

Vaginosis bacteriana, una enfermedad que se rebela a los postulados de Koch y, el rol del microbioma vaginal en su desarrollo.

Bacterial vaginosis, a disease that rebels against Koch's postulates and the role of the vaginal microbiome in its development.

María José Uribe Calvo¹, Melanny Sanchez Acevedo², Evelyn Calderon Ureña³, Sofía Villalobos Abarca⁴ Yosseline Morales Rodriguez⁵

1, 2, 3, 4 y 5 Licenciatura Microbiología y Química Clínica, Facultad de Microbiología, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: María José Uribe Calvo majouribec13@hotmail.com

RESUMEN

Las vaginosis bacterianas son infecciones que afectan a un 30% de las mujeres en edad reproductiva. Es una enfermedad común, pero poco entendida, que muchas veces es tratada sin tener claridad de su causa. Las vaginosis, son procesos causados por disbiosis en la microbiota vaginal, que rompen el equilibrio en el ecosistema, generando inflamación y desplazamiento de los lactobacilos. Diferentes factores de riesgo y determinantes ambientales o del individuo, promueven la disbiosis vaginal. Aunque se han asociado ciertos microorganismos, no se conoce un agente etiológico. Algunos estudios han tenido como objetivo, estudiar las diferentes variables que influyen en la disbiosis, y, análisis metagenómicos han determinado, que existen microorganismos no identificados, asociados a la enfermedad. Conocer cuáles son esos microorganismos, detectarlos en la población y cambiar nuestra mentalidad sobre la microbiota vaginal, podría afinar el diagnóstico de las vaginosis bacterianas. Se concluye que el conocimiento de la microbiota vaginal está en sus inicios, hay mucho que investigar y comprender. Esto debe ser un incentivo para que los profesionales se hagan preguntas, busquen respuestas y se generen nuevos tratamientos eficaces.

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, microbiota vaginal, disbiosis vaginal

ABSTRACT

Bacterial vaginosis are infections that affect 30% of the women in reproductive age. It's a not well understood, common disease, that its mostly treated without clear cause. The vaginosis is a process caused by the disbiosis of vaginal microbiome, in which the disruption of the ecosystem causes inflammation and shift from lactobacillus to other microorganisms. Different risk factors, environmental determinants, and the individual, promote vaginal disbiosis. Even though different microorganisms have been associated to the disease, there is no etiologic agent. Metagenomic studies, had determined that, microorganisms no detected by normal methods, like bacterial culture, are associated to the disease. The detection of this agents in the general population, may change the knowledge about the vaginal microbiome, and determine the diagnosis of bacterial vaginosis. In conclusion, that there's a small amount of information of vaginal microbiome, but a lot to investigate and comprehend. This

Cómo citar:

Uribe Calvo, M. J., Sanchez Acevedo, M., Calderon Ureña, E., Villalobos Abarca, S., & Morales Rodriguez, Y. Vaginosis bacteriana, una enfermedad que se rebela a los postulados de Koch y, el rol del microbioma vaginal en su desarrollo. Revista Ciencia Y Salud, 6(5). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i5.467>

Recibido: 09/Abr/2022

Aceptado: 12/Oct/2022

Publicado: 19/Oct/2022



must be an incentive for professionals, and their job in making questions and finding answers, in order to generate new efficient treatments.

Keywords: Bacterial vaginosis, Vaginal microbiome, Vaginal dysbiosis.

Materiales y métodos

Se realiza una revisión bibliográfica referente al tema en fuentes como: libros de bacteriología, medicina, infectología, publicaciones de revisión y reportes de casos clínicos, a. Así como nuevas investigaciones y descubrimientos en el área de microbioma vaginal.

Se utilizaron principalmente plataformas de acceso libre como Pubmed, NCBI y Science Direct, utilizando palabras claves como: vaginosis bacteriana, disbiosis vaginal, microbiota vaginal, diagnóstico de vaginosis bacteriana.

