

MICROBIOMA VAGINAL NORMAL Y PATOLÓGICO

Prof. Dr. Silvio TATTI (CABA)

Prof. Dra. Beatriz PERAZZI (CABA)

Dra. María Agustina BUTELER GORANSKY

Dra. Daniela SALDÍVAR OZZAN

Dra. Griselda I. LÓPEZ

Dra. Daniela LÓPEZ FONSECA

Dra. Ana Cecilia del Valle AGUIRRE

Dra. Ana Cecilia JAIME

Dra. Laura A. FLEIDER

Dra. Sonia V. MOLINA

Dra. Úrsula GRIMALDI

Dra. María Hebe SUÁREZ GHIBAUDO

Dra. Úrsula GRIMALDI

Dra. María Hebe SUÁREZ GHIBAUDO

Dra. Brenda G. FERRERO

Dra. Martha CORA ELISEHT

Dra. Verónica I. RODRÍGUEZ

Dra. Romina GIMÉNEZ

La **microbiota** es el conjunto de microorganismos presentes en un determinado ambiente que incluye el análisis de genes 16S rRNA, 18S rRNA y otros marcadores genéticos y regiones genómicas, amplificados y secuenciados a partir de muestras biológicas. Su estudio ha cobrado interés desde hace ya algunos años. Sin embargo, en los últimos años ha surgido el concepto de **microbioma** que hace referencia a todo el hábitat, incluidos no sólo los microorganismos y sus genomas, sino también las condiciones ambientales circundantes. En este sentido ha cobrado relevancia la relación entre la microbiota y el huésped, junto al desarrollo de las técnicas de secuenciación del ácido desoxirribonucleico. De tal forma que uno de los objetivos del Proyecto Microbioma Humano, iniciativa del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) comenzado en 2007, consistió en identificar y caracterizar los microorganismos que se encuentran asociados al ser humano tanto en la salud como en la enfermedad, a través de la metagenómica que caracteriza a las comunidades microbianas independiente de su cultivo¹. A partir de entonces, varios estudios se

vienen desarrollando en distintas localizaciones anatómicas, siendo el tracto genital femenino uno de ellos, aunque el tema no se encuentra resuelto.

La revolución de interpretaciones científicas generada por las “ómicas” (**metagenómica, metabolómica, metaproteómica**) han generado un relevante impacto en el diagnóstico de la disfunción vaginal asociada a diferentes situaciones clínicas.

La **metagenómica** determina el microbioma vaginal mediante la secuenciación masiva del gen bacteriano ARNr 16S de todas las especies presentes junto con su proporción relativa según la abundancia del gen.

Con la aplicación de esta metodología, Ravel *et al.*², han definido en el contenido vaginal (CV) cinco “clusters” bacterianos denominados **Community State Types (CST)**, que incluyen al estado normal o de eubiosis (CST I), con dominio del 70 a 90% de lactobacilos -principalmente, *Lactobacillus crispatus*-; tres, con disbiosis intermedias (CSTII, CSTIII, CST V), con predominio de *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii* respectivamente, y uno, con disbiosis extrema (CST IV), con mínima o nula proporción de lactobacilos y una gran diversidad bacteriana, con predominio de bacterias anaerobias y es el que se asocia a lo que se denomina Vaginosis bacteriana (VB).

Asimismo, Gajer *et al.*³ lo subdividieron en dos: CST IV-A (contiene especies de los géneros *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* y *Streptococcus*) y CST IV-B (dominado por *Atopobium*, *Megasphaera* y *Gardnerella*).

Existe una **correlación directa del Valor numérico (VN) de Nugent con los CST**, ya que el estudio morfológico del CV de una mujer con CST IV muestra un VN -Nugent de 7 a 10-, que no se da en ninguno de los otros CSTs. Esta situación avala la consolidación de la **metagenómica (microbioma vaginal) a la eficiencia de la metodología del Balance del Contenido Vaginal (BACOVA)**, que además de incluir el criterio de Nugent, amplió su valor diagnóstico relacionándolo con la reacción inflamatoria vaginal (RIV), creando los cinco **Estados Vaginales Básicos**. Asimismo, el estudio metagenómico del CST IV demostró que es el grupo con mayor variedad de especies y en proporciones variables, no pudiéndose asignar una etiología específica a la VB⁴.

La estabilidad del ecosistema microbiano vaginal varía según las distintas etapas biológicas de la mujer. Debido al aporte hormonal materno, en el nacimiento existe un predominio de lactobacilos en la primera semana de vida, que desaparece hasta la menarca y se caracteriza por la presencia de microbiota intermedia correspondiente a bacterias de localización intestinal y de piel. En la pubertad, como consecuencia de la maduración estrogénica, la vagina normal contiene un franco predominio de más de 18 de especies de lactobacilos y, en menor proporción, una gran variedad de especies de

bacterias aeróbicas y anaeróbicas, e inclusive de levaduras. Por lo tanto, es admisible reconocer la influencia de la estimulación hormonal -principalmente, de origen estrogénico- en la colonización vaginal, con un predominio de lactobacilos⁵. Esta microbiota vuelve a alterarse en la menopausia, asemejándose a la etapa prepúber con predominio de bacilos Gram negativos⁶. Asimismo, la microbiota vaginal varía dentro del ciclo menstrual en relación con los estrógenos, siendo más estable durante el pico de estradiol preovulatorio. En un estudio reciente se observó que el estradiol aumentado favorecería el desarrollo de *L. iners*, especie con escaso rol protector asociada a transición entre microbiota normal y anormal, que predispone más a la disbiosis⁷. Las comunidades bacterianas de lactobacilos juegan un papel protector contra las infecciones del tracto genital inferior, como la VB, las infecciones de transmisión sexual (ITS) y del tracto urinario. Esta protección la brindan a través de la producción del ácido láctico manteniendo un pH del CV menor a 4,5⁸, de bacteriocinas (moléculas proteicas bactericidas)⁹, sustancias antagónicas simil-bacteriocinas¹⁰ biosurfactantes¹¹. Todas tienen capacidad para adherirse a las células epiteliales formando barreras contra los patógenos¹², destruyendo biopelículas¹³ y produciendo peróxido de hidrógeno. Sin embargo, se ha podido comprobar que las diferentes especies y cepas de la misma especie de lactobacilos difieren en la capacidad de producción de este último¹⁴. La especie protectora con los mayores niveles de producción de agua oxigenada y con mayor poder de acidificación la constituye *L. crispatus*¹⁵. En contraposición, las especies con menor grado de protección son *L. iners* y *L. gasseri*, que no producen o producen bajos niveles de agua oxigenada y tienen menor capacidad de acidificación, mientras que *L. jensenni* presenta un grado de protección intermedio¹⁶.

Otro de los temas importantes a tener en cuenta de la microbiota vaginal es que se ha demostrado que es región específica; es decir, varía según la población de mujeres que se estudie y no sólo con respecto al grupo etario, sino también, de la región donde habitan¹⁷.

Por todo lo expresado anteriormente, la metagenómica aporta numerosas mejoras en comparación con los métodos existentes de detección, tales como el cultivo o la amplificación génica de determinados microorganismos, ya que es capaz de proveer identificación cualitativa y cuantitativa de las especies bacterianas presentes en una comunidad compleja y, por lo tanto, permite ampliar el conocimiento de la fisiología y la genética de los microorganismos no cultivables, con un potencial uso como herramienta diagnóstica y terapéutica¹⁸.

Por otro lado, la incorporación de la **Meta-Proteómica** profundiza en el estudio de la identificación de los microorganismos y en particular de los lactobacilos mediante la

espectrometría de masa utilizando la metodología de MALDI-TOF MS¹⁹. Esta metodología ha demostrado una excelente concordancia con la metodología de referencia (secuenciación del gen ARNr 16S) para caracterizar las especies de lactobacilos del CV²⁰. En este sentido la caracterización de las especies de *Lactobacillus* como biomarcadores o indicadores tempranos de disbiosis también representa ser una herramienta muy valiosa en el diagnóstico de la disfunción vaginal y su rol en la **restauración de los estados de disbiosis**. Al respecto, se ha demostrado que un microbioma vaginal balanceado puede prevenir las infecciones del tracto genital inferior, mientras que la falta de especies de *Lactobacillus* productoras de agua oxigenada (protectoras) como *L. crispatus* y el predominio de especies no productoras de este metabolito (no protectoras) como *L. gasseri* e *L. iners* favorece el desarrollo de vaginosis bacteriana y la adquisición de ITS²¹ como Herpes virus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)²² y virus del Papiloma Humano (VPH)²³.

Contextos clínicos de relevancia para el estudio del microbioma

1. Infección por el virus del papiloma humano y displasia cervical

En cuanto a la relación entre el cáncer ginecológico y el desbalance del microbioma, el ejemplo más claro hasta este momento es el desarrollo de tumores VPH relacionados, ya que el microbioma vaginal podría jugar un rol en la generación de la displasia cervical. La infección por VPH es extremadamente común. El 50% de las mujeres menores de 30 años tendrán una prueba de VPH positiva en un periodo de 3 años²⁴. Asimismo, la presencia del VPH podría seleccionar el ecosistema microbiano vaginal acompañante.

Es sabido que el cáncer cervical es causado por una infección persistente por VPH de alto riesgo (VPH-AR). Sin embargo, una infección por VPH-AR se considera una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervical, de modo que otros factores biológicos como la disbiosis (VB) alteran el microambiente vaginal y actúan como cofactores en la persistencia de una infección por VPH e incrementan el riesgo de desarrollo de cáncer cervical. Tal es así, que un metaanálisis realizado por Gillet *et al.* en Bélgica, basado en estudios transversales, demostró una asociación positiva entre la VB y VPH-AR²⁵.

Un estudio realizado por Gao *et al.* en China demostró que las mujeres con infección por VPH presentaron en sus microbiomas aumento del contenido de *L. gasseri* (especie con menor rol protector) y *Gardnerella vaginalis*. En cambio, los microbiomas

balanceados demuestran predominio de *L. crispatus*²⁶. Tal es así, que Oh *et al.* en Korea describieron a través de la metagenómica que un predominio de *Atopobium vaginae*, *G. vaginalis* y *L. iners* con disminución de *L. crispatus* se asocia a mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Otro estudio transversal realizado en mujeres coreanas que utilizó el análisis del gen 16S rARN para evaluar la asociación entre la composición de las comunidades bacterianas vaginales y la prevalencia del VPH detectó que las mujeres VPH positivas tenían una menor proporción de lactobacilos que las VPH negativas e identificaron fusobacterias y *Sneathia* spp. como bacterias anaerobias marcadoras de infección por VPH²⁷. También, Brotman *et al*²⁸ en Baltimore, demostraron que el CST IV-A con predominio de anaerobios muestra mayor transición a VPH positivo y el CST IV-B con predominio de *Atopobium*, *Gardnerella* y *Prevotella* muestra remisión más lenta de la infección por VPH en comparación con el CST I, siendo las CST III, IV-A y IV-B las que se asocian a los pacientes VPH positivos. Asimismo, se ha demostrado que el incremento en la proporción del CST IV se asocia a incremento en la severidad de las lesiones provocadas por VPH²⁹.

2. Embarazo y las complicaciones perinatológicas

Otra situación clínica de relevancia es el embarazo, dado que durante el mismo se producen cambios hormonales que predisponen con mayor frecuencia a la aparición de infecciones del tracto genital inferior (TGI). Dichas infecciones están asociadas a un gran número de complicaciones gineco-obstétricas, tales como parto prematuro, ruptura prematura de membrana, aborto espontáneo, corioamnionitis, endometritis postparto, enfermedad inflamatoria pélvica, retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer³⁰.

Se ha descrito desde la metagenómica que la alteración de la diversidad bacteriana vaginal, con un incremento de determinadas bacterias anaerobias (*Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Atopobium*, *Magnebacillus*, *Sneathia*, *Porphyromonas*, *Prevotella*) -y en particular, el CST IVB dominado por *Atopobium vaginae*- se asocia a rotura prematura de membrana, parto pretérmino y corioamnionitis³¹. Además, se ha demostrado desde la proteómica que un alto nivel de la Beta defensina 2 muestra una reducción manifiesta de los casos de parto prematuro y, en contrapartida, el incremento de proteínas tales como desmoplakina isoforma 1, strtatifina y precursor de trombospondina 1 se relacionan con el parto pretérmino³².

Asimismo, desde la proteómica se ha demostrado que especies no protectoras de lactobacilos como *L. iners* se asocian a parto pretérmino³³. Inclusive esta especie actúa como un inductor de metaloproteinasa extracelular vaginal y de enzimas

degradadoras de mucina que provocan disrupción de la barrera inmune y falla en prevenir la colonización de patógenos³⁴.

3. Infertilidad

Otro contexto de relevancia lo representa la vinculación del microbioma vaginal y endometrial con **la infertilidad**. Tal es así, que se ha descrito que pacientes con una microbiota vaginal dominada por lactobacilos se correlaciona con un resultado exitoso en los tratamientos de fertilización in vitro (FIV). Dichos gérmenes actuarían como barrera mecánica unida a la superficie de las células epiteliales de la vagina evitando la unión de otras bacterias, mientras que un microbioma con baja proporción de lactobacilos y predominio de CST IV de disbiosis se relaciona con bajo éxito de implantación del embrión³⁵. Las especies de lactobacilos frecuentemente encontradas fueron *L. crispatus* y *L. iners* en mujeres infértiles sometidas a FIV en el día de la transferencia embrionaria³⁶ y las mujeres con mayor proporción de *L. crispatus* tenían mejores tasas de nacidos vivos y de embarazo clínico³⁷. Sin embargo, cuando la concentración de *L. crispatus* supera el 60% existe menor probabilidad de lograr el embarazo que cuando *L. iners* supera el 60%, probablemente debido a que *L. crispatus* produce más acidez que *L. iners* y esta elevada acidez no sería beneficiosa³⁸. Asimismo, se ha descrito que una microbiota considerada anormal -asociada a VB- está relacionada con resultados reproductivos adversos en mujeres que realizan una fertilización in vitro; es decir, con una menor tasa de embarazo clínico³⁹.

Por otro lado, el tracto genital superior no ha sido tan estudiado. Antiguamente, se pensaba que la cavidad endometrial era estéril o si existía una comunidad bacteriana, no era propia y dependía del ascenso de microorganismos desde la cavidad vaginal, siendo el cérvix una barrera para el ascenso de gérmenes. Cabe considerar que dada la menor concentración de bacterias en el útero y que las técnicas utilizadas con anterioridad al estudio del material genómico se basaban en el estudio de los microorganismos cultivables, se podría haber estado haciendo un sub diagnóstico de poblaciones bacterianas que igualmente podrían tener un efecto sobre lo que ocurre al momento de la implantación y durante el embarazo. Es por ello que la técnica que brinda mejor caracterización de la microbiota uterina es a través del estudio de la secuenciación de distintas regiones variables del ARN ribosomal 16S. En la actualidad se conoce -por estudios en piezas de histerectomía- que el tracto genital superior presenta una microbiota dominada por lactobacilos⁴⁰. Sin embargo, esta colonización es gradualmente decreciente en lactobacilos a medida que se asciende desde el orificio cervical interno hacia la ampolla tubaria⁴¹. Esto podría deberse a que el cérvix actúa como una barrera para el ascenso de bacterias o porque el endometrio tiene un

efecto inmune que disminuye la concentración bacteriana⁴². Asimismo, se ha descrito que la microbiota uterina no estaría afectada por cambios hormonales en mujeres infértiles sometidas a FIV -tanto occidentales como en orientales- con un endometrio receptivo. Moreno *et al*⁴³. describieron en mujeres infértiles que se sometieron a FIV que una microbiota no dominada por lactobacilos en un endometrio receptivo en comparación a una microbiota dominada por lactobacilos se asociaba a menor implantación, menor tasa de embarazo, menor embarazo evolutivo, menor tasa de nacimientos vivo y mayor tasa de aborto, relacionándose un mayor porcentaje de *Gardnerella* y *Streptococcus* con aborto o no logro de embarazo⁴⁴. Estos autores plantean la existencia de algún mecanismo inflamatorio endometrial gatillado por microbiota no dominada por lactobacilos que afecta la implantación embrionaria. Posteriormente, otro estudio que comparó muestras endometriales en pacientes infértiles que se sometieron a FIV demostró un deterioro de la función reproductiva cuando existe depleción de *Lactobacillus* y aumento de bacterias patógenas tales como *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Chryseobacterium*, *Gardnerella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Staphylococcus* and *Streptococcus*, destacando así que la microbiota endometrial debe ser considerada como una causa de falla de implantación y/o aborto recurrente⁴⁵.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Human Microbiome Project - Home | NIH Common Fund». *commonfund.nih.gov*. Consultado el 7 de enero de 2017.

² Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, Mc Culle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women". *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; (Suppl 1): 4680–4687.

³ Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science translational medicine*. 2012; 4(132), 132ra52.

⁴ *Ibidem* 2.

⁵ Petricevic L, Domig K, Niersche FJ, Iris Janitschek KC, Kneifel W, Kiss H. Characterization of the oral, vaginal and rectal *Lactobacillus* flora in healthy pregnant and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 160: 93–99.

⁶ Pascual LM, Daniele MB, Pájaro C, Barberis T L. *Lactobacillus* species isolated from the vagina: identification, hydrogen peroxide production and nonoxynol-9 resistance; *Contraception* 2006; 73: 78– 81.

