

Actualización sobre vaginosis bacteriana

Update on bacterial vaginosis

MSc. Wilmer Martínez Martínez

Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

RESUMEN

La vaginosis bacteriana es una enfermedad polibacteriana que afecta a muchas mujeres en todo el mundo. La mayor prevalencia se observa en países subdesarrollados y en poblaciones con factores de riesgo como la promiscuidad. La enfermedad se produce cuando los lactobacilos, presentes en la microbiota normal de la vagina de mujeres sanas son reemplazados o superados en número por bacterias Gram negativas o Gram variables, anaerobias estrictas o facultativas presentes en pequeñas cantidades en la vagina sana y en el tracto gastrointestinal. La enfermedad puede cursar de forma asintomática o con leucorrea y ardor vulvar, en algunas pacientes puede ocasionar complicaciones obstétricas y ginecológicas importantes. El diagnóstico de la vaginosis bacteriana ha sido un tema controversial. Aunque existen algunos métodos diagnósticos clínicos y microbiológicos, todavía no se cuenta con un método potente para el diagnóstico eficaz de la vaginosis bacteriana.

Palabras clave: vaginosis bacteriana, enfermedad polibacteriana, ITS, diagnóstico, factores de riesgo.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis is a polybacterial disease affecting many women all over the world. The highest prevalence occurs in underdeveloped countries and in population with risky factors such as promiscuity. The disease takes place when lactobacilli from vaginal microbiota are replaced or outweighed in number by Gram negative or Gram variable, strict or facultative anaerobes bacteria that can be found in the gastrointestinal tract and in few concentrations in healthy vagina. The disease may be asymptomatic or presents with leucorrhoea and vulvar burning, and in some

patients it can cause major obstetric and gynecological complications. The diagnosis of bacterial vaginosis has been a controversial issue. Although some clinical and microbiological diagnostic methods exist, a powerful method for the effective diagnosis of bacterial vaginosis does not exist yet.

Key words: bacterial vaginosis, polybacterial disease, STIs, diagnosis, risk factors.

INTRODUCCIÓN

Las condiciones físico-químicas y microbiológicas de la vagina tienen un impacto decisivo en aspectos como la concepción, la capacidad de mantener un feto a término, el riesgo de adquisición de enfermedades de transmisión sexual (ETS) como el Sida y en la psiquis y calidad de vida de la mujer.¹

La vaginosis bacteriana (VB) ha sido subestimada por muchos años como enfermedad, pero a partir de la década de los 80 del siglo XX, se asoció con muchas enfermedades obstétricas y ginecológicas y en la actualidad, ha cobrado una importancia extraordinaria.²

Al ser una enfermedad polibacteriana, donde sus agentes etiológicos no están bien establecidos aún, el enfoque de su estudio debe ser diferente al de aquellas enfermedades con un agente causal único y conocido. Está bien documentado que en las pacientes con VB existe un desequilibrio microbiológico donde los lactobacilos (predominantes en la microbiota normal de la vagina) son reemplazados o superados por un gran número de bacterias anaerobias estrictas o facultativas, que están presentes en pequeñas concentraciones en la vagina sana y colonizan habitualmente el tracto digestivo bajo. Aún se desconoce cuáles son los eventos que desencadenan el establecimiento de la VB. Un gran porcentaje de las pacientes la cursan de forma asintomática, mientras que otras pueden presentar una VB sintomática y recurrente con resistencia a los tratamientos normalmente efectivos.³ Los métodos de diagnóstico disponibles en la actualidad no son lo suficientemente sensibles y específicos, por lo que los especialistas en el tema intentan encontrar un método potente para el diagnóstico eficaz de la enfermedad.

1. Reseña histórica de la enfermedad

Los primeros estudios sobre la VB se remontan a 1892, cuando Krönig, un investigador alemán, publicó dibujos de secreciones vaginales con tinción de Gram en mujeres con problemas de secreción, sugiriendo a los estreptococos anaerobios como agentes etiológicos.⁴ En 1955 la VB fue reconocida como entidad nosológica por los estudios realizados por Gardner y Dukes, nombrando la enfermedad como "vaginitis por *Haemophilus*".⁵ Varios han sido los nombres que se le ha dado tanto a la enfermedad como a los supuestos agentes etiológicos durante el último siglo (cuadro).⁶ Actualmente se conoce como vaginosis bacteriana y es aceptado por los especialistas que es una infección polibacteriana, donde predominan las bacterias anaerobias estrictas y facultativas.

Cuadro. Evolución histórica de los agentes etiológicos y de los nombres de la vaginosis bacteriana desde su descubrimiento hasta la actualidad.

Tomado de Tomaron y otros, 1989⁶

Supuestos agentes etiológicos	Nombre del síntoma
Estreptococos anaerobios (Krönig, 1895)	Vaginitis no específica
Diplobacillus variabilis (Henrickson, 1947)	Vaginitis no específica
Haemophilus vaginalis (Gardner y Dukes, 1955)	Vaginitis por Haemophilus
Corynebacterium vaginale (Zinneman y Turner, 1963)	Vaginitis por Corynebacterium
Gardnerella vaginalis (Greenwood y Picket, 1980)	Vaginitis por Gardnerella
Anaerobios (Spiegel y col., 1980)	Vaginitis anaeróbica
Anaerobios (Blackwell y Barlow, 1982)	Vaginosis anaeróbica
Polimicrobiana (Thomason y col., 1984)	Vaginitis no específica
Polimicrobiana (Thomason y col., 1984)	Vaginosis bacteriana (designación actual)

2. Prevalencia de la VB en el mundo y en Cuba

Antes de analizar el comportamiento de la VB en las diferentes regiones del mundo, es importante destacar que los valores de prevalencia pueden diferir en dependencia del tipo de clínica donde se realiza el estudio (clínicas de atención primaria, de fertilidad, ginecológicas, de enfermedades de transmisión sexual) y del método diagnóstico utilizado (clínicos, microbiológicos, serológicos, genéticos).

