* y *N. lobata* no presentaron actividad contra *G. vaginalis*. Mientras que los otros extractos, *B. trinervis*, *S. cayennensis*, *S. apetala* y *T. rosea* si presentaron actividad contra *G. vaginalis*. Estos resultados se observan en la tabla No.3.

Tabla 3

Tamizaje de la actividad de los extractos etanólicos contra *G. vaginalis* (1 mg/ml)

EXTRACTO ETANOLICO	ACTIVIDAD CONTRA <i>G. vaginalis</i>
<i>B. trinervis</i>	+
<i>C. pyramidata</i>	-
<i>N. lobata</i>	-
<i>Q. crispifolia.</i>	-
<i>S. cayennensis</i>	+
<i>S. apetala</i>	+
<i>T. rosea</i>	+

A los extractos etanólicos que en el tamizaje demostraron tener actividad positiva contra *G. vaginalis*, se les determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) obteniéndose como resultado que *S. apetala* demuestra actividad a una concentración de 1mg/ml, *B. trinervis*, *S. cayennensis* y *T. rosea* presentaron actividad a una concentración de 0.5mg/ml. Estos resultados se observan en la tabla No.4.

Tabla 4

Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) de la actividad contra *G. vaginalis* de los extractos etanólicos (mg/ml)

EXTRACTO ETANOLICO	CONCENTRACIÓN MINIMA INHIBITORIA (mg/ml)
<i>B. trinervis</i>	0.5
<i>S. cayennensis</i>	0.5
<i>S. apetala</i>	1
<i>T. rosea</i>	0.5

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla 1 se puede observar que las siete plantas seleccionadas para el estudio cumplen con los requerimientos necesarios ya que son utilizadas por la población del nororiente de Guatemala para tratar diversos tipos de problemas vaginales como leucorreas, infecciones, flujos vaginales y enfermedades venéreas.

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos del tamizaje realizado con los extractos etanólicos contra *G. vaginalis*, encontrándose que de los siete extractos tres no presentan actividad, *C. pyramidata*, *Q. crispifolia* y *N. lobata*, a pesar de que en esta región del país se utilizan para tratar infecciones vaginales. La inactividad de *Neurolaena lobata* fue inesperada, ya que esta planta ha sido sometida a varios estudios en los cuales se le ha comprobado actividad contra bacterias como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Salmonella typhi*, y también ha presentado actividad contra protozoos como *Leishmania mexicana*, *Trypanosoma cruzi* y *T. vaginalis*. Al tener conocimiento de las grandes propiedades de esta planta se esperaba obtener un resultado positivo contra *G. vaginalis*.

Por otro lado, cuatro de los siete extractos etanólicos presentaron actividad moderada, *B. trinervis*, *S. cayennensis*, *S. apetala* y *T. rosea*. Al confirmar la actividad de estos cuatro extractos contra *G. vaginalis*, se les determinó la CIM (Tabla 4), observándose que *B. trinervis*, *S. cayennensis* y *T. rosea* presentan una CIM de 0.5 mg/ml.

Comparando estos resultados con los porcentajes de rendimiento obtenidos por estas plantas (Tabla 2), se puede decir que *B. trinervis* es la planta más importante ya que su porcentaje de rendimiento es el mayor de las siete plantas y presenta actividad contra *G. vaginalis* a una concentración de 0.5 mg/ml, lo que la hace la planta más efectiva del estudio realizado.

Los extractos de *B. trinervis*, *S. cayennensis* y *T. rosea* presentan una actividad moderada contra *G. vaginalis*, inhibiendo su crecimiento a una CIM de 0.5 mg/ml, por lo que solamente puede validarse su uso comunitario en preparaciones casera, no para preparaciones farmacéuticas, debido a que su concentración inhibitoria no alcanza los valores aceptados para la elaboración de medicamentos.

La obtención de estos resultados confirma la hipótesis planteada y dan pie para continuar realizando estudios sobre la actividad farmacológica que presenta la variedad de flora existente en nuestro país, no solo para tratar infecciones vaginales sino también para otros tipos de patologías y así seguir validando su uso proporcionando a la población nuevas opciones de tratamientos confiables y accesibles.