La revisión bibliográfica contiene estudios del año 1993 que establecen las bases de algunas investigaciones y publicaciones del año 2022. Para los criterios de búsqueda, se revisó la bibliografía que abordara la patogénesis de las vaginosis en relación con la disbiosis. El tema se amplió con los factores que afectan la microbiota vaginal.

INTRODUCCIÓN

Koch en 1876 expone que las enfermedades asociadas a agentes bacterianos cumplen ciertos requisitos: 1) Hay una asociación específica entre la enfermedad y el microorganismos. 2) Es posible aislar el microorganismo del paciente enfermo, 3) El microorganismo puede reproducirse en un medio in vitro y 4) al inocular el microorganismo en otro hospedero, causa enfermedad. (1).

Se ha visto que es uno de los síndromes microbiológicos relacionados con el ecosistema vaginal, asociados a descarga genital y mal olor, más común entre las mujeres en edad fértil, y que puede llegar a ser sintomático en un 50% de las mujeres aproximadamente, así como se puede llegar a presentarse en más del 30% de la población. (2,3). En cuanto a las infecciones vaginales, la vaginosis bacteriana tiende a ser la causa del 40 al 50% de los casos. No obstante, la prevalencia varía entre grupos étnicos y países, con una prevalencia que ronda entre el 20.60% de la población y la media de edad afectada es entre los 33 3 8 años (4) y puede llevar a embarazo pre término, aborto espontáneo y pérdidas durante la fertilización in vitro. (2).

Recientemente se ha documentado un aumento significativo de la prevalencia de esta enfermedad en el sureste africano, mientras que en el sur y sudeste asiático, América Latina, Caribe y Estados Unidos hay una prevalencia intermedia. A su vez, las zonas de Australia, Nueva Zelanda y Europa del Este son las que presentan una menor prevalencia. En cuanto a la etnia, hay una prevalencia del 33,2% en mujeres negras e hispanas del 30,7%, mientras que hay una prevalencia más baja en mujeres blancas o asiáticas, siendo del 22,7% y 11,1%, respectivamente. (5).

Dentro de los factores de riesgo más asociados se encuentran: sangre menstrual, nueva pareja sexual, duchas vaginales, fumado y no utilizar condón. La infección suele resolverse sola, 15-30% de las pacientes continúan con síntomas, y 70% vuelve a padecer la infección a los nueve meses. (6,7).

Para el diagnóstico se pueden utilizar dos metodologías. A) Criterios de Amsel, se deben cumplir tres de cuatro: 1) descarga no inflamatoria en las paredes vaginales, 2) células guía, 3) pH mayor a 4.5 y 4) olor a pescado cuando se agregue KOH al 10%. Posee una sensibilidad de 70% y una especificidad del 94%. (6,7). O B) Criterios de Nugent, es un score de Gram que evalúa la presencia/ausencia de *Lactobacillus* sp, y otras especies bacterianas Gram negativas o Gram variables como: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp,

Porphyromonas spp, y curvos como *Mobiluncus* spp. Posee una sensibilidad de 89% y una especificidad de 83%. El problema de ambos es que pueden considerar una vaginosis bacteriana en pacientes asintomáticos. (8,9).

¿Cuál es el patógeno? Si bien no se sabe, se han determinado especies virulentas como, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella* sp. y *Prevotella bivia*. El tratamiento es efectivo en 57-85% de las pacientes, pero hay recaídas asociadas a mal entendimiento de la enfermedad, falla en la recolonización de los lactobacilos, reinfección de la pareja sexual no tratada, y factores genéticos/inmunes del hospedero. (2).

Diferentes estudios han concluido que la etiología de la vaginosis es difícil de entender, ya que es producto de una disbiosis en la que aumentan anaerobios como *Gardnerella* sp., *Mobiluncus* sp., *Atopobium vaginae* y *Prevotella* sp. El problema es que algunas mujeres son asintomáticas con estos patrones. Además, por métodos independientes al cultivo se han visto bacterias pertenecientes a los Firmicutes, las cuales también se relacionan sin determinar si son las causantes o simplemente oportunistas. (6).