⁷ Xu J, Bian G, Zheng M, Lu G, Chan WY, Li W, et al. Fertility factors affect the vaginal microbiome in women of reproductive age. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83: e13220. doi.org/10.1111/aji.13220

⁸ Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):1809-13. doi: 10.1093/humrep/16.9.1809. PMID: 11527880.

⁹ Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, Gurguis A, Faro S. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2):375-9. doi: 10.1067/mob.2001.115867. PMID: 11518895.

¹⁰ Ocaña VS, Pesce De Ruiz Holgado AA, Nader-Macías ME. Characterization of a bacteriocin-like substance produced by a vaginal *Lactobacillus salivarius* strain. *Appl Environ Microbiol*. 1999 Dec;65(12):5631-5. doi: 10.1128/AEM.65.12.5631-5635.1999. PMID: 10584033; PMCID: PMC91773.

¹¹ Reid G, Heinemann C, Velraeds M, van der Mei HC, Busscher HJ. Biosurfactants produced by *Lactobacillus*. *Methods Enzymol*. 1999;310:426-33. doi: 10.1016/s0076-6879(99)10033-8. PMID: 10547809.

¹² Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect*. 2000 Apr;2(5):543-6. doi: 10.1016/s1286-4579(00)00313-0. PMID: 10865199.

¹³ McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E, Fu J, Abbas A, Dang T, Miller W, Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011 Aug 1;86(1):58-64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21497071.

¹⁴ Lamont, R., Sobel, J., Akins, R., Hassan, S., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J. et al. "El microbioma vaginal: nueva información sobre la flora del tracto genital usando técnicas basadas en BJOg": *An International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011; 118: 533-549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.

¹⁵ Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, et al. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004; 42:713–717.

¹⁶ Song Y. L., Kato N., Matsumiya Y., Liu C. X., Kato H., Watanabe K. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3062-3064.

¹⁷ Zhou X., Hansmann M. A., Davis C. C., Suzuki H., Brown C. J., et al. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups." *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 58: 169–181.

¹⁸ Dethlefsen, L.; McFall-Ngai, M.; Relman, D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007, 449, 811–818.

¹⁹ Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Corafa C et al. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e36466. doi: 10.1371/journal.pone.0036466

²⁰ Perazzi BE, Maldonado V, Losada M, Suzuki V, Diaz Altuzarra M del C, Cocucci S, et al. Evaluación Mediante Los Estados Vaginales básicos De La disfunción Vaginal Según Diferentes Factores De Riesgo y caracterización De La Microbiota Lactobacilar. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 2018; 82: 58-71

²¹ Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5

²² Behbakht K, Friedman J, Heimler I, Aroutcheva A, Simoes J, Faro S. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(4):181-6.

²³ Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:271.

²⁴ Moscicki AB. Human papillomavirus disease and vaccines in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev.* 2010 (2):347-63.

²⁵ Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011. doi: 10.1186/1471-2334-11-10.

²⁶ Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015 (7): 674.e1-9.

²⁷ Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One.* 2013;8(5): e63514. doi: 10.1371/journal.pone.0063514.

²⁸ Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Tracy, J. K., Zenilman, J. M., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2014). Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *The Journal of infectious diseases*, 210(11), 1723–1733. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu330>.

²⁹ Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015 Nov 17;5: 16865. doi: 10.1038/srep16865. PMID: 26574055; PMCID: PMC4648063.

³⁰ Jacobsson B, Pernevi P, Chidekei L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1006-10-

³¹ Calleri L, Porcelli A, Gallelo D, Taccani C, Surico N. Vaginosi batterica e rottura prematura delle membrane: open study. *Minerva Ginecol* 1997; 48: 19-23.

³² Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery Nat Commun. 2019; 10: 1305. doi.org/10.1038/s41467-019-09285-9

³³ Ibidem 32.

³⁴ Ljubomir Petricevic, Konrad J. Domig, Franz Josef Nierscher, Michael J. Sandhofer, Maria Fidesser, Iris Krondorfer, Peter Husslein, Wolfgang Kneifel & Herbert Kiss. Characterization of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. Scientific Reports 2014; | 4 : 5136 | DOI: 10.1038/srep05136.

³⁵ Hyman R , Herndon C, Jiang H, Palm C , Fukushima M, Bernstein D, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility. J Assist Reprod Genet 2012; , 29, 105–115.

³⁶ Vergaro P, Tiscornia G, Barragán M, García D, Rodríguez A, Santalo J, et al. Vaginal microbiota profile at the time of embryo transfer does not affect live birth rate in IVF cycles with donated oocytes. Reprod Biomed Online 2019; 38(6), 883-891

³⁷ Haahr T, Humaidan P, Olesen Elbaek H, Alsbjerg B, Jakubcionyte R, Rygaard K, et al. Vaginal microbiota and IVF outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. J Infect Dis. 2019; 219(11), 1809-1817.

³⁸ Koedooder R, M. Singer, S. Schoenmakers, P.H.M. Savelkoul, S.A. Morré, J.D. de Jonge, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm. Hum Reprod. 2019; 34(6), 1042-1054.

³⁹ Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, & Rygaard K. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: A prospective study in IVF patients. Hum Reprod. 2016; 31(4), 795-803.

⁴⁰ Mitchell, C., Haick, A., Nkwopara, E., Garcia, R., Rendi, M., Agnew, K., et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2014; doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.

⁴¹ Chen, C., Song, X., Wei, W. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nature Communications*. 2017; 8: 875. doi:10.1038/s41467-017-00901-0

⁴² Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman Taylor J, Johnson M, Thum M. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 80: 1-17.

⁴³ Moreno I, Codoñer F, Vilela F, Balbuena E, Martinez Blanch A, Gimenez Almazá J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(6), 684-703.

⁴⁴ Kyono K, Nagai Y, Sakuraba Y, Hashimoto T. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol*. 2018; 17(3), 297-306.

⁴⁵ Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort D, Bahçeci M, Barrionuevo MJ. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* 2022; 10; 1 doi: 10.1186/s40168-021-01184-w

VAGINOSIS BACTERIANA

Introducción y Etiología

El sistema genital femenino está influenciado por hormonas y presenta cambios microbianos a lo largo de la vida. Antes de reconocer la vagina como un ecosistema, se observó que los lactobacilos colonizaban en diferentes etapas. Los nuevos métodos moleculares permiten analizar la microbiota vaginal (VMB) y su función. Una VMB dominada por *Lactobacillus spp.* se asocia con menos inflamación, mientras que una VMB diversa se vincula a infecciones y complicaciones¹. La vaginosis bacteriana (VB) es un trastorno de la microbiota vaginal con ausencia de lactobacilos protectores y se ha estudiado por décadas. La disbiosis vaginal puede ser fisiológica o patológica según factores metabólicos y microbianos².

La VB se considera una disbiosis polimicrobiana de la microbiota vaginal. Aunque los agentes etiológicos exactos de la VB son desconocidos, se han identificado numerosas bacterias asociadas, como *Gardnerella spp.*, *Prevotella spp.*, *A. vaginae*, entre otros³.

La VB es una disbiosis polimicrobiana caracterizada por un aumento de bacterias anaerobias y un pH vaginal elevado. *Gardnerella spp.* y otras bacterias BVAB desempeñan un papel importante en esta condición al iniciar biopelículas y alterar el ambiente vaginal.

Riesgos y Clínica

La VB es más común en mujeres afroamericanas y está vinculada a la actividad sexual con parejas masculinas y femeninas.

El contacto sexual con múltiples parejas -tanto masculinas como femeninas- aumenta el riesgo de VB. Es frecuente en mujeres que mantienen relaciones sexuales con mujeres; especialmente, si tienen una pareja con VB sintomática, comparten juguetes sexuales o tienen múltiples parejas sexuales femeninas.

La presencia de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) se asocia con una mayor prevalencia de VB, y, a su vez, la VB puede aumentar el riesgo de VIH y otras ITS.

Otros factores de riesgo son el uso inconsistente de condones, el tabaquismo, las duchas vaginales y la obesidad. El consumo de tabaco puede aumentar la virulencia

bacteriana y promover un ambiente antiestrogénico, mientras que las duchas vaginales modifican el entorno vaginal, favoreciendo un mayor riesgo de VB. También se relacionó el uso de dispositivos intrauterinos de cobre con un mayor riesgo de VB. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo para vaginosis bacteriana

TABLE 3.1 Risk factors for bacterial vaginosis.
HIV – human immunodeficiency virus; BV – bacterial vaginosis; STI – sexually transmitted infection
African American race
Sexual activity with male and female partners
Multiple sexual partners
New sexual partner
Female sexual partner with BV symptoms
Shared use of sex toys
Copper intrauterine devices
Douching
Cigarette smoking
Obesity
Inconsistent condom use
Previous or concurrent STI

Si bien el 50% de casos de VB son asintomáticos, sigue siendo una causa importante de síntomas vulvovaginales a nivel global⁴. A diferencia de las infecciones vaginales causadas por un único patógeno, la VB es un conjunto de signos y síntomas clínicos como resultado de diversas especies bacterianas y comunidades, lo que explica la variabilidad en la presentación. Los síntomas clave en esta afección principalmente se deben a las estrategias bacterianas para colonizar el ecosistema vaginal.

Los pacientes sintomáticos con VB pueden presentar una secreción vaginal abundante, delgada, de color blanquecino a grisáceo, a veces descrita como espumosa. La presencia de un olor a pescado en descomposición en el flujo vaginal es un síntoma característico de la VB, relacionado con la producción de poliaminas por ciertas especies bacterianas anaeróbica⁵. Este olor típico puede ser más fuerte después de las relaciones sexuales y durante el período menstrual.

Los síntomas tales como picazón, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia) y ardor al orinar (disuria), generalmente no se asocian con la VB, pero sí pueden estar presentes en casos de vaginitis mixta (VB junto con candidiasis vulvovaginal o trichomoniasis). Por lo tanto, se debe tener en cuenta esta información para los posibles diagnósticos diferenciales en estas pacientes⁶.

Diagnóstico y Tratamiento

Los criterios diagnósticos de Amsel son ampliamente utilizados en la práctica clínica. Se diagnostica VB si están presentes tres de los siguientes cuatro signos: flujo vaginal blanco-grisáceo, pH vaginal superior a 4.5, presencia de "células clave" en una preparación húmeda con solución salina y olor a pescado en descomposición tras la adición de hidróxido de potasio al 10% (test de aminas positivo)⁷.

Los criterios de Amsel han sido criticados debido a la subjetividad de la apariencia de la descarga y el olor, lo que puede llevar a errores.

Se ha sugerido una simplificación de los criterios de Amsel a dos criterios: pH vaginal elevado (>4.5) y test de aminas (+), manteniendo una buena sensibilidad y especificidad.

El método de tinción de Gram es ampliamente aceptado como el gold standard para el diagnóstico de VB en entornos de investigación. El sistema de puntuación de Nugent es comúnmente utilizado y muestra alta precisión, pero requiere experiencia y un entorno de laboratorio específico.

Las técnicas de diagnóstico molecular -como el gen 16S rRNA- han cobrado relevancia en la investigación del microbioma vaginal y podrían reemplazar los diagnósticos existentes en el futuro. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) tienen límites de detección muy bajos y pueden detectar pequeñas cantidades de organismos, lo que podría ser útil para el diagnóstico de VB.

Es importante reconocer que el diagnóstico de VB se realiza en mujeres sintomáticas, y el uso de estas pruebas se recomienda en este contexto.

Los objetivos del tratamiento incluyen el alivio de los síntomas, la prevención y el control de infecciones después de la cirugía y la reducción de las ITS. Además de antimicrobianos, hoy también se utilizan ácidos orgánicos, bacterias del yogurt y probióticos. Las Guías de SADI (Sociedad Argentina de Infectología) y del CDC con coincidentes a la hora del tratamiento, que se detalla a continuación:

- Metronidazol (oral): 500 mg cada 12 horas, por 7 días
- Metronidazol (gel vaginal): 0,75% por 7 días
- Clindamicina (local, óvulos o crema) por 3 a 7 días
- Tinidazol: 500 mg (oral) cada 12 horas por 7 días

-
- Clindamicina (oral): 300 mg cada 12 horas, por 7 día.

Hay que recordar no consumir alcohol durante el tratamiento y, luego de haber finalizado el mismo, 24 horas posteriormente con metronidazol y 72 horas con tinidazol por efecto disulfiram (síndrome de formaldehído).

VB recurrente: Si realizó tratamiento con 500 mg/día de metronidazol, se indica 1 g/día, por 7 días o ácido bórico (vaginal): 600 mg/día por 14 días. En caso de remisión, se completará el tratamiento de mantenimiento con metronidazol (gel vaginal): 0,75 mg, 2 veces por semana 4 a 5 meses.

Acorde tanto a las Guías del CDC como de diferentes ensayos clínicos, no se debe tratar a la pareja.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Moosa, Y.; Kwon, D.; de Oliveira, T.; Wong, E. B., Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 467.
- 2) Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining “Normal” and the Dynamics Throughout Women’s Lives. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 73-78
- 3) Muzny, C. A.; Taylor, C. M.; Swords, W. E.; Tamhane, A.; Chattopadhyay, D.; Cerca, N.; Schwebke, J. R., An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2019, 220, (9), 1399-1405.
- 4) Verstraelen, H.; Verhelst, R., Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, (9), 1109-24.
- 5) Nelson, T. M.; Borgogna, J. L.; Brotman, R. M.; Ravel, J.; Walk, S. T.; Yeoman, C. J., Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Front Physiol* 2015, 6, 253.
- 6) Anderson, M. R.; Klink, K.; Cohrssen, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79

-
- 7) Amsel, R.; Totten, P. A.; Spiegel, C. A.; Chen, K. C.; Eschenbach, D.; Holmes, K. K., Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983, 74, (1), 14-22.

 - 8) Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9)

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

INTRODUCCIÓN

La Candidiasis Vulvovaginal (CVV) es una enfermedad inflamatoria causada por *Candida spp.* que afecta al tracto genital femenino. El 75% de las mujeres en edad reproductiva tendrán al menos un episodio de CVV a lo largo de su vida, el 40-45% tendrán dos o más episodios y alrededor del 8% de estas sufrirán CVV recurrente.¹

ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

Entre las diversas especies, *Cándida Albicans*, es el organismo infeccioso más frecuente, causando más del 80% de los casos. Ocasionalmente otras especies pueden causar CVV: *C. glabrata* (segunda en frecuencia), *C. guilliermondii*, *C. tropicalis*, *C. Kruzei* y variantes de *C. albicans* como *C. africana* y *C. dubliniensis*.²

La *Candida spp.* es un organismo comensal del tracto genital e intestinal que para causar enfermedad primero debe colonizar el epitelio vaginal. Puede ocurrir una colonización asintomática prolongada en el 20-50% de las mujeres.³ En determinado momento, las levaduras expresan factores de mayor virulencia a través de diferentes mecanismos: cambios morfológicos (blastosporos a pseudohifas), secreción de proteinasas y cambios en la composición de la superficie celular, produciendo CVV sintomática. En algunas mujeres, los signos y síntomas pueden ocurrir con una baja carga de *Candida*. Esto podría deberse a una respuesta inflamatoria a la presencia de la levadura mediada por un mecanismo inmunológico de tipo alérgico.⁴

Existen grupos de riesgo y factores predisponentes: estrógenos exógenos (ACO, THR) o endógenos (embarazo u obesidad), DBT mellitus, inmunosupresión (HIV, pacientes transplantadas, uso crónico de glucocorticoides), uso de antibióticos (ATB) de amplio espectro y conductuales (relaciones sexuales frecuentes o múltiples parejas).⁵

SIGNOS Y SINTOMAS CLÍNICOS

Los signos y síntomas de CVV son relativamente inespecíficos: leucorrea blanquecina grumosa, prurito, irritación, ardor, edema y eritema vulvar, disuria, dispareunia, fisuras y excoriaciones por rascado⁶. Pacientes con infecciones por *Candida glabrata* suelen tener síntomas menos graves.⁷

CLASIFICACION

Pueden diferenciarse dos tipos de CVV: No complicada y complicada (TABLA 1).

TABLA 1. Clasificación CVV

TIPO	NO COMPLICADA	COMPLICADA
Gravedad	Medio o Moderada	Grave
Frecuencia	Esporádica	Recurrente*
Tipo de Cándida	Cándida Albicans	Cándida No Albicans
Estado del Huésped	Normal , No Embarazada	Anormal (Dbt, Inmunosup.)
Implicancias clínicas	Todos los tratamientos con igual eficacia	Más frecuente el fracaso con ttos de corta duración y con azoles. Requieren terapia de mantenimiento

**CVV recurrente: se define como 3 o más episodios de CVV sintomática en menos de un año. Puede ser idiopática o secundaria (dbt, uso atb, factores propios del huésped). La patogénesis es pobremente entendida, en la mayoría de las pacientes no hay factores predisponentes aparentes⁸.*

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza en consultorio. En pacientes sintomáticas se debe tomar muestra de flujo vaginal y agregar una gota de solución fisiológica o de KOH al 10%, que destruye las células y permite la visualización bajo microscopía de los blastosporos o pseudohifas. El pH es ácido (< 4,5) y el test de aminas negativo.⁹

Tanto en pacientes con síntomas y examen en fresco negativo como en los casos de CVV complicada debe realizarse el Cultivo (agar Sabouraud). Éste es el gold standard para confirmar el diagnóstico y en la CVV complicada permite la identificación de la especie y pruebas de sensibilidad¹⁰. En el caso de la CVV no complicada no será necesario realizar cultivo, ya que la mayoría de las pacientes mejorarán con el tratamiento. Si el cultivo es positivo para *Candida* en ausencia de síntomas no es indicación de realizar tratamiento, ya que en el 10-20% de las pacientes forma parte de la flora habitual.¹¹

Los test de PCR disponibles no están autorizados por la FDA; por lo tanto, el cultivo es el estándar de referencia.