Esta investigación aportó datos importantes confirmando la actividad de cuatro plantas utilizadas por la población del nororiente de Guatemala para el tratamiento de vaginitis, validando su uso comunitario.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 De los siete extractos etanólicos estudiados en el tamizaje, tres no presentaron actividad contra *G. vaginalis* a una concentración de 1 mg/ml, siendo estos los de *C. pyramidata*, *Q. crispifolia* y *N. lobata*.
- 10.2 Los extractos etanólicos de *B. trinervis*, *S. cayennensis*, *S. apetala* y *T. rosea*, si presentaron actividad contra *G. vaginalis* a una concentración de 1 mg/ml, en el tamizaje realizado.
- 10.3 Los extractos etanólicos de *B. trinervis*, *S. cayennensis* y *T. rosea*, poseen actividad contra *G. vaginalis* a una CIM de 0.5 mg/ml.
- 10.4 En la determinación de la CIM, el extracto etanólico de *S. apetala* presentó actividad contra *G. vaginalis* a una CIM de 1 mg/ml.
- 10.5 La actividad contra *G. vaginalis* presentada por *B. trinervis*, *S. cayennensis* y *T. rosea*, fue moderada por lo que se valida su uso popular, lo que justifica su aplicación a nivel comunitario, pero no es promisoría para un nuevo medicamento o para explotación farmacéutica.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Investigar la actividad de los extractos etanólicos contra otros agentes causales de infecciones vaginales.
- 11.2 Someter a los extractos etanólicos con actividad, contra diferentes cepas de *G. vaginalis*, para proporcionar alternativas de tratamiento en cepas resistentes a los antibióticos rutinarios.
- 11.3 Realizar estudios que permitan determinar la preparación popular más aceptada y efectiva de las plantas con actividad positiva, propiciando que estas sean utilizadas de una forma más eficiente y eficaz.
- 11.4 Continuar con las investigaciones sobre los usos medicinales atribuidos a la gran diversidad de flora Guatemalteca, y así poder seguir validando su uso farmacológico, no solo para infecciones vaginales sino también para cualquier otra enfermedad.
- 11.5 Divulgar a través de los medios adecuados los resultados de la presente investigación, para darlos a conocer a la población del área estudiada.

12. REFERENCIAS

1. El Manual Merck. 9ª ed. España: Harcourt Brace Sociedad Anónima, 1,997. 3122p. (p.1980-1983).
2. Morales AS. Inhibición *in vitro* de *Trichomonas vaginalis* por extractos acuosos y vegetales de uso popular. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de Graduación, Facultad de ciencias Químicas y Farmacia) 1,990. 89p.
3. Massó G, *et al.* Medicina Interna. España: Masson, Sociedad Anónima, 1997. Vols. 2, Vol. 1, 1938p. (1855-1856).
4. Harrison, *et al.* Principios de Medicina Interna. 13ª ed. España: Interamericana McGraw-Hill, 1994. Vols. 2, Vol. 1, 1436p. (p.627, 1059-1060).
5. Zinsser, *et al.* Microbiología. 20ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1997. 1696p. (p.1556-1557).
6. Koneman, *et al.* Diagnóstico microbiológico. 3a. ed. Argentina: Editorial Medica Panamericana, 1992. 910p. (p.50,145,179,330-332).
7. Pumarola A, *et al.* Microbiología y Parasitología Medica. 2ª ed. España: Masson, Sociedad Anonima, 1998. 916p. (p.474-475).
8. Ulloque, José Alberto. Vaginosis Bacteriana. *Gardnerella vaginalis*: characteristics, clinical considerations and controversies. Barranquilla, 2002. Consultado en: <http://www.cmr.asm.org/cgi/content/abstract.htm>
9. Murray P, *et al.* Microbiología Medica. España: Mosby-Doyma Libros Sociedad Anónima, 1995. 725p. (p.210).
10. Acevedo L. Aplicación de la Técnica de Papanicolau e el diagnóstico de vaginosis bacteriana. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2001. 65p.
11. Gini G. Manual de Procedimientos para la identificación de las bacterias con importancia clínica. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 1993. (p.85-86)
12. Montes AL. Estudio de la Actividad antibacteriana *in vitro* contra *Gardnerella vaginalis* de seis plantas de la flora Guatemalteca. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 79p.
13. Holmes KK, *et al.* Sexually Transmitted Diseased. United States of America: Editorial McGraw-Hill, 1984. 1079p. (p.525-534).
14. Coyoy CM. *Gardnerella vaginalis* en pacientes que asisten a profilaxis sexual, estudio prospectivo en 100 pacientes, Centro de Salud del departamento de Escuintla y Centro de Salud