La VB es más común en países subdesarrollados que en países del primer mundo o desarrollados.⁷ Los valores más altos de prevalencia se reportan entre las prostitutas y en clínicas de ETS. En las prostitutas se describen valores de prevalencia de 40 % en África y 33 % en Asia. En clínicas de ETS en el África subsahariana la prevalencia oscila entre 20 y 49 %. En clínicas ginecológicas en Londres la prevalencia es de un 11 %, mientras que en estudios en mujeres no embarazadas en E.U.A. es de 15 a 30 %.⁸ En la India un estudio realizado en el 2008 reveló una prevalencia de 19 %. En países de Latinoamérica como Perú los valores de prevalencia en barrios marginales se acercan al 27 %, mientras que en consulta externa de clínicas costarricenses es de 22 %.⁹ De los estudios realizados en Cuba, en Párraga, Ciudad de la Habana se reporta una prevalencia de 58,9 %, ¹⁰ mientras que en un estudio realizado en consulta externa en el Hospital del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí y en el Hospital Ginecoobstétrico Ramón González Coro se reportó una prevalencia de 30,1 %.¹¹ En la provincia de Holguín, en el área de salud de la Policlínica Pedro del Toro en el 2008 la prevalencia fue de 27,3 %.¹²

3. Microbiota normal de la vagina

La microbiota normal (MBN) de la vagina cambia durante el desarrollo biológico de la mujer. Las diferentes sucesiones microbiológicas que se producen en la vagina dependen principalmente de los cambios en sus niveles hormonales, al producir variaciones fisiológicas importantes, aunque también existen otros factores que pueden influir como el comportamiento sexual, hábitos higiénicos y comportamiento social en general, que pueden afectar cualitativa y cuantitativamente la composición de la MBN de la vagina. La vagina de las niñas es estéril al momento del nacimiento,

algunos días después cuando el estrógeno de la madre eleva el contenido de glucógeno de las células epiteliales vaginales de la infante, los lactobacilos de la madre colonizan la vagina de la bebé, siendo estas las bacterias predominantes durante la lactancia.¹³ Cuando el nivel de estrógeno de la niña disminuye con el cese de la lactancia materna, también disminuye el glucógeno vaginal y con este los lactobacilos. La MBN de la vagina de las niñas desde esta última etapa hasta la pubertad contiene estafilococos coagulasa negativa, estreptococos, *Escherichia coli* (*E. coli*) y otras bacterias intestinales, aunque siempre permanecen pequeñas concentraciones de lactobacilos. El estrógeno producido durante la menarquia causa adelgazamiento de la mucosa vaginal y un aumento de la producción de glucógeno, lo que permite la proliferación de lactobacilos, que predominarán en la microbiota vaginal de la mujer fértil. El número de bacterias aisladas de la secreción vaginal en mujeres fértiles oscila entre 10^7 y 10^8 unidades formadoras de colonias por gramo de fluido (UFC/g).¹⁴ En la menopausia, la MBN que hasta ese momento había estado dominada por lactobacilos, es reemplazada por una microbiota mixta, con concentraciones moderadas de *Mycoplasma*, y pequeñas cantidades de bacterias anaerobias, incluida *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*).

Muchos de los estudios sobre la composición de la MBN de la vagina humana se basan en métodos fenotípicos, que muchas veces resulta en una clasificación taxonómica incorrecta. Además, muchos de los microorganismos de esta localización no son cultivables, por lo que solo pueden ser identificados empleando métodos de biología molecular. La mayoría de los especialistas en taxonomía recomiendan el empleo conjunto de métodos fenotípicos y de biología molecular (como la identificación del gen de ARN ribosomal de 16S) para estudios de identificación de microorganismos.¹⁵

3.1. *Lactobacilos vaginales*

Los lactobacilos pertenecen a las bacterias ácido lácticas (LAB), que tienen la capacidad de producir ácido láctico. Desde el punto de vista taxonómico los lactobacilos pertenecen a la línea de las bacterias Gram positivas, con bajo contenido de bases nitrogenadas guanina y citosina (G-C). El género *Lactobacillus* contiene actualmente más de 80 especies. El nicho ecológico primario de los LAB es la mucosa intestinal y la vagina de algunos animales.

Los lactobacilos vaginales fueron reportados por primera vez en 1892 por el ginecólogo alemán Albert Döderlein, por lo que fueron conocidos por mucho tiempo como bacilos de Döderlein. En 1975 fueron clasificados por Carlsson como complejo *Lactobacillus acidophilus*.¹⁶ Los lactobacilos de la vagina utilizan el glucógeno producido por las células epiteliales vaginales como sustrato para realizar su metabolismo.¹⁷

Entre las principales funciones que se le atribuyen a los lactobacilos están: la producción de ácido láctico que acidifica el mucus vaginal (favoreciendo su propio crecimiento) y la producción de bacteriocinas, peróxido de hidrógeno, bisurfactantes, ácidos orgánicos y otros compuestos, que le permiten competir exitosamente por espacio, nutrientes y receptores con otros microorganismos. La pérdida de la capacidad de los lactobacilos de realizar eficientemente estas funciones (principalmente la producción de peróxido de hidrógeno y ácidos orgánicos) está estrechamente relacionada con la proliferación de bacterias encontradas en la vagina de pacientes con VB.

