

# Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Vaginitis

## International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

Editores:

Pedro Vieira-Baptista, Colleen K. Stockdale, Jack Sobel



Diciembre 2023



**Citar documento como:**

Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds). *Recomendaciones de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal para el diagnóstico y tratamiento de la vaginitis*. Lisboa: Admedic, 2023

**ISBN:** 978-989-53489-6-1

**Depósito legal:** 526128/24

**DOI:** <https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.003>

**Propiedad**

ISSVD

[www.issvd.org](http://www.issvd.org)

**Edición y paginación**

Ad Médic, Lda.

[www.admedic.pt](http://www.admedic.pt)

**Publicado en marzo de 2023**

**Publicado en Portugal, junio de 2023**

Esta publicación se inspiró en los objetivos y la misión de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), que son

- promover la comunicación internacional entre ginecólogos, patólogos, dermatólogos y otros proveedores de atención médica;
- establecer un acuerdo internacional sobre la terminología y las definiciones de las enfermedades vulvovaginales;
- promover la investigación clínica, la investigación básica y la difusión de conocimientos en este campo.

Visite [www.issvd.org](http://www.issvd.org) para obtener más información.



# ÍNDICE

<b>Autores</b>	13
<b>Prólogo</b>	17
<b>Nota</b>	19
<b>CAPÍTULO 1 – La secreción normal</b>	21
1.1 El microbioma vaginal y otros componentes de la secreción normal	21
Componentes de la célula huésped	22
Componentes solubles y moco	23
Microorganismos	23
Bacteria	23
Virus	24
Candida	25
1.2 Variaciones normales del flujo vaginal durante el ciclo menstrual	25
1.3 Secreción vaginal normal en la deficiencia fisiológica de estrógenos (niñas premenstrual, posparto y mujeres posmenopáusicas)	26
1.4 Secreción vaginal normal durante el embarazo	28
1.5 Factores que contribuyen a las variaciones en la composición del flujo vaginal	29
Estrés	29
Actividad sexual	29
Duchas vaginales	29
Tabaquismo	29
Dieta	30
1.6 Diferencias étnicas en la composición del flujo vaginal y la microbiota vaginal	30
1.7 Resumen y conclusiones	30
Recomendaciones	31
Referencias	31
<b>CAPÍTULO 2 – Herramientas de diagnóstico</b>	37
2.1 Introducción	37
2.2 pH	37
2.3 Prueba de olfato	39
2.4 Microscopía en fresco	39
2.5 Gram y otras técnicas de tinción	44
2.6 Cultivos	46
2.7 Criterios de Amsel	47
2.8 Pruebas enzimáticas	48

2.9 Pruebas moleculares	49
Recomendaciones	54
Referencias	55
<b>CAPÍTULO 3 – Vaginosis bacteriana</b>	61
3.1 Introducción	61
3.2 Etiología y fisiopatología	62
3.3 Prevalencia y epidemiología	63
Estimaciones globales y regionales de la prevalencia de vaginosis bacteriana	63
Prevalencia de vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas	64
Prevalencia de vaginosis bacteriana en otras poblaciones/subgrupos de mujeres	65
3.4 Factores de riesgo	65
3.5 Complicaciones	66
Parto prematuro	66
Endometritis/ fiebre posparto	67
Celulitis del manguito vaginal post histerectomía	67
Infección post aborto	67
Enfermedad inflamatoria pélvica	67
Otras infecciones de transmisión sexual	67
3.6 Signos y síntomas	68
3.7 Diagnóstico	69
Diagnóstico clínico	69
Diagnóstico de tinción de Gram	70
Cultivos	72
Pruebas en el punto de atención (no moleculares)	72
Diagnóstico molecular	72
Diagnóstico diferencial	73
3.8 Tratamiento	74
Los principios del tratamiento para mujeres no embarazadas; Selección de fármacos, dosificación, efectos adversos y eficacia	75
Tratamiento oral <i>versus</i> vaginal	75
Metronidazol	75
Clindamicina	76
Descripción general de los tratamientos de segunda línea y alternativos	76
Cloruro de dequalinio	76
Tinidazol	77
Secnidazol	77
Evaluaciones focalizadas de tratamientos experimentales/de investigación	77

Eficacia de los probióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana	77
Seguimiento	78
Regímenes de tratamiento durante el embarazo y la lactancia	78
Consideraciones especiales	78
Manejo de apoyo psicológico en mujeres infértiles que asisten a un tratamiento de fertilidad	78
Detección y tratamiento de la vaginosis bacteriana asintomática en el embarazo	79
Enfoque de las estrategias de detección preoperatorias para la vaginosis bacteriana	79
Gestión de parejas sexuales	79
Manejo de la vaginosis bacteriana recurrente y refractaria	79
<b>3.9 Situaciones especiales</b>	<b>81</b>
Infancia	81
Mujeres posmenopáusicas	82
Inmunosupresión	82
Vaginosis bacteriana en el embarazo	83
<b>3.10 Perspectivas futuras</b>	<b>84</b>
Recomendaciones	85
Referencias	86
<b>CAPÍTULO 4 – Candidiasis</b>	<b>97</b>
4.1 Introducción	97
4.2 Etiología y fisiopatología	97
4.3 Prevalencia y epidemiología	98
4.4 Factores de riesgo	99
4.5 Clasificación de la candidiasis vulvovaginal	99
Infecciones graves	100
Infecciones recurrentes	100
Infecciones por <i>Candida no albicans</i>	101
4.6 Signos y síntomas	101
4.7 Diagnóstico	102
4.8 Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal	104
Colonización asintomática	104
Candidiasis vulvovaginal no complicada	104
Candidiasis vulvovaginal recurrente por <i>C. albicans</i>	105
Vulvovaginitis por <i>Candida no albicans</i>	107
4.9 Situaciones especiales	107
Niñas prepúberes	107
Embarazo	108

Puerperio y lactantes	108
Menopausia	108
Inmunosupresión	109
4.10 Perspectivas futuras	109
Recomendaciones	110
Referencias	111
<b>CAPÍTULO 5 – Tricomoniasis</b>	115
5.1 Introducción	115
5.2 Etiología y fisiopatología	115
5.3 Prevalencia y epidemiología	117
5.4 Factores de riesgo	117
5.5 Complicaciones	118
Riesgos obstétricos relacionados al parto	118
Riesgo de VIH	119
Riesgo de otras infecciones de transmisión sexual	120
Enfermedad inflamatoria pélvica	120
Infertilidad	120
Riesgo de cáncer de cuello uterino	121
5.6 Signos y síntomas	121
5.7 Diagnóstico	121
5.8 Tratamiento y seguimiento	124
5.9 Situaciones especiales	126
Recién nacidos	126
Mujeres embarazadas y durante la lactancia	126
Hipersensibilidad al 5-nitroimidazol	126
Infección persistente por <i>T.vaginalis</i>	127
Mujeres infectadas por el VIH	128
Manejo de parejas	128
5.10 Perspectivas futuras	128
Recomendaciones	129
Referencias	130
<b>CAPÍTULO 6 – Vaginosis citolítica, lactobacilosis y leptothrix</b>	137
6.1 Introducción	137
6.2 Vaginosis citolítica	137
Prevalencia y epidemiología	138
Factores de riesgo	138

Complicaciones	138
Signos y síntomas	138
Diagnóstico	138
Tratamiento	139
Situaciones especiales (infancia, embarazo, posparto/lactancia, menopausia, inmunosupresión)	140
Perspectivas futuras	140
<b>6.3 Leptothrix</b>	140
Prevalencia y epidemiología	141
Factores de riesgo	141
Complicaciones	142
Signos y síntomas	142
Diagnóstico	142
Tratamiento	143
Situaciones especiales (infancia, embarazo, posparto/lactancia, menopausia, inmunosupresión)	144
<b>6.4 Perspectivas futuras</b>	144
Recomendaciones	144
Referencias	145
<b>CAPÍTULO 7 –Vaginitis aeróbica/descamativa vaginitis inflamatoria</b>	147
7.1 Introducción	147
7.2 Etiología y fisiopatología	148
7.3 Prevalencia y epidemiología	149
7.4 Factores de riesgo	149
7.5 Complicaciones	149
7.6 Signos y síntomas	150
7.7 Diagnóstico	151
7.8 Tratamiento	152
7.9 Situaciones especiales (embarazo, posparto/lactancia)	154
7.10 Perspectivas futuras	155
Recomendaciones	156
Referencias	156
<b>CAPÍTULO 8 – Atrofia vulvovaginal</b>	161
8.1 Introducción	161
8.2 Etiología y fisiopatología	161
8.3 Prevalencia y epidemiología	162
8.4 Complicaciones	163

8.5	Signos y síntomas	164
8.6	Diagnóstico	164
8.7	Tratamiento	166
	Lubricantes y humectantes vaginales	167
	Terapia con estrógenos (sistémica y vaginal) y con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	167
	Terapia vaginal con andrógenos (testosterona)	169
	Tratamiento con dehidroepiandrosterona vaginal (prasterona)	169
	LÁSER vaginal	170
	Radiofrecuencia vaginal	171
	Rehabilitación del suelo pélvico	171
8.8	Situaciones especiales (posparto/lactancia, cáncer de mama)	171
8.9	Perspectivas futuras	172
	Recomendaciones	173
	Referencias	173
<b>CAPÍTULO 9 – Vaginitis en niñas</b>		179
9.1	Introducción	179
9.2	La vagina en la niña prepúberal	179
	El vestíbulo	179
	El himen	179
	La vagina y el flujo vaginal	180
9.3	Cómo realizar un examen vaginal en una niña	181
9.4	Pruebas para detectar infección	182
9.5	Secreción vaginal	182
	Secreción vaginal por infección	183
	Vaginitis bacteriana	183
	Introducción	183
	Prevalencia	183
	Etiología y fisiopatología	183
	Factores de riesgo	183
	Signos y síntomas	183
	Diagnóstico	184
	Tratamiento	184
	Oxiuros/lombrices	185
	Introducción	185
	Etiología y fisiopatología	185
	Prevalencia	185
	Factores de riesgo	185

Signos y síntomas	185
Diagnóstico	185
Tratamiento	185
Candidiasis	186
Vaginosis bacteriana	186
Otras infecciones que producen vaginitis	186
Cuerpos extraños vaginales	187
Introducción	187
Etiología y fisiopatología	187
Prevalencia	187
Signos y síntomas	188
Diagnóstico	188
Tratamiento	188
9.6 Dermatitis y dermatitis que afectan a la vagina	188
Recomendaciones	189
Referencias	190
<b>CAPÍTULO 10 – Probióticos, prebióticos y simbióticos para vaginitis</b>	193
10.1 Introducción	193
10.2 Vaginosis bacteriana	194
Probióticos	194
Probióticos para la vaginosis bacteriana en el embarazo	196
Prebióticos y simbióticos	197
Recomendaciones clínicas	197
10.3 Candidiasis vulvovaginal	198
Probióticos	198
Prebióticos y simbióticos	199
Recomendaciones clínicas	199
10.4 Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa	199
Probióticos	199
Prebióticos y simbióticos	200
Recomendaciones clínicas	200
10.5 Tricomoniasis	200
Probióticos	200
Prebióticos y simbióticos	201
Recomendaciones clínicas	201
10.6 Conclusión	201
Recomendaciones	202
Referencias	202





# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.1</b> Secreción vaginal normal. A – Examen en fresco (400x, contraste de fase) B – Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite)	21
<b>FIGURA 1.2</b> Microscopía en fresco de una muestra vaginal tomada de una mujer lactante (400x, contraste de fase).	27
<b>FIGURA 2.1</b> Medición del pH vaginal.	38
<b>FIGURA 2.2</b> Microscopía en fresco (400x, estructura de fase). A– Normal B– Vaginosis C– Candidiasis D– Tricomoniasis E– Vaginosis citolítica F– Leptothrix G– Vaginitis inflamatoria descamativa (vaginitis aeróbica severa) H– Atrofia vaginal	40
<b>FIGURA 2.3</b> Microscopía en fresco (400x); Microbiota granular sugestiva de vaginosis bacteriana. A– Sin contraste de fase B– Con contraste de fase	41
<b>FIGURA 2.4</b> Muestreo de flujo vaginal para microscopía en fresco.	41
<b>FIGURA 2.5</b> Microscopía en fresco con contraste de fase (400x) que muestra la presencia de una "infección mixta" ( <i>Candida spp.</i> y vaginosis bacteriana).	48
<b>FIGURA 3.1</b> Secreción típica asociada con vaginosis bacteriana	68
<b>FIGURA 3.2</b> Microscopía en fresco (400x, contraste de fase). A-C – vaginosis bacteriana: ausencia de lactobacilos, microbiota granular y presencia de <i>clue cells</i> (visto en A)	69
<b>FIGURA 3.3</b> Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite). A e B – Vaginosis bacteriana ( <i>clue cells</i> vista en B)	70
<b>FIGURA 4.1</b> Candidiasis vulvovaginal aguda. Observación de flujo blanco tipo "leche cortada", eritema vulvar y edema.	101
<b>FIGURA 4.2</b> Candidiasis vulvovaginal aguda. Eritema y fisuras de los surcos interlabiales.	101
<b>FIGURA 4.3</b> Candidiasis vulvovaginal aguda. Secreción blanca adherente en las paredes laterales de la vagina y el cuello uterino.	102
<b>FIGURA 4.4</b> Microscopía de examen en fresco (400x, contraste de fase). A– Blastosporas (cultivo positivo para <i>C. krusei</i> ) B– Hifas y blastosporos (cultivo positivo para <i>C. albicans</i> )	102
<b>FIGURA 4.5</b> Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite). A– Blastosporas B– Hifas y blastosporas	103

<b>FIGURA 5.1</b>	A y B – Tricomonas vistas con tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite).	116
<b>FIGURA 5.2</b>	Cuello uterino con colpitis a puntos fresa o puntos rojos.	121
<b>FIGURA 5.3</b>	Microscopía en fresco A– Varias tricomonas e inflamación (200x) B– Tricomona con sus estructuras típicas: flagelos en el exterior e hidrogenosomas en el interior (400x) C– Varias tricomonas, inflamación y vaginosis bacteriana (400x, contraste de fase)	122
<b>FIGURA 6.1</b>	Secreción típica asociada a vaginosis citolítica.	138
<b>FIGURA 6.2</b>	Vaginosis citolítica. A– Microscopía en fresco (400x, contraste de fase) B– Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite); C– Prueba de Papanicolaou (convencional) (400x)	139
<b>FIGURA 6.3</b>	Leptothrix visto en microscopía en fresco (400x, contraste de fase). A– Leptothrix y microbiota de fondo normal B– Leptothrix y <i>Candida spp.</i> blastosporas	142
<b>FIGURA 6.4</b>	Leptothrix visto usando tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite).	143
<b>FIGURA 7.1</b>	Vaginitis aeróbica grave/vaginitis inflamatoria descamativa. A– Petequias vaginales y cervicales B– Secreción copiosa C– Afectación vestibular	150
<b>FIGURA 7.2</b>	Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa en microscopía en fresco (400x, contraste de fase). A– Vaginitis aeróbica moderada B e C– Vaginitis aeróbica severa / vaginitis inflamatoria descamativa	151
<b>FIGURA 7.3</b>	Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria observada con tinción de Gram (1000x, objetivo de inmersión). Cadeias de cocos observadas en A e B	152
<b>FIGURA 8.1</b>	A y B - Aspecto colposcópico de la vagina de una mujer posmenopáusica Pérdida de pliegues vaginales, petequias y sangrado fácil.	163
<b>FIGURA 8.2</b>	Diagrama de flujo para la evaluación clínica en sospecha de atrofia vaginal/vaginitis atrófica.	165
<b>FIGURA 8.3</b>	Microscopía en fresco (400x, contraste de fase). A– Atrofia vaginal B– Vaginitis atrófica	165
<b>FIGURA 8.4</b>	Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite), atrofia vaginal. A– Atrofia vaginal B– Vaginite atrófica	166
<b>FIGURA 9.1</b>	Microscopía en fresco (200x ) de la vagina de una niña prepúber. A– Presencia exclusiva de células parabasales; lactobacilos ausentes B– Presencia de inflamación en un caso de vaginitis bacteriana	180
<b>FIGURA 9.2</b>	Enrojecimiento vulvar y perianal en una niña con vaginitis bacteriana ( <i>S. pyogenes</i> ).	183

## Editores:

**Pedro Vieira-Baptista** (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

**Colleen K. Stockdale** (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

**Jack Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

## Autores (orden alfabético):

**Susana Aidé** (<https://orcid.org/0000-0002-4212-0022>)

Departamento Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Río de Janeiro, Brasil

Enfermedad del tracto genital inferior, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Río de Janeiro, Brasil

**Jacob Bornstein** (<https://orcid.org/0000-0003-1932-5270>)

Facultad de Medicina de la Universidad Bar-Ilan

**Fulvio Borella** (<https://orcid.org/0000-0001-8398-7557>)

Ginecología y Obstetricia 1, Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Ciudad de la Salud y la Ciencia, Universidad de Turín, Turín, Italia.