TRATAMIENTO

CVV no complicada: Los antifúngicos azólicos son el tratamiento de elección, pueden ser orales o locales, en dosis única o regímenes cortos (1-3 días). Alivian los síntomas

y negativizan los cultivos en el 80-90 % de las pacientes con tratamiento completo (TABLA 2).¹²

Vía local	Clotrimazol crema al 1%	5 g intravaginales/día por 7-14 días
	Clotrimazol tabletas vaginales 100mg	una vez al día por 7 días
	Clotrimazol tabletas vaginales 200mg	Una vez al día por 3 días
	Clotrimazol tabletas vaginales 500mg	monodosis
	Econazol óvulos 150 mg	Una vez al día por 3 días
	Tioconazol óvulos 300 mg	monodosis
	Miconazol crema al 2%	5 g intravaginales/día por 7 días
	Miconazol óvulos 100 mg	Una vez al día por 7 días
	Miconazol óvulos 200 mg	Una vez al día por 3 días
	Isoconazol óvulos 600 mg	monodosis
	Nistatina óvulos 100.000 UI	Una vez al día por 14 días
Vía oral	Fluconazol comp. 150 mg	monodosis
	Itraconazol comp.100 mg	200 mg cada 12 hs por un día
		100 mg cada 12 hs por 3 días

TABLA 2 Opciones de tratamiento CVV no complicada

No se evidenció diferencias en la eficacia entre el tratamiento vía oral o intravaginal.¹³ La resistencia de *C.albicans* a los azoles está siendo más frecuentes en los cultivos y las *Candida no albicans* son intrínsecamente resistente a los mismos, por lo que el cultivo y la sensibilidad deben ser considerados en las pacientes que persisten sintomáticas.

CVV complicada:

CVV severa (eritema vulvar extenso, edema, excoriación, fisuras): Tratamiento con azoles tópicos por 7-14 días o fluconazol 150 mg (vía oral), por dos dosis cada 72 hs.

CVV recurrente (CVVR): tratamientos tópicos prolongados por 7-14 días o fluconazol 150 mg (vía oral) cada 72 hs por tres dosis, seguidos de terapia de mantenimiento con fluconazol 150 mg semanal durante seis meses.¹⁴ Si no responde, se puede utilizar fluconazol para terapia de mantenimiento y clotrimazol (crema al 1%): 5 g (vía vaginal) dos veces por semana durante seis meses. Se debe considerar la eliminación de los dispositivos intrauterinos en mujeres con CVVR crónica, ya que es más probable que la *C. albicans* se adhiera a los mismos debido a la formación de biopelícula.¹⁵

CVV no albicans: Realizar tratamiento solo a mujeres sintomáticas sin otra causa identificable.

C. glabrata: Nistatina (óvulos de 100.000 UI): uno por noche durante un mes; ácido bórico (600 mg, cápsulas vaginales): una por noche por tres semanas, o anfotericina B (óvulos de 50 mg) todas las noches por dos semanas.¹⁶

Otras (*krusei*, *tropicalis*, *S. cerevisiae*): son inherentemente resistentes a fluconazol. El clotrimazol tópico (100 mg diarios) durante dos semanas, la nistatina o el ácido bórico vaginal son los tratamientos de elección.

No se recomienda en ningún caso de CVV la evaluación y el tratamiento de la pareja asintomática.¹⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Vieira-Baptista, P., Stockdale, C. K., & Sobel, J. (2023). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Cap 4, Candidiasis: 95-108.

2. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines 2021. Diseases Characterized by Vulvovaginal Itching, Burning, Irritation, Odor, or Discharge. MMWR Recomm Rep 2021, 70, (4), pag 91:94. Workowski, K. A.; Bachmann, L. H.; Chan, P. A.; Johnston, C. M.; Muzny, C. A.; Park, I.; Reno, H.; Zenilman, J. M.; Bolan, G. A., Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines 2021. Diseases Characterized by Vulvovaginal Itching, Burning, Irritation, Odor, or Discharge. MMWR Recomm Rep 2021, 70, (4).91-94.

3. Farinati A, Orsini A. Flujo vaginal. 2ª Edición. Buenos Aires: Editorial Ascune; 2020.

-
4. Oliveira, A. S.; Rolo, J.; Gaspar, C.; Palmeira de Oliveira, R.; Martinez de Oliveira, J.; Palmeira de Oliveira, A., Allergic vulvovaginitis: a systematic literature review. Arch Gynecol Obstet 2022, 306, (3), 593-622.
 5. Jeanmonod R, Jeanmonod D. Vaginal Candidiasis. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083806.
 6. Ibidem 1.
 7. Ibidem 5.
 8. Jeanmonod R, Jeanmonod D. Vaginal Candidiasis. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 29083806.
 9. Tatti S, Fleider L, Maldonado V, Suzuki V. Enfermedades de la vulva, la vagina y la región anal. 1ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.
 10. Ibidem 2.
 11. Ibidem 6.
 12. Ibidem 2.
 13. Denison HJ, Worswick J, Bond CM, Grimshaw JM, Mayhew A, GnaniRamadoss S, Robertson C, Schaafsma ME, Watson MC. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub3. Accessed 04 August 2023.
 14. Nguyen, Y.; Lee, A.; Fischer, G., Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: A before and after study on the impact of oral fluconazole therapy. Australas J Dermatol 2017, 58, (4), e176-e181.
 15. Cakiroglu, Y.; Caliskan, S.; Doger, E.; Ozcan, S.; Caliskan, E., Does removal of CU-IUD in patients with biofilm forming candida really maintain regression of clinical symptoms? J Obstet Gynaecol 2015, 35, (6), 600-3.

16. Felix, T. C.; de Brito Röder, D. V. D.; Dos Santos Pedroso, R., Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2019, 64, (2), 133-141.

17. Ibidem 7.

TRICOMONIASIS GENITAL

La Tricomoniasis es transmitida por el parásito protozoario llamado *Trichomona vaginalis*, considerada la infección de transmisión sexual (ITS) no viral curable más común en todo el mundo¹.

La prevalencia estimada de *T. vaginalis* en mujeres de 15 a 49 años es del 5,3% (superior a las estimaciones de *Chlamydia*, gonorrea y sífilis) y del 0,6% en los hombres (superior a las estimaciones de sífilis). Las tasas de *T. vaginalis* son más altas entre los 25 años o más. La prevalencia de *T. vaginalis* uretral en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es extremadamente bajo o inexistente². Aunque ocasionalmente se presenta *T. vaginalis* extragenital (oral, rectal), es mucho menos común que la infección genital. En la actualidad no existe screening rutinario de *Trichomonas vaginalis* en salud pública, por lo que se considera con frecuencia un ITS “desatendida”³.

Etiología

El parásito infecta principalmente el epitelio escamoso del tracto genital y daña las células epiteliales del huésped. Compromete el tracto genital inferior femenino (vagina, uretra y endocérvix), uretra masculina y próstata. Se transmite fácilmente durante el sexo pene-vaginal⁴ o a través de la transmisión de fluidos vaginales infectados o fómites entre mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres⁵.

Puede persistir durante largos períodos de tiempo en las mujeres (meses o años) mientras que en los hombres, la persistencia suele ser más corta (menos de un mes en algunos casos)⁶ No sobrevive bien en el medio ambiente, pero ha sido identificada fuera del cuerpo humano en lugares cálidos y húmedos (es decir, toallas húmedas) durante más de 3 horas⁷.

Se transmite entre humanos, aunque fue reportada ocasionalmente la transmisión por fómites. Con base en estudios in vitro, su período de incubación es de 4 a 28 días.

La mayor probabilidad de persistencia en las mujeres se ha relacionado con la mayor disponibilidad de hierro, un nutriente esencial para el parásito⁸. De esta manera, la sangre enriquece el medio durante la menstruación, promoviendo la unión al epitelio vaginal y el crecimiento de parásitos.

Tiene su propia microbiota, albergando dos especies de *Mycoplasma* y un virus de ARN de doble cadena: el virus *T. vaginalis* (TVV), que pueden contribuir a su patogenia. TVV1 y TVV2 se han relacionado con la gravedad de los síntomas

genitales

y

TVV2 y TVV3, a la expresión superficial de una proteína inmunogénica P270 (asociada con citotoxicidad, citoadherencia y evasión inmunitaria del huésped)⁹. El papel de TVV4 aún no se ha esclarecido. Sin embargo, en un estudio de aislamiento realizado en EE. UU. sugiere que TVV puede ser comensal de *T. vaginalis*¹⁰.

Sintomatología

Si bien se destacan como “clásicos” el flujo vaginal maloliente, el color amarillo verdoso y espumoso la mayoría de los infectados (70%–85%) tendrán síntomas genitales mínimos o nulos; mientras que la mitad de las mujeres asintomáticas pueden volverse sintomáticas dentro de los seis meses¹¹. También pueden desarrollar síntomas cíclicos que empeoran durante la menstruación. Además, se puede mencionar la presencia de prurito genital, disuria y dispareunia. En el examen, los signos pueden incluir enanema vaginal; flujo vaginal maloliente, espumoso, que varía de claro a amarillo verdoso; colpitis macularis o “cuello uterino en fresa”¹² (presente en <5 % de las mujeres, cuyo diagnóstico aumenta a casi el 50 % con la colposcopia).

Riesgos

Riesgo de VIH

La mayor susceptibilidad al VIH entre los individuos infectados es biológicamente posible por varias razones: *T. vaginalis* altera la microbiota vaginal normal, daña las membranas de las células epiteliales que actúan como una barrera estructural al VIH¹³ y estimula el número de células diana del VIH en la mucosa del tracto genital como respuesta del sistema inmune.

Riesgo de otras infecciones de transmisión sexual

La infección concomitante se ha asociado con una mayor incidencia de infección por el virus del herpes simplex (HSV) genital. Se ha asociado con la presencia de otras ITS, incluidas la *Chlamydia*, gonorrea y el virus del papiloma humano (VPH)¹⁴.

Enfermedad inflamatoria pélvica

T. vaginalis no se considera tradicionalmente una ITS asociada con la EIP. Sin embargo, en diversos estudios se comprobó que tenían un riesgo significativamente mayor de EPI aquellas pacientes portadoras de la infección al igual que un aumento de las probabilidades de tener endometritis.

Esterilidad

Existe un mayor riesgo de infertilidad tanto en mujeres como en hombres. Se cree que esto se debe a la inflamación, daño de los órganos reproductivos femeninos y cambios

en el entorno vaginal que pueden resultar en una disminución o pérdida de la función reproductiva en las mujeres¹⁵. En los hombres infectados con *T. vaginalis*, la respuesta inflamatoria inducida puede dañar los espermatozoides, causando una disminución en la viabilidad celular o la muerte.

Riesgo de cáncer

Se sugiere un vínculo indirecto entre *T. vaginalis* y el cáncer de cuello uterino, encontrándose que las mujeres infectadas tienen una mayor probabilidad de ser portadoras de VPH de alto riesgo.

Existe una asociación no estadísticamente significativa entre *T. vaginalis* y cáncer de próstata¹⁶.

Diagnóstico

Tradicionalmente, se ha utilizado la microscopía de montaje húmedo como la prueba diagnóstica preferida para *T. vaginalis* porque es económica y se puede realizar en consultorio; sin embargo, tiene baja sensibilidad (44%-68%)¹⁷. Disminuye rápidamente al 20% dentro de 1 hora después de la recolección, por lo que se debe intentar evaluar los portaobjetos inmediatamente después de la recolección de muestras. Múltiples pruebas rápidas aprobadas por la FDA están disponibles para sensibilidades y especificidades mejoradas. Las tricomonas de Osom (Sekisui Diagnostics) es una prueba cualitativa que utiliza anticuerpos para detectar antígenos de la proteína *T. vaginalis* en el flujo vaginal, uso de tecnología de tira reactiva inmunocromatográfica, con resultados disponibles en aproximadamente 10–15 minutos, sensibilidad de 82%–95% y especificidad de 97% a 100%. Cuando están presentes, los antígenos de *T. vaginalis* se unen a los anticuerpos y dan como resultado la formación de una línea azul en la tira reactiva.

Aunque *T. vaginalis* podría ser un hallazgo incidental en una prueba de Papanicolaou, la citología no se utiliza para realizar diagnóstico.

El cultivo de tricomonas (sistema InPouch®) ha sido el estándar de oro para el diagnóstico (sensibilidad 44-96%; especificidad 100%)⁴⁵ con toma de muestra de flujo vaginal de mujeres (hisopos vaginales) u hombres (hisopos uretrales, sedimento de orina y/o semen). Se recomiendan múltiples muestras para aumentar el rendimiento al inocular el cultivo¹⁸.

Tratamiento

- Mujeres: metronidazol 500 mg (oral), 2 veces al día durante 7 días.
- Hombres: metronidazol 2 g (vía oral) en dosis única.

La indicación alternativa para mujeres y hombres es tinidazol: 2 g (vía oral) en dosis única.

Durante más de tres décadas, la dosis única (2 gramos) de metronidazol ha sido el tratamiento recomendado para *T. vaginalis* en mujeres y hombres en los EE. UU¹⁹. Sin embargo, varios estudios recientes en mujeres han encontrado que esta dosis es menos efectiva que el régimen de dosis múltiples. El secnidazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de *T. vaginalis* en adolescentes y adultos, mujeres y hombres de ≥ 12 años. Es el único tratamiento oral de dosis única actualmente disponible tanto para la VB como para la tricomoniasis²⁰. Se aconseja a las personas con infecciones por *T. vaginalis* abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que ellos y sus parejas sexuales sean tratados (es decir, cuando se ha completado la terapia y los síntomas se han resuelto). Se deben realizar pruebas para otras ITS, incluyendo VIH, sífilis, gonorrea y *Chlamydia*.

Se recomienda volver a realizar la prueba de *T. vaginalis* 3 meses después del tratamiento inicial independientemente de si sus parejas sexuales fueron tratadas²¹. Si no es posible volver a realizar la prueba a los 3 meses, se debe volver a realizar la prueba la próxima vez que las personas busquen atención médica.

Tricomoniasis recurrente

Una infección recurrente puede resultar de la falla del tratamiento (resistencia a los antimicrobianos o problemas relacionados con el huésped), falta de adherencia, o reinfección de una pareja sexual no tratada.

Debe evaluarse la infección porque la mayoría de las infecciones recurrentes son resultado de reinfección. Se puede considerar volver a realizar la prueba en casos de tricomoniasis persistente o recurrente con cultivo. No debe realizarse antes 3 semanas después de finalizar el tratamiento por posible detección de ácido nucleico residual, que no es clínicamente relevante²².

La resistencia al metronidazol ocurre en 4% a 10% de los casos de tricomoniasis vaginal²³. Si un paciente fracasa en el tratamiento, se debe indicar metronidazol o tinidazol: 2 g diarios durante 7 días.

Alergia, intolerancia y reacciones adversas a medicamentos

Pacientes con una reacción de hipersensibilidad de tipo mediada por IgE a los antimicrobianos 5-nitroimidazol debe ser manejado por desensibilización con

metronidazol²⁴ y consultar con un especialista en alergias. El tratamiento óptimo para pacientes con *T. vaginalis* que no pueden ser desensibilizado no ha sido investigado sistemáticamente y está basado en informes de casos, algunos de los cuales informan el uso de ácido bórico para tratar *T. vaginalis*²⁵.

Infeción por VIH

Hasta el 53% de las mujeres con VIH tienen infección por *T. vaginalis*²⁶. El tratamiento de mujeres y hombres con infección por el VIH debe seguir las mismas pautas que para los pacientes sin VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowley, J.; Vander Hoorn, S.; Korenromp, E.; Low, N.; Unemo, M.; Abu-Raddad, L. J.; Chico, R. M.; Smolak, A.; Newman, L.; Gottlieb, S.; Thwin, S. S.; Broutet, N.; Taylor, M. M., Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ 2019, 97, (8), 548-562P.
2. Recommendations and Reports US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / July 23, 2021 / Vol. 70 / No. 4 173.
3. Muzny, C. A., Why Does Trichomonas vaginalis Continue to be a “Neglected” Sexually Transmitted Infection? Clin Infect Dis 2018, 67, (2), 218-220.
4. Kelley, C. F.; Rosenberg, E. S.; O’Hara, B. M.; Sanchez, T.; del Rio, C.; Sullivan, P. S., Prevalence of urethral Trichomonas vaginalis in black and white men who have sex with men. Sex Transm Dis 2012, 39, (9), 739.
5. Muzny CA, Sunesara IR, Martin DH, Mena LA. Sexually transmitted infections and risk behaviors among African American women who have sex with women: does sex with men make a difference? Sex Transm Dis 2011;38:1118–25. PMID:22082722 <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31822e6179>.