En la vagina de la mujer fértil sana predominan generalmente 4 especies de lactobacilos: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. iners*.¹⁸ No obstante, *L. iners*

también puede encontrarse en cantidades importantes en pacientes con VB, a diferencia del resto de los lactobacilos, que se encuentran disminuidos o ausentes.¹⁹

La vagina normalmente estrogenizada de la mujer en edad fértil presenta un ecosistema adecuado para el predominio de 1 o 2 de las 4 especies de lactobacilos mencionadas. Una alteración en los niveles de estrógeno puede favorecer la sustitución de estas especies. En mujeres posmenopáusicas sanas las especies de lactobacilos más frecuentes son *L. gasseri* y *L. iners*.²⁰

3.2. Otros microorganismos de la microbiota normal de la vagina

Los lactobacilos, aunque son las bacterias predominantes, no son los únicos en la MBN de la vagina. En la última década con el desarrollo de técnicas moleculares, principalmente con la identificación de microorganismos utilizando técnicas diferentes al cultivo (como la secuenciación genética y la hibridación de ácidos nucleicos), ha ocurrido un incremento vertiginoso en el descubrimiento de bacterias y otros microorganismos en este ecosistema, que por el hecho de no ser cultivables, nunca antes habían sido identificados.

Prácticamente todas las bacterias anaerobias estrictas o facultativas presentes en las mujeres con vaginosis bacteriana (con la excepción de *Mobiluncus* spp.) se encuentran en pequeñas concentraciones en pacientes sanas, entre ellas encontramos a *G. vaginalis*, especies de *Mobiluncus*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, entre otros.^{13,21} También pueden encontrarse algunas especies de *Candida* y protozoos como *Trichomonas vaginalis*.²²

4. Bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana

En la mayoría de los casos de VB la concentración total de bacterias en la secreción vaginal es de 10^8 a 10^{11} UFC/g de flujo vaginal, de 100 a 1 000 veces mayor que en las pacientes consideradas como sanas. Hasta la década de los 90 se consideró por muchos especialistas que la principal bacteria asociada a la VB era *G. vaginalis*. Estudios moleculares durante los últimos 15 años han demostrado que esta consideración no es totalmente cierta. Muchas son las bacterias implicadas en esta enfermedad y recién se está comenzando a comprender la complejidad de las comunidades microbianas de la vagina con o sin VB.

Entre las principales bacterias que desde hace algunos años son reconocidas como agentes asociados a la VB, y que fueron identificadas por métodos de cultivo encontramos a: *G. vaginalis*, especies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, entre otras.²³ La presencia de estas bacterias en la vaginosis bacteriana ha sido confirmada por técnicas de biología molecular, pero han sido identificadas muchas otras, que se desconocía podían encontrarse en las comunidades microbianas asociadas a la vagina e incluso, no habían sido identificadas hasta el momento y han emergido como protagonistas de la enfermedad. Entre ellas podemos encontrar a: *Atopobium vaginae*, especies de *Bifidobacterium*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella*, *Dialister*, *Clostridium*, *Gamella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Snaethia*, *Streptobacillus*, *Acetivibrio*, *Eubacterium*, *Peptoniphilus*, *Slackia*, *Aerococcus*, *Olsenella* y varias especies aún sin clasificar taxonómicamente conocidas como bacterias asociadas a la VB (BVAB).^{1,13} La mayoría de estas bacterias son bacilos pequeños (cocobacilos) Gram negativos o Gram variables que se diferencian morfológicamente de los lactobacilos (Fig.).

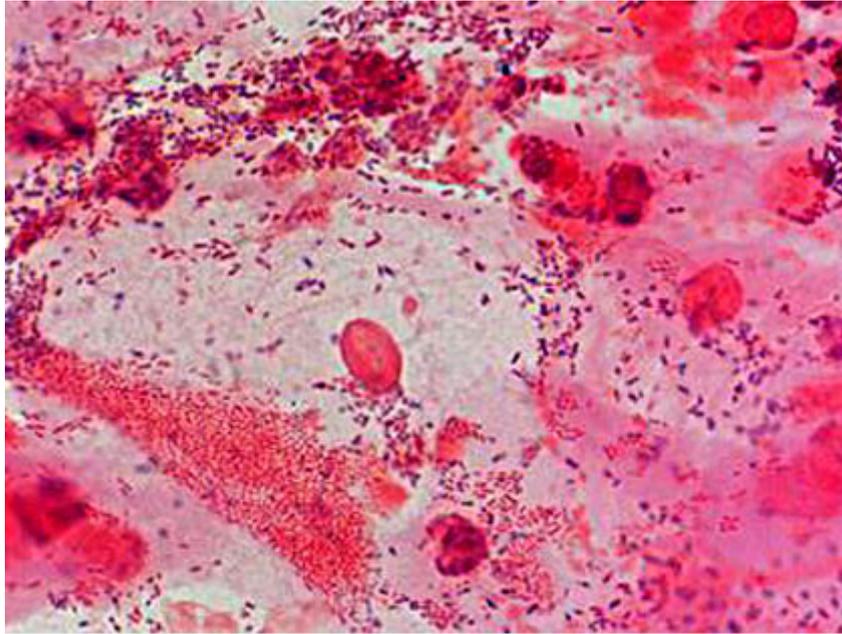


Fig. Tinción de gram de la secreción vaginal de una paciente con VB. Note la abundancia de los cocobacilos gram negativos y la escasez de bacilos grandes gram positivos (lactobacilos). Tomado de Verhelst y colaboradores, 2005.²⁴