**Catriona Bradshaw** (<https://orcid.org/0000-0002-6643-5678>)

Centro de Salud Sexual de Melbourne Universidad Monash, Victoria, Australia

**Libby Edwards** (<https://orcid.org/0009-0001-8902-5532>)

Southeast Vulvar Clinic, NC, USA

**Sophia Ehrström** (<https://orcid.org/0000-0001-8945-9050>)

Considra Gyn, Nacka Hospital, Estocolmo, Suecia  
Karolinska Institutet, Danderyd Hospital, Estocolmo, Suecia

**Gayle Fischer** (<https://orcid.org/0000-0002-6382-2576>)

La Universidad de Sydney, NSW, Australia  
Royal North Shore Hospital, St Leonard's, NSW, Australia

**Švitrigailė Grincevičienė** (<https://orcid.org/0000-0003-0370-0523>)

Universidade de Vilnius, Centro de Ciências da Vida, Instituto de Biotecnología, Vilnius, Lituânia

**Patricia J. Kissinger** (<https://orcid.org/0000-0002-2038-9151>)

Escuela de Salud Pública y Medicina Tropical de la Universidad de Tulane, LA, EE. UU.

**Roni Kraut** (<https://orcid.org/0000-0003-3354-4955>)

Departamento de Medicina Familiar, Universidad de Alberta, Alberta, Canadá

**Iara Linhares** (<https://orcid.org/0000-0002-7846-6885>)

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil

**Colin MacNeill** (<https://orcid.org/0009-0000-7486-2701>)

Servicio Vulvovaginal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Harvard Vanguard Medical Associates, Atrius Health, MA, USA

**José Martínez de Oliveira** (<https://orcid.org/0000-0001-8608-0248>)

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad de Beira Interior, Covilhã, Portugal

**Werner Mendling** (<https://orcid.org/0000-0002-6845-9411>)

Centro Alemán de Infecciones en Ginecología y Obstetricia, en el Hospital Universitario Helios, Wuppertal, Alemania

**Caroline Mitchell** (<https://orcid.org/0000-0001-9924-2349>)

Centro Vincent de Biología Reproductiva, Hospital General de Massachusetts, MA, EE.UU.  
Escuela de Medicina de Harvard, MA, EE.UU.

**Christina A. Muzny** (<https://orcid.org/0000-0002-4005-3858>)

División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, EE.UU.

**Paul Nyirjesy** (<https://orcid.org/0000-0001-5309-2971>)

Sidney Kimmel Medical College en la Universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, PA, EE.UU.

**Caroline Oliveira** (<https://orcid.org/0000-0002-7207-7969>)

Universidade Federal Fluminense, Río de Janeiro, Brasil

**Faustino R. Pérez-López** (<https://orcid.org/0000-0002-2801-416X>)

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España  
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

**Erica L. Plummer** (<https://orcid.org/0000-0001-5710-2671>)

Escuela Clínica Central, Universidad de Monash, Melbourne, Australia

**Mario Preti** (<https://orcid.org/0000-0002-1573-3114>)

Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Universidad de Turín, Turín, Italia

**Koray Görkem Saçintı** (<https://orcid.org/0000-0002-8602-9714>)

Facultad de Medicina de la Universidad de Ankara, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Ankara, Turquía

**Francesco de Seta** (<https://orcid.org/0000-0003-1611-0813>)

Departamento de Ciencias Médicas, Quirúrgicas y de la Salud, Universidad de Trieste, Trieste, Italia  
Instituto de Salud Materno-infantil IRCCS B. Garofolo, Trieste, Italia

**Ana Rita Silva** (<https://orcid.org/0009-0003-7587-3922>)

Unilabs Portugal - Diagnóstico de laboratorio molecular, Oporto, Portugal

**Henrique Soares** (<https://orcid.org/0000-0001-6864-9912>)

Departamento de Neonatología, Centro Hospitalar Universitário de São João, Oporto, Portugal  
Departamento de Ginecología-Obstetricia y Pediatría, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Oporto, Portugal

**Jack Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-5589-4609>)

Wayne State University School of Medicine, MI, Estados Unidos

**Ryan Sobel** (<https://orcid.org/0000-0002-1959-2910>)

Jefferson Health, Filadelfia, PA, Estados Unidos

Sidney Kimmel Medical College en la Universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, PA, EE.UU.

**Carlos Sousa** (<https://orcid.org/0000-0003-0708-6874>)

Unilabs Portugal - Diagnóstico de laboratorio molecular, Oporto, Portugal

**Colleen K. Stockdale** (<https://orcid.org/0000-0003-0074-3261>)

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Iowa City, IA, EE.UU.

**Päivi Tommola** (<https://orcid.org/0009-0000-2634-474X>)

Universidad de Helsinki, Finlandia

**Isabel do Val** (<https://orcid.org/0000-0002-9885-2724>)

Departamento Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Río de Janeiro, Brasil

Enfermedad del tracto genital inferior, Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, Río de Janeiro, Brasil

**Gary Ventolini** (<https://orcid.org/0000-0001-8067-7342>)

Escuela de Medicina, Texas Tech University Health Sciences Center PB, TX, EE. UU.

**Hans Verstraelen** (<https://orcid.org/0000-0002-4070-1587>)

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Gante, Gante, Bélgica

Departamento de Estructura Humana y Reparación, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Gante, Gante, Bélgica

**Pedro Vieira-Baptista** (<https://orcid.org/0000-0001-5335-6770>)

Unidad del Tracto Genital Inferior, Centro Hospitalar de São João, Oporto, Portugal

Hospital Lusíadas Porto, Porto, Portugal

Departamento de Ginecología-Obstetricia y Pediatría, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Oporto, Portugal

## Conflictos de intereses

**Catriona Bradshaw**

- **Financiación de la investigación:** National Health and Medical Research Funding and Australian Research Council

**Werner Mendling**

- **Consejos asesores:** Bayer AG, Gedeon Richter Plc., Johnson & Johnson Inc., Meda Pharma GmbH, PhagoMed Biopharma GmbH, Dr. August Wolff GmbH & Co.
- **Honorarios/honorarios de consultores:** Aristo Pharma GmbH, Bayer AG, Dr. August Wolff GmbH & Co., Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, KARO Pharma AB, Medinova AG, Pierre Fabre SA, Sekisui Diagnostics Co.

**Caroline Mitchell**

- **Financiación de la investigación:** Scynexis Inc.
- **Honorarios/honorarios de consultores:** Ferring Pharmaceuticals Plc., Scynexis Inc., UpToDate Inc.

**Christina A. Muzny**

- **Financiación de la investigación:** NIH/NIAID, Abbott, Gilead Inc., Lupin Inc.
- Honorarios de consultoría: Scynexis Inc., BioNTech SE, Cepheid Inc., Abbott, Roche AG
- **Honorarios/honorarios de consultores** Visby Medical Inc., Scynexis Inc., Elsevier Ltd, UpToDate Inc.

### **Paul Nyirjesy**

- **Honorarios/honorarios de consultoría:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc., Hologic Inc.

### **Francesco de Seta**

- **Consejos Asesores:** Bayer AG, Alfasigma SpA, Gedeon-Richter Plc., Medinova AG
- **Honorarios / honorarios de consultores:** HIS Ltd, Uniderm Ltd, Depofarma SpA

### **Jack Sobel**

- **Honorarios/honorarios de consultores:** Mycovia Pharmaceuticals Inc., Scynexis Inc.
- **Honorarios para eventos educativos y reseñas:** UpToDate Inc.

### **Pedro Vieira-Baptista**

- **Financiación de la investigación:** Seegene Inc.
- **Honorarios para eventos educativos:** Seegene Inc., Medinova AG, Merck & Co., Inc.

Todos los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

### **Patrocinio**

Subvención educativa sin restricciones de Scynexis, Inc.

Todo el contenido y los datos reportados son exclusivamente responsabilidad del autor.

# PRÓLOGO

La vulvovaginitis es uno de los diagnósticos ginecológicos más comunes tanto en la atención primaria como en la atención especializada del tracto genital inferior en todo el mundo, y la mayoría de las mujeres experimentan al menos un episodio de por vida. En consecuencia, la necesidad de directivas de gestión uniformes, simplificadas y estandarizadas para diagnosticar y tratar la infección vulvovaginal es grande a nivel mundial y, por lo tanto, a nivel nacional, las sociedades profesionales médicas ya se han comprometido a publicar pautas para optimizar la terapia, pero a menudo con diferencias considerables dada la variación en la disponibilidad de pruebas de diagnóstico, experiencia clínica, disponibilidad y acceso a medicamentos. Además, el rápido progreso en el desarrollo y la disponibilidad de nuevas pruebas diagnósticas y agentes terapéuticos exige que las directrices se actualicen con frecuencia. Desafortunadamente, las actualizaciones oportunas con frecuencia no llegan. Entonces, ¿necesitan los practicantes otra versión de instrucción y pautas? La Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD) es única, con una membresía mundial que refleja las necesidades y estándares variables de las diferentes comunidades. Por lo tanto, el diseño internacional de los equipos de "redacción" brindó la oportunidad de estandarizar las pautas para reflejar las necesidades de las mujeres en sociedades con diferencias en las necesidades de los pacientes y la disponibilidad de profesionales. Las nuevas recomendaciones del ISSVD están diseñadas para superar las diferencias culturales, sociales y financieras en las sociedades globales utilizando nuestro enfoque de equipo. También fue exclusiva de las recomendaciones de ISSVD la inclusión de una sólida formación académica para cada entidad clínica junto con la justificación del tratamiento. Los autores reconocieron que ha habido grandes avances en las pruebas de diagnóstico que reflejan la aplicación de los avances en la tecnología molecular en nuevas pruebas de diagnóstico superiores. La opinión del autor enfatizó que el enfoque "sindrómico" ya no es aceptable y que el empirismo en la selección del tratamiento debe evitarse a toda costa. Las directrices finales siguieron a una extensa revisión y discusión. Las nuevas recomendaciones del ISSVD se actualizarán de forma regular y frecuente y representan los puntos de vista y la experiencia de los miembros de la sociedad, incluidos expertos altamente respetados con reputación mundial.

La elaboración de las recomendaciones de 2023 no solo representa una importante contribución a la salud de las mujeres, sino que sirve como un acto de altruismo por parte de todos los contribuyentes.

J D Sobel MD

Profesor Distinguido de Medicina

Decano emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayn





## NOTA

Miembros y no miembros de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), reconocidos como expertos en el campo de la vulvovaginitis, de diferentes países y orígenes, fueron invitados a participar en esta misión.

Los participantes participaron en uno o más grupos de trabajo, de acuerdo con su experiencia e interés.

Cada grupo realizó una revisión sistemática y produjo un borrador basado en eso. El siguiente paso del proceso consistió en la discusión de los borradores, abierta a todos los participantes involucrados en el desarrollo de este documento. Finalmente, todos los borradores fueron revisados por los editores y enviados de vuelta para su discusión en caso de necesidad.

Los niveles de evidencia y los grados de recomendación en las tablas finales de cada capítulo se basaron en el "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence".<sup>1</sup>

La versión final del documento fue aceptada por todos los autores.

<sup>1</sup>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence.

<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-marzo-2009>



# LA SECRECIÓN NORMAL

(orden alfabético)

Švitrigailė Grincevičienė  
Iara Linhares  
José Martínez de Oliveira

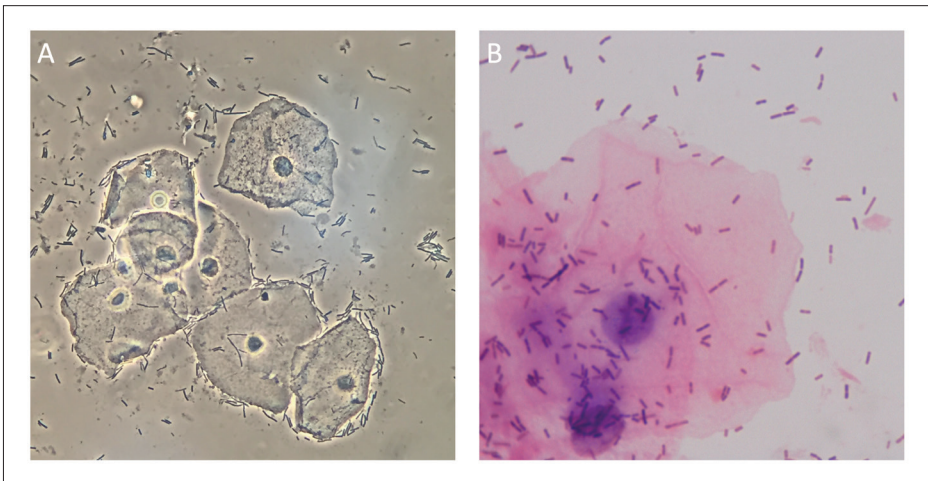
# 1

## 1.1

### El microbioma vaginal y otros componentes de la secreción normal

El flujo vaginal se describe como el líquido excretado de la vagina. Puede ser patológica o fisiológica.<sup>1</sup> La secreción normal suele ser clara o blanca, carente de mal olor. La consistencia varía de espesa y pegajosa a elástica.<sup>2</sup> La cantidad normal de secreción vaginal es de aproximadamente 1-3 ml diarios.<sup>3</sup> Las mujeres pueden tener diferentes conceptos sobre lo que es una secreción normal.<sup>4</sup> A veces, las mujeres pueden notar una secreción aumentada (como síntoma) y tener una secreción "normal". Sin embargo, se necesita más conocimiento y marcadores de normalidad.<sup>5,6</sup>

Los fluidos presentes en la vagina incluyen aquellos que se originan en la vagina misma, pero también del cuello uterino y el tracto genital superior y algunos no producidos por la mujer.<sup>7</sup> (Figura 1.1)



**Figura 1.1** Secreción vaginal normal.

A– Examen en fresco (400x, contraste de fase) B– Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite).

En consecuencia, el valor de pH del flujo vaginal resulta de la mezcla de los del cuello uterino, la vagina y el semen si la mujer recientemente tuvo relaciones sexuales sin protección.

La lubricación vaginal depende de la cantidad y calidad del trasudado de la circulación arterial. Su cantidad representa la fuerza predominante de presión de los vasos y su contraparte, la presión epitelial. El líquido intersticial pasa a la cavidad y, de acuerdo con sus propiedades reológicas, se extiende y cubre toda la vagina.<sup>8</sup>

Entre las sustancias contenidas en el flujo vaginal, hay algunas volátiles que causan su olor particular, como el ácido acético o el cresol.<sup>9</sup> Como el ácido láctico es el producto predominante del metabolismo de los lactobacilos y uno de los principales agentes acidificantes del fluido vaginal, se espera que el olor láctico sea representativo de la normalidad. Sin embargo, la ausencia de percepción del olor también se considera normal.

El futuro mostrará si entre las más de mil proteínas presentes en el flujo vaginal hay algunas que serán útiles para diferenciar el líquido normal del no normal.<sup>10</sup> Los componentes del flujo vaginal se pueden clasificar en: células huésped, microorganismos y componentes solubles. Los tres crean el color, el olor, la viscosidad y la cantidad del flujo.

## Componentes de la célula huésped

Los componentes de la célula huésped incluyen células epiteliales y leucocitos. Múltiples capas de epitelio escamoso estratificado recubren la vagina. Las células epiteliales se desprenden continuamente en la luz vaginal.<sup>11</sup> El flujo vaginal sano contiene predominantemente células del epitelio vaginal superficial y ectocervical, porque no se mantienen unidas por uniones estrechas.<sup>11,12</sup>

Las células epiteliales tardan aproximadamente 96 horas en transitar de la capa basal a la apical. Se pierde una capa celular cada 4 horas; Sin embargo, la tasa de descamación varía con las relaciones sexuales, el uso de productos vaginales y el estado hormonal. La desintegración de las células epiteliales es una fuente importante de glucógeno, el sustrato principal para los lactobacilos. Las uniones entre las células epiteliales son más débiles en comparación con las de la piel y no queratinizante ni forman una envoltura lipídica. La permeabilidad aumenta para todos los componentes, incluidos los leucocitos.<sup>11</sup>

Los leucocitos también son parte de las células presentes en una vagina sana, con linfocitos T que comprenden el tipo dominante.<sup>13</sup> Los granulocitos, linfocitos B y macrófagos también son detectables, pero son componentes menores.<sup>13,14</sup> La composición de los leucocitos difiere de la sangre, lo que indica que no son el resultado de la infiltración "pasiva" a través del tejido.<sup>13</sup> Sin embargo, los *natural killers* en la vagina se parecen a los del torrente sanguíneo, contrariamente a las identificadas en el tracto genital superior, y desempeñan un papel importante en la limitación de las infecciones virales.<sup>14</sup> El ectopión cervical (un hallazgo normal del desarrollo en el que la unión escamocolumnar se localiza en el ectocérvix), cuando es prominente, puede causar secreción con leucocitos.<sup>15</sup> La presencia transitoria de leucocitos en los espermatozoides de una pareja también puede ocurrir y ser una fuente de transmisión de enfermedades. Esto debe tenerse en cuenta al interpretar la presencia de células inflamatorias en el examen en fresco, por lo que es importante conocer el tiempo transcurrido desde el último coito.