- San Julián en la zona 6 de la capital, oct-nov de 1986. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1987. 39p. (p.21-27)
15. Rivera SP. Prevalencia de tricomoniasis, candidosis y vaginosis bacteriana en pacientes que consultan clínicas de ginecología de la ciudad capital. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1997. 57p.
 16. Cuyún AF. Frecuencia de *Gardnerella vaginalis* en mujeres embarazadas; estudio descriptivo de 110 casos, consulta prenatal del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1985. 29p.
 17. Bump RC. *et al.* Bacterial Vaginosis in virginal and sexually active adolescent females; evidence against exclusive sexual transmission. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:935-939
 18. Haque MN. *Gardnerella vaginalis* carriage in male patients. *Trop Geogr Med* 1986;38:137-140
 19. Ledger WJ. A historical review of pelvic infections. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:687.
 20. Platz-Christensen JJ. Detection of bacterial vaginosis in Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:132-133.
 21. Thomason JL. *et al.* Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:155-160
 22. Alfaro IY. Confiabilidad de papanicolaou para la detección de *Gardnerella vaginalis* en pacientes con leucorrea, estudio prospectivo en 50 pacientes, clínicas centrales de APROFAM. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Facultad de Ciencias Médicas) 1987. 50p. (p.35-39)
 23. Hardman JG, *et al.* Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. España: Interamericana McGraw-Hill, Vols. 2, Vol. 2, 1996. 1996p. (p.1058-1060).
 24. Paul H, Axelsen MD. Essentials of Antimicrobial Pharmacology. University of Pennsylvania School of Medicine Philadelphia, PA. Humana Press Inc., 2002. 140p. (p.49-51,73).
 25. Beard CM, *et al.* Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 10:519-522.
 26. Koch R, *et al.* A metronidazole metabolite in human urine ant its risk. *Science* 1981; 211:398-400.
 27. Krause JR, Ayuyang HE, Ellis LD. Occurrence of three cases of carcinoma in individuals with Crohn's disease treated with metronidazole. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:978-982.
 28. Ocampo RA. Domesticación de plantas medicinales en Guatemala. Guatemala: Centro Agronómico Tropical de Investigación y Enseñanza, 1994. 132p. (p.13-20).

29. Girón LM. Investigación de la inhibición de *Candida albicans* por preparaciones de plantas usadas en la medicina popular. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1983. 78p.
30. Aguilar CG. Tratamiento de candidiasis vaginal con extracto de *Solamun nigrescens*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1985. 48p.
31. Barahona EF. Sensibilidad de *Trichomonas vaginalis in vitro* ante extractos de plantas medicinales. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1985. 44p.
32. Nash DL, Williams LO. Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols. 24, vol. 12, 1976. 603p. (146-147p.)
33. Morris, J.M. *Baccharis trinervis*. Mayo 2000. Consultado en: www.auguanascate.ac.cr/./asteraceae/baccharis_trinervis/b_trinervis_16mayo2000/b_trinervis.html-7K
34. Vermani K, Garg S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. J Ethnopharmacology 2002;80:49-66
35. Standley PC, Williams LO. Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols. 24, vol. 9, 1970. 418p. (196-198p.)
36. Robineau L. Farmacopea Caribeña. Martinique: Editorial Emile Désormeaux,1996. (113-114p.)
37. Comerford SC. Medicinal plants of two Mayan healers from San Andrés, Peten, Guatemala. Econ Bot 1996;50:327-336.
38. Guevara CI. Plantas Medicinales utilizadas por los Itzaes, San José Peten. Guatemala: Asociación Bioitza, 2001. 118p. (111-118).
39. Herrera J. Determinación de actividades biológicas de vegetales en medicina tradicional. Tramil V. Livingston, Guatemala: CONAPLAMED, 1990.
40. Pineda M. Fitoquímica de algunas plantas Tramil. Tramil IV. Honduras: UNAH, 1990.
41. Herrera J. Determinación de parámetros farmacológicos usados en Medicina Tradicional Popular en la Cuenca del Caribe. Tramil IV. Caribe: U.A.G., 1992.
42. Standley PC, Steyermark JA. Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols. 24, vol. 3, 1970. 471p. (382-383p.).
43. Centro Mesoamericano de Estudios Sobre Tecnología Apropriada -CEMAT-. Fichas populares sobre plantas medicinales 1ª serie (No. 1-40). 2ª ed. Guatemala, 1990. 174p. (55-58p.).
44. Pequeño diccionario On Line de las Plantas Medicinales. Consultado en: <http://plantas.Metropoliglobal.com/>