5. Fisiopatología

Son muy pocos los datos que se han logrado obtener sobre la fisiopatología de la VB, por lo que no se ha podido establecer aún un método de diagnóstico y tratamiento adecuados. Recientemente se han comenzado a dilucidar los mecanismos involucrados en la aparición y la evolución de la VB. Los conceptos actuales sobre el origen polibacteriano de la enfermedad y el enfoque acertado de estas comunidades microbianas como un frágil ecosistema, caracterizado por una dependencia nutricional con complejas redes tróficas, donde existe una simbiosis y antibiosis marcada, encuentran cada vez más adeptos entre los conocedores del tema.

Algunos autores han demostrado que la aparición de la enfermedad está fuertemente asociada a la disminución o pérdida de lactobacilos productores de H_2O_2 ,²⁵ aunque no se sabe con certeza aún cuál es el mecanismo desencadenante. Existen al menos dos teorías que intentan explicar este fenómeno. Una de las teorías plantea que algún factor exógeno o endógeno provoca la disminución de los lactobacilos productores de H_2O_2 , posibilitando el establecimiento de las bacterias anaerobias asociadas a la VB, mientras que otra teoría sugiere que es el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas anaerobias lo que produce el reemplazamiento de los lactobacilos productores de H_2O_2 .¹ También existe la posibilidad de que ambos eventos se produzcan a la vez, o de que al igual que ocurre con la tricomoniasis, el establecimiento de la comunidad bacteriana anaerobia, característica de la VB, sea un evento secundario a la entrada del agente etiológico, aún no establecido. La similitud de algunos de los gérmenes de la VB con las bacterias presentes en el recto, y la cercanía de la vagina y el ano sugieren un origen endógeno de la enfermedad.

La VB no es una enfermedad de transmisión sexual, por lo menos en la forma habitual, pues se han detectado adolescentes vírgenes con VB, lo que demuestra que debe existir al menos otra vía de transmisión. Por otra parte, está demostrada la presencia de bacterias características de VB en las parejas sexuales masculinas de las pacientes enfermas y tiene una alta incidencia en prostitutas,² lo que sugiere un componente sexual en la transmisión.

También es importante tener en cuenta que los lactobacilos que predominan en la MBN de la mujer tienen una capacidad protectora diferencial, siendo *L. crispatus* el que confiere mayor protección frente a la VB, mientras que *L. gasseri* y *L. iners* confieren menor protección.²⁶ Esta capacidad protectora está directamente relacionada con la propiedad de los lactobacilos de producir H₂O₂.²⁵ Contrario a lo que se pensaba, la categoría de microbiota intermedia (MBI), utilizada en algunos métodos de diagnóstico, no es un estado transicional entre la MBN y la VB, pues son diferentes los lactobacilos que predominan en cada estadio. *L. gasseri* predomina en la MBI, mientras que *L. iners* prolifera en la VB.²⁷ Algunos autores sugieren que la recurrencia de la enfermedad se produce debido a que luego de la resolución de la VB, la vagina es recolonizada por *L. iners*, que como ya se mencionó son los lactobacilos que confieren menos protección frente a la VB.²⁸

Las bacterias involucradas en la VB (de ellas *G. vaginalis* ha sido la más estudiada) son capaces de formar una biopelícula o biofilme en la superficie de las células epiteliales vaginales. Estas células epiteliales cubiertas con bacterias del biofilme se desprenden de la mucosa por descamación y dan lugar a las células guías o indicadoras presentes en el frotis vaginal.²⁹ La composición química y la estructura de la matriz del biofilme le confieren resistencia a estas bacterias frente al H₂O₂ y a los antibióticos, y este parece ser un aspecto importante en la resistencia antimicrobiana y en la recurrencia de la enfermedad.

Poco se conoce sobre los atributos de patogenicidad que tienen estas bacterias. Entre las enzimas que producen están las sialidasas, prolidasas y carboxilasas. Las sialidasas degradan el mucus y favorecen la adhesión de las bacterias al epitelio vaginal y las carboxilasas desdoblan los péptidos vaginales en una gran variedad de aminas (trimetilamina, putrecina, cadaverina, isobutilaminas, poliamidas, entre otras), siendo la trimetilamina la que le confiere a la leucorrea el olor fétido característico.³⁰ Los ácidos acético y succínico, producidos por gérmenes anaerobios como *Prevotella*, son capaces de inhibir la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos al inicio de la infección, permitiendo el crecimiento de las bacterias asociadas a la VB. Esto puede explicar el hecho de que en la VB no se produzca una secreción purulenta como ocurre en la blenorragia. Las endotoxinas de bacterias gram negativas como *Fusobacterium*, *Veillonella* y *Bacteroides*,³¹ y las toxinas como la hemolisina (citolisina) de *G. vaginalis* (Gvh) y la enterocina 62-6 (bacteriocina) de *Enterococcus faecium*,³² tienen también un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