## Componentes solubles y moco

Los componentes solubles incluyen secreciones de células glandulares del cuello uterino y del tracto genital superior, restos de células epiteliales vaginales descamadas, metabolitos de microorganismos, así como múltiples productos transducidos a la vagina desde la circulación sistémica. El moco cervical recubre la superficie vaginal y forma una barrera protectora. La composición del moco vaginal incluye de 2 a 5% de glicoproteínas de mucina y 1% de otros agentes secretados como anticuerpos, proteínas antibacterianas y péptidos. Las mucinas secretadas forman un gel viscoelástico. Los carbohidratos en el líquido son responsables de más del 80% del peso mucinal y consisten en N-acetil-glucosamina, N-acetil-galactosamina, galactosa, fucosa y ácido siálico.<sup>16</sup> Los estrógenos y la progesterona influyen en el pH vaginal, la viscosidad y el contenido de proteínas.<sup>16,17</sup> La posterior liberación de glucógeno de las células desprendidas y su descomposición por la amilasa vaginal proporcionan una fuente importante de nutrientes que son utilizados por los lactobacilos.<sup>18</sup> Los datos muestran que la amilasa vaginal es producida tanto por el huésped como por varias bacterias (es decir, *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *Bifidobacterium lacrimale* y *B. vaginae*).<sup>19</sup> Degrada el glucógeno a monosacáridos, disacáridos y trisacáridos, haciéndolo disponible para el metabolismo de los lactobacilos.<sup>19,20</sup>

Se han reportado concentraciones vaginales de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, metaloproteasa 8 de matriz y niveles de ácido D- y L-láctico.<sup>18</sup> Las células epiteliales vaginales son un componente del sistema inmune innato y liberan compuestos antimicrobianos, así como citoquinas que activan la inmunidad específica del antígeno, que forman parte de los medios solubles del flujo vaginal.<sup>21</sup> La concentración de células y compuestos inmunoactivos en la vagina varía con la composición de la microbiota. Los niveles suelen ser más bajos cuando *L. crispatus* es la bacteria dominante.<sup>22</sup>

## Microorganismos

Bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos están presentes en los fluidos vaginales.<sup>23</sup> La población sacarolítica inversa, compuesta principalmente de lactobacilos, a menudo se conoce como bacilos de Döderlein y son los organismos acidificantes más comunes del medio vaginal.

La siguiente es una descripción general de la microbiota vaginal y otros componentes de la vagina que están típicamente presentes en mujeres en edad reproductiva sana. Sin embargo, debe reconocerse que debido a las variaciones genéticas, los factores fisiológicos y las exposiciones ambientales, es difícil definir el entorno vaginal "normal" que abarca a todas las mujeres sanas.<sup>23</sup>

## Bacteria

La microbiota libera metabolitos y degrada los macronutrientes. El léxico que describe diferentes aspectos del microbioma ha sido aclarado por Verstraelen *et al.*<sup>23</sup> En la mayoría de las mujeres, una de las cuatro especies del género *Lactobacillus* es numéricamente dominante en la vagina: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* o *L. gasseri*.<sup>24,25</sup> Los lactobacilos producen ácido láctico y regulan el pH, modulan la inmunidad local y liberan bacteriocinas.<sup>26</sup> La razón por la cual generalmente solo una de estas especies de lactobacilos se vuelve predominante en una mujer específica, permanece indeterminada. La clasificación más citada de los micro-

biomas vaginales es la establecida por Ravel *et al.* en 2011, que la divide en cinco tipos de estados comunitarios (CST).<sup>24</sup> 4 Cuatro de los CST están dominados por lactobacilos: CST-I, CST-II, CST-III y CST-IV, en los que las especies predominantes son *L. crispatus*, *L. Gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*, respectivamente.<sup>23,24</sup> CST-IV se caracteriza por una alta diversidad bacteriana y generalmente se considera un estado comunitario "riesgoso" en la literatura científica.<sup>23,27</sup>

Cuando los lactobacilos no son numéricamente abundantes, las alternativas más frecuentes son la dominancia por *Gardnerella spp.* o una situación en la que ninguna bacteria constituye más del 50% del total de especies bacterianas identificadas y, en cambio, existe una mezcla de composición variable de múltiples especies de bacterias anaeróbicas y facultativas. La dominancia de *L. Crispatus*, *L.Jensenii* y *L. Gasseri* se ha asociado históricamente con la salud vaginal, mientras que el predominio de *L. Iners* o diversidad de bacterias se asocia con disbiosis vaginal<sup>28,29</sup>. Cabe señalar que la mayoría de las mujeres, en las que predominan estos últimos microbios, son asintomáticas. *L. Iners* se describe tanto por tener capacidades de adaptación superiores debido a la resistencia al peróxido de hidrógeno y tolerancia a la fluctuación ambiental (pH, sangrado menstrual, concentración de moco, infección, hormonas) como por contribuir a la vaginosis bacteriana (VB) a través de la secreción de la inerolisina.<sup>29,30</sup> La salud a largo plazo de las mujeres y sus hijos, en lugar de solo ausencia de síntomas, debe considerarse al evaluar la "normalidad" del microbioma vaginal.<sup>23</sup>

Las especies no lactobacilos también están presentes en la vagina y, a veces, prevalecen. Esta prevalencia puede variar según las diferentes etapas de la vida y los factores étnicos/raciales.<sup>23</sup> Por ejemplo, *Prevotella spp.* o *Sneathia spp.* pueden dominar en neonatos, mientras que *Gardnerella spp.* y *Bifidobacterium spp.* pueden encontrarse con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas.<sup>31,32</sup> *Leptotrichia amnionii* y *Fannyhessea (Atopobium)* vagina son más comunes entre los afroamericanos.<sup>33</sup> Los métodos moleculares permiten la detección de una gran variedad de bacterias, pero la patogenicidad de la mayoría sigue siendo desconocida. *Mycoplasma spp.* y *Ureaplasma spp.* son ejemplos de ello.<sup>34</sup> La detección de bacterias (con la exclusión de casos como *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*) no define la normalidad o anormalidad del flujo vaginal. Por ejemplo, *L. iners* está presente tanto en mujeres con y sin disbiosis vaginal.<sup>34</sup> Además, la detección de *Gardnerella spp.* no es evidencia de disbiosis.<sup>23</sup> La abundancia y diversidad de bacterias, la fluctuación de CST durante el ciclo menstrual y la esperanza de vida se han descrito en la literatura científica, mostrando estabilidad del microbioma y, en casos particulares, estabilidad de los patrones de fluctuación.<sup>3,32,35,36</sup>

## Virus

Estudios recientes se han sumado a la lista de virus identificados en la vagina de mujeres sanas. Se han descrito dos grandes grupos de virus: bacteriófagos (virus que infectan bacterias) y otros virus eucarióticos.<sup>37,38</sup>

Los bacteriófagos dominantes pertenecen al orden *Caudovirales*, especialmente los miembros de las familias *Myoviridae*, *Siphoviridae* y *Podoviridae*.<sup>37,39</sup>

Sin embargo, este dominio puede deberse al sesgo de informe. Otras familias de bacteriófagos son *Herelleviridae* y *Ackermannviridae*, *Inoviridae*, *Microviridae*, *Lipothrixviridae*, *Tectiviridae* y *Plasmaviridae*. Los bacteriófagos juegan un papel importante en la inflamación de

la mucosa vaginal al inducir un tipo inflamatorio 1 respuesta al interferón.<sup>37,40</sup> Da Costa *et al.* en 2021, evaluando muestras de 107 mujeres embarazadas, describieron la prevalencia de especies de fagos como: fagos de *Bacillus spp.* en 43,6% de las mujeres, fagos de *Escherichia spp.* en 40,9%, fagos de *Staphylococcus spp.* en 36,4%, Gokusen Virus en 30,0% y fagos de *Lactobacillus spp.* en 26,4%.<sup>41</sup>

Entre los virus eucarióticos, predominan los *Papillomaviridae*, seguidos por otros virus de ácido desoxirribonucleico bicatenario (ADN) como *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Geminiviridae*, *Adenoviridae* y *Poxviridae* y virus de ADN monocatenario como los de la familia *Adenoviridae*.<sup>37,42-44</sup> Los virus de ADN como las familias *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Poxviridae* y *Adenoviridae* se consideran patógenos, así como los virus del ácido ribonucleico (ARN), como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el Zika.<sup>37</sup> Si bien se ha demostrado que la presencia de un herpesvirus aparentemente no patógeno aumenta la sensibilidad inmune a las bacterias vaginales endógenas en ratones, no se ha informado de la influencia de los virus de ADN en la vagina en la composición bacteriana.<sup>45</sup>

## Candida

La colonización de la vagina de mujeres sanas por *Candida spp.*, especialmente *C. albicans*, ocurre con frecuencia.<sup>46,47</sup> Los componentes del sistema inmune presentes en la vagina de mujeres sanas generalmente pueden prevenir la conversión de *C. albicans* de una morfología de levadura de colonización benigna a una forma hifa invasora y también limitar su capacidad de replicación.<sup>48,49</sup> En la mayoría de las mujeres sanas, la presencia de un bajo nivel de *C. albicans* no tiene influencia aparente en la composición de las bacterias vaginales.<sup>50,51</sup> Aún más, algunos investigadores plantearon la hipótesis de beneficios potenciales, como la inhibición de *E. coli* en casos de colonización.<sup>52</sup> *C. glabrata*, una levadura no formadora de hifas, es el segundo hongo más común que se puede aislar de la vagina.<sup>53,54</sup> En algunas mujeres, especialmente si son diabéticas tipo I, esta levadura puede ser responsable de los síntomas.<sup>53,55</sup> Parece que no es por la especie, sino más bien la interacción del patógeno (es decir, la secreción de candidalislina), el huésped (es decir, citoquinas inflamatorias) y el medio ambiente (es decir, microbioma, hormonas, actividad sexual) que pueden provocar síntomas.<sup>56</sup>

## 1.2

### Variaciones normales del flujo vaginal durante el ciclo menstrual

La cantidad de secreción cervical disminuye durante el ciclo menstrual, mientras que el trasudado vaginal aumenta. Aproximadamente 1-3 mL de secreción se producen diariamente cerca de la menstruación. Su consistencia y distribución permanecen estables durante todo el ciclo.<sup>3</sup>

Las fluctuaciones cíclicas de estrógeno y progesterona tienen impacto en el medio inmune de la mucosa genital.<sup>57,58</sup> La abundancia de proteínas difiere en las fases folicular, ovulatoria y lútea. Las fases lútea y folicular se asocian con una mayor activación de neutrófilos/leucocitos y vías de migración celular. Durante la fase ovulatoria aumentan las vías antimicrobianas y de cicatrización de heridas, mientras que la de las citoquinas inflamatorias se reduce. El microbioma modula las alteraciones dependientes de la fase lútea en el proteoma de la mucosa vaginal, lo que lleva a una disminución de la función de barrera mucosa en esa fase.<sup>57</sup>

La proporción de leucocitos observada en los portaobjetos del examen en fresco, tiende a ser estable durante el ciclo menstrual y no se correlaciona con el recuento de glóbulos blancos.<sup>3</sup> Las vías de homeostasis de neutrófilos, antimicrobianos y tisulares pueden cambiar significativamente durante la fase menstrual.<sup>57</sup>

El microbioma vaginal de una mujer sana puede ser estable en cada ciclo menstrual o fluctuar.<sup>36,59,60</sup> La menstruación cambia drásticamente la composición del microbioma. Dos tercios de las mujeres tienen altas cantidades de lactobacilos al comienzo de la menstruación.<sup>3</sup> Sin embargo, la abundancia de *L. crispatus* disminuye más de 100 veces, mientras que la proporción de *L. iners* aumenta.<sup>61</sup> La diversidad del microbioma vaginal es mucho mayor en comparación con la observada durante la fase folicular o lútea.<sup>59</sup> Se observa un fuerte crecimiento de especies no lactobacilos en los últimos días del ciclo menstrual, a saber, *Gardnerella spp.*, *P. bivia* y *F. vaginae*.<sup>3,61</sup> El proceso se asocia con el aumento del pH vaginal. Después de la menstruación, la abundancia de estreptococos del grupo B, *E. coli*, *Gardnerella spp.* y *Prevotella spp.* disminuye ligeramente, mientras que la cantidad de *C. albicans*, *Bac-teroides fragilis* y *Ureaplasma urealiticum* aumenta.<sup>3</sup>

Los patrones de menstruación también influyen en el microbioma, con un flujo más pesado asociado con una mayor abundancia de *Propionibacterium acnes* en las muestras cervicales. Los períodos regulares se correlacionan negativamente con *L. vaginalis*, *L. johnsonii* y *Weissella spp.*, y niveles más bajos de metabolitos plasmáticos (androstenediona, testosterona y lipoproteína sérica de baja densidad).<sup>62</sup>

El uso de anticonceptivos puede conducir a cambios en el microbioma en algunas mujeres, mientras que en otras el impacto es mínimo.<sup>63,64</sup> El uso de anticonceptivos orales combinados o sistemas intrauterinos de liberación de levonorgestrel (SIU-LVN) no parece tener un efecto perjudicial en la composición o diversidad del microbioma vaginal.<sup>59,65,66</sup>

De hecho, algunos datos sugieren que el uso de hormonas sexuales para la anticoncepción promueve la eubiosis; este efecto no está claro para los anticonceptivos de progestágenos solos.<sup>64,65</sup> Los cambios en el microbioma vaginal se observan principalmente en mujeres que no usan anticonceptivos hormonales y se notan menos para el SIU-LVN, incluso después de excluir a las mujeres sin sangrado menstrual.<sup>59</sup>

En conclusión, el microbioma vaginal es muy sensible al ciclo menstrual y a las hormonas circulantes. Sin embargo, todavía se desconoce por qué algunas mujeres tienen un microbioma estable y otras cambia en diversidad y abundancia muy rápidamente.

### 1.3

#### **Secreción vaginal normal en la deficiencia fisiológica de estrógenos (niñas premenstruales, posparto y mujeres posmenopáusicas)**

El flujo vaginal normal varía durante las diferentes etapas de la vida, ya que el microbioma vaginal es un sistema dinámico, dependiendo del huésped (factores inflamatorios), del ambiente y de la adaptación de las bacterias vaginales (dominancia de especies en un nicho ecológico y sus metabolitos) al medio ambiente (factores hormonales, actividad sexual)<sup>23,56</sup>.

Durante el ciclo de vida de una mujer hay tres períodos vaginales hipotróficos fisiológicos:



1) durante la infancia, 2) durante el período posparto y la lactancia temprana y 3) después de establecida la menopausia.<sup>67</sup>

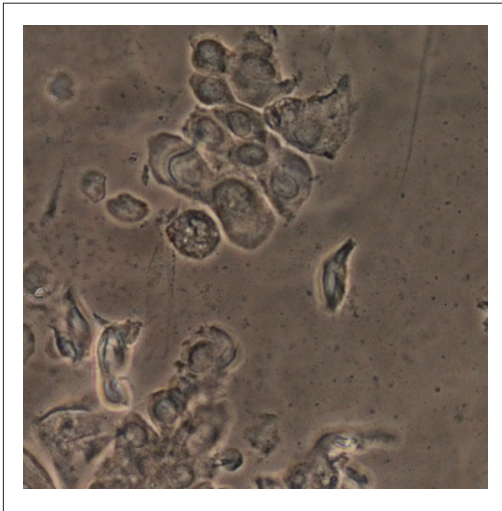
Después del nacimiento, la vagina del recién nacido es colonizada por lactobacilos maternos.<sup>31</sup> Durante el primer mes de vida, la mucosa vaginal está bajo la influencia de estrógenos maternos.<sup>68</sup> Debido a los consiguientes altos niveles de glucógeno vaginal, la cantidad de lactobacilos es alta, el pH vaginal es bajo y se puede percibir la descarga.<sup>69</sup>

*Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.* o *Sneathia spp.* pueden detectarse entre la microbiota vaginal de los recién nacidos y tienden a ser similares al microbioma vaginal o cutáneo de la madre, en caso de parto vaginal o cesárea, respectivamente.<sup>23,31</sup> Después de este corto período, debido a la desestrogenización de la mucosa vaginal, el pH vaginal aumenta, así como la diversidad de la microbiota vaginal.