-
6. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:42.e1–7. PMID:18976733 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.069>.
 7. Burch, T. A.; Rees, C. W.; Reardon, L. V., Epidemiological studies on human trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8, (3), 312-8.
 8. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Orr, D. P.; Batteiger, B. E.; Fortenberry, J. D., Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005, 192, (12), 2039-44.
 9. Fraga, J.; Rojas, L.; Sariego, I.; Fernandez-Calienes, A.; Nunez, F. A., Species typing of Cuban *Trichomonas vaginalis* virus by RT-PCR, and association of TVV-2 with high parasite adhesion levels and high pathogenicity in patients. *Arch Virol* 2012, 157, (9), 1789-95.
 10. Bessarab, I. N.; Nakajima, R.; Liu, H. W.; Tai, J. H., Identification and characterization of a type III *Trichomonas vaginalis* virus in the protozoan pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Arch Virol* 2011, 156, (2), 285-94.
 11. Wølner-Hanssen P, Krieger JN, Stevens CE et al. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989; 261:571-6. PMID:2783346 <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420040109029>.
 12. Ibidem 11.
 13. Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, et al.; HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1406–11. PMID:11981738 <https://doi.org/10.1086/340264>.
 14. Secor, W. E.; Meites, E.; Starr, M. C.; Workowski, K. A., Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2014, 90, (5), 800-804.
 15. Zhang, Z.; Li, Y.; Lu, H.; Li, D.; Zhang, R.; Xie, X.; Guo, L.; Hao, L.; Tian, X.; Yang, Z.; Wang, S.; Mei, X., A systematic review of the correlation between

Trichomonas vaginalis infection and infertility. Acta Trop 2022, 236, 106693.

16. Najafi A, Chaechi Nosrati MR, Ghasemi E, et al. Is there association between Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer risk?: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog 2019;137:103752. PMID:31539586 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103752>
17. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of Trichomonas vaginalis infection. Sex Transm Infect 2013, 89, (6), 434-8.
18. Morris, S. R.; Bristow, C. C.; Wierzbicki, M. R.; Sarno, M.; Asbel, L.; French, A.; Gaydos, C. A.; Hazan, L.; Mena, L.; Madhivanan, P.; Philip, S.; Schwartz, S.; Brown, C.; Styers, D.; Waymer, T.; Klausner, J. D., Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2021, 21, (5), 668-676.
19. Hollman D, Coupey SM, Fox AS, Herold BC. Screening for Trichomonas vaginalis in high-risk adolescent females with a new transcription-mediated nucleic acid amplification test (NAAT): associations with ethnicity, symptoms, and prior and current STIs. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23:312–6
PMID:20493735 <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2010.03.004>.
20. Workowski KA, Bolan GA. Directrices para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, 2015. Recomendaciones e informes del MMWR: Informe semanal de morbilidad y mortalidad Recomendaciones e informes / Centros para el Control de Enfermedades. 2015; 64 (RR03): 1–137.
21. Muzny, C. A.; Van Gerwen, O. T.; Legendre, D., Secnidazole: a treatment for trichomoniasis in adolescents and adults. Expert Rev Anti Infect Ther 2022.
22. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of Trichomonas vaginalis isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. Antimicrob Agents

Chemother 2006; 50:4209–10. PMID:17000740 <https://doi.org/10.1128/AAC.00814-06>.

23. Van Der Pol B, Williams JA, Orr DP, Batteiger BE, Fortenberry JD. Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 192:2039–44. PMID:16288365 <https://doi.org/10.1086/498217>.
24. Helms DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Management of *Trichomonas vaginalis* in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:370. e1–7. PMID:18221927 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.795>
25. Gendelman SR, Pien LC, Gutta RC, Abouhassan SR. Modified oral metronidazole desensitization protocol. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014; 5:66–9. PMID:24612959 <https://doi.org/10.2500/ar.2014.5.0080>.
26. Muzny C, Barnes A, Mena L. Symptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in the setting of severe nitroimidazole allergy: successful treatment with boric acid. *Sex Health* 2012; 9:389–91. PMID:22877600 <https://doi.org/10.1071/SH11114>.

VAGINOSIS CITOLÍTICA Y VAGINITIS AERÓBICA

VAGINITIS AEROBICA/ VAGINITIS INFLAMATORIA DESCAMATIVA (VID)

ETIOLOGIA: En 1965, Gray y Barnes describieron la vaginitis inflamatoria descamativa en mujeres que presentaban flujo vaginal; adelgazamiento del tejido vaginal, enrojecimiento, reacción inflamatoria y numerosas células ovales y redondas¹.

En 2002, Donders y col. describió una entidad similar con presencia de distintos grados de depleción de lactobacilos, sobrecrecimiento de bacterias aeróbicas (la mayoría del grupo del estreptococo del grupo B, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*), inflamación y presencia de células parabasales y la denominó vaginitis aeróbica². La vaginitis inflamatoria descamativa correspondería al grado más avanzado de vaginitis aeróbica.

No se ha probado la etiología infecciosa. Se asocia a duchas vaginales, uso prolongado de antibióticos, usuarias de DIU o condones; se observa desaparición de la microbiota secundaria al ambiente hostil en el cual hay pérdida de distintas especies de lactobacilos, permitiendo el sobrecrecimiento de otras bacterias³.

Las bacterias aisladas más frecuentemente es SGB, *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococo fecalis* y *Klebsiella pneumoniae*⁴.

La deficiencia de vitamina D se ha postulado como posible causa, pero la corrección de sus niveles plasmáticos no mejora el cuadro. Algunos investigadores reportan esta condición asociada a desordenes autoinmunes como tiroiditis, enfermedad de Crohn, LES y tratamientos con rituximabz⁵.

SINTOMATOLOGIA: Muchos casos son asintomáticos, especialmente las formas leves. En los casos sintomáticos la manifestación clínica característica es la intensa reacción inflamatoria de la mucosa vaginal. Esto resulta en dolor, dispareunia, ardor, sensación de pinchazos. También puede estar presente el prurito. Al examen puede observarse exantema cervical y vaginal, petequias y en los casos más severos, también se ve involucrado el vestíbulo. El flujo vaginal es purulento, abundante, amarillo o verde y a veces teñido con sangre.

Los síntomas son a menudo de larga data y de fluctuante intensidad. Frecuentemente es una condición crónica, donde las mujeres manifiestan síntomas de más de un año de duración y requieren tratamientos prolongados.

RIESGOS: Se asocia con un aumento en el riesgo de adquirir ITS incluyendo VIH, *Chlamydia trachomatis* y posiblemente *T. vaginalis*⁶. Al traer lesiones erosivas e incremento de leucocitos en la mucosa vaginal, podría aumentar el riesgo de transmisión y adquisición de herpes y VPH, pero no se ha demostrado que el tratamiento de estas entidades promueva el clearance del VPH y o regresión de la displasia cervical.⁷ Otras probables asociaciones son infertilidad, EPI y Síndrome del shock toxico⁸. Las complicaciones obstétricas reportadas incluyen aborto, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y funisitis, sepsis puerperal y sepsis neonatal⁹. La colonización bacteriana del tracto genital inferior induce producción de citoquinas y quimoquinas incluyendo interleuquina 1 beta, 6 y 8 lo que promueve la contractilidad uterina¹⁰.

DIAGNOSTICO: No se recomienda el cultivo de flujo vaginal de rutina. El diagnostico puede realizarse ante la presencia de¹¹:

1. Lactobacilos disminuidos o ausentes
2. Presencia de otras bacterias (cocos o cadenas)
3. Gran cantidad de células inflamatorias
4. Presencia de células parabasales
5. pH elevado
6. test de olor negativo¹²

Hay distintos grados, dependiendo de los lactobacilos presentes: grado 1 (predominan lactobacilos, con muy pocas bacterias cocoides), grado 2a (predominan lactobacilos, mezclados con otras bacterias), grado 2b (la microbiota lactobacilar está disminuida, mezclada con otras bacterias), grado 3 numerosas otras bacterias sin lactobacilos presentes)¹³.

En base al grado lactobacilar, el número de leucocitos y el porcentaje de leucocitos citotóxicos, flora de fondo y porcentaje de células parabasales se establece el siguiente score. (Tabla I)

Tabla I: Score Vaginitis aeróbica¹⁴.

Score VA	Grado LB	Número de leucocitos	% leucocitos citotóxicos	Flora de fondo	Proporción de células parabasales
0	1 y 2a	≤ 10 PMN/cpo	Ninguno o esporádico	Sin hallazgos patológicos o citólisis	Ninguno o <1%
1	2b	>10 PMN/ cpo ≤10células epiteliales	≤ 50%	Pequeños bacilos coliformes	≤10%
2	3	>10células epiteliales	> 50%	Cocos o cadenas de cocos	> 10%

Cuando el score es 1 a 2 no hay signos de VA; cuando es 3 a 4 se trata de una VA leve, 5 a 6 es VA moderada y > 6: VA severa o vaginitis inflamatoria descamativa (VID). Se ha postulado que la VID ocurre debido a una condición inflamatoria sistémica que produce inflamación vaginal resultando en una microbiota anormal vaginal.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con vaginosis bacteriana, tricomoniasis, liquen erosivo y en mujeres postmenopáusicas con vaginitis atrófica¹⁵.

TRATAMIENTO: Se realiza en base a los hallazgos microscópicos: la infección se trata con clindamicina tópica, ciprofloxacina u ofloxacina oral, la inflamación con corticoides tópicos y la atrofia con estrógenos locales¹⁶.

Para lograr una mejoría rápida de los síntomas severos: Amoxicilina – ácido clavulánico o moxifloxacina¹⁷.

El tratamiento para la VA moderada es clorhidrato de decualinio: 10mg intravaginales durante 6 noches o clindamicina (crema 2%, por 5 g) durante 7 noches seguidas¹⁸. Para la VA severa se recomienda clindamicina 2% en crema intravaginal: 5 g/día por 2 a 4 semanas, o Clindamicina en óvulos de 100 mg 2 por día por 2 a 4 semanas (considerar el mantenimiento 2 veces por semana, por 4 a 6 meses) + hidrocortisona: 300 a 500mg o acetato de cortisona en óvulos 25 mg / día por 2 a 4 semanas (considerar el mantenimiento 2 veces por día por 4 a 6 semanas)¹⁹. En pacientes con riesgo de presentar candidiasis vaginal agregar fluconazol 150 mg por semana por 2 a 6 meses. En pacientes postmenopáusicas agregar estriol vía vaginal en óvulos 2 veces por semana por 4 a 6 meses. En el contexto de una enfermedad de Crohn debe evaluarse el tratamiento con inmunomoduladores de la patología de base²⁰.

2. VAGINOSIS CITOLITICA / LEPTOTHRIX

ETIOLOGIA: Descrita en la literatura desde 1961, recién en 1991 se le dio el nombre de vaginosis citolítica (VC)²¹. Se caracteriza por un aumento en la cantidad de lactobacilos y por citólisis²².

Cuando los lactobacilos están aumentados sin presencia de citólisis, se conoce como lactobacilosis y cuando son bacterias alargadas, serpiginosas, que se cree que son lactobacilos, sin citólisis, se conocen como *Leptothrix*.

SINTOMATOLOGIA: Aumento del flujo vaginal, prurito, ardor, disuria, dolor y dispareunia. Los síntomas suelen ser premenstruales. Debe realizarse diagnóstico diferencial con candidiasis a repetición²³.

RIESGOS: Un estudio de caso control mostro que las mujeres con vaginosis citolítica tienen más probabilidades de presentar vulvodinia. Un estudio de corte transversal mostro que las mujeres embarazadas con vaginosis citolítica tienen una menor probabilidad de estar colonizadas por estreptococos del grupo B²⁴.

DIAGNOSTICO: El diagnostico puede realizarse con la observación en fresco del contenido vaginal con el microscopio o también con una tinción de Gram o Pap, donde se observan una abundante cantidad de lactobacilos con variación en su longitud, junto con escasa o ausente cantidad de otras bacterias. Se observa además lisis celular. No hay inflamación²⁵. El pH es bajo, generalmente alrededor de 3.5 y el test de aminas es negativo²⁶.

TRATAMIENTO: Los objetivos del tratamiento son reducir el número de lactobacilos y elevar el pH. Se utiliza bicarbonato de sodio; en forma de duchas vaginales o cápsulas intravaginales.

Para algunas mujeres puede ser útil llevar un calendario con la aparición de los síntomas y establecer un patrón para usar en forma profiláctica el bicarbonato de sodio. La propuesta de la ISSVD 2023 es utilizarlo 1 o 2 veces por semana en dosis de 30-40gr/L en forma de ducha vaginal o baño de asiento hasta la desaparición de los síntomas. El tratamiento usualmente no cura (microscópica o clínicamente) pero mejora los síntomas. Los tratamientos alternativos son clindamicina crema vaginal al

2% 1 vez por día por 5 días o amoxicilina 500 mg vía oral 3 veces por día por 7 días²⁷. Si la vaginosis citolítica coexiste con candidiasis, se recomienda tratar la *Candida* y si los síntomas persisten observar al microscopio si la *Candida* ha sido eliminada²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gray, L. A.; Barnes, M. L., VAGINITIS IN WOMEN, DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 125-36.2.
2. Gardner, H. L., Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102, (8), 1102-5.
3. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Bosmans, E.; Dekeersmaecker, A.; Salembier, G.; Spitz, B., Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Bjog* 2002, 109, (1), 34-43.
4. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858.
5. Vempati, Y. S.; Sobel, J. D., 2022, 26, (4), 345-346
6. Yockey, L.; Dowst, Sy col. *BMC Womens Health* 2021, 21, (1), 285
7. Donders, G. G.; Gonzaga, A y col *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
8. Donders, G. G.; Vereecken, Ay col. *Bjog* 2002, 109, (1), 34-43.
9. MacPhee, R. A.; Miller, W. Ly col . *Appl Environ Microbiol* 2013, 79, (6), 1835-42.
10. Ma, X.; Wu, M.; Wang, C.; Li, H.; Fan, A.; Wang, Y.; Han, C.; Xue, F., The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health* 2022, 19, (1), 21.
11. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; y col. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143
12. Donders, G. G.; Gonzaga, A y col *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.

-
13. Reichman, O.; Sobel, J., Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014, 28, (7), 1042-50.
 14. Ibidem 13.
 15. Donders, G. G. G.; Bellen, G.; Grinceviciene, S.; Ruban, K.; Vieira-Baptista, P., Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 845-858
 16. Geng, N.; Wu, W. *Gynecol Obstet Invest* 2015)
 17. Wang, C.; Han, C.; Geng, N.; Fan, A.; Wang, Y.; Yue, Y.; Zhang, H.; Xue, F., Efficacy of oral moxifloxacin for aerobic vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (1), 95-101.
 18. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasauskas, V.; Grob, P., Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 293, (3), 469-84
 19. Sobel, J. D., Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171
 20. Tempera, G.; Furneri, P. M., Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 244-9
 21. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:1245–1249)
 22. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.
 23. Paolo Ricci A. 1, Luis Contreras M.2, Luis Contreras S. a *Rev. chil. obstet. ginecol.* v.75 n.3 Santiago 2010 <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262010000300009> REV CHIL OBSTET GINECOL 2010; 75(3): 194-198

-
24. Rocchetti, T. T.; Marconi, C.; Rall, V. L.; Borges, V. T.; Corrente, J. E.; da Silva, M. G., Group B streptococci colonization in pregnant women: risk factors and evaluation of the vaginal flora. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, (4), 717-21.
25. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Cherey, F.; Stockdale, C. K., The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 172-180.
26. Vaginosis citolítica: presentación de un caso clínico / Cytolytic vaginosis: presentation of a clinical case Abadía-Patiño, Lorena; Rojas, Luzmarina; Sánchez, Elia; Guevara, Armando. *Rev. Soc. Venez. Microbiol* ; 36(2): 68-70, dic. 2016.
27. www.issvd.org/guidelines
28. Horowitz, B. J.; Mårdh, P. A.; Nagy, E.; Rank, E. L., Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, (3), 857-61.

INFECCIÓN POR CHLAMYDIA, MYCOPLASMA Y GONOCOCCIA

MYCOPLASMAS

Introducción

Los *Mycoplasmas* son los microorganismos de vida libre más pequeños que existen. Carecen de pared celular, por lo cual no retienen los colorantes del Gram y son resistentes a los antimicrobianos activos sobre la misma (beta-lactámicos, glicopéptidos)¹.

Pertenece a la familia *Mycoplasmataceae*, de la clase *Mollicutes* y hay diferentes géneros, como *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Los más conocidos dentro del primero son *M. genitalium*, *M. hominis* y *M. pneumoniae*. Entre los segundos, *U. urealyticum* y *U. parvum*².

El 15% de los hombres y mujeres sexualmente activas están colonizados por *M. hominis*, mientras que el 45 al 75% por *Ureaplasma Spp*. Las especies más relevantes en el Tracto Genitourinario son *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *M. genitalium*, de los cuales, sólo el último está considerado como patógeno estricto³.

***Mycoplasma genitalium* (MG)**

Un metaanálisis reciente estima la prevalencia de este germen en la población general en países desarrollados del 1,3%, y en países en vía de desarrollo, del 3.9%. Los grupos de mayor riesgo serían las mujeres embarazadas, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y trabajadoras sexuales⁴.