Todos estos factores, llevan a pensar, que efectivamente las vaginosis bacterianas no cumplen los postulados de Koch.

Desarrollo

Microbioma vaginal

Se sabe que la microbiota normal tiene una importancia trascendental en la fisiología, desarrollo de la inmunidad y nutrición, del ser humano, pero se conoce poco de la interacción entre ellos, y los efectos ante perturbaciones. (10).

La microbiota vaginal tiene una relación importante con el hospedero, ya que el ser humano, brinda nutrientes liberados por las células y las secreciones glandulares. Además, la microbiota puede prevenir el crecimiento de bacterias patógenas como las que causan infecciones de transmisión sexual (ETS), vaginosis bacterianas y hongos. (6).

Los *Lactobacillus* spp. son la microbiota dominante, pero puede estar ausente en pacientes sanos o asintomáticos. Estas observaciones se han obtenido a través de técnicas independientes de cultivo como PCR y secuenciación. En el pasado, se estudiaron únicamente especies cultivables, y por lo tanto, no se consideraron microorganismos que necesitan diferentes , nutrientes, condiciones de temperatura, oxígeno o que necesiten ser co-cultivadas. (6,11).

Las bacterias que habitan en la vagina son la primera línea de defensa contra patógenos ya sea por competencia o por muerte directa. Las comunidades vaginales bacterianas son dinámicas y se dividen en tipos denominados Community State Types (CST): 1) CST-I dominado por *Lactobacillus crispatus*. Este grupo es el más estable y promueve la comunidad vaginal. Su presencia se asocia a ausencia de infección. 2) CST-II: *L. gasseri*, 2) CST III: *L. iners*, 3) CST-IV: *Atopobium* sp., *Gardnerella* sp. y *Prevotella* sp., este grupo es el menos estable y frecuentemente transita a otros estados, especialmente a vaginosis bacterianas y 4) CTS-V: *L. jensenii*. (12).

Se ha visto que la presencia de especies que producen ácido láctico se asocia a función vaginal sana. Es interesante decir, que se ha encontrado ácido L-Láctico producido tanto por las bacterias como por células epiteliales, que estimula respuestas pro inflamatorias, y a su vez, también se ha visto ácido D-láctico producido únicamente por bacterias. (12).

Dentro de las propiedades antimicrobianas del pH y los *Lactobacillus spp.*, se ha visto que inhiben eficientemente e incluso eliminan *Neisseria gonorrhoeae* y el VIH, además de producir bacteriocinas y H₂O₂. (6).

Otra microbiota vaginal

El 20-30% de mujeres sanas y asintomáticas carecen de números apreciables de *Lactobacillus spp.* pero se asocian a pH mayores, dentro de los microorganismos normales encontrados se mencionan: *Atopobium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megasphaera spp.* y *Leptotrichia spp.* Aunque su composición asemeja una vaginosis, parece que en estos casos no se asocian a enfermedad e igual protegen ante condiciones adversas. (6,13,14).

Disbiosis vaginal

Existen diferentes determinantes de la microbiota vaginal que pueden favorecer la disbiosis vaginal. Uno de ellos es la raza, las personas de africanas o afroamericanas tienen menor porcentaje de *Lactobacillus* y mayor disbiosis, *Gardnerella* y riesgo de sufrir VB. (15).

Otro de los determinantes son las hormonas y los anticonceptivos hormonales, ya que los estrógenos aumentan el glicógeno, que favorece el crecimiento de *Lactobacillus* y el consumo de pastillas con progesterona disminuye la incidencia de VB. (16).

La actividad sexual, aunque no es una STD, se ha visto que los fluidos prostáticos favorecen las VB. Es más común encontrarlas en pacientes que tienen sexo sin condón. Además, las mujeres que no tienen relaciones tienen una menor incidencia de VB. Otros factores asociados son sexo vaginal después de sexo oral y anal. La circuncisión en los hombres reduce el riesgo de vaginosis bacteriana. (17,18).