45. Cáceres A. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala: Editorial Universitaria, 1,996. 402p. (363-364p.)
46. Standley PC, *et al.* Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols. 24, vol. 9, 1970. 418p. (224-225p.)
47. Database entry for gervao-stachytarpheta Gervao. Brazil, Oct. 2002. Consultado en: www.rain.-tree.com/gervao.htm-26K
48. Fisher, M. Stachytarpheta cayennensis_Verbena. Brazil, Agst. 2002. Consultado en: www.tropilab.com/verbena.html_8K
49. Standley PC, Williams LO. Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols.24, vol. 6, 1970. 440p. (419-420p.).
50. Perez E. Plantas Utiles de Colombia. 14^a ed. Colombia: Editorial Víctor Hugo, 1990. 721p.
51. Roig JT. Plantas Medicinales, Arómicas y Venenosas de Cuba. Habana: Editorial Científico-Técnica, 1992. 156p.
52. Girón LM, *et al.* Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. J. Ethnopharmacology 1991;34:173-187
53. Morton JF. Atlas of Medicinal Plants of Middle America. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1981. 1420p. (555-556, 949-950p.)
54. Standley PC, Williams LO. Flora of Guatemala. Fieldiana:Botany, vols. 24, vol. 10, 1970. 466p. (224-227p.)
55. Gupta MP. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Bogota, Colombia: CYTED-SCAB,1995. (191-193p.)
56. House PR, *et al.* Plantas Medicinales Comunes de Honduras. Tegucigalpa, Honduras: UNAH/CIMNH, 1995. 459p.
57. Duke J. Hierbas con potencial anti SIDA. Dossier Medicina Holística 1991;28:39-43.
58. Compare CM, *et al.* Isolation of 6-O-(p-coumaroyl)-catapol from *Tabebuia rosea*. Planta Medica 1982;46:42-44.
59. Joshi KC, *et al.* Mass spectrometric studies of dihidro- α -lapachone and dehidroiso- α -lapachone. Z Naturforsch. Teil 1973;28:646-649.
60. Joshi KC, Singh P. Crystalline components of roots of *Phyllarthron comorens* DC, and of stem bark of *Tabebuia rosea* DC. Indian Journ. Chem. 1976;8:637-638.
61. Joshi KC, Prakash L. Chemical examination of the roots of *Tabebuia rosea* and heartwood of *Oroxylum indicum*. Planta Med. 1977;31:257-258.