Se transmite principalmente por contacto directo con mucosa genital. Se encontró MG positivo en cultivos y en Técnicas de amplificación de Ácidos Nucleicos en ano -tanto en mujeres como en varones- con posible transmisión pene-anogenitales. Es menos probable que el contacto oral-genital contribuya en gran medida, ya que se demostró que el transporte de MG en orofaringe es bajo. La transmisión parenteral de la madre al hijo durante el parto todavía no ha sido estudiada⁵.

La mayoría de las infecciones por MG cursan de forma asintomática. Se demostró asociación con cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), parto pretérmino, endometritis, aborto espontáneo e infertilidad. En hombres, se asoció principalmente con uretritis no gonococcica no chlamydia (UNGNC). También se observó que la presencia de MG facilita la transmisión de HIV⁶.

Diagnóstico

No se recomienda el cribado en pacientes asintomáticos.

Se indica detección de MG en los siguientes casos:

- 1- Hombres y mujeres con uretritis no Gonococcica recurrentes⁷.
- 2- Mujeres con cervicitis
- 3- EPI o dolor pélvico agudo.
- 4- Sangrado intermenstrual y/o post coital
- 5- Disuria sin origen etiológico
- 6- Proctitis, luego de excluir diagnóstico por Gonococco y/o Clamidia.
- 7- Parejas sexuales actuales de pacientes con detección positiva de MG
- 8- Procedimientos invasivos que penetran la barrera cervical
- 9- En hombres que tienen sexo con hombres podrían considerarse la toma de muestras anales, debido al mayor riesgo de transmisión del HIV⁸.

El cultivo puede tardar hasta 6 meses, por lo que se aconseja realizar diagnóstico con técnicas moleculares como NAAT (Test de Amplificación de Ácidos Nucleicos) incluyendo PCR (Reacción en cadena a la polimerasa)⁹.

Si bien existe una sola metodología comercial aprobada recientemente por la FDA ("Aptima Mg"; Hologic), muchos laboratorios emplean métodos in-house o comerciales que, correctamente validados, son empleados actualmente para el diagnóstico.

La FDA aprobó su uso en muestras de hisopado de orina y uretra, meato peneano, cérvix y vagina¹⁰.

Debido a que se observó resistencia antimicrobiana al tratamiento con macrólidos, en caso de contar con pruebas moleculares de resistencia a estos antibióticos (Azitromicina) y a quinolonas (Moxifloxacina), las mismas deberían realizarse, al igual que exámenes complementarios para diagnóstico de otras ITS.

Tratamiento

Se comenzará con Doxiciclina 100mg cada 12 horas por 7 días, mientras se aguarda el resultado de laboratorio. En caso de ser positivo para MG, se procederá de la siguiente manera:

➤ **Régimen recomendado si no se dispone de pruebas de resistencia a macrólidos y se detecta MG mediante una NAATs aprobada por FDA:**

-Doxiciclina 100mg cada 12 horas (oral) por 7 días, seguida de Moxifloxacina 400 mg (oral), una vez al día por 7 días.

En entornos sin acceso a pruebas de resistencia y cuando no se puede usar Moxifloxacina:

-Doxiciclina 100mg cada 12 horas (oral) por 7 días, seguido de azitromicina 1 gr (oral) el primer día de tratamiento; luego, 500 mg por día durante 3 días. Realizar una prueba de cura luego de los 21 días de haber completado el tratamiento.

➤ **Régimen recomendado si se dispone de pruebas de resistencia a macrólidos.**

Si es sensible a macrólidos: doxiciclina 100mg cada 12 hs (oral) por 7 días seguido de azitromicina 1 gr (oral) el primer día, seguida de 500mg 1 vez al día (oral) por 3 días.

Si es resistente a macrólidos: doxiciclina 100mg cada 12 hs (oral) por 7 días, seguida de moxifloxacina 400 mg (oral) una vez al día por 7 días¹¹.

➤ **Infecciones complicadas:**

- Moxifloxacina 400mg/ día (oral) por 14 días.
- Test de cura a los 21 días de finalizado el tratamiento, si no se dispone de pruebas de resistencia a macrólidos o si luego del tratamiento persisten los síntomas.

En pacientes asintomáticas que terminaron el tratamiento indicado según el régimen correspondiente, no es necesario realizar test de cura¹².

UREAPLASMA

Son conocidos como “cepas T” (de "tiny": pequeño), debido al pequeño tamaño de su colonia en medio sólido. Existen dos especies; *U. parvum* y *U. urealyticum*, que se han relacionado recientemente con uretritis. Puede encontrarse como microorganismo

colonizante en la uretra distal en un 30-40 % de los casos, por lo que su rol patogénico cuando se detecta es controversial.

Ureaplasma urealyticum tiene un rol limitado como patógeno en infecciones del tracto genitourinario, infertilidad, EPI y disconfort genital. Por lo tanto, se necesitan más estudios para abordar este problema¹³. Por otro lado, un metaanálisis sugiere que la colonización bacteriana endocervical -particularmente, por *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*- está asociada con infertilidad por factor tubario en mujeres infértiles asintomáticas¹⁴. En otros estudios se ha observado su asociación con parto prematuro, colonización del tracto respiratorio del niño y con el desarrollo de enfermedad crónica pulmonar; principalmente, cuando se encuentra infectando el líquido amniótico en asociación con otras bacterias¹⁵.

Aunque se utilicen pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para su detección, no se puede distinguir el límite entre colonización e infección. Una carga de microorganismo mayor a 1000 copias/ml podría asociarse a enfermedad.

Hasta la fecha, no existe evidencia convincente de que la terapia antimicrobiana deba dirigirse únicamente a estos microorganismos cuando se trate a mujeres con uretritis, VB, Trichomoniasis o cervicitis¹⁶.

Diagnóstico

Cultivo o Test Moleculares (NAATs ó PR)¹⁷

Tratamiento.

Debe considerarse el tratamiento cuando:

1. La pareja tenga uretritis comprobada por *U. urealyticum* (sea o no sintomática)
2. Cervicitis con aislamiento de *U. urealyticum* como único responsable.
3. Antecedentes de abortos espontáneos, nacimiento de niños de bajo peso o con síndrome de distress respiratorio
4. Uretritis sintomática con recuperación de *U. urealyticum* en uretra como único responsable de un SUF (síndrome uretral femenino)

Se puede indicar tanto tetraciclinas como macrólidos:

- Azitromicina: 1 g (única dosis)

-
- Doxiciclina: 100mg cada 12 horas por 7 días (oral)

Se ha observado una inclinación favorable hacia la azitromicina sobre la doxiciclina.¹⁸

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

introducción

Chlamydia trachomatis (CT) es una bacteria de vida intracelular obligada que pertenece al orden *Chlamydiales*. Como todos los miembros del mismo orden, CT presenta un ciclo biológico de multiplicación único en la naturaleza. Este ciclo alterna dos formas bien diferenciadas: el cuerpo elemental (CE) que es la forma extracelular, infectiva y metabólicamente inactiva, y el cuerpo reticulado (CR) que es la forma intracelular y metabólicamente activa. El CR se multiplica en vacuolas intracitoplasmáticas rodeadas de membrana denominada inclusiones¹⁹.

La infección por *Chlamydia* es la ITS bacteriana más frecuente en los Estados Unidos y su prevalencia es más alta entre las personas menores de 24 años. En la mujer, puede dejar numerosas secuelas, de las cuales, las más graves son la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), embarazo ectópico e infertilidad.²⁰

Alrededor del 70% de las mujeres infectadas son asintomáticas, pudiendo persistir de manera crónica por meses y aun por años. Se ha demostrado que los procesos infecciosos debido a CT pueden causar mutaciones en el ADN del huésped, afectando los mecanismos de regulación del crecimiento de las células dañadas, lo que puede contribuir al desarrollo de tumores²¹.

Patogenia

Las diferentes especies de *Chlamydias* actúan como parásitos intracelulares y todas crecen dentro de un compartimento citoplásmico especializado conocido como "inclusión", que es un orgánulo celular modificado por estas bacterias. La célula huésped está infectada por la forma infecciosa del microorganismo (CE), que es una pequeña partícula densa en electrones de unos 0,3 μ m de diámetro. Una vez unido a la célula, el CE es llevado a una vesícula citoplásmica y aquí se diferencia en la forma metabólicamente activa más grande (\sim 1 μ m) conocida como cuerpo reticulado (CR), que luego crece por fisión binaria dentro de la célula²².

El ciclo de la infección incluye: 1. el reconocimiento de la célula: adhesión; 2. Penetración; 3. Construcción del fagosoma; 4. Transformación de CE a CR; 5. División de los cuerpos reticulares; 6. Transformación de CR a CE; y 7. Liberación de estos o persistencia.

Clínica

El período de incubación de la enfermedad sintomática oscila entre 5 y 14 días después de la infección. Sin embargo, no está claro cuánto tiempo las personas con enfermedad asintomática pueden portar la infección. En una revisión sistemática, la detección de *Chlamydia* persistió a corto plazo (semanas a meses después del diagnóstico) en 56 a 89% y durante al menos un año en 46 a 57%²³.

Las infecciones en tocoginecología incluyen uretritis, cervicitis, EPI e infecciones perinatales.

Las *cervicitis* pueden ser sintomáticas o no. En general se trata de una cervicitis mucopurulenta, donde puede haber ectopia hipertrófica, edematosa y sangrante. El pH es mayor a 4,5 y la prueba de aminas es negativa. Prácticamente, ninguna de las mujeres con infección endocervical desarrolla anticuerpos contra CT y solo se han reportado en un 20-50% de los casos la persistencia de anticuerpos locales. La detección de cervicitis por CT en mujeres de alto riesgo de ITS y su tratamiento ha demostrado reducir la incidencia de EPI²⁴.

La *uretritis* por CT ocurre en una proporción de mujeres con infección cervical. Los estudios de detección para CT tanto en el cuello uterino como en la uretra sugieren que aproximadamente el 50% tiene un organismo detectable en ambos sitios y el 25% solo en cualquiera de los sitios. La mayoría de estas mujeres no reportan síntomas específicos del tracto uretral, pero algunas se quejan de los síntomas típicos como polaquiuria y disuria, y pueden ser diagnosticadas erróneamente de cistitis a menos que se realicen pruebas específicas para CT. El análisis de orina revela piuria, pero no se observan microorganismos en la tinción de Gram ni en el cultivo bacteriano²⁵.

CT puede ascender al tracto reproductivo superior, donde puede resultar en *EP*⁶. Los signos y síntomas incluyen sensibilidad y dolor en la parte baja del abdomen, por lo general bilateral; sensibilidad al movimiento cervical en el examen vaginal bimanual; sensibilidad anexial en el examen vaginal bimanual; dispareunia profunda, particularmente de aparición reciente o sangrado anormal. El sangrado intermenstrual

y el sangrado poscoital pueden ocurrir secundarios a cervicitis y endometritis, secreción vaginal o cervical anormal y fiebre. La EPI debida a CT se asocia con tasas más altas de infertilidad tubárica subsiguiente, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico en comparación con la EIP causada por gonorrea.

Pueden ocurrir otras infecciones por CT como Bartolinitis, endometritis, perihepatitis, linfogranuloma venéreo e infecciones perinatales.

Diagnóstico

Cualquiera sea la técnica elegida, el proceso de toma de muestra es esencial, ya que al ser CT una bacteria intracelular, la muestra debe asegurar un alto contenido de células. Las secreciones *per se* no constituyen una muestra apropiada²⁷. Los métodos diagnósticos se basan en el aislamiento de CT en cultivos celulares, detección directa de diferentes antígenos en la muestra clínica, pruebas moleculares como PCR o LCR y estudios serológicos que permiten la investigación de anticuerpos.

Las muestras pueden ser de hisopado uretral con hisopo de dacrón o rayón; hisopado endocervical (con 48hs de abstinencia sexual y no menstruación) con hisopo de dacrón o rayón; hisopado vaginal y primer chorro de orina.

Tratamiento

El tratamiento previene complicaciones adversas de salud reproductiva y transmisión sexual continua. Además, el tratamiento de sus parejas sexuales puede prevenir la reinfección y la infección de otras parejas.

La CDC recomienda usar doxiciclina 100mg (oral) cada 12hs por 7 días en personas no embarazadas adultas y adolescentes²⁸. Como alternativa se pueden utilizar azitromicina (1g, en dosis única) o levofloxacina: 500mg al día (oral) por 7 días.

Para minimizar la transmisión de la enfermedad a las parejas sexuales, se debe indicar a las personas tratadas por CT que se abstengan de tener relaciones sexuales durante 7 días después de la terapia de dosis única o hasta completar un régimen de 7 días y la resolución de los síntomas, si los hubiera. Para minimizar el riesgo de reinfección, también se debe indicar a los pacientes que se abstengan de tener relaciones sexuales hasta que todas sus parejas sexuales hayan sido tratadas. Las personas que reciben un diagnóstico de CT deben realizar test para diagnosticar VIH, gonorrea y sífilis²⁹.

NEISSERIA GONORRHOEAE

Introducción

La gonorrea es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más antiguas, y está causada por *Neisseria gonorrhoeae* (NG). Afecta principalmente epitelios mucosos como el de la uretra, endocérnix, recto, faringe y conjuntiva. Constituye una de las ITS más prevalentes, estimándose que cada año se producen en el mundo 78 millones de casos nuevos en el mundo³⁰. Dado que su reservorio es exclusivamente humano, su capacidad de generar infecciones asintomáticas y desarrollar resistencia a los antibióticos le ha permitido adaptarse y sobrevivir³¹.

Las infecciones gonocócicas suelen ser asintomáticas o pueden no producir síntomas reconocibles hasta que se presentan complicaciones. La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) puede provocar cicatrices en las trompas que pueden conducir a la infertilidad o al embarazo ectópico³².

La carga mundial de enfermedad por NG se ha visto complicada por el aumento de la aparición de la resistencia a los antimicrobianos³³.

Patogenia

NG son cocos gramnegativos pertenecientes a la familia *Neisseriaceae*. Son aerobios y anaerobios facultativos que se presentan como diplococos, habitualmente sin capsula.

El primer sitio al que llega el gonococo en el tracto genital femenino es al endocérnix. Tiene la capacidad de adherirse al epitelio columnar y ascender, aunque una dificultad que presenta es el ecosistema vaginal sano. Luego de la adherencia, se produce la penetración para comenzar con la replicación en el interior de las células³⁴.

Clínica

Las infecciones genitales son las infecciones más comunes asociadas con *N. gonorrhoeae*. Estas suelen ser multifocales y oligosintomáticas e incluyen endocervicitis, uretritis, skenitis, bartolinitis, EPI e infecciones en personas embarazadas (corioamnionitis, endometritis puerperal)³⁵.

El cuello uterino es el sitio más común de infección de la mucosa con NG (*cervicitis*). Son asintomáticas hasta en un 70% de los casos. No se conoce exactamente cuál es el período de incubación de la gonorrea, pero cuando están presentes, los síntomas genitales se desarrollan en la mayoría de las mujeres dentro de los 10 días posteriores a la exposición³⁶. Típicamente, la infección sintomática se manifiesta como prurito vaginal y/o secreción mucopurulenta, abundante y amarilla o blanco amarillento, generalmente sin fetidez. En el examen, el cuello uterino puede parecer normal o mostrar signos de secreción franca. La mucosa cervical suele ser friable³⁷.

Se puede aislar NG de la uretra hasta en el 90% de las mujeres con cervicitis gonocócica, aunque la infección uretral puede ocurrir con poca frecuencia sin afectación cervical concomitante. Además, entre las mujeres que se han sometido a una histerectomía, la uretra es el sitio principal de infección gonocócica genital. La *uretritis* suele ser asintomática. El síntoma principal, cuando está presente, es la disuria (generalmente sin polaquiuria). También puede haber urgencia o frecuencia urinaria.

La *EPI* ocurre en aproximadamente el 10-20% de las mujeres con gonorrea cervical, y se estima que NG es el organismo causante en el 40% de los casos³⁸. Dada la alta incidencia de infección gonocócica asintomática en mujeres, la *EPI* puede ser el primer motivo de consulta. Los síntomas incluyen dolor pélvico/abdominal, sangrado vaginal anormal y dispareunia. A menudo, estos síntomas ocurren con el inicio de la menstruación. Las mujeres con *EPI* debida a gonorrea pueden parecer más gravemente enfermas y tener más probabilidades de tener fiebre que las mujeres con salpingitis no gonocócica, pero la extensión de la inflamación tubárica y la cicatrización parecen ser similares.

La bartolinitis por NG puede derivar en un absceso. Si bien puede aislarse un solo microorganismo, en general se acepta que la etiología es polimicrobiana. Dentro de las ITS, NG es el agente más comúnmente asociado³⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico de gonorrea se establece por la detección de NG en el sitio de infección mediante el cultivo o a través de la utilización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN ó NAATs, por sus siglas en inglés -Nucleic Acid Amplification Tests-).

En la microscopia directa se pueden observar los diplococos Gram negativos intracelulares. Tiene baja sensibilidad en infecciones endocervicales, por lo que no proporciona diagnóstico de certeza. El cultivo del microorganismo es el método de referencia para el diagnóstico y presenta un rol primario para el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos. Con respecto a las TAANs toleran mejor las deficiencias en las tomas de muestra, transporte y condiciones de conservación, y tienen una sensibilidad mayor al 96% con resultados rápidos⁴⁰.