6. Manifestaciones clínicas

Cerca del 50 % de las pacientes con vaginosis bacteriana cursan de forma asintomática.³³ En los casos sintomáticos se puede presentar con mayor frecuencia una leucorrea moderada o abundante, fetidez (referida como olor a pescado) y prurito vulvar. Menos frecuentes son los síntomas irritativos como ardor vulvar, disuria y dispareunia. La fetidez se puede incrementar en los periodos de menstruación y en el acto sexual desprotegido, pues la alcalinidad de la sangre y el semen favorecen la liberación de las aminas volátiles. En la VB el pH suele estar por encima de 4,5.⁷

7. Complicaciones

La vaginosis bacteriana se relaciona con patologías obstétricas, ginecológicas y del tracto urinario. En las gestantes se asocia a rotura prematura de membranas, aborto espontáneo, corioamnionitis y endometritis puerperal.³⁴ Se ha encontrado microbiota característica de VB en endometrio y trompas de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica y la presencia de VB se ha asociado con endometritis, displasia cervical, salpingitis, infecciones recurrentes del tracto urinario, infertilidad y enfermedad inflamatoria pélvica después de practicar procedimientos invasivos como histerectomía, biopsia endometrial, histerosalpingografía, colocación de DIU, cesárea y legrado. La VB también está asociada a infecciones en el trato genitourinario por *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y VIH.³⁵

8. Respuesta inmunológica frente a la vaginosis bacteriana

Por definición la vaginosis bacteriana es una enfermedad infecciosa con muy poca o ninguna inflamación vaginal. La mucosa vaginal está adaptada a la dinámica microbiológica inducida por la influencia del medio ambiente, los cambios hormonales, la conducta sexual, higiénica, nutricional y el estado de salud de la mujer. La respuesta inmunológica frente a la VB se ve limitada por la localización anatómica de la enfermedad, por lo que los mecanismos celulares y humorales de la respuesta específica que ocurren normalmente en los tejidos no se ponen de manifiesto en toda su magnitud. La respuesta inmunológica principal se basa en los mecanismos de defensa a nivel de superficie (mecanismos de arrastre, producción local de factores químicos antimicrobianos y la interferencia microbiana), la acción de la IgA secretora y la participación de leucocitos y algunos mediadores químicos como las citocinas.

Normalmente se pueden encontrar algunos leucocitos en el lumen o el mucus cérvicovaginal. La activación y el reclutamiento de neutrófilos es uno de los principales componentes de la inmunidad innata frente a las infecciones virales y microbianas en la mucosa de los genitales femeninos, aunque como ya se mencionó la VB no es una enfermedad inflamatoria *per se*. Las células epiteliales vaginales producen un inhibidor de serina-proteasa (SLPI), que tiene actividad anti-inflamatoria y antimicrobiana. Receptores de la inmunidad innata conocidos como receptores tipo peaje (TLR) se expresan en las células epiteliales de la vagina, ectocérvix y endocérvix, principalmente TLR-2. Los TLR tienen como principal función el reconocimiento de ligandos microbianos que inducen la formación de varias moléculas efectoras del sistema inmune, como mediadores proinflamatorios, citocinas y quimiocinas.³⁶

La mayoría de los estudios reportan hallazgos contradictorios en cuanto a la presencia y las funciones de las interleucinas (IL) en las secreciones vaginales y cervicales. Estudios de pacientes con diferentes patógenos como *Neisseria gonorrhoeae* y *Candida albicans* muestran que la secreción de IL-1 β parece ser estimulada por la presencia de lactobacilos.³⁶ Otros estudios revelan que los niveles de IL-1 α e IL-1 β en las secreciones cérvicovaginales son mayores en pacientes con VB que en pacientes sin VB, por lo que parece haber una correlación positiva entre la pérdida del predominio de los lactobacilos en el ecosistema vaginal y el incremento de los niveles de IL-1 α e IL-1 β . Las concentraciones de IL-1 α e IL-1 β son mayores en la secreción vaginal que en la secreción cervical, mientras que la concentración de IL-8 es mayor en el mucus cervical que en el vaginal, sin existir diferencias entre mujeres sanas o enfermas.³⁷ Otros autores asocian la presencia de IL-8 a concentraciones importantes de leucocitos y de IgA mucosal contra la hemolisina de *G. vaginalis* (Gvh) en pacientes con VB, mientras que

concentraciones elevadas de prolidasas y sialidasas se relacionan con bajas concentraciones de IL-8.³⁸ La IL-6 se encuentra en bajas concentraciones en el fluido cervical y prácticamente inexistente en la secreción vaginal de mujeres con o sin VB.³⁹ La IL-10 se encuentra disminuida en pacientes con VB y dada la importancia de esta interleucina en la inhibición del patrón TH1, pudiera interpretarse como el establecimiento de un estado de respuesta inmune local proinflamatorio.⁴⁰ El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se encuentra aumentado en las secreciones cérvicovaginales de pacientes con VB, y esto puede estar asociado al incremento de la síntesis de partículas de VIH en esta localización (en pacientes VIH-SIDA).⁴¹ Estudios futuros podrán revelar el papel real de estas citocinas en la VB.