Este ambiente hipoestrogénico, y el aumento del pH, se mantiene hasta la pubertad.<sup>23</sup> La microbiota vaginal en las niñas prepúberes es abundante en las especies no lactobacilos.<sup>68,70</sup> La secreción en las niñas suele ser escasa. A medida que los niveles circulantes de hormonas sexuales aumentan gradualmente, la microbiota deficiente en lactobacilos cambia gradualmente hacia la dominancia de los lactobacilos.<sup>23,71,72</sup>

Aún así, no está claro qué CST y qué tan estable será el microbioma para la adolescente. La correlación de la composición del microbioma entre madres e hijas sigue sin establecerse.<sup>71,73-75</sup>

El segundo período de estado hipoestrogénico es el período posparto. El número de lactobacilos disminuye drásticamente.<sup>73</sup> El proceso puede estar asociado con una disminución del nivel de estrógeno después del parto y durante la lactancia. (Figura 1.2) Otra teoría afirma que la secreción de loquios que es alcalina impide el crecimiento de *Lactobacillus spp.*<sup>76,77</sup>



**Figura 1.2** Microscopía en fresco de una muestra vaginal tomada de una mujer lactante (400x, contraste de fase). Nótese la ausencia de lactobacilos y de células epiteliales intermedias y superficiales.

Una cantidad reducida de lactobacilos es seguida por un aumento en la proporción de *Clostridia spp.*, *Bacteroidia spp.*, *Prevotella spp.*, *Finegodia magna*, *Streptococcus anginosus* y otras especies raras.<sup>77</sup> Estas comunidades son similares al microbioma intestinal posparto.<sup>73</sup>

Algunos autores afirman que un aumento del pH vaginal sin síntomas de VB u otra forma de disbiosis es un indicador de la menopausia.<sup>78</sup> La correlación entre el nivel de estradiol y el pH está bien establecida.<sup>79</sup> Sin embargo, el proceso es más complejo: durante la perimenopausia, el nivel de hormonas circulantes disminuye, reduciendo la dominancia de lactobacilos y aumentando la diversidad de otras especies.<sup>23</sup>

Después de la menopausia, la mucosa vaginal vuelve a convertirse en un estado desestrogenado que conduce al adelgazamiento del epitelio. Debido a la disminución del glucógeno, y la consiguiente reducción de lactobacilos y pH elevado, la diversidad de especies presentes aumenta.<sup>68</sup> Gliniewicz *et al.* describieron seis grupos ecológicos para mujeres posmenopáusicas de acuerdo con las especies dominantes: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *Gardnerella spp.*, *Bifidobacterium spp.* y codominancia por varios taxones.<sup>32</sup>

Estudios previos que han caracterizado la microbiota vaginal de mujeres posmenopáusicas han reportado asociaciones entre diferentes composiciones taxonómicas y síntomas vaginales. Por ejemplo, Brotman *et al.* encontraron que un microbioma vaginal dominado por *Fannyhessea (Atopobium) spp.* (CST IVB) se asoció con atrofia leve o moderada, mientras que la dominancia de *Streptococcus spp.* y *Prevotella spp.* (CST IVA) se asoció con síntomas graves<sup>80</sup>, y Shen *et al.* informaron que las mujeres posmenopáusicas con comunidades dominadas por *L. gasseri/L. jensenii* tenían menos sequedad vaginal en comparación con otras mujeres.<sup>81</sup>

La importancia del microbioma en relación con la incontinencia urinaria y otros síntomas urinarios sigue sin estar clara.<sup>23,81</sup>

## 1.4

### Secreción vaginal normal durante el embarazo

El estado fisiológico del embarazo es liderado por cambios hormonales asociados con la modulación inmune, cambios de comportamiento, cambios fisicoquímicos en la mucosa y cambios en el tracto genital. Estos factores modulan el microbioma vaginal, que es diferente del de las mujeres no embarazadas.<sup>73</sup> La cantidad de flujo vaginal durante el embarazo aumenta, presumiblemente debido al aumento de la trasudación asociada a la congestión vaginal. El líquido suele ser blanco o amarillento y cremoso.

Los lactobacilos suelen dominar durante el embarazo.<sup>61,77</sup> La comunidad se vuelve más estable y menos diversa con la progresión del embarazo, un efecto probablemente mediado por el aumento de los niveles de estrógeno.<sup>23,73,82</sup> Los cambios fisiológicos aumentan la los depósitos de glucógeno que se descompone en ácido láctico y, en consecuencia, conducen a una disminución del pH.<sup>35,61,73,83,84</sup>

La regulación positiva de los procesos proinflamatorios y el ácido D-láctico inducen la autofagia de las bacterias.<sup>61,85</sup> El aumento de la proporción de ácido D- a L-láctico promueve la expresión del inductor de metaloproteinasa de la matriz extracelular vaginal, que a su vez puede activar la metaloproteinasa-8 de la matriz y posteriormente alterar la integridad cervical.<sup>77,86</sup> El ácido láctico mejora la liberación de IL-1 $\beta$  e IL-8 de las células epiteliales vaginales, lo que sugiere una relación sinérgica entre la activación inflamatoria en el huésped y la composición microbiana.<sup>77</sup>

Estos mecanismos disminuyen la probabilidad de vaginitis aeróbica durante el embarazo, inhiben la dominancia de *E. coli* y estimulan la dominancia de *L. crispatus*.<sup>61,87,88</sup> Los estudios muestran que, además de la dominancia de *L. crispatus* entre las mujeres embarazadas caucásicas y asiáticas, las comunidades dominadas por *L. jensenii* y *L. gasseri* también son comunes. La microbiota vaginal de las mujeres afroamericanas tiene más probabilidades de estar dominada por *L. iners* durante el embarazo.<sup>77</sup>

## 1.5

# Factores que contribuyen a las variaciones en la composición del flujo vaginal

### Estrés

El estrés se asocia con un mayor riesgo de VB.<sup>89,90</sup> El estrés inicia la liberación de cortisol y norepinefrina de la corteza suprarrenal. El cortisol afecta el nivel de estrógeno y tiene un efecto inhibitorio sobre la maduración de las células epiteliales vaginales. Como consecuencia, debido a la disminución de la cantidad de glucógeno, la proporción de lactobacilos se reduce, y por lo tanto se produce menos ácido láctico<sup>91-93</sup>. Varios estudios han demostrado que incluso cuando se coadministra con estrógenos, el cortisol inhibe la deposición de glucógeno.<sup>89,93</sup> Este cambio disminuye las propiedades antiinflamatorias de los productos lactobacilos y potencia la respuesta proinflamatoria, lo que lleva a la absorción de anaerobios facultativos o empeora los síntomas de vulvovaginitis.<sup>91</sup> El aumento de la norepinefrina potencia la respuesta proinflamatoria y afecta la estabilidad de la microbiota.<sup>94</sup>

### Actividad sexual

Un estudio sobre trabajadoras sexuales ha demostrado que la actividad sexual reciente está relacionada con una mayor diversidad de microbiomas.<sup>95</sup> Ciertos comportamientos sexuales aumentan la probabilidad de VB.<sup>60,96-99</sup> Los factores de riesgo identificados incluyen: frecuencia, mayor número de parejas sexuales, sexo pene-vaginal sin protección o mujeres con una pareja femenina. Por otro lado, el uso del condón es un factor protector.<sup>93,100,101</sup>

### Duchas vaginales

Las duchas vaginales se han asociado con cambios en el flujo vaginal, es decir, VB, en algunas mujeres. El lavado de la vagina reduce mecánicamente el número de bacterias, incluidos los lactobacilos.<sup>93</sup> Sin embargo, esta reducción, no siempre es la razón principal de la alteración debida a las duchas vaginales; según Hesham *et al.*, algunos productos (es decir, el vinagre) no inhiben el crecimiento bacteriano.<sup>102</sup> Sin embargo, hubo un aumento de la inducción de la muerte de células epiteliales vaginales, desencadenada por una respuesta proinflamatoria con elevación de IL-6, IL-1 $\beta$  cuando se utilizó vinagre o io-dina.<sup>93,102</sup> Las duchas vaginales inhibieron el crecimiento de *E. coli*. Si hay más lactobacilos presentes, se observa menos muerte de células epiteliales.<sup>102</sup>

Algunos investigadores observaron que los productos, incluso sin efecto sobre el pH vaginal, aumentan la diversidad de bacterias anaeróbicas y promueven la aparición de candidiasis sintomática.<sup>103,104</sup> Sin embargo, algunos estudios han demostrado que evitar las duchas vaginales en mujeres con VB no es suficiente para restaurar una microbiota dominada por lactobacilos.<sup>105</sup> Después de una cuidadosa evaluación de los cultivos previos, se debe desalentar las duchas vaginales.

### Tabaquismo

El tabaquismo se asocia con VB y una mayor prevalencia de CST-IV.<sup>106</sup> Esto puede deberse a la promoción del crecimiento de *Gardnerella spp.* y *Mobiluncus spp.*, en lugar del agotamiento

to de lactobacilo.<sup>107</sup> Las aminas biógenas, como agmatina, cadaverina, putrescina, triptamina y tiramina, que afectan la virulencia de patógenos infecciosos y contribuyen al mal olor vaginal, fueron mayores entre las usuarias de cigarrillos.<sup>108</sup>

## **Dieta**

Varios estudios han investigado la relación entre la dieta y la composición de la microbiota vaginal. La asociación entre la microbiota vaginal y la ingesta de azúcar, fibra, proteínas o grasas sigue sin estar clara, a pesar de que algunos estudios plantean la hipótesis de que una dieta rica en almidón aumenta el glucógeno vaginal y, por lo tanto, puede tener un efecto positivo sobre los lactobacilos.<sup>109,110</sup> Sin embargo, una alta carga glucémica se ha relacionado con la aparición de la VB.<sup>111</sup> Además, Saraf *et al.* señalaron que una dieta alta en grasas contribuye al aumento del estrógeno y, en consecuencia, al aumento del glucógeno vaginal.<sup>112</sup> Alternativamente, Naggers *et al.* encontraron que el alto consumo de grasas se asoció con VB severa.<sup>112</sup> Las dietas vegetarianas pueden estar relacionadas con una mayor diversidad microbiana vaginal.<sup>109</sup>

## **1.6**

### **Diferencias étnicas en la composición del flujo vaginal y la microbiota vaginal**

Está bien establecido que la bacteria numéricamente dominante en la vagina varía con la raza. *L. crispatus*, *L. jensenii* y *L. gasseri* son típicamente más prevalentes en mujeres blancas y asiáticas que en mujeres negras e hispanas.<sup>113</sup> En mujeres afroamericanas, el perfil más común es el predominio de *L. iners*, seguido de *Gardnerella spp.*, bacterias asociadas a BV (BVAB) 1 y *L. crispatus*.<sup>114</sup> También se ha observado un patrón similar entre las mujeres hispanas.<sup>113</sup> La composición de la microbiota vaginal en mujeres negras jóvenes se relacionó con los niveles de glucógeno, no con el estradiol y el estrés psicosocial.<sup>113</sup> En consecuencia, el pH vaginal medio también es más alto en estos grupos.<sup>24,115</sup> Las razones de estas variaciones en la composición de la microbiota vaginal siguen siendo especulativas. Si bien se han reportado diferencias en la composición de la microbiota vaginal entre diferentes grupos étnicos o raciales, es probable que la asociación entre el origen étnico y la composición de la microbiota vaginal se vea alterada por otros factores que se sabe que influyen en ella, como las duchas vaginales, las redes sexuales, las prácticas culturales y otros factores discutidos anteriormente.

## **1.7**

### **Resumen y conclusiones**

El flujo vaginal puede ser tanto un signo como un síntoma. Las características de las secreciones que se discutieron anteriormente incluyeron cantidad, color, consistencia, olor y valor de pH. No existe un patrón uniforme de normalidad para el flujo vaginal, ya que sus características cambian durante la menstruación, de acuerdo con el estilo de vida, con el tiempo y tienen diferencias raciales. De hecho y teniendo especialmente en cuenta el papel relevante de las hormonas sexuales en la fisiología de la vagina, se definen diferentes estados normales para el recién nacido, la niña prepúbera, la mujer no embarazada durante la

edad reproductiva y la etapa involutiva postmenopáusica. En el medio, se deben considerar las etapas de transición: pubertad, embarazo, puerperio y perimenopausia. Durante décadas, se asumió casi dogmáticamente que la "vaca sana" estaba necesariamente dominada por lactobacilos. Sin embargo, más recientemente se ha demostrado que un número significativo de mujeres asintomáticas albergan una microbiota no dominada por lactobacilos.<sup>24</sup>

Los métodos moleculares que permiten la caracterización integral del microbioma vaginal, el metaboloma y el proteoma, proporcionarán más información sobre la composición y función del microbioma vaginal en la salud y la enfermedad.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Un aumento percibido de la secreción no es necesariamente patológico y no debe impulsar automáticamente el tratamiento.	4	C
No hay ninguna recomendación para tratar una microbiota vaginal no ideal en ausencia de síntomas.	5	D
El uso de anticonceptivos hormonales promueve la eubiosis.	4	C

## Referencias

- Mitchell, H., Vaginal discharge--causes, diagnosis, and treatment. *Bmj* 2004, 328, (7451), 1306-8.
- Rao, V. L.; Mahmood, T., Vaginal discharge. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2020, 30, (1), 11-18.
- Eschenbach, D. A.; Thwin, S. S.; Patton, D. L.; Hooton, T. M.; Stapleton, A. E.; Agnew, K.; Winter, C.; Meier, A.; Stamm, W. E., Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis* 2000, 30, (6), 901-7.
- Karasz, A.; Anderson, M., The vaginitis monologues: women's experiences of vaginal complaints in a primary care setting. *Soc Sci Med* 2003, 56, (5), 1013-21.
- Anderson, M.; Karasz, A.; Friedland, S., Are vaginal symptoms ever normal? a review of the literature. *MedGenMed* 2004, 6, (4), 49.
- Chaturvedi, S. K.; Chandra, P. S.; Issac, M. K.; Sudarshan, C. Y., Somatization misattributed to non-pathological vaginal discharge. *J Psychosom Res* 1993, 37, (6), 575-9.
- Owen, D. H.; Katz, D. F., A vaginal fluid simulant. *Contraception* 1999, 59, (2), 91-5.
- Dubinskaya, A.; Guthrie, T.; Anger, J. T.; Eilber, K. S.; Berman, J. R., Local Genital Arousal: Mechanisms for Vaginal Lubrication. *Current Sexual Health Reports* 2021, 13, (2), 45-53.
- Huggins, G. R.; Preti, G., Vaginal odors and secretions. *Clin Obstet Gynecol* 1981, 24, (2), 355-77.
- Kim, Y. E.; Kim, K.; Oh, H. B.; Lee, S. K.; Kang, D., Quantitative proteomic profiling of Cervicovaginal fluid from pregnant women with term and preterm birth. *Proteome Sci* 2021, 19, (1), 3.
- Anderson, D. J.; Marathe, J.; Pudney, J., The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol* 2014, 71, (6), 618-23.
- Donders, G. G., Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007, 21, (3), 355-73.
- Givan, A. L.; White, H. D.; Stern, J. E.; Colby, E.; Gosselin, E. J.; Guyre, P. M.; Wira, C. R., Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina. *Am J Reprod Immunol* 1997, 38, (5), 350-9.
- Monin, L.; Whettlock, E. M.; Male, V., Immune responses in the human female reproductive tract. *Immunology* 2020, 160, (2), 106-115.
- Mancuso, A. C.; Ryan, G. L., Normal Vulvovaginal Health in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015, 28, (3), 132-5.
- Moncla, B. J.; Chappell, C. A.; Debo, B. M.; Meyn, L. A., The Effects of Hormones and Vaginal Microflora on the Glycome of the Female Genital Tract: Cervical-Vaginal Fluid. *PLoS One* 2016, 11, (7), e0158687.