Las prácticas vaginales como las duchas aumentan riesgo de VB, ya que se cree que matan la microbiota. (19). Por su parte, el fumado, se ha visto que sustancias del humo del cigarrillo llegan a la vagina, y estas inducen bacteriófagos en los BGP, por lo tanto favorece su muerte y las VB. (20).

Malas costumbres alimenticias relacionadas con la obesidad y la glicemia, se han asociado positivamente a las VB. (21). Finalmente, se ha visto que la microbiota de las personas con las que se tiene contacto es semejante. Esta relación se ha observado en personas que comparten, en vecindarios poco higiénicos, dietas y condiciones sociales. (22).

Consecuencias de la disbiosis

Las VB positivas por los Criterios de Nugent o Amsel se asocian a riesgos aumentados de contagiarse de VIH, HSV-2, HPV, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, enfermedad pélvica inflamatoria y posterior salpingitis, endometritis y embarazos pre término. Pero, la presencia de otros agentes también aumentan el riesgo de padecer una VB, tal es el caso de *Trichomonas vaginalis*, que se ha visto que disminuye los *Lactobacillus spp.* por el aumento del pH vaginal. Esto quiere decir que la VB puede ser un factor de riesgo, pero también una consecuencia de una enfermedad de fondo. (23).

Posibles tratamientos

Como tratamiento, generalmente se ha usado una dosis de metronidazol, el problema, es que se ha visto resistencia en *G. vaginalis* y *Atopobium spp.* y un impacto disminuido en la microbiota. Incluso se ha descrito el secuestro del antibiótico en los biofilms bacterianos. Además se han utilizado otros nitroimidazoles, como secnidazole y tinidazole, con vidas medias prolongadas. Pero aún así, se han descrito se ha asociado a ciertos patrones de resistencia. a estos antimicrobianos, y los estudios recomiendan utilizar los nitroimidazoles en terapias combinadas. La clindamicina ha sido uno de los compuestos más aceptados junto Lincosamida.

Un dato interesante es que se pueden usar compuestos como cloruro de decuanilum y TOL-463 que son agentes que rompen biofilms de las VB. (2)

Avances en la identificación de bacterias asociadas a las Vaginosis Bacterianas.

La caracterización molecular puede identificar especies sin la necesidad de cultivar. Gracias a esto se logró realizar un estudio que utilizó secuenciación de ARN16s y combinando con la técnica FISH, comparando mujeres con vaginosis vs. mujeres sanas. (24).

En las pacientes con vaginosis se encontraron microorganismos reconocidos como *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Leptotrichia* spp., *Sneathia* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptoniphillus* spp., *Gemella*, *Anaerococcus* spp. y *Veillonella* spp. (24).

Además, se encontraron cluster semejantes a Clostridios, que nunca antes habían sido clasificados en ningún grupo filogenético. Estos grupos aumentaron la especificidad de la VB a un 100% y se denominaron BVAB1, BVB2, BVB3. Posteriormente fueron analizadas mediante FISH y encontrándose en las células semejantes a las células guía y descritos se denominaron de acuerdo con su morfología, como: BVAB1 se observaron como bacilos delgados y curvos, BVAB2 como bacilos cortos y BVAB3 como bacilos largos y delgados, rectos en forma de lanceta. (24).

Cabe destacar que la especie BVAB2 fue encontrada en 89% de las vaginosis. El problema de estos microorganismos es que no han sido descritos, no se relacionan con ningún género y no han sido cultivados. Estudiarlos podría ser una ruta para el correcto diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. (24).

Otro resultado interesante, fue que las pacientes sanas con *Lactobacillus* spp., que posteriormente cambiaron su patrón a predominio de BVAB desarrollaron efectivamente las vaginosis, y las pacientes con patrones asociados a vaginosis que fueron tratadas con éxito, cambiaron su patrón a predominio de *Lactobacillus* spp. esto refuerza el hecho que la estabilidad en la microbiota vaginal es esencial para prevenir el desarrollo de la enfermedad, y que el restablecimiento de la microbiota beneficiosa resuelve la infección. (24).