9. Factores de riesgo

Se han realizado muchos estudios para revelar cuáles son las conductas que favorecen la aparición de la VB, algunas de estas conductas están bien establecidas, mientras que otras muestran resultados contradictorios. Entre los principales factores de riesgo sexuales encontramos: 1) inicio precoz de las relaciones sexuales, 2) múltiples parejas sexuales masculinas y una o más femeninas en los últimos 12 meses, 3) uso inestable del condón y 4) práctica del sexo oral (del hombre hacia la mujer o entre mujeres).⁴² Algunos factores como el color negro de la piel, el empleo de duchas vaginales, el hábito de fumar y el empleo de dispositivos intrauterinos (DIU) se relacionan con la presencia de la enfermedad. Algunos procesos fisiológicos naturales como embarazos o embarazos recientes, abortos, estrés o la primera semana del ciclo menstrual, parecen estar fuertemente asociados con la VB.⁴² La composición de la dieta también está relacionada con la VB, específicamente el consumo incrementado de ácidos grasos saturados y monoinsaturados. Por otro lado, el empleo de anticonceptivos orales, el consumo de ácido fólico, vitamina E y calcio parecen reducir el riesgo de padecer VB.⁴³

10. Diagnóstico

Muchas enfermedades infecciosas se diagnostican por cultivo, por aislamiento de antígenos proteicos, ADN o ARN del agente etiológico o por la detección de metabolitos intermediarios del microbio o de anticuerpos contra el microorganismo causal la enfermedad. Además de la necesidad de laboratorios especializados y del elevado costo económico de muchas de estas técnicas, existen 3 características de la VB que atentan contra la existencia de un método de diagnóstico potente y reproducible a la vez (que generalmente incluye alguno de los métodos mencionados anteriormente): 1) el desconocimiento del agente o los agentes etiológicos de la enfermedad, 2) la presencia de más de 40 especies de bacterias asociadas a la VB⁴⁴ y 3) la presencia de la mayoría de estas bacterias en pacientes sanas o sin VB.²¹ El diagnóstico de la VB ha sido un tema muy controversial en las últimas décadas. Entre los métodos de diagnóstico más empleados se encuentran los basados en características clínicas como el de Amsel o los basados en características microbiológicas como el de Nugent. Durante muchos años se empleó el método de Amsel como método estándar o de referencia en el diagnóstico de la VB, pero actualmente este método se emplea con más frecuencia en el diagnóstico rutinario de la VB en la atención primaria, mientras que el método de Nugent se utiliza en estudios epidemiológicos o de corte investigativo y se considera como método actual de referencia.

10.1 Método de Amsel

El método de Amsel fue descrito por *Amsel* y otros en 1983⁴⁵ y aceptado en 1984 en el Primer Simposio Internacional sobre VB en Estocolmo.⁴⁶ Este método tiene solo dos categorías: negativo y positivo para VB. Para que una paciente se considere como positiva para la enfermedad debe presentar al menos tres de los siguientes criterios: 1) leucorrea blanca o blanca-grisácea homogénea, 2) pH de la secreción vaginal por encima de 4,5, 3) prueba de aminas positiva y 4) presencia de células guías en preparación salina. Algunos autores han sugerido cambios en la aplicación del método, proponiendo que la efectividad del método puede ser mejorada si se toma el pH > 4,7 en vez de 4,5 y si se establece que más del 20 % de las células epiteliales deben ser células guías, para considerar positivo este criterio.

A la exploración física cuando la paciente se encuentra en posición supina, se observa un exudado vaginal blanco o blanco-grisáceo en el introito, el cual cubre las paredes de la vagina. El examen con el espéculo revela la descarga clásica, como si se hubiese derramado un vaso de leche en la vagina. Normalmente el pH de la vagina se encuentra entre 3,8 y 4,1.⁷ Las pacientes con VB usualmente tienen valores de pH entre 4,5 y 5,5 cuando no hay sangre o semen.⁷ El pH vaginal se mide introduciendo una cinta de papel de pH (sujetado con pinzas) en la descarga vaginal, evitando hacer contacto con las secreciones menstruales o cervicales las cuales tienden a ser alcalinas. La descarga vaginal también puede ser aplicada en el papel de pH con una torunda o aplicador. La prueba de aminas se realiza adicionando una gota de hidróxido de potasio (KOH) al 10 % a la secreción vaginal, y se considera positiva si al adicionar el KOH se desprende un olor característico a pescado en descomposición. La positividad de este criterio es muy subjetiva pues depende de la capacidad olfatoria del examinador.⁴⁷ La presencia de células guías se constata al realizar un examen en fresco del sedimento de la secreción vaginal y observar que las células epiteliales vaginales (grandes, asimétricas y con núcleos pequeños) están cubiertas de bacterias. Bajo el microscopio se puede apreciar como miles de bacterias adheridas a la superficie de estas células han borrado sus bordes y se tornan oscuras.

10.2. Método de Nugent

El método de Nugent fue desarrollado por *Nugent* y otros en 1991⁴⁸ a partir del primer método para el diagnóstico de la VB con tinción de Gram desarrollado por *Spiegel* y otros en 1983.⁴⁹ Este es un método cuantitativo que se basa en la diferencia morfológica y tintorial de los lactobacilos y las bacterias asociadas a la VB. Para realizar el diagnóstico se asignan valores numéricos a la presencia de determinados morfotipos bacterianos (lactobacilares, *Gardnerella-Bacteroides* y *Mobiluncus*) en la tinción de Gram de la secreción vaginal. Como resultado se obtiene una puntuación que va desde 1 hasta 10, y que determina la presencia o no de VB. Una de las ventajas de este método es que pierde la dicotomía presente en el método de Amsel, agregando la subcategoría de microbiota intermedia (MBI) al diagnóstico, que aunque se considera aún negativo, presenta una diferencia clara con el diagnóstico propiamente negativo. Además, se tiene en cuenta para el diagnóstico, la presencia de las bacterias y no las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que como ya se mencionó no siempre están presentes.