62. Nash DL, Williams LO. Flora of Guatemala. Chicago: Field Museum of Natural History, vols. 24, vol 12, 1976. 495p.
63. Herrera M, Hernán P, Moreno P. Proyecto Desarrollo Agrotecnológico de 5 especies medicinales silvestres con potencial de exportación. Gexpromt-FAUSAC, 1993. 150p.
64. Orellana R. Salud familiar y plantas medicinales en la Sierra de las Minas. Fundación Defensora de la Naturaleza, 1997. 158p. (141-142p.)
65. Gupta MP, *et al.* Hypoglycemic activity of *Neurolaena lobata*. J Ethnopharmacology 1984;3:323-327.
66. Manchand PS, Blount JF. Stereostructure of neurolenins A and B novel germacranolido sesquiterpenes from *Neurolaena lobata*. J. Org. Chem. 1987;43:4352-4354.
67. Berger I, *et al.* Antiprotozoal Activity of *Neurolaena lobata*. Pthytother Res 2001;15:327-330.
68. Ciccio JF, *et al.* Preliminary Phytochemical study of plants of the family Compositae in Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1987;26:159-165.
69. Borges J, Manresa MT, Rodríguez LF. Phytochemical study of *Neurolaena lobata*. J. Nat.Prod. 1982;45:762-765.
70. Kerr KM, Mabry TJ, Yoser S. 6-Hydroxy and 6-methoxyflavonoids from *Neurolaena lobata* and *N. macrocephala*. Phytochemistry 1981;20:791-794.
71. Bohlmann F, Natu A, Kerr KM. Naturally occurring terpene derivatives. Thymol derivatives from *Neurolaena lobata*. Phytochemistry 1979;18:489-490.

13. ANEXOS

13.1 Diferencias entre los géneros *Haemophilus*, *Gardnerella* y otros afines.

PROPIEDAD	<i>Gardnerella</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Actinobacillus</i>	<i>Cardiobacterium</i>
Tinción de Gram	v	-	+	-	-
Reducción de nitratos	-	+	-	+	-
Indol	-	v	-	-	+
Ureasa	-	v	-	-	-
Catalasa	-	v	-	+	-
Oxidasa	-	v	-	-	+
Glucosa	+	v	-	+	+
β hemólisis agar-sangre humana	+	-	-	-	-
Sensibilidad a Trimetoprim	+	-	-	-	-
G + C del DNA	42-44	38-44	34-53	40-43	59-60

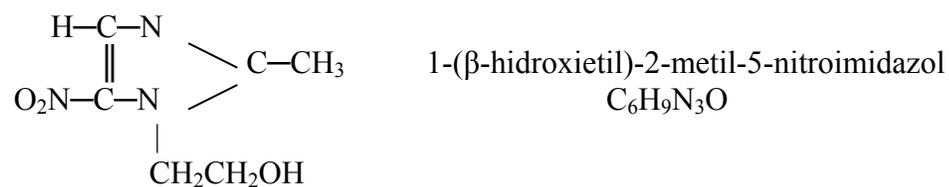
V= variable entre las especies

13.2 Características para la identificación de *Gardnerella vaginalis*

PRUEBA	RESULTADO	%
β hemólisis en agar CNA con sangre humana	+	99
Hidrólisis de hipurato	+	90
Hidrólisis del almidón	+	100
Oxidasa	-	100
Catalasa	-	100
Urea	+	NR
Indol	-	90
Crecimiento en MacConkey	-	100
Trimetoprim 5 mg	S	100
Metronidazol 50 µg	S	100
Sulfonamida 1 mg	R	NR

NR= No registrado

13.3 Características químicas del metronidazol



Se presenta en forma de cristales de color crema.