CONCLUSIONES

El entendimiento del microbioma vaginal apenas inicia, muchos estudios sugieren que investigaciones a través del tiempo en las pacientes con técnicas independientes al cultivo, son necesarios para generar respuestas a las preguntas de la patogénesis.

Es importante entender cómo las parejas y el ambiente influyen en el desarrollo de la enfermedad. Además, experimentar los posibles tratamientos como probióticos, tratar parejas sexuales y disrupción del biofilm. E incluso, detalles como nacimientos por cesárea que no establecen un buen microbioma intestinal. (2).

Esta revisión deja más interrogantes que respuestas, pero es claro que la presencia de *Lactobacillus* spp. es un signo de salud vaginal, y que la disbiosis vaginal está asociada a la vaginosis bacteriana. Falta entender la interacción entre los microorganismos y el hospedero y los mecanismos de inmunidad y patogénesis que conducen a la enfermedad. Ahora bien, las técnicas de proteómica, metabolómica y metagenómica, generan una posible luz que ayude a aclarar las interrogantes. ¿Cuál es la finalidad? Entender la enfermedad, para promover la prevención y los posibles tratamientos.

Declaración de conflicto de interés

No existen conflictos de intereses

Declaración de financiamiento

No se requirió financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bednarski Z, Bednarska H. [First research work by Robert Koch on etiology of anthrax-in cooperation with Józef Knechtel, Polish apothecary]. Arch Hist Filoz Med. 2003;66(2):161-8.
2. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL, Sobel JD, Bradshaw CS. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. Vol. 19, BMC Medicine. BioMed Central Ltd; 2021.
3. Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas R v. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sexually Transmitted Diseases. 2019 May;46(5):304-11.
4. Zúñiga A, Tobar-Tosse F. Vaginosis bacteriana por Gardnerella vaginalis: Nuevas enseñanzas desde la ecología molecular Bacterial vaginosis by Gardnerella vaginalis: New lessons from molecular ecology [Internet]. En Línea; Available from: <http://orcid.org/0000-0002-0494-205X>
5. Salas Morgan JP, Angulo Moya LC, Garita Mendez E. Vaginosis Bacteriana - Actualización y novedad terapéutica. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 2022 Jan 3;5(6).
6. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: Rethinking health and disease. Annual Review of Microbiology. 2012 Oct;66:371-89.
7. Sobel JD, Schmitt C, Meriwether C. Long-Term Follow-Up of Patients with Bacterial Vaginosis Treated with Oral Metronidazole and Topical Clindamycin. Journal of Infectious Diseases. 1993 Mar 1;167(3):783-4.
8. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, Mcgregor JA, Sweet RL. Validity of the Vaginal Gram Stain for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis.
9. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.
10. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Research. 2009 Dec;19(12):2317-23.
11. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora [Internet]. Available from: www.sciencemag.org/cgi/content/full/1110591/DC1
12. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UME, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine. 2012 May 2;4(132).
13. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjoden B, Falsen E. Characterization of a novel Atopobium isolate from the human vagina: description of Atopobium vaginae sp. nov. Vol. 49, International Journal of Systematic Bacteriology.

14. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology (N Y)*. 2004;150(8):2565-73.
15. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108(SUPPL. 1):4680-7.
16. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: Challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014 Mar 20;32(14):1543-52.
17. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 47, *Clinical Infectious Diseases*. 2008. p. 1426-35.
18. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;129(4):643-54.
19. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Zhang J, et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis - A marginal structural modeling analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Jul;168(2):188-96.
20. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: Risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008 Jan;35(1):78-83.
21. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016 Feb 1;65(2):330-9.
22. Morris M, Epstein H, Wawer M. Timing Is Everything: International Variations in Historical Sexual Partnership Concurrency and HIV Prevalence. *PLoS ONE*. 2010;5(11).
23. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, et al. Role of lactobacillus species in the intermediate vaginal flora in early pregnancy: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2015 Dec 1;10(12).
24. Fredricks DN, Fiedler TL, Mrazzotta JM. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis [Internet]. Vol. 18, *n engl j med*. 2005. Available from: www.nejm.org