10.3. Método de Claeys

Ison y *Hay* desarrollaron un método cualitativo para el diagnóstico de la VB en el 2002 utilizando la tinción de Gram,⁵⁰ pero a diferencia del método de Nugent, no realiza un conteo exacto de las bacterias, sino que analiza la proporción entre los

morfotipos lactobacilares y los característicos de VB. Este método fue perfeccionado por Verhelst y otros en el 2005²⁴ y se conoce como método de Claeys. Presenta 5 subcategorías divididas en grados que van desde grado 0 (G0) hasta grado 4 (GIV), siendo positivo para VB solo el grado 3 (GIII). Además de las ventajas ya mencionadas para el método de Nugent podemos agregar que este método es menos engorroso (al evitar el conteo de bacterias) y realiza una clasificación muy precisa de la microbiota vaginal de las pacientes negativas para VB, al diferenciarlas según los tipos de lactobacilos que están presentes o la ausencia de estos. Esta diferenciación de las pacientes sanas permite realizar un trabajo profiláctico importante con respecto a la VB, pues se conoce que algunos lactobacilos son más eficientes evitando el establecimiento de las bacterias características de la VB que otros.²⁶

10.4. Otros métodos de diagnóstico

Durante la última década se han desarrollado muchos métodos diferentes para el diagnóstico de la VB, pero la mayoría van dirigidos a detectar una o pocas especies de bacterias (generalmente *G. vaginalis*) o sus metabolitos. Estos métodos incluyen pruebas de oligonucleótidos radiomarcados, cromatografía de gas para ácidos grasos de cadena corta y pruebas para detectar anticuerpos contra *G. vaginalis*.⁵¹ También se han desarrollado métodos comerciales que detectan el pH, enzimas de *G. vaginalis* o su ADN como: FemExam pH, Amines Test Card, FemExam PIP Activity test Card y Affirm VP III Microbial Identification test.⁵² Los cultivos no son recomendados para el diagnóstico por ser muy poco específicos, ya que cerca del 60 % de las mujeres con examen vaginal normal pueden presentar *G. vaginalis*. La mayoría de estos métodos resultan muy costosos y su sensibilidad y especificidad no son muy elevadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srinivasan S, Fredricks DN. The Human Vaginal Bacterial Biota and Bacterial Vaginosis. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. 2008;2008:1-22.
2. Larsson PG, Bergstro M, Forsum U, Jacobsson B, Strand A, Wolner-Hanssen P. Bacterial vaginosis transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. *APMIS*. 2005;113:23345.
3. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J. High recurrence rates of bacterial vaginosis over 12 months following oral metronidazole and factors associated with recurrence. *J Infect Dis*. 2006;193:147-57.
4. Krönig I. Ueber die Natur der Scheidenkeime, speciell uber 12 das Vorkommen anaerober Streptokokken im Scheidensekret Schwangerer. Leipzig; 1892.
5. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified "nonspecific" vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1955;69:962.
6. Thomason JL, Gelbart SM, Broekhuizen FF. Advances in the understanding of bacterial vaginosis. *J Reprod Med*. 1989;34:584.
7. Forsum U, Hallén A, Larsson PG. Bacterial vaginosis a laboratory and clinical diagnostics enigma. *APMIS*. 2005a;113:15361.

8. Cohen CR, Duerr A, Pruithithada N, Ruggao S, Hiller S, Garcia P, et al. Bacterial vaginosis and HIV seroprevalence among female commercial sex workers in Chang Mai, Thailand. *AIDS*. 1995;9:109-37.
9. Morris MC, Rogers PA, Kinghorn GR. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection? *Sex Transm Infect*. 2001;77:63-8.
10. Puentes EM, Enríquez B, Jiménez MC y López P. Comportamiento del Síndrome de flujo vaginal en el Consultorio 16, Policlínico Párraga. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2009;35(3):1-14.
11. Fernández C, Zamora Y, Rodríguez N, Rodríguez I, Berdasquera D, Ortega LM. Diagnóstico de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes con vaginosis bacteriana. *Rev Cubana Med Trop*. 2007;59(2):1-7.
12. Cruz LA. Tipología de los factores de riesgo de infección vaginal. Policlínica "Pedro del Toro", junio-septiembre 2007 [trabajo para optar por el título académico de Máster en Enfermedades Infecciosas]. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín; 2008.
13. Forsum U, Holst E, Larsson G, Vasquez A, Jacobsson T, Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis: a microbiological and immunological enigma. *APMIS*. 2005b;113:8-90.
14. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis*. 1990;12:856-72.
15. Kullen MJ, Sanozky-Dawes RB, Crowell DC y Klaenhammer TR. Use of the DNA sequence of variable regions of the 16S rRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex. *J Appl Microbiol*. 2000;89:51-6.
16. Carlsson J, Gothefors L. Transmission of *Lactobacillus jensenii* and *Lactobacillus acidophilus* from mother to child at time of delivery. *J Clin Microbiol*. 1975;1:1248.
17. Livengood CH. Bacterial Vaginosis: An Overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(1):28-37.
18. Vásquez A, Jakobsson T, Ahrne S, Forsum U, Molin G. Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2746-9.
19. Tamrakar R, Yamada T, Furuta I, Cho K, Morikawa M, Yamada H, et al. Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infectious Diseases*. 2007;7:128.
20. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of twenty postmenopausal women by direct (Nugent Score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis*. 2002;186:1777-80.
21. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007;1:121-33.