El método diagnóstico se realiza por medio de hisopado endocervical con hisopo de Dacrón o Rayón, introduciéndolo 2 a 3cm en el canal y rotándolo por 10 segundos. No se recomienda en mujeres utilizar como método diagnóstico el primer chorro de orina por su baja sensibilidad.

Tratamiento

La OMS recomienda que en áreas de resistencia a la penicilina superior al 1 %, se utilicen cefalosporinas de segunda o tercera generación, y con resistencia a las quinolonas mayor al 5%, no debieran considerarse para el tratamiento empírico⁴¹.

El régimen recomendado para la infección gonocócica no complicada del cuello uterino, uretra o recto en adultos y adolescentes es ceftriaxona 500mg intramuscular (IM, única dosis), en personas con peso menor a 150 kg. Para personas con un peso mayor, se debe administrar 1g de ceftriaxona.

Los regímenes de cefalosporina inyectable de dosis única distintos de la ceftriaxona que son seguros y han sido efectivos incluyen ceftizoxima (500 mg, IM), cefoxitina (2 g IM con probenecid, 1 g por vía oral) y cefotaxima (500 mg, IM). Ninguna de estas cefalosporinas inyectables ofrece ninguna ventaja sobre la ceftriaxona de 250 mg para la infección urogenital. Debido a que se aumentó la dosis de ceftriaxona y no se evaluó la farmacocinética de otras cefalosporinas, estos regímenes de dosificación podrían tener una desventaja con respecto a la ceftriaxona de 500 mg⁴².

En personas alérgicas a los betalactámicos, se propone gentamicina 240mg IM más azitromicina: 2g, vía oral.

Los contactos sexuales recientes (personas que tuvieron contacto sexual con la persona infectada menos de 60 días antes del inicio de los síntomas o el diagnóstico) deben derivarse para evaluación y tratamiento. Se recomienda el tratamiento de la pareja sexual con cefixima: 800 mg, en dosis única⁴³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual de la comisión de HIV/SIDA y de ITS de la Sociedad Argentina de Infectología. Cap. 15 *Mycoplasma Genitalium*. Año 2020. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1364-recomendaciones-de-diagnostico-y-tratamiento-de-las-infecciones-de-transmision-sexual>.
2. Farinati, Mormandi, Tilli. Año 2017. Infecciones en Ginecología y Obstetricia, del diagnóstico al tratamiento. Pág 171-174.
3. CDC. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021U. Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4
4. Ibidem 3.
5. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections J.S. Jensen, M. Cusini, M. Gomberg, H. Moi, J. Wilson, M. Unemo
6. Rita CCP Piscopo, Ronney V Guimarães, Joji Ueno, Fabio Ikeda, Zsuzsanna IK Jarmy-Di Bella, Manoel JBC Girão, and Marise Samama Increased prevalence of endocervical *Mycoplasma* and *Ureaplasma* colonization in infertile women with tubal factor.
7. Meghan Arvind Patel, Paul Nyirjesy. Curr Infect Dis Rep. 2010 Role of *Mycoplasma* and *ureaplasma* species in female lower genital tract infections.
8. Latimer RL, Vodstrcil L, De Petra V et al. Extragenital *Mycoplasma genitalium* infections among men who have sex with men. Sex Transm Infect 2020.
9. Ibidem 2.
10. Ibidem 3.
11. Farinati, Mormandi, Tilli. Año 2017. Infecciones en Ginecología y Obstetricia, del diagnóstico al tratamiento. Pág 171-174.

-
12. Meghan Arvind Patel, Paul Nyirjesy. *Curr Infect Dis Rep.* 2010 Role of Mycoplasma and ureaplasma species in female lower genital tract infections.
 13. Hanna Hershko Kletzel, Reut Rotem, Moshe Barg, Jennia Michaeli & Orna Reichman. *Female Genital Tract Infections* (J Sobel, Section Editor) Published: 29 June 2018; *Ureaplasma urealyticum: the Role as a Pathogen in Women's Health, a Systematic Review.*
 14. Ken B. Waites, Namasivayan Ambalavanan. *Mycoplasma hominis and Ureaplasma infections.* UpToDate; 2023;
 15. *Rev. Méd. Chile* v.133 n.1 Santiago ene. 2005 Artículos de Investigación Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000100007>
 16. Ibidem 13.
 17. Weibin Fan Qisheng Wang, Zuyu Liang, Jinyu Wang, and Lin Zhang. Efficacy of azithromycin in treating *Ureaplasma urealyticum*: a systematic review and meta-analysis
 18. Ibidem 17.
 19. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de transmisión sexual. Sociedad Argentina de Infectología. Año 2020. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1364-recomendaciones-de-diagnostico-y-tratamiento-de-las-infecciones-de-transmision-sexual>.
 20. Workowski KA; Bachmann LH; Chan PA, et al. *MMWR Recomm Rep* 2021;70: 65-69.
 21. Farinati A, Orsini A. *Inmunología del tracto genital femenino. Flujo Vaginal.* Ed. Ascune, Bs As; 2017 (1): 258-288.
 22. Clarke IN. Evolution of *Chlamydia trachomatis*. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Aug;1230: E11-8.

-
23. Hsu K. Clinical manifestations and diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. En Uptodate, Marrazzo J (Ed), Uptodate, Bloom A (Accessed on April 8, 2022).
 24. Ibidem 21.
 25. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Sexually Transmitted Diseases, 4th Ed, Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 2008. p.575
 26. Ibidem 23.
 27. Ibidem 19.
 28. Hsu K. treatment of Chlamydia Trachomatis infection. En Uptodate, Marrazzo J (Ed), Uptodate, Bloom A (Accessed on Jul 14, 2023).
 29. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries H, Strydom A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. International Journal of STD & AIDS. 2016;27(5):333-348.
 30. WHO 2018. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018>.
 31. Recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de transmisión sexual. Sociedad Argentina de Infectología. Año 2020. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1364-recomendaciones-de-diagnostico-y-tratamiento-de-las-infecciones-de-transmision-sexual>.
 32. Workowski KA; Bachmann LH; Chan PA, et al. MMWR Recomm Rep 2021;70: 65-69.
 33. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de Neisseria gonorrhoeae. Orientación unificada. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52306/9789275322376_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

-
34. Farinati A, Orsini A. Inmunología del tracto genital femenino. Flujo Vaginal. Ed. Ascune, Bs As; 2017 (1): 236-255.
35. Ghanem KG. Clinical manifestations and diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* infection in adults and adolescents. En Uptodate, Marrazzo J (Ed), Uptodate Bloom A (Accessed on May 26, 2023).
36. Platt R, Rice PA, McCormack WM. Risk of acquiring gonorrhea and prevalence of abnormal adnexal findings among women recently exposed to gonorrhea. JAMA. 1983 Dec 16;250(23):3205-9
37. Ibidem 35.
38. Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 1975; 293:166.
39. Ibidem 34.
40. CDC. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021U. Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4
41. Ibidem 40.
42. Seña AC, Cohen MS. Treatment of uncomplicated gonorrhea (*Neisseria gonorrhoeae* infection) in adults and adolescents. En Uptodate, Marrazzo J (Ed), Uptodate, Bloom A (Accessed on Jul 20, 2023).
43. Ibidem 41.

SITUACIONES ESPECIALES

NIÑEZ: VULVOVAGINITIS EN LA INFANCIA

Las molestias vulvovaginales en las niñas pueden ser el resultado de una infección, anomalías congénitas, traumas o condiciones dermatológicas. Es un motivo de consulta frecuente, siendo la presencia de flujo una de las quejas más habituales. Se da principalmente en niñas entre 2 y 11 años.

La leucorrea fisiológica se refiere al aumento del flujo vaginal sin causa patológica aparente. Esta puede presentarse en el período neonatal y premenarca. Fuera de estos períodos, la secreción vaginal puede ser anormal y debe ser estudiada, pudiendo tratarse de una vulvovaginitis (VV). Generalmente, en las niñas la presentación es en forma de vulvitis primaria que puede acompañarse de vaginitis secundaria¹.

Las niñas prepúberes tienen factores anatómicos, fisiológicos y conductuales que con mayor frecuencia contribuyen al desarrollo de los signos y síntomas. La atención debe ser cuidadosa. La historia clínica y los síntomas asociados dirigirán la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento, que va a depender de la edad, de la sospecha o confirmación etiológica y el tiempo de evolución².

Clasificación y etiología

La VV se clasifican según las causas en: fisiológicas (10%), inespecíficas (60-70%) y específicas (25%).

VV Inespecíficas: generalmente provienen de gérmenes de la flora endógena. Se presenta con irritación, prurito, ardor y malestar en la piel de la vulva, con o sin presencia de flujo vaginal y eritema. Los síntomas generalmente son crónicos. Pueden ser causadas por: flora mixta (28%); flora única (4%); secundaria a *Oxiuros* (32%) o secundaria a cuerpo extraño (1%).

De las VV a flora mixta o única, sólo entre el 10-15% de las pacientes no responden al tratamiento sintomático. En este caso, se le solicitará estudio bacteriológico y complementario según la sospecha diagnóstica³.

El *Enterobius vermicularis* (*Oxiuro*) es un factor etiológico común. La transmisión principal es orofecal y el síntoma característico es el prurito vulvar o anal nocturno.

Frente a una VV recidivante sin respuesta al tratamiento, presencia de sangrado o fetidez se debe descartar la presencia de un cuerpo extraño, siendo el más frecuente en esta etapa el papel higiénico.

VV Específicas: se detecta un germen, generalmente único, que no forma parte de la flora endógena habitual de la vagina: bacterias, virus, hongos (*Candida*) o Infecciones de transmisión sexual (ITS).

Dentro de las causas bacterianas, las más frecuentes son: respiratorias (*Streptococcus* del grupo A, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*); gastrointestinales (*Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Yersinia*) o dérmicos (*Staphylococcus spp*)⁴.

El *Streptococcus pyogenes* es la causa más común de vaginitis bacteriana infantil y a menudo, se acompaña o se produce luego de una faringitis estreptocócica. Anteriormente, el *Haemophilus Influenzae* era otra causa relevante, pero disminuyó con la vacunación⁵.

La detección o sospecha de una ITS en niñas nos obliga a estudiar y descartar abuso sexual en la infancia (ASI)⁶.

Frente a una secreción sanguinolenta debemos realizar principalmente diagnóstico diferencial con *Shigella*, trauma no sexual, ASI, cuerpo extraño, pubertad precoz⁷.

Exploración física

El examen de los genitales externos debe ser de rutina y siempre en presencia de la madre o un adulto responsable. Se puede usar colposcopio para una mejor evaluación de la vagina en caso de que se requiera.

Diagnóstico y exámenes complementarios

Teniendo en cuenta la sospecha diagnóstica, se solicita laboratorio de rutina, estudio hormonal y serología; cultivo de flujo, parasitológico seriado de materia fecal con prueba de Graham, urocultivo, coprocultivo.

Uno de los principales problemas es que algunos patógenos no se pueden aislar por cultivo y es difícil determinar si las bacterias aisladas son la causa real de los síntomas

o son parte de la flora normal, por lo que los cultivos vaginales deben evaluarse con cautela.

Diagnóstico por Imágenes: Radiografía (RX) directa de pelvis y abdomen o ecografía pelviana ante la sospecha de un cuerpo extraño, al igual que la vaginoscopía. La resonancia magnética (RMI) es útil ante la sospecha de malformaciones genitales o invasión tumoral⁸.

Tratamiento

independientemente de su causa, el tratamiento de la VV va a comenzar con las medidas generales. Muchas veces ésta primera etapa es suficiente para su mejoría o resolución. Luego, se va a individualizar con respecto a la sospecha o confirmación diagnóstica.

Medidas generales y locales:

Recomendación a los padres y la niña con respecto a la higiene y cuidado vulvar. Se debe educar a la niña con respecto al hábito miccional para evitar hábitos retencionistas.

Durante el episodio agudo, baños de asiento con hojas de malva o manzanilla: 5 a 10 minutos, dos veces por día. En la etapa subaguda, si persisten la inflamación y el prurito colocar cremas locales con antibióticos y antiinflamatorios (no más de 10 días). El uso de emolientes tópicos también puede aliviar los síntomas. En casos severos, el uso de corticoides de baja potencia es de utilidad. La medicación antibiótica intravaginal es de excepción y sólo se da en casos de VV crónicas o recidivantes⁹.

Medicación sistémica y tratamiento específico:

- Oxuriasis: Mebendazol 100mg/dosis, en 3 tomas cada 7 días en niños mayores de 2 años. Se repite 3 veces. Siempre se debe realizar tratamiento a convivientes e higiene de fomites.

- Candidiasis: Fluconazol 12mg/kg en una sola dosis. Se puede repetir a los 3 días más crema de Nistatina: 3 veces al día para la afectación vulvar.

- Antibiótico por vía oral (VO): en caso de un germen predominante en el examen bacteriológico y de acuerdo con la sensibilidad antibiótica por antibiograma:

-
- *S. Pyogenes*; *S. Agalactiae*: Penicilina 250mg 2-3 veces al día/Amoxicilina 50mg/kg/día (máximo 1 g) /Cefalexina 20mg/kg, 2 veces al día (máximo 500mg/ dosis); Clindamicina: 7mg/kg/dosis, 3 veces al día (Dosis máxima: 300mg).

No se ha estudiado la duración del tratamiento de la vaginitis en niñas.

- *S.aureus*; *H. influenzae*; *E.coli* y otras causas de Vaginitis bacteriana: evaluar sensibilidad.
- Vaginosis Bacteriana: clindamicina: 5-7mg/kg, 2 veces al día por 7 días (dosis máxima: 300mg); metronidazol: 15-25mg/kg/día en 3 dosis (máximo 2g), por 7 días¹⁰.

En VV crónicas o hemorrágicas, se pueden indicar estrógenos de actividad selectiva del tracto genital inferior como el estriol por VO (500-1000 µ/día), durante 10 a 15 días. Se demostró que también es útil el uso de probióticos para el tratamiento de VV inespecíficas.

Extracción de cuerpo extraño: lavados o un examen vaginal para la extracción. En caso de que no se puedan extraer, debe realizarse bajo anestesia. Se puede realizar vaginoscopia o histeroscopia. Luego, se administra antibioticoterapia profiláctica de amplio espectro y estriol (VO) durante 10 a 15 días para favorecer la reepitelización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romano M. Prepubertal vulvovaginitis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Sep 2020; 63(3): 479–485.
2. Loveless M, Myint O. Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology.
3. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Apr 2018; 48:14-27.
4. Comité de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de vulvovaginitis (VV) en niñas pre púberes. *Arch. Argent. Pediatr*. 2000; 98(6): 412-414.

-
5. Xiaoming W, Jing L, Yuchen P; et al. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Jun 2021; 40(6):1253-1261.
 6. Jariene K, Drejerien E, Jaras A. Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Dec 2019; 32(6):574-578.
 7. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. March 2023
 8. Workowski K, Bachmann L, Chan P. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. Jul 2021; 70(4):1-187.
 9. Ibidem 3.
 10. Cemek F, Odabaş D, Şenel U. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Jun 2016; 29(3):223-227.
 11. Ibidem 8.

SITUACIONES ESPECIALES

FLUJO VAGINAL E INFECCIONES DEL TGI DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo es una situación fisiológica que predispone al desarrollo de flujo vaginal, síntoma que representa uno de los principales motivos de consulta durante este período. Sin embargo, se observa muy a menudo en la práctica diaria sobretratamientos por este ítem, sin tener en cuenta que puede tratarse de una modificación gravídica normal¹. Por lo tanto, hay que saber diferenciar un flujo normal y/o habitual de un flujo patológico durante la gestación.

La leucorrea fisiológica es el mecanismo natural de defensa que posee la vagina contra las infecciones del tracto genital inferior (TGI) durante la gravidez y se caracteriza por presentar un flujo transparente o blanquecino en mayor cantidad, inodoro y asintomático que, en muchos casos, puede resultar molesto para la paciente, rico en lactobacilos protectores (*L. crispatus*, *L. jensenii*)², que mantienen un pH entre 3,5- 4,5 para evitar el desarrollo de gérmenes patógenos. Se debe explicar a la paciente que se trata de una modificación gravídica normal y que no requiere de tratamiento, debiéndose reservar el mismo en caso de flujo patológico, que se caracteriza por presentar cambios de color o de aspecto, prurito vulvar o mal olor³.

La mayor predisposición a desarrollar flujos patológicos durante esta etapa se debe a los siguientes factores:

- a) Efluvio hormonal gravídico: durante este período, se produce un aumento de estrógenos, HCG, progesterona y prolactina. Principalmente, el estrógeno aumenta el biofilm (BP) de gérmenes productores de infecciones endógenas (principalmente, *Candida*), mientras que tanto la HCG como la progesterona favorecen la producción de BP de gérmenes productores de vaginosis bacteriana (VB) y mayor adherencia de *Eschericia coli* en región perineal⁴.
- b) Insulinorresistencia fisiológica: las principales hormonas producidas por la placenta (lactógeno placentaria, somatotrofina, somatostatina, inhibina/activina, ACTH, HCG) y factores de crecimiento (Epidermal growth factor (EGF), factor de crecimiento transformador (TGF β), glicoproteína β 1 específica del embarazo (SP1)) producen resistencia a la insulina y, por lo tanto, pueden provocar crecimiento de gérmenes productores de infecciones endógenas por disbiosis vaginal (*Candida*, VB).