17. Chappell, C. A.; Rohan, L. C.; Moncla, B. J.; Wang, L.; Meyn, L. A.; Bunge, K.; Hillier, S. L., The effects of reproductive hormones on the physical properties of cervicovaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2014, 211, (3), 226.e1-7.
18. Nasioudis, D.; Beghini, J.; Bongiovanni, A. M.; Giraldo, P. C.; Linhares, I. M.; Witkin, S. S.,  $\alpha$ -Amylase in Vaginal Fluid: Association With Conditions Favorable to Dominance of Lactobacillus. *Reprod Sci* 2015, 22, (11), 1393-8.
19. Nunn, K. L.; Clair, G. C.; Adkins, J. N.; Engbrecht, K.; Fillmore, T.; Forney, L. J., Amylases in the Human Vagina. *mSphere* 2020, 5, (6).
20. Spear, G. T.; French, A. L.; Gilbert, D.; Zariffard, M. R.; Mirmonsef, P.; Sullivan, T. H.; Spear, W. W.; Landay, A.; Micci, S.; Lee, B. H.; Hamaker, B. R., Human  $\alpha$ -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. *J Infect Dis* 2014, 210, (7), 1019-28.
21. Linhares, I. M.; Sisti, G.; Minis, E.; de Freitas, G. B.; Moron, A. F.; Witkin, S. S., Contribution of Epithelial Cells to Defense Mechanisms in the Human Vagina. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (9), 30.
22. Dabee, S.; Barnabas, S. L.; Lennard, K. S.; Jaumdally, S. Z.; Gamielidien, H.; Balle, C.; Happel, A. U.; Murugan, B. D.; Williamson, A. L.; Mkhize, N.; Dietrich, J.; Lewis, D. A.; Chioldi, F.; Hope, T. J.; Shattock, R.; Gray, G.; Bekker, L. G.; Jaspan, H. B.; Passmore, J. S., Defining characteristics of genital health in South African adolescent girls and young women at high risk for HIV infection. *PLoS One* 2019, 14, (4), e0213975.
23. 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.
24. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
25. Lamont, R. F.; Sobel, J. D.; Akins, R. A.; Hassan, S. S.; Chaiworapongsa, T.; Kusanovic, J. P.; Romero, R., The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Bjog* 2011, 118, (5), 533-49.
26. Kovachev, S., Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol* 2018, 44, (1), 31-39.
27. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspan, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
28. Han, Y.; Liu, Z.; Chen, T., Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol* 2021, 12, 643422.
29. Petrova, M. I.; Reid, G.; Vanechoutte, M.; Lebeer, S., Lactobacillus iners: Friend or Foe? *Trends Microbiol* 2017, 25, (3), 182-191.
30. Macklaim, J. M.; Gloor, G. B.; Anukam, K. C.; Cribby, S.; Reid, G., At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of Lactobacillus iners AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4688-95.
31. Dominguez-Bello, M. G.; Costello, E. K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, 107, (26), 11971-5.
32. Gliniewicz, K.; Schneider, G. M.; Ridenhour, B. J.; Williams, C. J.; Song, Y.; Farage, M. A.; Miller, K.; Forney, L. J., Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women. *Front Microbiol* 2019, 10, 193.
33. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
34. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
35. Romero, R.; Hassan, S. S.; Gajer, P.; Tarca, A. L.; Fadrosch, D. W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R. F.; Chaemsaitong, P.; Miranda, J.; Chaiworapongsa, T.; Ravel, J., The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014, 2, (1), 4.
36. Chaban, B.; Links, M. G.; Jayaprakash, T. P.; Wagner, E. C.; Bourque, D. K.; Lohn, Z.; Albert, A. Y.; van Schalkwyk, J.; Reid, G.; Hemmingsen, S. M.; Hill, J. E.; Money, D. M., Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle. *Microbiome* 2014, 2, 23.
37. Madere, F. S.; Monaco, C. L., The female reproductive tract virome: understanding the dynamic role of viruses in gynecological health and disease. *Curr Opin Virol* 2022, 52, 15-23.
38. Happel, A. U.; Balle, C.; Maust, B. S.; Konstantinus, I. N.; Gill, K.; Bekker, L. G.; Froissart, R.; Passmore, J. A.; Karaoz, U.; Varsani, A.; Jaspan, H., Presence and Persistence of Putative Lytic and Temperate Bacteriophages in Vaginal Metagenomes from South African Adolescents. *Viruses* 2021, 13, (12).
39. Jakobsen, R. R.; Haahr, T.; Humaidan, P.; Jensen, J. S.; Kot, W. P.; Castro-Mejia, J. L.; Deng, L.; Leser, T. D.; Nielsen, D. S., Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses* 2020, 12, (10).

40. Van Belleghem, J. D.; Dąbrowska, K.; Vaneechoutte, M.; Barr, J. J.; Bollyky, P. L., Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018, 11, (1).
41. Da Costa, A. C.; Moron, A. F.; Forney, L. J.; Linhares, I. M.; Sabino, E.; Costa, S. F.; Mendes-Correa, M. C.; Witkin, S. S., Identification of bacteriophages in the vagina of pregnant women: a descriptive study. *Bjog* 2021, 128, (6), 976-982.
42. Wylie, K. M.; Wylie, T. N.; Cahill, A. G.; Macones, G. A.; Tuuli, M. G.; Stout, M. J., The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 219, (2), 189.e1-189.e12.
43. Wylie, K. M.; Mihindukulasuriya, K. A.; Zhou, Y.; Sodergren, E.; Storch, G. A.; Weinstock, G. M., Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014, 12, 71.
44. Eskew, A. M.; Stout, M. J.; Bedrick, B. S.; Riley, J. K.; Omurtag, K. R.; Jimenez, P. T.; Odem, R. R.; Ratts, V. S.; Keller, S. L.; Jungheim, E. S.; Wylie, K. M., Association of the eukaryotic vaginal virome with prophylactic antibiotic exposure and reproductive outcomes in a subfertile population undergoing in vitro fertilisation: a prospective exploratory study. *Bjog* 2020, 127, (2), 208-216.
45. Cardenas, I.; Mor, G.; Aldo, P.; Lang, S. M.; Stabach, P.; Sharp, A.; Romero, R.; Mazaki-Tovi, S.; Gervasi, M.; Means, R. E., Placental viral infection sensitizes to endotoxin-induced pre-term labor: a double hit hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65, (2), 110-7.
46. Sobel, J. D., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (1), 15-21.
47. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
48. Verma, A.; Gaffen, S. L.; Swidergall, M., Innate Immunity to Mucosal Candida Infections. *J Fungi (Basel)* 2017, 3, (4).
49. Rosati, D.; Bruno, M.; Jaeger, M.; Ten Oever, J.; Netea, M. G., Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms* 2020, 8, (2).
50. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital Candida albicans Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
51. D'Enfert, C.; Kaune, A. K.; Alaban, L. R.; Chakraborty, S.; Cole, N.; Delavy, M.; Kosmala, D.; Marsaux, B.; Fróis-Martins, R.; Morelli, M.; Rosati, D.; Valentine, M.; Xie, Z.; Emritloll, Y.; Warn, P. A.; Bequet, F.; Bougnoux, M. E.; Bornes, S.; Gresnigt, M. S.; Hube, B.; Jacobsen, I. D.; Legrand, M.; Leibundgut-Landmann, S.; Manichanh, C.; Munro, C. A.; Netea, M. G.; Queiroz, K.; Roget, K.; Thomas, V.; Thoral, C.; Van den Abbeele, P.; Walker, A. W.; Brown, A. J. P., The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon Candida albicans infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev* 2021, 45, (3).
52. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
53. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
54. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.
55. Ray, D.; Goswami, R.; Banerjee, U.; Dadhwal, V.; Goswami, D.; Mandal, P.; Sreenivas, V.; Kochupillai, N., Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007, 30, (2), 312-7.
56. Willems, H. M. E.; Ahmed, S. S.; Liu, J.; Xu, Z.; Peters, B. M., Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)* 2020, 6, (1).
57. Bradley, F.; Birse, K.; Hasselrot, K.; Noël-Romas, L.; Introini, A.; Wefer, H.; Seifert, M.; Engstrand, L.; Tjernlund, A.; Broliden, K.; Burgener, A. D., The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption. *Am J Reprod Immunol* 2018, 80, (1), e12863.
58. Wira, C. R.; Rodriguez-Garcia, M.; Patel, M. V., The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol* 2015, 15, (4), 217-30.
59. Krog, M. C.; Hugerth, L. W.; Fransson, E.; Bashir, Z.; Nyboe Andersen, A.; Edfeldt, G.; Engstrand, L.; Schuppe-Koistinen, I.; Nielsen, H. S., The healthy female microbiome across body sites: effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2022, 37, (7), 1525-1543.
60. Gajjar, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
61. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)* 2018, 5, 181.



62. Jie, Z.; Chen, C.; Hao, L.; Li, F.; Song, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Tian, L.; Tong, X.; Cai, K.; Zhang, Z.; Ju, Y.; Yu, X.; Li, Y.; Zhou, H.; Lu, H.; Qiu, X.; Li, Q.; Liao, Y.; Zhou, D.; Lian, H.; Zuo, Y.; Chen, X.; Rao, W.; Ren, Y.; Wang, Y.; Zi, J.; Wang, R.; Liu, N.; Wu, J.; Zhang, W.; Liu, X.; Zong, Y.; Liu, W.; Xiao, L.; Hou, Y.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Life History Recorded in the Vagino-cervical Microbiome Along with Multi-omics. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2021.
63. Balle, C.; Konstantinus, I. N.; Jaumdally, S. Z.; Havyarimana, E.; Lennard, K.; Esra, R.; Barnabas, S. L.; Happel, A. U.; Moodie, Z.; Gill, K.; Pidwell, T.; Karaoz, U.; Brodie, E.; Maseko, V.; Gamieldien, H.; Bosinger, S. E.; Myer, L.; Bekker, L. G.; Passmore, J. S.; Jaspán, H. B., Hormonal contraception alters vaginal microbiota and cytokines in South African adolescents in a randomized trial. *Nat Commun* 2020, 11, (1), 5578.
64. Bastianelli, C.; Farris, M.; Bianchi, P.; Benagiano, G., The effect of different contraceptive methods on the vaginal microbiome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021, 14, (7), 821-836.
65. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Garland, S. M.; Bateson, D.; Tachedjian, G.; Masson, L.; Vodstrcil, L. A., The Effect of Exogenous Sex Steroids on the Vaginal Microbiota: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 732423.
66. Bassis, C. M.; Allsworth, J. E.; Wahl, H. N.; Sack, D. E.; Young, V. B.; Bell, J. D., Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota. *Contraception* 2017, 96, (3), 189-195.
67. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
68. Godha, K.; Tucker, K. M.; Biehl, C.; Archer, D. F.; Mirkin, S., Human vaginal pH and microbiota: an update. *Gynecol Endocrinol* 2018, 34, (6), 451-455.
69. Farage, M.; Maibach, H., Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2006, 273, (4), 195-202.
70. Zuckerman, A.; Romano, M., Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016, 29, (6), 673-679.
71. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
72. Biro, F. M.; Pinney, S. M.; Huang, B.; Baker, E. R.; Walt Chandler, D.; Dorn, L. D., Hormone changes in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, (10), 3829-35.
73. Gupta, P.; Singh, M. P.; Goyal, K., Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health* 2020, 8, 326.
74. Rasmussen, M. A.; Thorsen, J.; Dominguez-Bello, M. G.; Blaser, M. J.; Mortensen, M. S.; Brejnrod, A. D.; Shah, S. A.; Hjelmsø, M. H.; Lehtimäki, J.; Trivedi, U.; Bisgaard, H.; Sørensen, S. J.; Stokholm, J., Ecological succession in the vaginal microbiota during pregnancy and birth. *The ISME Journal* 2020, 14, (9), 2325-2335.
75. France, M. T.; Brown, S. E.; Rompalo, A. M.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Identification of shared bacterial strains in the vaginal microbiota of related and unrelated reproductive-age mothers and daughters using genome-resolved metagenomics. *PLOS ONE* 2022, 17, (10), e0275908.
76. Odogwu, N. M.; Onebunne, C. A.; Chen, J.; Ayeni, F. A.; Walther-Antonio, M. R. S.; Olayemi, O. O.; Chia, N.; Omigbodun, A. O., *Lactobacillus crispatus* thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 18152.
77. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
78. Lehtoranta, L.; Ala-Jaakkola, R.; Laitila, A.; Maukonen, J., Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol* 2022, 13, 819958.
79. Caillouette, J. C.; Sharp, C. F., Jr.; Zimmerman, G. J.; Roy, S., Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopaual status. *Am J Obstet Gynecol* 1997, 176, (6), 1270-5; discussion 1275-7.
80. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
81. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
82. Walther-António, M. R.; Jeraldo, P.; Berg Miller, M. E.; Yeoman, C. J.; Nelson, K. E.; Wilson, B. A.; White, B. A.; Chia, N.; Creedon, D. J., Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS One* 2014, 9, (6), e98514.
83. Smith, S. B.; Ravel, J., The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017, 595, (2), 451-463.
84. Hay, P., Vaginal discharge. *Medicine* 2018, 46, (6), 319-324.
85. Ramos Bde, A.; Kanninen, T. T.; Sisti, G.; Witkin, S. S., Microorganisms in the female genital tract during pregnancy: tolerance versus pathogenesis. *Am J Reprod Immunol* 2015, 73, (5), 383-9.
86. Witkin, S. S.; Mendes-Soares, H.; Linhares, I. M.; Jayaram, A.; Ledger, W. J.; Forney, L. J., Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio* 2013, 4, (4).



87. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
88. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
89. Nansel, T. R.; Riggs, M. A.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R.; Klebanoff, M. A., The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (2), 381-6.
90. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
91. Amabebe, E.; Anumba, D. O. C., Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9, 568.
92. Padgett, D. A.; Glaser, R., How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003, 24, (8), 444-8.
93. Kwon, M. S.; Lee, H. K., Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol* 2022, 13, 919728.
94. Witkin, S. S.; Linhares, I. M., Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *Bjog* 2017, 124, (4), 606-611.
95. Sivro, A.; Mwatelah, R.; Kambaran, C.; Gebrebrihan, H.; Becker, M. G.; Ma, H.; Klatt, N. R.; Zevin, A. S.; King'ola, N.; Wambua, S.; Gichangi, P.; Cheuk, E.; McLaren, P. J.; Mishra, S.; Becker, M.; McKinnon, L. R., Sex Work Is Associated With Increased Vaginal Microbiome Diversity in Young Women From Mombasa, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020, 85, (1), 79-87.
96. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
97. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K.; Tabrizi, S. N.; Garland, S. M.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Bulach, D. M.; Murray, G. L.; Bradshaw, C. S., Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 19749.
98. Wessels, J. M.; Lajoie, J.; Vitali, D.; Omollo, K.; Kimani, J.; Oyugi, J.; Cheruiyot, J.; Kimani, M.; Mungai, J. N.; Akolo, M.; Stearns, J. C.; Surette, M. G.; Fowke, K. R.; Kaushic, C., Association of high-risk sexual behaviour with diversity of the vaginal microbiota and abundance of Lactobacillus. *PLoS One* 2017, 12, (11), e0187612.
99. Schwebke, J. R.; Richey, C. M.; Weiss, H. L., Correlation of behaviors with microbiological changes in vaginal flora. *J Infect Dis* 1999, 180, (5), 1632-6.
100. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
101. Vodstrcil, L. A.; Muzny, C. A.; Plummer, E. L.; Sobel, J. D.; Bradshaw, C. S., Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021, 19, (1), 194.
102. Hesham, H.; Mitchell, A. J.; Bergerat, A.; Hung, K.; Mitchell, C. M., Impact of vaginal douching products on vaginal Lactobacillus, Escherichia coli and epithelial immune responses. *Sci Rep* 2021, 11, (1), 23069.
103. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
104. Gondwe, T.; Ness, R.; Totten, P. A.; Astete, S.; Tang, G.; Gold, M. A.; Martin, D.; Haggerty, C. L., Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 439-444.
105. Brown, S. E.; He, X.; Shardell, M. D.; Ravel, J.; Ghanem, K. G.; Zenilman, J. M.; Brotman, R. M., Douching cessation and molecular bacterial vaginosis: a reanalysis of archived specimens. *Sex Transm Infect* 2022.
106. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
107. Tužil, J.; Filková, B.; Malina, J.; Kerestes, J.; Doležal, T., Smoking in women with chronic vaginal discomfort is not associated with decreased abundance of Lactobacillus spp. but promotes Mobiluncus and Gardnerella spp. overgrowth - secondary analysis of trial data including microbiome analysis. *Ceska Gynekol* 2021, 86, (1), 22-29.
108. Nelson, T. M.; Borgogna, J. C.; Michalek, R. D.; Roberts, D. W.; Rath, J. M.; Glover, E. D.; Ravel, J.; Shardell, M. D.; Yeoman, C. J.; Brotman, R. M., Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. *Sci Rep* 2018, 8, (1), 852.
109. Song, S. D.; Acharya, K. D.; Zhu, J. E.; Deveney, C. M.; Walther-Antonio, M. R. S.; Tetel, M. J.; Chia, N., Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere* 2020, 5, (4).
110. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
111. Thoma, M. E.; Klebanoff, M. A.; Rovner, A. J.; Nansel, T. R.; Neggers, Y.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R., Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J Nutr* 2011, 141, (9), 1698-704.

112. Saraf, V. S.; Sheikh, S. A.; Ahmad, A.; Gillevet, P. M.; Bokhari, H.; Javed, S., Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol* 2021, 203, (7), 3793-3802.
113. Nunn, K. L.; Ridenhour, B. J.; Chester, E. M.; Vitzthum, V. J.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal Glycogen, Not Estradiol, Is Associated With Vaginal Bacterial Community Composition in Black Adolescent Women. *J Adolesc Health* 2019, 65, (1), 130-138.
114. Fettweis, J. M.; Brooks, J. P.; Serrano, M. G.; Sheth, N. U.; Girerd, P. H.; Edwards, D. J.; Strauss, J. F.; The Vaginal Microbiome, C.; Jefferson, K. K.; Buck, G. A., Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology (Reading)* 2014, 160, (Pt 10), 2272-2282.
115. Sun, S.; Serrano, M. G.; Fettweis, J. M.; Basta, P.; Rosen, E.; Ludwig, K.; Sorgen, A. A.; Blakley, I. C.; Wu, M. C.; Dole, N.; Thorp, J. M.; Siega-Riz, A. M.; Buck, G. A.; Fodor, A. A.; Engel, S. M., Race, the Vaginal Microbiome, and Spontaneous Preterm Birth. *mSystems* 2022, 7, (3), e0001722.

# HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO

(orden alfabético)

Ana Rita Silva  
Carlos Sousa  
Pedro Vieira-Baptista

# 2

## 2.1 Introducción

El diagnóstico de vaginitis a menudo se realiza empíricamente, basado en los síntomas y la mera observación ginecológica, lo que lleva con frecuencia a diagnósticos erróneos y tratamientos inadecuados. Antes de iniciar cualquier terapia, se debe obtener la confirmación del diagnóstico, minimizando así esos riesgos.<sup>1,2</sup> Sin embargo, a menudo no se utilizan pruebas diagnósticas. En un estudio realizado en 2021 en los Estados Unidos, en mujeres con síntomas de vaginitis, se demostró que la medición del pH, la prueba de olfato y la microscopía en fresco (WMM) se realizaron en solo el 15%, 21% y 17% de los casos, respectivamente.<sup>3</sup>

## 2.2 pH

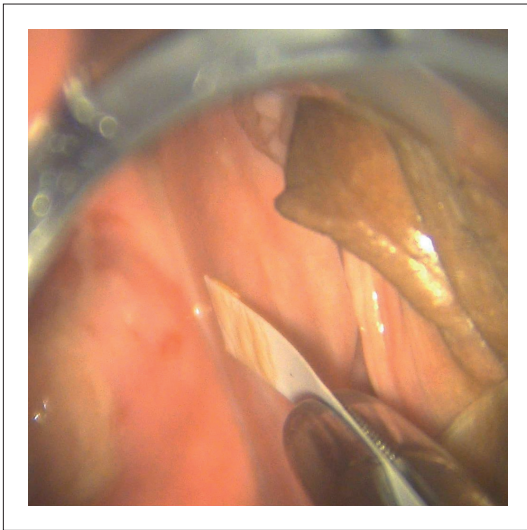
A pesar de la variación étnica y geográfica significativa, así como a lo largo del ciclo de vida de la mujer, el pH medio oscila entre 3.8-5.0.<sup>4,5</sup> Los lactobacilos, bajo la influencia de los estrógenos, son responsables de mantener el pH bajo, por lo tanto, las condiciones disbióticas asociadas con lactobacilos disminuidos se asocian típicamente con un aumento del pH.<sup>6</sup> Otros géneros, como *Fannyhessea (Atopobium)*<sup>7</sup>, *Megasphaera* y *Leptotrichia* también son bacterias productoras de ácido láctico y pueden contribuir a reducir el pH vaginal. La relación es bidireccional, ya que no solo las bacterias modulan el pH, sino que también ocurre lo contrario.<sup>8</sup>

Sin embargo, un pH "normal" no puede ser asumido como equivalente a la ausencia de "vaginitis". Por ejemplo, *Candida spp.*, que en sí misma no afecta el pH vaginal, se puede encontrar en todo el espectro del pH vaginal y para otras afecciones, como la vaginosis bacteriana (VB), existe una superposición entre el pH normal y el anormal.<sup>9</sup>

La evaluación del pH vaginal no es útil en presencia de sangre, exposición reciente al semen o a medicamentos vaginales. En las mujeres posmenopáusicas que no usan tratamientos hormonales, el pH generalmente aumenta, lo que lo convierte en un buen predictor de hipopostrogenismo, pero de valor limitado para el diagnóstico de vaginitis.

En presencia de pH elevado, se debe considerar el diagnóstico de VB, vaginitis aeróbica (VA)/vaginitis inflamatoria descamativa (VID), tricomoniasis, vaginitis atrófica o cervicitis (*Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*).<sup>10</sup> Si bien la candidiasis puede ocurrir a cualquier pH, es más común y más sintomática a  $\text{pH} \leq 4.5$ .<sup>8</sup> Dentro del rango de pH normal a bajo, también se debe considerar el diagnóstico de vaginosis citolítica (CV).<sup>11</sup>

El pH es uno de los cuatro criterios de Amsel, que se utilizan para el diagnóstico de VB (ver sección 2.7). Si bien la sensibilidad de la medición aislada del pH (utilizando un punto de corte de 4,5) es relativamente buena para el diagnóstico de VB (79,0% [IC 95% 72,08–84,95%]), la especificidad y los valores predictivos positivos son bajos (56,4% [IC 95% 52,22–60,43] y 34,2% [31,53–36,97], respectivamente).<sup>12</sup> Esto no es una sorpresa, dada la superposición de situaciones que se desarrollan con un pH alto. Se pueden lograr mejores sensibilidades reduciendo el punto de corte, pero eso conduce a una caída inaceptable en la especificidad y el valor predictivo positivo.<sup>12</sup> Cabe destacar que el valor de corte de 4.5 todavía está dentro del rango normal del pH vaginal, especialmente cuando se consideran las poblaciones negras e hispanas.<sup>5</sup>



**Figura 2.1** Medición del pH vaginal.

después de agregar solución salina a la muestra, puede ser razonable restar 0.5 de la lectura del pH, pero no recomendamos este enfoque.<sup>14</sup>

En la investigación, puede ser deseable una amplia gama de escala de pH (es decir, Macherey-Nagel 3.6–6.1 [Macherey–Nagel GmbH & Co. KG, Duren, Alemania]).<sup>15,16</sup> Para la práctica clínica, en este sentido, un intervalo más estrecho puede ser más práctico (es decir, 4,0–5,5).

Un estudio demostró que la autoevaluación del pH, mediante la recolección de una muestra con un dedo enguantado y su distribución en un portaobjetos al que se adhiere una tira de pH, permitió la identificación efectiva de la microbiota vaginal anormal y fue considerada “fácil” por más del 90% de las mujeres participantes.<sup>17,18</sup> Otros estudios mostraron que el automuestreo, utilizando un hisopo, también fue factible tanto en adolescentes como en

Para la medición, una tira de pH con un rango e intervalos adecuados se puede colocar directamente, durante unos segundos, en contacto con la pared vaginal o con la secreción recogida en la valva del espéculo (no humedecido), evitando secreciones cervicales. (Figura 2.1)

Alternativamente, la secreción se puede recoger con una espátula o hisopo sin humedecer y ponerse en contacto con la tira de pH. Otra posible estrategia puede ser aplicar la muestra en el portaobjetos de microscopía y verificar el pH del portaobjetos, antes de la aplicación de solución salina.<sup>13</sup> La lectura debe hacerse dentro de los 5 minutos posteriores a la recolección. Un estudio sugiere que si el pH se mide

mujeres adultas y tuvo una concordancia moderada ( $\kappa$  0,53 de Cohen) y muy buena ( $\kappa$  0,90 de Cohen), respectivamente, con la interpretación de los clínicos<sup>19,20</sup>.

Varias pruebas están disponibles comercialmente, bajo la recomendación de ser utilizadas en caso de síntomas de vaginitis.<sup>21</sup> Su utilidad es relativa y se basa en un concepto dicotómico e insuficiente (candidiasis vs. VB). Algunos estudios muestran un muy buen rendimiento para estas pruebas, sorprendentemente superior al de la evaluación del pH por parte de los médicos en el contexto de estudios clínicos.<sup>22</sup>

Existen pruebas comerciales, como el FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) y el QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corporation, CA, USA) que evalúan el pH junto con la presencia de enzimas específicas (ver sección 2.8)<sup>23,24</sup>.

El papel del pH vaginal es limitado en entornos en los que se dispone de un microscopio, cultivos y pruebas moleculares. Sin embargo, en entornos en los que no están disponibles y cuando la identificación de la disbiosis es relevante (es decir, durante el embarazo), puede ser útil.<sup>8</sup> Además, se ha sugerido que posiblemente sea útil para la “detección” de VB y / o tricomoniasis durante el embarazo.<sup>25,26</sup>

## 2.3

### Prueba de olfato

La prueba de olfato es otro de los cuatro componentes de los criterios de Amsel. Una prueba de olfato para amina se considera positiva cuando se produce un olor a pescado después de la adición de una gota de hidróxido de potasio al 10% (KOH) a una muestra de flujo vaginal. En los casos en que el olor a pescado se nota fácilmente, no hay necesidad de agregar el KOH. La alcalinización de la descarga conduce a la liberación de aminas volátiles, que se perciben como un olor podrido o a pescado. Una prueba de olfato positiva es altamente sugestiva de VB y / o tricomoniasis.

Debe tenerse en cuenta que el KOH es cáustico y, por lo tanto, debe manejarse con cuidado. Por esa razón, el portaobjetos no debe colocarse demasiado cerca de la cara o directamente debajo de la nariz. Además, puede dañar los objetivos del microscopio.<sup>27</sup>

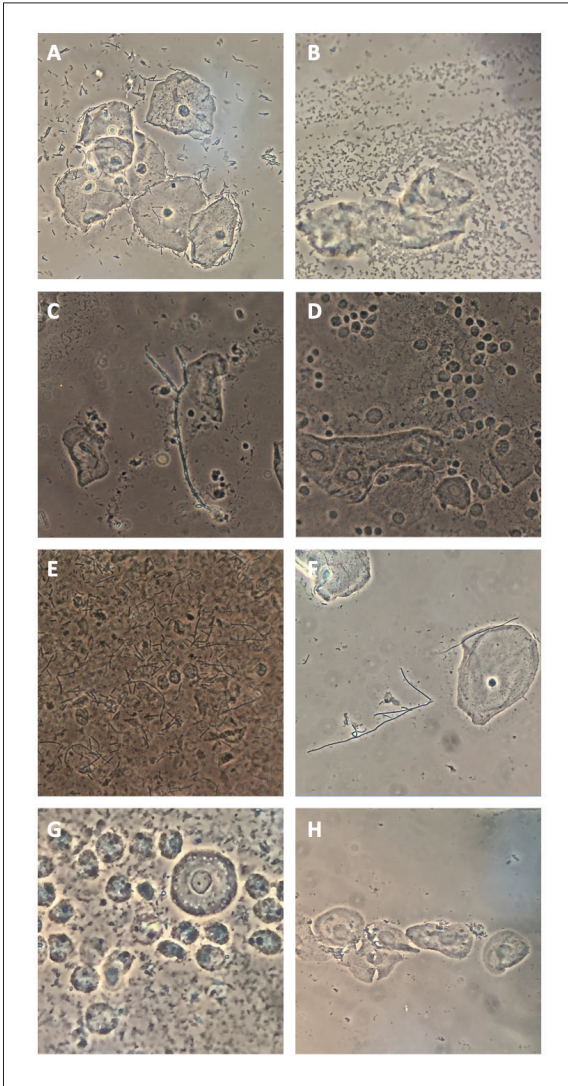
Diferentes estudios demostraron que la prueba del olfato tiene una excelente especificidad (>90%), pero una sensibilidad muy baja (alrededor del 40%)<sup>12,28</sup>.

La tasa de acuerdo kappa de Cohen entre usuarios es sustancial (0.68). Las posibles causas del discordancia incluyen diferentes concentraciones de KOH, retraso en la realización de la prueba, muestra insuficiente, interferencia del dispositivo colector (es decir, hisopo de algodón) y diferentes habilidades de olfato.<sup>29</sup> Hay evidencia que muestra resultados prometedores con el uso de “narices electrónicas”.<sup>30,31</sup>

## 2.4

### Microscopía en fresco

La MEF es actualmente la herramienta más importante en el diagnóstico de mujeres con síntomas de vulvovaginitis, a pesar de ser realizado solo por un número limitado de profesionales.<sup>3</sup> Si bien no es una prueba perfecta, es el estándar de oro para el diagnóstico de VA / VID y CV



**Figura 2.2** Microscopía en fresco (400x, estructura de fase).

- A– Normal
- B– Vaginosis bacteriana
- C– Candidiasis
- D– Tricomoniasis
- E– Vaginosis citolítica
- F– Leptothrix
- G– Vaginitis inflamatoria descamativa (vaginitis aeróbica severa)
- H– Atrofia vaginal

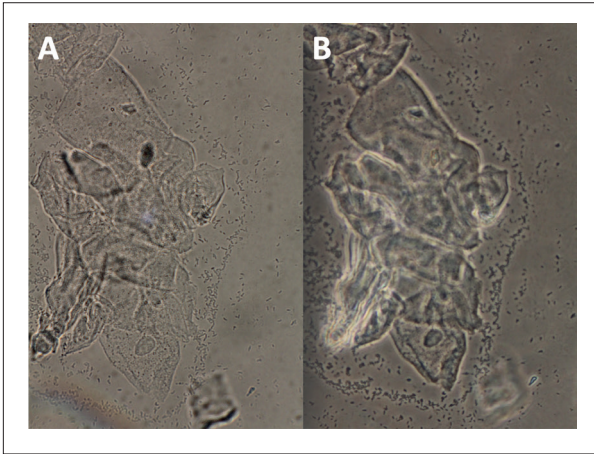
y funciona muy bien en el diagnóstico de VB (sensibilidad 82-100% y especificidad 93-97%). El rendimiento del microscopía en fresco para la candidiasis parece ser más discrepante entre los estudios (sensibilidad 44-78% y especificidad 75-89%). En general, se considera insuficiente para el diagnóstico de tricomoniasis (sensibilidad 25-82% y especificidad 98-100%). El microscopía en fresco puede ser un recurso muy útil para evaluar las “infecciones mixtas”, la presencia de inflamación y el estado de maduración de la mucosa vaginal.

Aparte de la inversión en un microscopio, esta es una técnica económica, que a menudo permite un diagnóstico inmediato y un tratamiento adecuado. Se ha demostrado que un entrenamiento de apenas 10 horas es suficiente para adquirir las habilidades para realizar e interpretar con precisión el microscopía en fresco.<sup>32</sup> La SSVD recomienda que todos los proveedores que diagnostican y tratan a mujeres con síntomas vulvovaginales deben tener capacitación en esta técnica.<sup>27</sup>

Los detalles específicos sobre el diagnóstico de vaginitis del microscopía en fresco se proporcionarán en la sección de diagnóstico de cada una de las entidades abordadas y se resumen en la tabla 2.1; Los ejemplos se pueden ver en la figura 2.2.

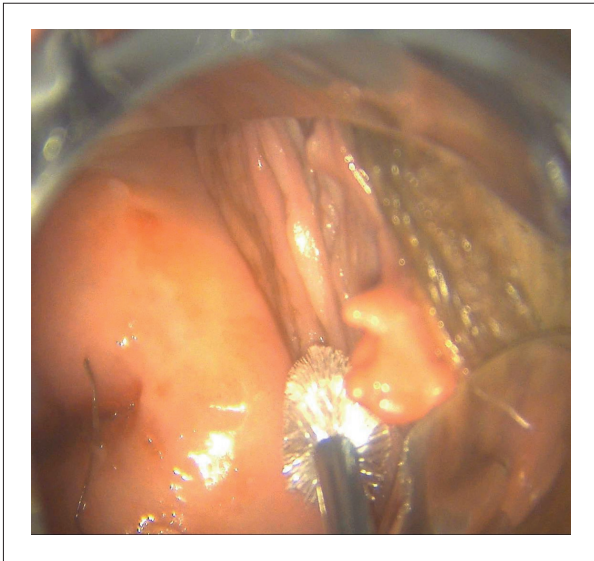
Se pueden encontrar más detalles sobre el rendimiento y la interpretación del microscopía en fresco en “*The International Society for*





**Figura 2.3** Microscopía en fresco (400x); Microbiota granular sugestiva de vaginosis bacteriana.

A– Sin contraste de fase B– Con contraste de fase



**Figura 2.4** Muestreo de flujo vaginal para microscopía en fresco

No hay consenso sobre el mejor lugar desde donde recoger la muestra. Sin embargo, se debe evitar el fórnix posterior, ya que tiende a estar más expuesto a las secreciones cervicales y, por lo tanto, tiene un pH más alto y más células inflamatorias. Por la misma razón, se debe evitar tocar el cuello uterino. (Figura 2.4)

*the Study of Vulvovaginal Disease Vaginal Wet Mount Microscopy Guidelines: How to Perform, Applications, and Interpretation*”, publicado en 2021.<sup>27</sup>

Recomendamos el uso del contraste de fase, a pesar de la mayor inversión inicial que representa. Dado que las láminas generalmente se evalúan con un aumento de 400x, solo la lente objetivo de 40x necesita ser de contraste de fase, para reducir la inversión.<sup>27</sup> El uso del contraste de fase permite una mejor identificación de las estructuras fúngicas, así como de las células y la microbiota de fondo. (Figura 2.3)

Sin embargo, no resuelve la falta de acuerdo entre los observadores, con respecto a la evaluación de la inflamación.<sup>33</sup> El uso de KOH no es necesario si se utiliza contraste de fase.<sup>27</sup>