22. Zongxin L, Jianming K, Fang L, Haibin Z, Xiaoyi C, Yuezhu W, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010;11:488.
23. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annu Rev Med*. 2000;51:349-56.
24. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Simaey LV, De Ganck C, et al. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiology*. 2005;5:61.
25. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis*. 1996;174:1058-63.
26. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, De Backer E, Temmerman M, Vaneechoutte M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiology*. 2009;9:116.
27. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Alqumber MA, Burton JP, Tagg JR, et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. *BMC Microbiol*. 2007;7:115.
28. Kalra A, Palcu CT, Sobel JD, Akins RA: Bacterial Vaginosis: Culture and PCR-based Characterizations of a Complex Polymicrobial Disease's Pathobiology. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:485-500.
29. Swidsinski A, Mendling W y Loening-Baucke V. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1013-23.
30. Cauci S, Hitti J, Noonan C, Agnew K, Quadrioglio F, Hillier SL, et al. Vaginal hydrolytic enzymes, immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* toxin, and risk of early preterm birth among women in preterm labor with bacterial vaginosis or intermediate flora. *Am J Obstet Gynecol*. 2002b;187:877-81.
31. Deb K, Chaturvedi MM, Jaiswal YK. Comprehending the role of LPS in Gram-negative bacterial vaginosis: ogling into the causes of unfulfilled child-wish. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270:133-46.
32. Dezwaan DC, Mequio MJ, Littell JS, Allen JP, Rossbach S, Pybus V. Purification and characterization of enterocin 62-6, a two-peptide bacteriocin produced by a vaginal strain of *Enterococcus faecium*: Potential significance in bacterial vaginosis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2007;19:241-50.
33. Spiegel CA. Diagnosis of bacterial vaginosis. Bacterial vaginosis: Report of the third international symposium on vaginitis /vaginosis. Portugal: Simposio Internacional. 1994. p. 25-41.
34. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:139-47.

35. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 663-8.
36. Steele C, Fidel P. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2002; 70: 577-83.
37. Cauci S, Guaschino S, De Aloysio D, Driussi S, De Santo D, Penacchioni P y colaboradores. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. *Mol Hum Reprod*, 2003; 9: 53-8.
38. Cauci S, Guaschino S, Driussi S, De Santo D, Lanzafame P, Quadrifoglio F. Correlation of Local Interleukin-8 with Immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* Hemolysin and with Prolidase and Sialidase Levels in Women with Bacterial Vaginosis. *JID*. 2002a; 185: 1614-20.
39. Boomsma CM, Kavelaars A, Bozkurt N, Eijkemans M, Fauser B, Heijnen CJ, et al. Is bacterial vaginosis associated with a pro-inflammatory cytokine profile in endometrial secretions of women undergoing IVF? *Reproductive BioMedicine Online*. 2010; 21: 133-41.
40. Anton G, Rid J, Mylonas I, Friese K, Weissenbacher ER. Evidence of a TH1-Shift of Local Vaginal Inflammatory Response During Bacterial Vaginosis. *Infection*. 2008; 36(2): 147-52.
41. Reza M, Novak RM, Lurain N, Sha BE, Graham P, Spear GT. Induction of Tumor Necrosis Factor Secretion and Toll-Like Receptor 2 and 4 mRNA Expression by Genital Mucosal Fluids from Women with Bacterial Vaginosis. *JID*. 2005; 91: 1913-21.
42. Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 81.
43. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu K, Goldenberg K, et al. Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women. *JN*. 2007; 34: 2128-33.
44. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of Human Vaginal Bacterial Communities and Associations with Clinically Defined Bacterial Vaginosis. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74(15): 4898-909.
45. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74: 14-22.
46. Weström L, Evaldson G, Holmes KK, van der Meijden W, Rylander E, Fredrikson B. Taxonomy of vaginosis: Bacterial vaginosis. A definition. In: Mardh PA, Taylor-Robinson D, eds. *Bacterial Vaginosis*. Uppsala, Stockholm, Sweden: Almqvist and Wiksell, Int. 1984. p. 259-60.
47. Wolrath H, Bore H, Hallén A, Fossum U. Trimethylamine content in vaginal secretion and its relation to bacterial vaginosis. *APMIS*. 2002; 110: 819-24.

48. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J Clin Microbiol. 1991;29:297-301.
49. Spiegel CA, Amsel R y Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol. 1983;18:170-7.
50. Ison CA y Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. Sex Transm Infect. 2002;78:413-5.
51. López AM, Delgado I, Iglesias E, Romero M, Espinosa I, Fernández JR. Evaluación de un método de aglutinación con partículas látex sensibilizadas para el diagnóstico de Gardnerella vaginalis. Rev Cubana Med Trop. 2008;60(2):118-23.
52. Vázquez F, Otero L, Ordás J, Junquera ML, Varela JA. Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22(7):392-411.

Recibido: 15 de agosto de 2013.

Aprobado: 30 de agosto de 2013.

Wilmer Martínez Martínez. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Avenida Lenin No. 4, Esquina Aguilera. Holguín, Cuba. Correo electrónico: wilmermm13@gmail.com