-
- c) Cambios en la respuesta inmune: durante el embarazo predomina la respuesta inflamatoria tipo Th₂ (antiinflamatoria) para permitir la implantación y evitar el rechazo del autoaloinjerto embrionario. Esto está mediado por TGFβ y citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13) que, a su vez, disminuyen la respuesta inmune mediada por células (linfocitos NK, T killer) para permitir la implantación⁵. Sin embargo, favorece el desarrollo de infecciones endógenas⁶.
- d) Anemia dilucional del 3° trimestre: representa un factor de riesgo para desarrollo de *Candida* y VB por disminución de la transferrina.

A los factores previamente mencionados, se le agregan factores exógenos que pueden modificar la microbiota vaginal protectora durante este período y originar disbiosis vaginal, tales como: empleo de antibióticos, déficit nutricional, anemia, hábitos higiénicos y situaciones de stress. Esto favorece el desarrollo de infecciones tanto exógenas como endógenas del TGI, las cuales pueden originar complicaciones perinatológicas severas como corioamnionitis subclínica, rotura prematura de membranas, prematuridad, desgarros de partes blandas y, en el recién nacido, muguet, candidiasis sistémica, oftalmopatía, neumonitis o sepsis neonatal⁷.

Clasificación y etiología

- 1) Infecciones endógenas:
 - Candidiasis vulvovaginal (CVV)
 - Vaginosis bacteriana (VB)
 - Vaginitis microbiana inespecífica (VMI)
 - Vaginosis citolítica
- 2) Infecciones exógenas:
 - Tricomoniasis
 - Gonococcia
 - Infección por *Chlamydia* y *Mycoplasma*
 - Linfogranuloma venéreo

Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en la clínica y en el desarrollo de exámenes complementarios (estudio citocolposcópico, examen en fresco de secreción vaginal y cultivo de flujo para gérmenes comunes). Si bien la citología es altamente específica cuando aparecen gérmenes patógenos (ej: *Trichomonas vaginalis*), no es un método útil por su escasa sensibilidad. Por otra parte, la presencia de células clave (*clue cells*)

sólo puede informar la presencia de gérmenes tipo *Gardnerella*, pero le faltan los criterios de laboratorio (Amsel y Nugent) para corroborar el diagnóstico de VB⁸.

En caso de no disponer de medios para cultivo de flujo, la realización del balance del contenido vaginal (BACOVA) mediante examen en fresco, medición de pH y realización de test de aminas mediante empleo de hidróxido de potasio al 10% (KOH) permite distinguir los 5 estados vaginales básicos y, de esa manera, poder realizar un diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno. Para el caso particular del gonococo, la toma debe ser endocervical (previa embrocación del exocérnix con solución fisiológica para evitar arrastre de gérmenes provenientes del exocérnix), al igual que para *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Estos últimos gérmenes no se solicitan de rutina durante la gestación, y sólo en los siguientes casos:

- Cervicitis sangrante de causa desconocida
- HIV (+) e inmunosuprimidas
- Abortadora recurrente
- Previamente a la realización de cerclaje cervical⁹

En el caso particular de *Chlamydia*, el diagnóstico se realiza mediante cultivo, inmunofluorescencia directa o PCR, al igual que para *Mycoplasma hominis*. No existe cultivo para diagnóstico de *Mycoplasma genitalium* y sólo puede diagnosticarse por PCR y amplificación de la transcripción, ya que es un germen de crecimiento muy lento¹⁰.

Tratamiento

Candidiasis vulvovaginal (CVV)

Es la infección endógena del TGI más prevalente durante la gestación (21,2 a 24,7 %) y la especie más aislada es *Candida albicans* (90%). Dentro de las especies *no albicans*, las más frecuentes son *C. glabrata*, *C. dublinensis* (muy frecuentemente se la tipifica como *C. albicans* por su fenotipo morfológico), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* y *Saccharomyces cerevisiae*. Muchas de estas especies son resistentes a los azoles y no se recomienda el uso de estos fármacos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) en el 1° trimestre de gestación.

Los esquemas terapéuticos recomendados son los siguientes:

- 1° trimestre: Nistatina: 100.000 UI (óvulos) por 6-10 noches

-
- 2° y 3° trimestre: Miconazol o clotrimazol (óvulos), por 6 noches.

En caso de recidiva o persistencia de síntomas, puede emplearse fluconazol (150 mg, oral) una vez por semana o el esquema de óvulos de miconazol o clotrimazol ya descrito. Si se trata de una CVV recurrente, puede emplearse óvulos de tioconazol 300 mg (1/mes), a partir del 2° trimestre en adelante junto con fluconazol (oral) a la dosis descrita.

En caso de resistencia a azoles, se recomienda tratamiento supresor de prurito vulvar con loratadina (10 mg, oral, durante 1 mes y luego, 1 comp/día por medio durante 3 meses más); embrocación con violeta de genciana al 2% (1 vez/semana); ácido bórico (óvulos): 600 mg/día, durante 14 días y suplementación nutricional con aceite de coco extravirgen (2 cucharadas/día, luego de almuerzo y cena), ya que es rico en ácido caprílico (induce apoptosis de *Candida*), ácido cáprico (actúa sobre la pared celular, provocando desecación del citoplasma) y ácido láurico (activa el sistema inmune mediante producción de monolaurina, con potente actividad antimicótica y bactericida).¹¹

Vaginosis bacteriana

Es la disbiosis del TGI más asociada a complicaciones perinatológicas graves como prematuridad, corioamnionitis, rotura prematura de membranas y endometritis puerperal. Asimismo, favorece la replicación viral en embarazadas HIV (+) y representa un cofactor para desarrollo de infección por HPV de alto riesgo¹². Su prevalencia en embarazadas es de 20,5%.

El tratamiento de elección en el embarazo es por vía oral con los siguientes medicamentos, en cualquiera de los tres trimestres:

- Clindamicina: 300 mg c/12 horas, durante 7 días
- Metronidazol: 500 mg c/12 horas, durante 7 días

En caso de recidivas, puede usarse óvulos de metronidazol (500 mg, durante 7 días) junto al tratamiento sistémico.

Vaginitis microbiana inespecífica

Representa el estado 5 de BACOVA y, a diferencia de la vaginosis, se caracteriza por presencia de respuesta inflamatoria vaginal. Está causada por diferentes gérmenes como *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Megaesphaera*, *Leptotrichia* y *Aerococcus*. Su prevalencia oscila en un 4-5% y es asintomática en la

mayoría de los casos. Debe sospecharse en pacientes con flujo pruriginoso o maloliente que no responde a los tratamientos anteriormente mencionados para Candidiasis o VB y sólo debe tratarse en pacientes sintomáticas o asintomáticas con antecedentes de resultados obstétricos o perinatales adversos. La droga de elección es la clindamicina (600 mg, oral, durante 7 días).

Vaginosis citolítica

Se debe a un crecimiento desmesurado de los lactobacilos protectores, lo que ocasiona un aumento de ácido láctico y disminución del pH vaginal, produciendo prurito e irritación. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con CVV y CVV recurrente mediante cultivo de flujo, ya que, en la mayoría de los casos, las pacientes reciben numerosos tratamientos antimicóticos. Los baños de asiento con bicarbonato de sodio mejoran ostensiblemente el cuadro clínico (1 cucharadita de bicarbonato en 1 litro de agua tibia, 1 a 2 veces por semana) y en casos muy severos, se emplea clindamicina: 300 mg c/12 horas, por 7 días.

Tricomonirosis

Es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente durante la gestación y su prevalencia en embarazadas es del 5%. De no mediar tratamiento, puede ocasionar complicaciones perinatales severas (corioamnionitis, parto pretérmino, RPM y bajo peso al nacer). El tratamiento de elección es el metronidazol (oral): 500 mg c/12 horas, durante 7 días (en pareja) y se completa con óvulos de metronidazol (500 mg/día, durante 7 días) para el alivio de síntomas a nivel local.

Gonococcia

La principal complicación causada por *Neisseria gonorrhoeae* es la oftalmopatía del recién nacido (prevenible por el método de Credé). Es muy poco prevalente durante la gestación, pero asintomática en el 70% de los casos, motivo por el cual se recomienda su pesquisa rutinariamente durante el embarazo. El tratamiento de elección es la ceftriaxona (1 g, IM, monodosis) a la paciente y a su pareja.

Chlamydia y Mycoplasma

Dentro de los diferentes serotipos de *Chlamydia trachomatis*, los que producen infecciones del TGI y síndrome uretral agudo son D, Da, E, F, H, I y K, mientras que los L₁ a L₃ se relacionan con linfogranuloma venéreo. Su prevalencia en embarazadas

oscila entre 2 al 8%¹³ e independientemente de ocasionar cervicitis sangrante, aborto espontáneo, prematuridad y RPM, las principales complicaciones en el recién nacido son la conjuntivitis de inclusión, otitis, neumonía y síndrome de dificultad respiratoria. Por su parte, el *Mycoplasma genitalium* se relaciona con cervicitis sangrante y síndrome uretral agudo.

El linfogranuloma venéreo es otra entidad causada por *Chlamydia* y se caracteriza por la formación de úlceras o pápulas confluyentes de gran tamaño en la región perineal y perianal. Representa una de las principales causas de coloproctitis y, de no mediar tratamiento oportuno, puede producir fístulas colorrectales. Se caracteriza por presentar adenopatía inguinal dolorosa, que puede fistulizar a la piel en varias bocas, con secreción purulenta.

El tratamiento de elección de estos gérmenes es la azitromicina: 500 mg (oral) durante 6 días (en pareja) y, en caso de linfogranuloma venéreo, hasta desaparición de lesiones. No se recomienda el estolato de eritromicina durante la gestación por su hepatotoxicidad¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nassif, JC, Kekliklián R. Modificaciones gravídicas. En: Obstetricia. Fundamentos y enfoque práctico. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2012. (8): 64-70.
2. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, Gajer P, William K, Schaefer AM, Lai SK, Terplan M, Mark KS, Brotman RM, Forney LJ, Bavoil PM, Ravel J. 2019. The cervicovaginal microbiota- host interaction modulates *Chlamydia trachomatis* infection. mBio 10: e01548-19.
3. Vazquez F, Fernandez-Blazquez A et al. Vaginosis & Vaginal microbiota. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019 Nov;37(9):592-601.
4. Farinati A, Orsini A. Modulación y mecanismo de regulación hormonal. En Farinati A. Orsini A: Flujo vaginal. Vaginitis, vaginosis y cervicitis. Ed.Ascune, Buenos Aires 2017. (3): 49-63.

-
5. Nassif, JC, Kekliklián R. Fecundación y Placentación. En: Obstetricia. Fundamentos y enfoque práctico. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2012. (6): 41-52.
 6. Galiñanes S, Coppolillo E, Cifarelli M, Cora Eliseht M, Pelissa E, Losada M et al. Vaginal inflammatory status in pregnant women with normal and pathogenic microbiota in lower genital tract. ISRN Obstet Gynecol 2011; 835926, doi: 10.5402/2011/835926:1-5.
 7. Cora Eliseht MG, Perazzi B. Infecciones del tracto genital inferior en el embarazo: diagnóstico y tratamiento. En: Tatti S, Fleider L, Tinnirelo MA y Caruso R. Enfoque integral de las Patologías relacionadas con el Virus del Papiloma Humano (en la era de la vacunación y el tamizaje virológico). Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires 2017. (16): 97-113.
 8. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing shift in flora suggestive of/compatible with bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29:297–301.
 9. Ibidem 7.
 10. Ibidem 4. (11): 209-11.
 11. Ogbolu DO, Oni AA. In vitro antimicrobial properties of coconut oil on Candida species in Ibadan, Nigeria. Journal of Medicinal Food (10) 2, 2009.
 12. Perazzi, BE; Payalef, SN; Gomez Cherey, F; Reyes, AP; Guridi, L; Losada, M; Blanco, A; Caruso, R; Cora Eliseht, M; Susuki, V; Tinirello, MÁ; Cardinal, L; Maldonado, V; Fleider, L; Vay, C; Diaz, L; Famiglietti, A; Tatti, SA. Characterization of the vaginal microbiota in women with lesions caused by the Human Papillomavirus. ByPC 2020;84(2):34-42.
 13. Ibidem 9.
 14. Fan H, Li L, O'Callaghan F, Gilbert R. Association between macrolide antibiotics

prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: a population based cohort study. *BJM* 2020 Feb 19;368m:331.

Doi:101136/bmj331

SITUACIONES ESPECIALES

MENOPAUSIA

INTRODUCCIÓN

La menopausia representa uno de los estados hipoestrogénicos fisiológicos en el ciclo vital de las mujeres. El descenso de los niveles de estrógenos tiene un impacto directo en el medioambiente vaginal que se traduce en la depleción de glucógeno del epitelio vaginal, adelgazamiento epitelial, aplanamiento de los pliegues vaginales, sequedad, aumento del pH, y modificaciones de la microbiota vaginal caracterizada, en general, por el predominio de comunidades de *Lactobacillus spp* durante la edad reproductiva. En este sentido se produce una diversificación de las especies microbianas presentes en el lumen vaginal. Se han descrito seis clusters en la mujer menopáusica: *L. crispatus*, *L. iners*; *L. gasseri*; *Gardnerella spp*; *Bifidobacterium spp* y la co-dominancia de diversos grupos taxonómicos¹.

Éstos constituyen una barrera protectora contra patógenos a través de la producción de ácido láctico, bacteriocinas y peróxido de hidrógeno. Se sabe que también disminuyen los estados proinflamatorios a través de la interacción con las células epiteliales de la vagina.

La menopausia representa el cese de los ciclos menstruales secundaria a la falla ovárica y la consecuente caída de la secreción de estrógeno. Este evento determina la pérdida de la disponibilidad de glucógeno en las capas basal y parabasal del epitelio vaginal. Existe una asociación significativa entre la composición bacteriana vaginal y la atrofia vaginal. Con el aumento de la expectativa de vida, la fase posmenopáusica puede corresponder a la tercera parte de la vida de las mujeres. Considerar estos eventos antes mencionados establece estándares de cuidado para este grupo etario y la garantía de una buena calidad de vida.

La disminución de los niveles de estrógenos secundaria al cese de la función ovárica determina modificaciones del medioambiente vaginal en cuanto al pH, humedad, los depósitos de glucógeno y la composición de la microbiota. Existe una depleción de la población de *Lactobacillus spp* propios de la edad reproductiva, con un viraje a un tipo de comunidad microbiana tipo IV A ó IV B. Se ha visto, además, que este tipo de comunidad bacteriana se asocia al Síndrome genitourinario de la menopausia². Por consiguiente, el abordaje diagnóstico y terapéutico de las vaginitis en la menopausia requiere una precisa evaluación de los síntomas, el uso de terapias hormonales, la presencia de comorbilidades, el diagnóstico diferencial con otras entidades no

infecciosas de la vulva y la vagina y la utilización de herramientas diagnósticas que permitan el tratamiento adecuado. Del mismo modo, hay que tener presente en este grupo etario la posibilidad de infecciones de transmisión sexual.

Además de las comunidades bacterianas de la microbiota vaginal, actualmente se reconoce la presencia de especies fúngicas; fundamentalmente, *Candida spp*, conformando la micobiota y el micobioma vaginal.

CANDIDIASIS VULVOVAGINAL

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es la disbiosis más frecuente después de la vaginosis bacteriana. Se estima que entre el 30-50% de mujeres premenopáusicas presentarán un episodio de CVV al menos una vez en la vida y que, entre un 5-8% desarrollarán formas recurrentes (CVVR)³. En más del 80% de los casos, el agente causal es *Candida albicans*. Se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo de VVC e incluyen estados no patológicos (embarazo, uso de anticonceptivos orales que contienen estrógeno, terapia hormonal en la menopausia); aspectos ligados a la conducta como la frecuencia de las relaciones sexuales y las múltiples parejas sexuales, y estados patológicos como la inmunosupresión, el uso de antibióticos de amplio espectro y la diabetes con inadecuado control metabólico. El status hormonal hipoestrogénico propio de la menopausia disminuye la susceptibilidad a esta infección, la cual es más probable en aquellas mujeres que reciben terapia hormonal durante este período cuando no median otras condiciones patológicas. De todos modos, en las usuarias de terapia hormonal en la menopausia, las formas recurrentes de la enfermedad son menos probables.

El cortejo sintomático de la CVV incluye flujo característico, prurito y ardor vulvar, dispareunia. Existen otras entidades que pueden provocar síntomas similares (por ejemplo, las dermatosis vulvares y la atrofia urogenital), por lo cual es importante el análisis del contenido vaginal que incluya pH, detección de aminas con KOH 10%, análisis del extendido en fresco de la muestra (identificación de levaduras, pseudohifas e hifas) y cultivo en las mujeres sintomáticas, además del examen de la vulva y la vagina. Al igual que en las mujeres premenopáusicas, el diagnóstico y/o el tratamiento empírico no están recomendados. La amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) es una técnica que puede ser utilizada para el diagnóstico cuando esté disponible. Es importante clasificar las VVC en no complicadas y complicadas, puesto que requieren abordajes terapéuticos diferentes de igual manera que durante la edad reproductiva.