Lo ideal es que la muestra se recoja cuando la mujer esté sintomática, y sin haber utilizado ningún producto vaginal, ni relaciones sexuales o sangrado en las 48-72 horas anteriores.<sup>34</sup> Para las mujeres con sospecha de VB, la fase folicular puede ser el mejor momento para la evaluación, mientras que la fase lútea puede ser mejor si se sospecha candidiasis o CV.<sup>35</sup>

**TABLA 2.1** Características de la microscopía en fresco de diferentes condiciones.

VA – vaginitis aeróbica, VB – vaginosis bacteriana, VID – vaginitis inflamatoria descamativa, NAAT – pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

	Lactobacilos	Lactobacilos Microbiota de fondo	Inflamación	Células epiteliales	Otros/ comentarios
<b>Candidiasis</b>	Suele ser normal, pero puede coexistir con cualquier tipo de microbiota de fondo	Por lo general, la dominancia de lactobacilos	Ausente o leve/moderado	Según a esperado para el estado hormonal	Presencia de blastosporas A veces micelio presente (sugestivo de <i>C. albicans</i> )
<b>Vaginosis bacteriana</b>	Ausente o escaso	Microbiota granular Puede haber bastones móviles curvos ( <i>Mobiluncus spp.</i> )	Ausente	Una porción significativa cubierta por bacterias (células clave)	"VB parcial" es posible
<b>Tricomoniasis</b>	Generalmente ausente o escaso	Microbiota granular (VB) a menudo presente	Generalmente presente (moderado/grave) Leucocitos "tóxicos" (inflamados) a menudo presentes	Las células parabasales y basales a menudo se presentan	Presencia de protozoos móviles (ausencia no excluye la hipótesis) Eritrocitos a veces presentes
<b>Vaginosis citolítica</b>	Abundante	Sólo lactobacilos	Ausente	Grados variables de lisis celular (núcleos desnudos y restos de citoplasma)	Evaluar preferiblemente en la 2ª fase del ciclo
<b>Lactobacillos / leptotriz</b>	Presencia de lactobacilos alargados (8-15 veces el tamaño normal) Puede coexistir con lactobacilos normales	Variable	Variable	Variable	Evaluación preferiblemente en la 2ª fase del ciclo Puede coexistir con cualquier otro tipo de microbiota La lactobacilosis se utiliza a veces para describir el aumento de lactobacilos, sin citólisis



<b>Vaginitis aeróbica/ vaginitis inflamatoria descamativa</b>	Ausente o escaso	Dominancia de cocos (a veces en cadenas) o varillas pequeñas	Inflamación moderada/severa Los leucocitos "tóxicos" a menudo se presentan	Las células parabasales y basales a menudo se presentan	La tricomoniasis debe excluirse en formas graves
<b>Atrofia vaginal</b>	Ausente o escaso	Ausencia o presencia de cocos o varillas pequeñas	Ausente	Principalmente células parabasales y basales (generalmente de baja cantidad)	Los eritrocitos a menudo están presentes
<b>Vaginite atrófica</b>	Ausente o escaso	Ausencia o presencia de cocos o varillas pequeñas	Inflamación moderada/severa Los leucocitos "tóxicos" a menudo se presentan	Células parabasales y basales	Diagnóstico diferencial con AV/DIV, tricomoniasis y liquen plano
<b>Cervicite</b>	Normal o disminuido	Normal/mixto	Moderado/grave a veces con filamentos mucosos	Según el estado hormonal esperado	Prueba NAAT ( <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoea</i> ) necesarios si se sospecha cervicitis
<b>Líquen plano</b>	A menudo disminuido	Normal/mixto/ausente	Moderado/grave	Células parabasales, a veces con defectos de la pared celular	Afectación vulvar común

Un estudio mostró una mayor sensibilidad para *Candida spp.* y VB si el muestreo se realiza desde el tercio inferior de la vagina; para CV, los mejores resultados se lograron al muestrear del fórnix anterior. Sin embargo, el estudio

No hay estudios que validen el uso del autotoma. Excepto por el diagnóstico de tricomoniasis, no parece haber ninguna ventaja en el uso de un espéculo para el muestreo.

Por lo tanto, no usar un espéculo puede ser una buena opción en mujeres con vulvodinia u otras causas de dolor vulvar (ej, herpes), para aquellos que rechazan el examen con espéculo o niñas. Si se utiliza un espéculo, debe humedecerse.<sup>37,38</sup>

La muestra debe recogerse evitando tocar el cuello uterino o raspar el epitelio vaginal. Se pueden usar varios dispositivos, incluyendo un cepillo endocervical, una espátula de plástico, un hisopo de Dacron o incluso un dedo enguantado sin talco.<sup>39</sup> Los hisopos de algodón y las espátulas de madera no son ideales, ya que pueden dejar fibras o absorber agua, respectivamente.<sup>27</sup>

La preparación del portaobjetos se puede hacer aplicando una pequeña gota de solución salina y añadiendo una pequeña cantidad de flujo o extendiendo la muestra sobre el portaobjetos y luego agregando la gota de solución salina (el primer método puede ser preferible si la descarga es profusa, ya que ayudará a diluirla y permitirá una mejor visualización de sus componentes, con menos superposición). Después, se coloca un cubreobjetos y se presiona para evitar la formación de burbujas de aire, y la cantidad excesiva de líquido se elimina con papel absorbente. Algunos autores optan por preparar otra lámina, usando KOH. Como se mencionó anteriormente, parece menos relevante si se usa contraste de fase. Si se usa, se debe tener cuidado para limpiar la cantidad excesiva de líquido, ya que puede dañar la lente del objetivo.

La muestra debe leerse inmediatamente, con el fin de aumentar la sensibilidad para *T. vaginalis* (calentar el portaobjetos puede aumentar su motilidad y permitir una mejor identificación).<sup>40</sup> Sin embargo, la lectura diferida también es una opción. En ese caso, la muestra se extiende sobre el portaobjetos, se deja secar al aire y luego se rehidrata.

## 2.5

### Gram y otras técnicas de tinción

La tinción de Gram se ha utilizado para el diagnóstico de VB durante casi 60 años.<sup>41</sup> La puntuación de Nugent, aplicada en portaobjetos teñidos de Gram, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de BV.<sup>42</sup> Permite una evaluación precisa de los morfotipos bacterianos de fondo, a pesar de cierta discusión sobre si es o no superior a microscopía en fresco, ya que el primero se asocia con cierto grado de lavado de las bacterias de fondo durante el proceso de fijación y tinción.<sup>43</sup> El automuestreo se puede utilizar para la puntuación de Nugent, con un excelente acuerdo con las muestras recogidas por el médico.<sup>44,45</sup> Para obtener los mejores resultados, el frotis debe extenderse uniformemente, generando una capa delgada, para reducir la superposición de células.

Para el cálculo de la puntuación de Nugent, la cantidad de los diferentes morfotipos bacterianos se evalúa semicuantitativamente directamente en los frotis de flujo vaginal teñidos de Gram y también se evalúa la presencia de células epiteliales cubiertas de bacterias (células clave) (Tabla 2.2). Esa cuantificación es subjetiva: los intervalos de puntuación son relativamente pequeños, solo se evalúa un número limitado de bacterias asociadas a VB y se basa en la identificación de morfotipos bacterianos más que en la de especies.

Los géneros bacterianos evaluados son 1) *Lactobacillus spp.*, 2) *Gardnerella spp./Bacteroides spp.*, y 3) *Mobiluncus spp.*<sup>46</sup> Esto puede mejorarse en el futuro mediante el uso de hibridación *in situ* de fluorescencia de ácido nucleico peptídico múltiple, dirigida a las diferentes especies de bacterias evaluadas, en lugar de confiar en la identificación morfológica.<sup>47</sup>

Los morfotipos bacterianos se cuentan utilizando un objetivo de inmersión en aceite (aumento de 1000x). La puntuación alcanzada para cada uno de los morfotipos bacterianos evaluados se añade a la totalidad, con una puntuación total de 0-3 considerada normal (microbiota sana) y una puntuación de 7 o peor es consistente con VB. Una puntuación de 4-6 se clasifica como intermedia<sup>48</sup>, lo que constituye otra desventaja de la puntuación de Nugent porque no representa una forma "parcial" o "ligera" de VB y no existe una gestión específica para ella. (Tabla 2.2)

**TABLA 2.2** Cálculo de la puntuación de Nugent.  
La lectura se realiza bajo un aumento de alta potencia.

Puntuación 0-3 normal, 4-6 intermedio, >6 vaginosis bacteriana

Puntuación	Lactobacilos (Bacilos Gram positivos)	<i>Gardnerella spp./ Bacteroides spp.</i> (Bacilos minúsculos, gramvariables y gramnegativos pleomórficos redondeados)	<i>Mobiluncus spp.</i> (Bacilos curvos gramnegativos)
0	>30	0	0
1	5-30	<1	1-5
2	1-4	1-4	>5
3	<1	5-30	--
4	0	>30	--

La puntuación de Nugent se utiliza normalmente en la investigación, pero como el resultado no está fácilmente disponible, lleva mucho tiempo, es más caro que otras alternativas (es decir, microscopía en fresco, criterios de Amsel) y requiere técnicos especializados e instalaciones adecuadas, a menudo no es la primera opción en la práctica clínica.

En el futuro, los criterios clínicos para el diagnóstico de VA/VID y CV pueden desarrollarse aún más y permitir su diagnóstico preciso utilizando muestras de tinción de Gram. Además, la inteligencia artificial puede aplicarse a la tinción de Gram y aumentar el papel de esta técnica en la evaluación de mujeres con síntomas vulvovaginales.<sup>49</sup>

Una alternativa interesante a la puntuación de Nugent son los criterios de Ison y Hay, en los que no se realiza una estimación cuantitativa de los morfotipos bacterianos, en cambio, se realiza una evaluación de la relación entre las cantidades de bacterias (lactobacilos, bacterias mixtas y morfotipos de cocos). Como la evaluación es relativa, ni el tamaño del campo del microscopio ni la "concentración" de las muestras influyen en la lectura.<sup>46,50</sup> Además, proporciona una evaluación más completa del microbioma vaginal, ya que incluye un patrón con bacterias ausentes (grado 0) y uno dominado por cocos (grado IV), probablemente correspondiente parcialmente a VA/VID. (Tabla 2.3)

**TABLA 2.3** Criterios de Ison e Hay (adaptado de Ison *et al.*)<sup>46</sup>

<b>Grado 0</b>	No hay lactobacilos u otra microbiota presente
<b>Grado I</b>	Sólo morfotipos de <i>Lactobacillus spp.</i>
<b>Grado II</b>	Morfotipo reducido de <i>Lactobacillus spp.</i> con morfotipos bacterianos mixtos
<b>Grado III</b>	Morfotipo bacteriano mixto con pocos o ausentes morfotipos de <i>Lactobacillus spp.</i>
<b>Grado IV</b>	Solo cocos grampositivos

Este sistema de clasificación se puede utilizar en portaobjetos con diferentes métodos de tinción y también en frotis no teñidos, pero se necesita una mayor validación en este campo. Esta evaluación simplificada de los frotis teñidos de Gram se puede utilizar como una alternativa a la puntuación de Nugent; Se ha demostrado un buen acuerdo entre ambos.<sup>51</sup>

Si bien la tinción de Gram no es actualmente la primera recomendación para el diagnóstico de cervicitis, si se recoge una muestra endocervical y hay inflamación significativa (>30

leucocitos polimorfonucleares / campo de alta potencia), y especialmente en un contexto clínico sugerente, puede considerarse. En casos de cervicitis gonocócica, se puede observar la presencia de diplococos gramnegativos. Sin embargo, una microscopía negativa no descarta la infección y, si está indicado, se debe realizar una prueba molecular.

Si bien la prueba de Papanicolaou puede proporcionar información útil sobre la presencia de microorganismos y/o inflamación, no es una prueba recomendada para el estudio de una mujer con sospecha de vaginitis, debido a la baja sensibilidad.<sup>52</sup> La especificidad para el diagnóstico de candidiasis, tricomoniasis y VB suele ser alta, pero las sensibilidades pueden ser tan bajas como 25%, 61,4% y 55%, respectivamente. Una posible explicación para este rendimiento puede ser el hecho de que la muestra recolectada es cervical en lugar de vaginal. Las presentaciones pueden ser diferentes para la citología convencional y líquida (aumentada en esta última por la presencia de *Candida spp.* y *T. vaginalis* y disminuida por VB)<sup>53,54</sup>. Sin embargo, puede apuntar a diagnósticos menos comunes, como la presencia de *C. trachomatis*, virus del herpes simple, citomegalovirus, *Enterobius vermicularis* o *Schistosoma spp.*<sup>53</sup>

## 2.6 Cultivos

Los cultivos tienen un papel en el diagnóstico de la vaginitis, especialmente en el caso de la candidiasis, para la cual se considera el estándar de oro. Aunque, en la mayoría de los casos de candidiasis aguda, puede no haber ninguna ventaja en la realización de cultivos de rutina, siempre y cuando se realice el microscopía en fresco y se confirme el diagnóstico. Los cultivos para *Candida* son obligatorios en casos de candidiasis recurrente, sospecha de candidiasis no *albicans*, microscopía negativa y síntomas sugestivos de candidiasis y en casos de fracaso terapéutico<sup>54,55</sup>.

Las pruebas de sensibilidad antimicótica no se usan de forma rutinaria, en parte porque no son fácilmente disponibles, pero deben considerarse cuando se sospecha una cepa resistente. Hay que tener en cuenta que el pH al que se realizan habitualmente (normalmente 7,0) es superior al de la vagina y no refleja las sensibilidades reales en la práctica clínica. Se ha demostrado que la concentración inhibitoria mínima (CMI) aumenta a pH más bajo para miconazol, clotrimazol, fluconazol y nistatina.<sup>56,57</sup>

Las muestras para cultivos micológicos deben transportarse preferiblemente utilizando un medio de transporte (es decir, Amies o Stuart) y deben cultivarse en no más de seis horas.<sup>58</sup>

No parece haber disparidades entre los diferentes medios de cultivo (agar Sabouraud, medio de Nickerson o medio Microstix-Candida).<sup>54</sup>

No recomendamos cultivos rutinarios de bacterias para el estudio de la vaginitis, siendo la excepción la sospecha de infección por estreptococos del grupo A.<sup>59</sup> Sin embargo, la presencia de *N. gonorrea* siempre debe provocar tratamiento, ya que siempre es patógena. Por otro lado, un cultivo positivo para *Gardnerella spp.*, a veces erróneamente considerado un sustituto de la VB, no es útil, debido a su muy baja especificidad: se puede cultivar en más de la mitad de las mujeres sanas y asintomáticas.<sup>60</sup>

La utilidad de los cultivos en mujeres con sospecha de VA/VID también es de interés limitado, ya que el diagnóstico se establece mediante microscopía<sup>61</sup>.

Los cultivos son una opción para el diagnóstico de la tricomoniasis. Los medios utilizados pueden ser el medio Diamante Modificado o el InPouch® TV (BioMed Diagnostics Inc., EE.UU.), que tienen un rendimiento similar.<sup>62</sup> Las sensibilidades y especificidades reportadas oscilan entre 44-96% y hasta 100%, respectivamente.<sup>63-65</sup> Los cultivos son especialmente útiles en casos de sospecha de resistencia, pero no están fácilmente disponibles comercialmente. Los cultivos que utilizan medio de diamante modificado pueden tardar hasta siete días; para InPouch® TV, la mayoría de los resultados positivos se pueden identificar en los primeros tres días.<sup>63</sup>

Si bien el enfoque molecular es el recomendado para el diagnóstico de gonorrea, se debe cultivar una muestra de exudado endocervical para evaluar los perfiles de susceptibilidad a antibióticos, en caso de fracaso del tratamiento. Se debe utilizar un medio selectivo para *N. gonorrhoeae* (Thayer-Martin o Martin-Lewis), junto con un medio general, como agar sangre y agar chocolate, ya que algunas cepas de *N. gonorrhoeae* pueden inhibirse en medios selectivos.<sup>66</sup>

## 2.7

### Criterios de Amsel

En 1983, Amsel *R et al.* evaluaron a 397 mujeres consecutivas que acudieron a un consultorio de ginecología e investigaron diferentes criterios para el diagnóstico de "vaginitis inespecífica".<sup>67</sup> Más tarde, estos se conocerían como los "criterios de Amsel" y la "vaginitis no específica" como VB.