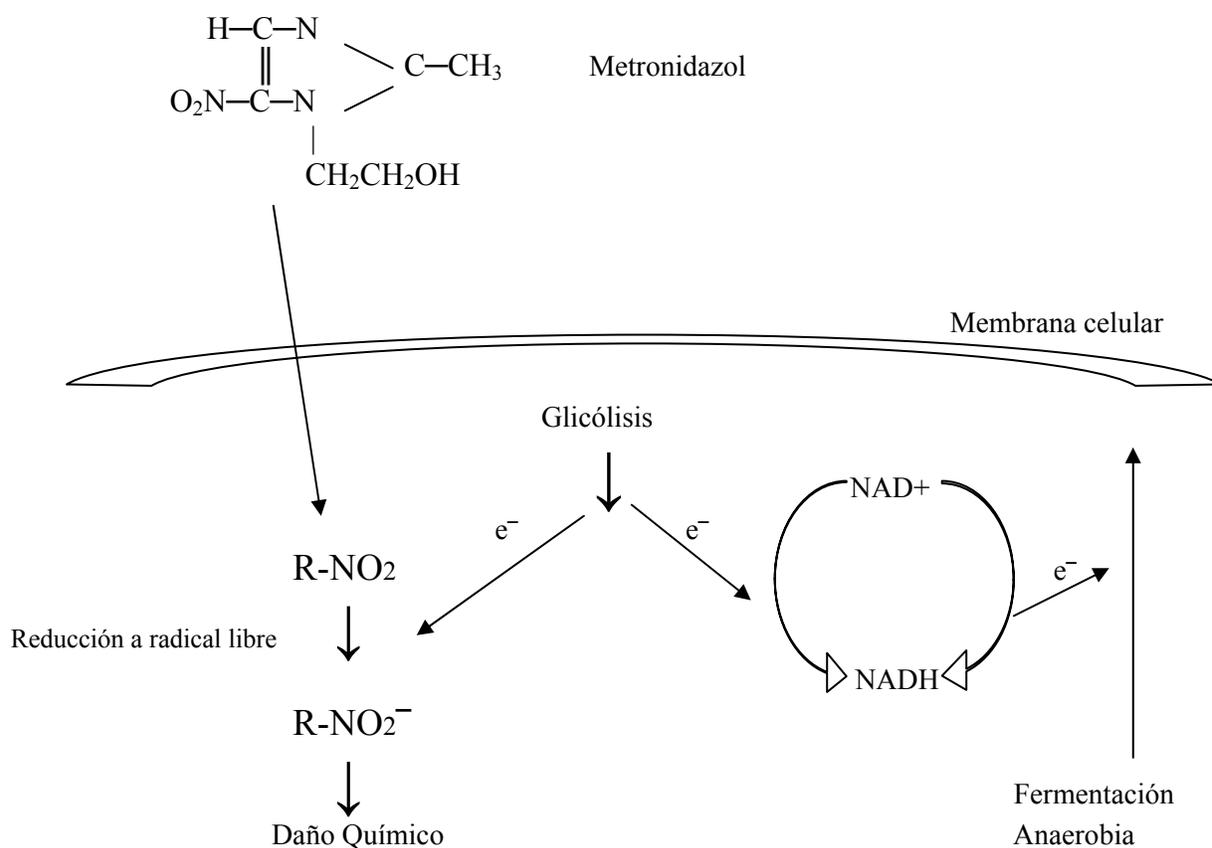
Su punto de fusión es de 158 - 160 °C

Su peso molecular es de 171.16

Solubilidad: En agua 1%, en etanol, éter, cloroformo aproximadamente 0.5%

Es soluble en ácido diluido

13.4 Diagrama del Mecanismo de acción del metronidazol



13.5 Medio de cultivo CNA (Columbia -colistina-ácido nalidixico) en bicapa

En un erlenmeyer se disuelven 20 gramos de agar CNA en medio litro de agua destilada y en otro erlenmeyer se disuelven otros 20gramos de agar CNA en medio litro de agua destilada, ambos se calientan sin llegar a ebullición. Se esterilizan en autoclave a 120 °C durante 20 minutos.

Ya esterilizados se espera que lleguen a una temperatura de 45 °C y a un erlenmeyer se le agrega una solución antibiótica con gentamicina y anfotericina B y al otro erlenmeyer se le agrega la solución antibiótica y 5% de sangre humana (*G. vaginalis* hemoliza sangre humana pero no de carnero, conejo o caballo).

En cajas de petri estériles se agrega una fina capa del agar sin sangre humana y cuando se solidifica se le agrega encima una capa de agar con sangre humana. Se dejan solidificar y se refrigeran hasta su uso.

Cinthya Lorena Samayoa Muralles
Autora

Lic. Armando Cáceres Estrada
Asesor

Licda. Anna Gabriella Soto
Revisora

Dr. Rubén Velásquez
Revisor

Licda. Alba Marina Valdés de García
Directora

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Decano