El tratamiento de primera línea para las formas no complicadas incluye los azoles orales (fluconazol o itroconazol en monodosis) o locales (miconazol, clotrimazol, econazol) a las mismas dosis que en mujeres premenopáusicas. Las formas recurrentes de la enfermedad requerirán terapia de mantenimiento por seis meses, siendo el fluconazol el fármaco de elección y el clotrimazol al 1% local en caso de no poder utilizarse el fluconazol. Debe tenerse presente que las infecciones por especies de *Candida no albicans* (*C. glabrata*; *C. krusei*; *C. tropicalis*, *Saccharomyces Cerevisiae*) se consideran intrínsecamente resistentes al fluconazol, en cuyo caso deben considerarse como opciones terapéuticas la nistatina por vía vaginal, el clotrimazol (vaginal) y los óvulos de ácido bórico⁴.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

1. CANDIDIASIS VAGINAL NO COMPLICADA

TRATAMIENTO LOCAL (síntomas leves)

CLOTRIMAZOL	200 mg tabletas vaginales diaria por 3 días 100 mg tabletas vaginales diaria por 7 días Crema al 1% una vez al día por 7 días
ECONAZOL	150 mg óvulos vaginales, dos veces al día (1 día) 150 mg óvulo vaginal, una vez al día (3 días)
FENTICONAZOL	600 mg cápsula vaginal dosis única
ISOCONAZOL	150 mg óvulos vaginales 2 veces al día (1 día) 150 mg óvulos vaginales una vez al día (días) 600 mg óvulo vaginal dosis única

2. SÍNTOMAS SEVEROS

FLUCONAZOL	150 mg VO, única dosis 50 mg VO diarios (7-14 días) 100 mg VO diarios por 14 días (en inmunocompromiso)
ITROCONAZOL	100 mg VO 2 x 2 comprimidos (1 día) 100 mg VO 1 x 2 comprimidos (3 días)
NISTATINA	100.000 UI tabletas vaginales (14 días) 200.0 tabletas vaginales (6 días)

3. VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA RECURRENTE

FLUCONAZOL	150 mg VO cada 3 días por 3 dosis y continuar con 150 mg VO semanal por 6 meses
CLOTRIMAZOL 1% crema vaginal	5g diarios por 14 días y continuar con 5g vaginales dos veces por semana por 6 meses; 100 mg óvulo vaginal diario por 12 días o 500 mg óvulo vaginal semanal por 2 semanas
FENTICONAZOL	200 mg óvulo vaginal diario por 10 días o 600 mg óvulo vaginal diario por 3 días
ITRACONAZOL	200 mg VO por día por 10 días y continuar con 100 mg VO diarios por 6 meses
KETOCONAZOL	100 mg VO por día por 6-12 meses
ACIDO BORICO	600 mg 1 óvulo vaginal por día por 14 días y continuar con 1 óvulo 2 veces por semana por 6-12 meses en casos rebeldes

VAGINOSIS BACTERIANA, TRICHOMONIASIS E INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA*

La menopausia está determinada por fenómenos que integran el proceso del envejecimiento, el cese de la capacidad reproductora y la privación estrogénica. Especialmente, ésta última causa diferentes cambios que, de no ser corregidos, acentúa las modificaciones del envejecimiento, reduciendo significativamente la calidad de vida de las mujeres.

Con el cese de la función ovárica, las alteraciones de la pared vaginal causadas por la hipostrogenemia se asocian con una reducción en la concentración de lactobacilos, aumento del pH, alteraciones en la morfología y la estructura vaginal, reducción en el flujo avascular y reducción en la secreción del flujo⁵.

Vaginosis bacteriana

La Vaginosis Bacteriana (VB) es una patología endógena del tracto genital inferior, que se produce como consecuencia de un desequilibrio del ecosistema vaginal, cuya patogénesis precisa se desconoce en exactitud.

La eubiosis vaginal se caracteriza por una microbiota beneficiosa dominada por lactobacilos. Por el contrario, la disbiosis vaginal -como es el caso de la Vaginosis bacteriana- se caracteriza por un crecimiento excesivo de múltiples anaerobios y se

asocia con resultados adversos para la salud urogenital. Una característica distintiva entre el ambiente vaginal en estados de eubiosis y disbiosis es una alta concentración de ácido láctico producido por los lactobacilos, que acidifica la vagina en la eubiosis frente a una fuerte caída del ácido láctico con aumento del pH en la disbiosis⁶.

La secuencia de hechos que conjuntamente llevan al desequilibrio de la microbiota vaginal es todavía desconocida. Una vez desplazada la microbiota habitual, la vagina es ocupada por el denominado complejo GAMB (*Gardnerella vaginalis*, Anaerobios, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*). Tradicionalmente se le atribuyó a *G. vaginalis* la responsabilidad de esta afección, pero desde hace ya muchos años es más adecuado hablar de este complejo.

Recientemente, con la ayuda de técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) se han identificado microorganismos que no desarrollan en medios de cultivo convencionales⁷. La más estudiada hasta el momento es la bacteria *Atopobium vaginae*, Gram positiva anaeróbica aislada por primera vez en 1999, cuya presencia está en el 8.3% de muestras de mujeres con flora normal y en 55% de mujeres con VB. Se aisló de un absceso tuboovárico en 2004, mediante secuenciación de nucleótidos de los segmentos del gen 16S r RNA amplificados por PCR. Los resultados sugirieron que *A. vaginae* puede ser un componente importante de la compleja ecología bacteriana que constituye la flora vaginal anormal

La formación de biopelículas en VB es un mecanismo de virulencia que mejora la patogenicidad. La biopelícula polimicrobiana de VB se puede ver con el método de tinción de Gram en forma de células clave, que son células epiteliales vaginales cubiertas por capas de células Gram negativas y/o variables adherentes. Usando el método de hibridación fluorescente in situ (FISH), la estructura y composición de la biopelícula se puede estudiar con más detalle, especialmente considerando la presencia combinada de *G. vaginalis* y *A. vaginae*.

Un dato muy interesante a tener en cuenta es que la persistencia de la biopelícula bacteriana adherente - que contiene principalmente, *G. vaginalis* y *A. vaginae*- puede considerarse como la razón principal del fracaso del tratamiento de la VB⁸.

Otros ejemplos de bacterias identificadas por PCR son: *Megasphaera spp*, *Leptotrichia amnionni*, *Eggerthella*; *Bifidobacteria* y *Slackia*.

Alrededor del 50-75% de las pacientes con VB puede no presentar síntomas, pero el índice de efectos negativos y/o complicaciones es similar tanto en pacientes sintomáticas como asintomáticas.

La paciente puede consultar por secreción vaginal blanco grisácea homogénea y de olor desagradable, habitualmente no asociada a prurito, disuria, eritema ni ardor vulvar.

El diagnóstico de esta afección ha sido un tema muy controvertido. Se han propuesto distintas metodologías, que arrojaron distintas prevalencias de VB según la técnica y el tipo de población estudiada. El elevado porcentaje de pacientes asintomáticas y el diagnóstico basado exclusivamente en el examen clínico tiene muchas causas de error y genera un alto grado de inexactitud.

La elevación del pH es el más sensible -aunque menos específico- de los criterios clínicos para el diagnóstico de VB. La prueba de aminas es positiva, siendo este criterio el menos sensible y una prueba de aminas negativa no descarta VB.

Los criterios de Amsel se basan en criterios clínicos, comparados con ciertos hallazgos microscópicos y bioquímicos. Se admiten tres de los cuatro para determinar el diagnóstico:

- Flujo gris-blanco, homogéneo, delgado, adherente, fétido.
- Ph mayor a 4.5
- Prueba de Aminas positiva
- Presencia de células Guía (clue cells) en el examen directo.

Los criterios de Nugent son método muy sensible para el diagnóstico. Se basa en la morfología identificada por la coloración de Gram y basado en ellos elabora un rango de 0 a 10. Se establece una combinación de morfologías. El puntaje de 1-3 se interpreta como una microbiota normal; el puntaje entre 4 y 6 microbiota intermedia. El puntaje entre 7 y 10 corresponde a una VB⁹.

La evaluación de los morfotipos bacterianos es considerada el gold standard, dado que esta metodología demostró mayor sensibilidad y especificidad que los criterios clínicos de Amsel.

Aplicando el factor de corrección propuesto por Lanzafame et al, que consiste en la adición de dos puntos al puntaje original de Nugent por la presencia de células guía, se presentó la validación del estudio del Balance del Contenido Vaginal (BACOVA). Se demostró que la integración de los criterios de Nugent y Amsel, si bien no modifican el resultado en forma significativa, mejoran la sensibilidad y especificidad. Además, representa un método sencillo, de bajo costo y reproducible; principalmente, para los laboratorios de primer nivel. El Balance del Contenido Vaginal (BACOVA) es un estudio

morfológico completo que incluye el análisis del contenido vaginal (CV) en fresco, por tinción de Gram y culmina con un estudio por coloración de Giemsa.

La base del informe lo constituyen dos números. Uno que refiere al estado de la microbiota vaginal: valor numérico (VN) y el otro, que interpreta el estado de respuesta inflamatoria vaginal (RIV), mediante un único número entero, que indica la cantidad de leucocitos por campo (LPC) presente en el CV. La combinación de estos dos criterios diagnósticos expresados en dos números permite establecer cada uno de los cinco estados vaginales básicos (EVBs)

El VN de la Microbiota normal en la mujer menopáusica se amplía de 0 a 5 en base a que es normal la disminución de lactobacilos y no hay aumento de la microbiota anaeróbica. Para la mujer menopáusica se definen también 5 EVBs.

En el caso puntual del EAB IV, se refiere a una microbiota con cambios intermedios. Refiere algún grado de alteración sistémica en el control del balance del contenido vaginal, reflejado por la inversión de la cantidad relativa de lactobacilos (disminuida), con respecto a la microbiota habitual anaeróbica (aumentada). En ausencia de RIV, corresponde a un estado evolutivo no determinado, que va hacia la normalización o hacia un desbalance mayor conducente al estado de VB típica¹⁰.

El Center for Disease Control (CDC) recomienda los siguientes tratamientos:

- Metronidazol: 500 mg cada 12 horas (oral) por 7 días
- Metronidazol gel: 0.75% por vía intravaginal, 1 vez al día por 5 días
- Clindamicina (crema al 2%) por vía intravaginal durante 7 días.¹¹

Estos dos últimos medicamentos no se encuentran disponibles en Argentina, pero sí se puede usar -como alternativa al metronidazol- clindamicina: 600 mg/día (oral) durante 7 días.

El tratamiento rutinario de la pareja no está indicado.

Es conveniente realizar un control postratamiento a las cuatro semanas.

Infección por Chlamydia

En la menopausia, el deterioro progresivo del aparato folicular conlleva cambios en los tejidos con receptores estrogénicos. El revestimiento de la vagina, la uretra y el trigono vesical tienen orígenes embriológicos comunes y son áreas anatómicas muy ricas en receptores estrogénicos y su integridad está muy relacionada con su presencia. Por lo tanto, se produce atrofia de la mucosa de la uretra terminal,

disminución de las pulsaciones vasculares de la uretra, con disminución de la resistencia y caída de la presión intrauretral, siendo todos factores de riesgo para la pérdida de la continencia de orina y las infecciones urinarias recurrentes. Síntomas como sequedad vaginal, aumento de la frecuencia urinaria, nicturia y urgencia miccional son extremadamente frecuentes en pacientes menopáusicas¹².

La infección por *Chlamydia trachomatis* -patógeno Gram negativo intracelular obligado- es la infección bacteriana más comúnmente reportada en Estados Unidos. A nivel mundial, es la infección de transmisión sexual más común.

Si bien el endocervix es la localización más frecuente, es importante recordar que el 70% de las mujeres infectadas son asintomáticas y el tercio restante manifiesta alguna evidencia de infección. Dentro de la sintomatología, la disuria y la urgencia miccional puede indicar una uretritis acompañante en el 35% de los casos.

La *Chlamydia trachomatis* es la causante del síndrome de disuria-frecuencia, con sedimento infeccioso y cultivos comunes de orina negativos¹³. Se debe realizar diagnóstico diferencial de esta última entidad con la sintomatología que engloba al síndrome genito-urinario de la menopausia.

Para el diagnóstico de las infecciones urogenitales causadas por *Chlamydia*, las técnicas moleculares (PCR) son el método de elección, con una especificidad del 99.6%.

El tratamiento en infecciones no complicadas es con Doxiciclina 100mg, cada 12 horas durante 7 días, o Azitromicina: 1 gr (dosis única) vía oral.

Para que el tratamiento sea exitoso es necesario:

- Finalizar todo el tratamiento, aunque los síntomas hayan desaparecido.
- La pareja sexual (contacto sexual con el caso índice dentro de los 60 días previos al episodio) debe ser controlada y tratada.
- No mantener relaciones sexuales mientras dure el tratamiento.

Tricomoniasis genital

Otro germen que puede provocar sintomatología genito-urinaria asociada a flujo vaginal abundante amarillo grisáceo, fétido y espumoso es la *Trichomonas vaginalis*, parásito flagelado cuyo único huésped natural es el ser humano. Se halla

frecuentemente asociada a *Chlamydia* y gonorrea, siendo un marcador de conductas sexuales de riesgo.

Se considera la infección de transmisión sexual no viral curable más frecuente a nivel mundial. Desafortunadamente, al no ser de comunicación obligatoria en Argentina, sólo existen cifras estimativas en cuanto a incidencia y prevalencia.

Si bien puede ser asintomática hasta en un 50% de las pacientes, la descarga vaginal puede verse acompañada de dispareunia y hasta un spotting postcoital, producido por una disrupción del epitelio vaginal o cervical.

El diagnóstico de certeza lo da el cultivo que utiliza medios selectivos (tioglicolato líquido), con 85% de sensibilidad y 100 % de especificidad. En caso de no disponer de medios de cultivo, puede realizarse el diagnóstico mediante examen en fresco con coloración de Giemsa.

El tratamiento aprobado por la FDA es con derivados imidazólicos (metronidazol o tinidazol) ambos 2 gr (monodosis) por vía oral.

En Argentina, el esquema de tratamiento más empleado es metronidazol (500 mg, vía oral) c/12 horas, durante 7 días (en pareja).

El tratamiento debe incluir a todos los contactos sexuales de los últimos 90 días. Se debe recordar la abstinencia de bebidas alcohólicas 24 horas previamente al inicio del tratamiento y durante todo el tiempo que dure el mismo, a fines de evitar el efecto disulfiram.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Viera –Baptista, P.; Stockdale, C. K.; Sobel, J; “International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis”, SCYNEXIS; marzo 2023.
- 2) de Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, Sarmiento ACA, Gonçalves AKS, Eleutério J Jr. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. Front Reprod Health. 2022 Jan 14; 3:780931. doi: 10.3389/frph.2021.780931. PMID: 36304005; PMCID: PMC9580746

-
- 3) Szymański JK, Słabuszewska-Józwiak A, Jakiel G. Vaginal Aging-What We Know and What We Do Not Know. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 6;18(9):4935. doi: 10.3390/ijerph18094935. PMID: 34066357; PMCID: PMC8125346.
 - 4) Yano J, Peters BM, Noverr MC, Fidel PL Jr. Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: "Neutrophil Anergy". *Infect Immun*. 2018 Feb 20;86(3): e00684-17. doi: 10.1128/IAI.00684-17. PMID: 29203543; PMCID: PMC5820946.
 - 5) Tatti S, et al. Enfoque integral de las Patologías relacionadas con el Virus del Papiloma humano, Buenos Aires, Argentina, Panamericana 2017.
 - 6) Tachedjaian G, Aldunate M, Bradhaw C, Cono R, (2017) El papel de la producción de ácido láctico por especies probióticas de Lactobacilos en la salud vaginal. *Res Microbiol* 2017. Nov-dic; 168 (9-10); 782-792. Doi: 10.1016/j.resmic. 2017.04.001. Epub 2017 20 de abril.
 - 7) Ferris M, Mastal A, Kenneth E, Fortenberry D, Fidel P, Martin D, (2004) Asociación de *Atopobium Vaginae*, un anaerobio resistente al metronidazol descrito recientemente, con Vaginosis Bacteriana. *BMC Infect Dis* doi 10.1186/1471-2334-4-4-5.
 - 8) Mendling W, Palmeira A, Biber S et al, Una actualización sobre el papel de *Atopobium Vaginae* en la vaginosis Bacteriana. ¿Que considerar al elegir un tratamiento? Una mini reseña. *Arch Gynecol Obstet* 300, 1-6 (2019)Doi.aorg /10.1007/s11404-019-05142-8.
 - 9) Rodríguez A, González L, Carbonell T, Diagnostico de Vaginosis Bacteriana. Aspectos clínicos y estudios microbiológicos. *Rev Med Electron* 2014 may-jun. Disponible en www.revmatanzas.sld.cu/ revista %20medica2014vol 3%2014/tema 09.htm.
 - 10) Ibidem 1.
 - 11) Vera- Baptista P, Sobel J, Stockdale C. ISSVD Recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis 2023. (3) 8: 73-79.

12) Farinati A, Orsini A. Flujo vaginal. (1° edición). Ed. Ascune, Buenos Aires Argentina 2017.

13) Ibidem 8.