Estos incluyen:

1. Un flujo vaginal homogéneo gris o blanco delgado que recubre las paredes vaginales;
2. pH vaginal >4.5;
3. Un olor a pescado / podrido (antes o después de la adición de KOH [prueba de olfato]);
4. Presencia de *clue cells* en microscopia en fresco

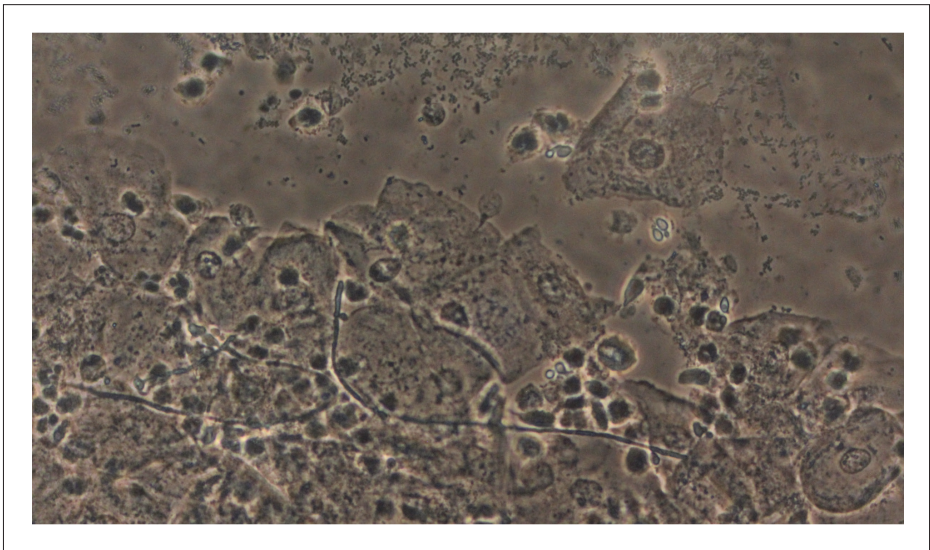
Para ser considerado positivo, un mínimo de tres de los cuatro criterios deben estar presentes.

Los rangos de sensibilidad reportados entre los estudios son muy amplios (37-70%), mientras que la especificidad es sistemáticamente muy alta.<sup>42</sup>

Estos criterios tienen la ventaja de permitir un diagnóstico inmediato, siendo de baja complejidad y baratos. Si bien puede ser útil en la práctica clínica, en ausencia de experiencia o disponibilidad de un microscopio u otras pruebas (es decir, pruebas enzimáticas o moleculares), existen limitaciones significativas para su uso. Por ejemplo, la evaluación de las características del flujo vaginal es subjetiva y puede verse afectada por el uso de medicamentos vaginales previos o duchas vaginales. Tradicionalmente, se ha considerado que lo "normal" es inferior a 4,5,5, un concepto que ahora está siendo cuestionado; un estudio publicado en 2021 mostró que utilizando este límite la sensibilidad del pH para el diagnóstico de VB es del 79%, pero la especificidad es sólo del 56%.<sup>5,12</sup> Además, este criterio tiene un valor muy limitado en mujeres posmenopáusicas que no usan tratamientos hormonales para la menopausia / atrofia. La lectura del pH en tiras de papel también es subjetiva, como se mencionó anteriormente. Lo mismo es cierto para la evaluación del olor. Además, dada la heterogeneidad microbiológica de la VB, existe la posibilidad de que las bacterias que producen aminas volátiles no estén significativamente presentes.<sup>68</sup>

La evaluación de las células clave implica la existencia de un microscopio y experiencia en su uso, limitando el uso de Amsel en la mayoría de los entornos a los otros tres criterios. En estas circunstancias, la sensibilidad de los criterios de Amsel puede caer hasta el 22,8%.<sup>12</sup> Por otro lado, si hay experiencia en el uso de WMM, es una excelente herramienta para el diagnóstico de BV, al evaluar no solo la presencia de células clave, sino también la microbiota de fondo.<sup>27</sup>

Los criterios de Amsel siguen siendo recomendados por algunas sociedades científicas, pero su papel es actualmente cuestionado y considerado inaceptable por algunos para un diagnóstico definitivo.<sup>42,69-71</sup> Si se utiliza, debe tenerse en cuenta que existe el riesgo de pasar por alto las "infecciones mixtas", especialmente de BV y tricomoniasis o candidiasis (coexistiendo con BV en el 60-80% y 20-30% de los casos, respectivamente). (Figura 2.5)



**Figura 2.5**<sup>72</sup> Microscopía en fresco con contraste de fase (400x) que muestra la presencia de una "infección mixta" (*Candida* spp. y vaginosis bacteriana)

En un posible contexto (futuro) de tamizaje (ej, embarazo), el uso de estos criterios puede resultar más difícil, ya que su rendimiento puede ser menor en estas circunstancias (falta de secreción significativa, sin olor). Estas limitaciones, en parte, traducen la complejidad de la VB, en la que, hasta ahora, no se ha demostrado que ningún marcador bacteriano aislado específico esté universalmente presente, y diferentes bacterias y su interacción pueden conducir a diferentes síntomas / signos.<sup>68</sup>

## 2.8 Pruebas enzimáticas

El OSOM® BVBlue® (Sekisui Diagnostics, MA, USA) es una prueba enzimática cromogénica disponible comercialmente para el diagnóstico de VB, con una sensibilidad reportada de 88-94% y una especificidad de alrededor del 96%.<sup>73,74</sup> Evalúa los niveles de la enzima sialidasa

en una muestra de flujo vaginal. Los resultados están disponibles en 10 minutos. Se ha demostrado que el automuestreo para las pruebas de sialidasa es específico (90%) pero tiene una sensibilidad mucho menor (40%).<sup>19</sup>

El FemExam® (Cooper Surgical, CT, USA) es un *kit* de diagnóstico, compuesto por dos tarjetas de plástico, con el tamaño aproximado de una tarjeta de crédito, diseñado para un diagnóstico rápido y económico de BV. La primera tarjeta se utiliza para evaluar la presencia de un pH elevado y de trimetilamina; la segunda tarjeta mide la actividad de la prolina iminopeptidasa (PIP) de *Gardnerella spp.* (discutida más adelante). La muestra de flujo vaginal se frota en el lugar indicado en las tarjetas y mostrará un signo positivo para el pH si es >4.7 y para la trimetilamina si se detecta (actuando como sustituto de una prueba de olor positivo). Un estudio mostró que un resultado positivo para pH y trimetilamina tenía una sensibilidad del 71,4% (61,7-79,8) y una especificidad del 72,8% (63,7-80,7).<sup>23</sup> La tarjeta 2 del FemExam® evalúa la actividad PIP de *Gardnerella spp.*. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de VB es de 70,0 % (55,4–82,1) y 80,9 % (69,1–71,6), respectivamente. Si se utilizan ambas tarjetas y la prueba se considera positiva cuando al menos dos de las tres variables evaluadas están presentes, la sensibilidad y la especificidad son 91,0% (83,1-96,0) y 61,5% (50,7-71,6), respectivamente.<sup>23</sup> Las muestras pueden ser auto-recogidas y los resultados están disponibles en cinco minutos; No se recomienda el uso de esta prueba cuando hay sangre presente.<sup>23,75</sup>

QuickVue Advance pH and Amines® (Quidel Corp, San Diego, CA), tiene una sensibilidad reportada del 53% y una especificidad del 97%.<sup>24</sup> En esta prueba, el límite de pH es 4.5 y la amina evaluada es trimetilamina.

Estas pruebas pueden ser una opción en entornos donde la microscopía no está disponible y funcionan bien para el diagnóstico de VB. Debe tenerse en cuenta que no proporcionan información sobre otras afecciones, como la candidiasis o la tricomoniasis, que con frecuencia coexisten con la VB.

## 2.9

### Pruebas moleculares

Dada la limitación de la microscopía y las pruebas en el punto de atención, y en línea con lo que está ocurriendo en otros campos de la medicina, existe una tendencia hacia el uso de pruebas moleculares con fines diagnósticos. Estos permiten el diagnóstico en un tiempo razonable (horas), son precisos y reproducibles, capaces de alto rendimiento, y permiten la identificación de microorganismos fastidiosos. Además, la demanda de automuestreo está creciendo en la salud de la mujer y las pruebas moleculares probablemente cumplirán con este requisito; Ya hay datos que sugieren que este enfoque no es inferior al uso de muestras recogidas por médicos.<sup>76</sup> Actualmente, en la mayoría de los entornos, el precio sigue siendo una limitación para su uso generalizado.

La "primera generación" de pruebas moleculares para el diagnóstico de la vaginitis fueron de sonda directa. Estas son sondas de ácido nucleico que se unen a secuencias (generalmente ARN ribosómico) específicas de los microorganismos objetivo en una muestra de flujo vaginal.



El BD Affirm™ VPIII (BD Diagnostic Systems, Sparks, Maryland) es una prueba basada en sondas de ADN, que detecta la presencia de *Candida spp.* (incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*), *T. vaginalis* y *Gardnerella spp.*, en cámaras vaginales, proporcionando resultados en 45 minutos.<sup>77</sup> El muestreo es generalmente de las paredes vaginales, pero se ha sugerido que si se hace a partir de las hojas del espéculo sobrantes, el rendimiento es similar.<sup>78</sup> La sensibilidad y especificidad reportadas para *Candida spp.*, son 69.4 a 82.76% y 98.80 a 100%, respectivamente.<sup>77,79-81</sup> Se ha informado que la sensibilidad para la VB oscila entre el 75,9 y el 96,2% y la especificidad entre el 60,6 y el >95%.<sup>27,77,81-83</sup> Si bien la especificidad para la tricomoniasis también es alta, la sensibilidad es menor (46.3-100%).<sup>77,79,84</sup> Un estudio que comparó el Affirm™ VPIII con el panel vaginal BD Max™ (Tabla 2.4) mostró que este último era más preciso: mayor especificidad para BV y más sensible a *Candida spp.*, sin disminución de la especificidad.<sup>77</sup> Se puede utilizar en mujeres sintomáticas, junto con la prueba de pH y olor, para un mejor rendimiento.<sup>42</sup>

En el Affirm™ VPIII, el diagnóstico de VB se basa en la detección de *Gardnerella spp.* (siendo positivo si la carga es superior a  $5 \times 10^5$  unidades formadoras de colonias [UFC] por mililitro). Si bien dirigirse a un solo agente para el diagnóstico de VB parece una estrategia de interés limitado, los resultados son razonables.<sup>41,85</sup>

Mientras que un estudio demostró que el rendimiento del Affirm™ VPIII para el diagnóstico de VB no ha cambiado en mujeres embarazadas<sup>86</sup>, otro, utilizando hisopos vaginales autorecolectados, concluyó que tenía una sensibilidad insuficiente para VB, candidiasis y tricomoniasis durante el embarazo.<sup>87</sup>

Además de los medios de transporte proporcionados, también se ha validado como opción el uso del ESwab™ (Copan Diagnostics, Murrieta, CA).<sup>88</sup>

Entre una encuesta realizada en 2018 a miembros del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, el 25% señaló el uso de esta prueba en su práctica clínica.<sup>89</sup>

Más recientemente, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), incluida la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) entraron en el mercado y son enfoques muy prometedores para el diagnóstico y manejo de la vaginitis. (Cuadro 2.4) Estos han sido reconocidos como el estándar de oro para el diagnóstico de la tricomoniasis durante algunos años.<sup>42</sup> Es de gran interés tener la posibilidad de utilizar estas pruebas moleculares para detectar de inmediato no solo trichomonas, sino también candidiasis y VB. Para *T. vaginalis* y *Candida spp.* el desafío no era tan grande (se solicitó identificar una especie o género), en contraste con BV (una condición multibacteriana compleja, de la cual no hay un marcador específico).<sup>6</sup> Si bien la identificación correcta de bacterias u otros microorganismos es una tarea sencilla para los NAAT, definir BV a través de esta tecnología es mucho más complejo: requiere identificar y cuantificar diversas bacterias asociadas a la VB, así como lactobacilos, para evaluar sus proporciones relativas.<sup>90</sup>

Existen varias pruebas validadas y disponibles comercialmente para el diagnóstico aislado de tricomoniasis (es decir, Xpert® TV, Aptima TV91, 92) y BV (es decir, ensayo de vaginosis bacteriana Allplex™, MDL OneSwab® BV Panel AmpliSens®).<sup>93-95</sup>



Más relevantes para la práctica clínica son las pruebas que permiten el diagnóstico concomitante de VB, candidiasis y tricomoniasis. Se encontraron datos de validación clínica para:

- Vaginitis Allplex™ (Seegene, Seúl, Corea);
- Panel vaginal BD Max™ (Becton Dickinson, USA);
- Hologic Aptima® BV (Hologic, Estados Unidos);
- NuSwab® VG (LabCorp, Estados Unidos).

Otra prueba disponible, para la cual no pudimos identificar datos publicados de validación, es Quest Diagnostics SureSwab® BV (Quest Diagnostics, EE.UU.).<sup>96</sup>

En general, las pruebas disponibles han demostrado un gran rendimiento, para las tres condiciones. Un estudio mostró una menor sensibilidad para el panel vaginal BD Max™, pero hay que tener en cuenta que la comparación se realizó con la secuenciación del amplificación del ARN ribosómico 16S, que actualmente no está estandarizado.<sup>97</sup>

Van der Pol et al. mostraron una concordancia muy alta en la detección de *T. vaginalis* entre el panel vaginal BD Max™ y el ensayo BD Max™ CT/GC/TV.<sup>98</sup>

Estas pruebas tienen la ventaja de no verse afectadas por la presencia de múltiples infecciones o por la variación de prevalencia de las condiciones.<sup>16,76,79</sup> Los datos mundiales muestran que el uso de NAAT puede mejorar la atención basada en el valor e incluso conducir a una reducción del riesgo del 12% del parto prematuro en mujeres embarazadas sintomáticas.<sup>99</sup> Un enfoque molecular conduce a un diagnóstico más preciso, disminuyendo tanto el subdiagnóstico como el sobrediagnóstico y, en consecuencia, permitiendo un tratamiento oportuno y correcto.<sup>100</sup>

El enfoque molecular no está exento de escollos, incluida la necesidad de validación clínica de los resultados. Por ejemplo, de manera similar a lo que sucede con los cultivos, sí permite distinguir colonización vs. infección en casos en los que se identifica *Candida spp.* Si bien la identificación de *T. vaginalis* conducirá al tratamiento, lo mismo puede no ser cierto en los casos de VB. Los síntomas de diferentes condiciones vulvovaginales tienden a ser similares y se superponen y eso puede ser problemático, especialmente con la tendencia a pasar a la auto-recolección de muestras: se puede pasar por alto una patología significativa y los síntomas erróneamente atribuidos a lo que resulta positivo en la prueba molecular.

Además, el panorama de la vaginitis es más amplio que la VB, la tricomoniasis y la candidiasis: estas plataformas tendrán que adaptarse en el futuro, a medida que aumente el conocimiento en el campo. Actualmente, no existen enfoques moleculares validados para el diagnóstico de CV. El diagnóstico molecular de AV/DIV parece factible, pero aún no está validado ni disponible comercialmente.<sup>95</sup>

Los NAAT deben utilizarse para el diagnóstico de los agentes implicados en la cervicitis. Existen diferentes plataformas en el mercado para la detección conjunta de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en la misma muestra.

**TABLA 2.4** Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de vaginitis.

\*Calculado a partir de los datos del documento.; § muestra recogida por el médico; + muestra recogida por el paciente.

BV – vaginosis bacteriana, BVAB – bacterias asociadas a vaginosis bacteriana, NA no aplicable; CNA – candidiasis no *albicans*

Prueba	Estudio	Vaginosis bacteriana		Cándida		Tricomoniásis		Notas
		Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	
Allplex™ Vaginitis (Seegene®, Seúl, Corea)	Vieira-Baptista <i>et al.</i> <sup>16</sup>	91,7% (86,49–95,40%)	86,6% (83,57–89,24%)	Todas las especies 91,1% (82,23–96,08%) <i>C. albicans</i> 88,1% (77,82–94,70%) CNA 100% (85,18–100,00%)	Todas las especies 95,6% (93,65–97,12%) <i>C. albicans</i> 98,2% (96,83–99,11%) CNA 97,5% (95,73–98,38%)	94,4% (72,71–99,86%)	99,9% (99,25–100%)	- Un hisopo del tercio superior de la vagina - NAC incluye: <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. lusitanae</i> y <i>C. dubliniensis</i> - Diagnóstico de VB basado en la evaluación de: <i>Fannyhessaei</i> ( <i>Atopobium</i> )/ <i>va-ginae</i> , <i>Gardnerella spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Mobiluncus spp</i>
		90,0% (76,4–96,6%)	92,3% (81,3–97,5%)	NA	NA	NA	NA	NA
Aptima® CV/TV + Aptima® BV (Hologic, San Diego, Estados Unidos)	Richter S <i>et al</i> <sup>27</sup>	95,0% (93,1–96,4%) § 97,3% (95,8–98,2%) +	89,6% (87,1–91,6%) § 85,8% (83,1–88,2%) +	Cándida grupo: 91,7% (88,7–94,0%) § Cándida grupo: 92,9% (90,0–95,0%) § <i>C. glabrata</i> : 84,7% (73,5–91,8%) § <i>C. glabrata</i> : 86,2% (75,1–92,8%) +	Cándida grupo: 99,1% (98,4–99,5%) § Cándida grupo: 98,7% (98,0–99,2%) + <i>C. glabrata</i> : 95,1% (93,8–96,2%) § <i>C. glabrata</i> : 98,9% (98,2–99,4%) +	96,5% (92,0–98,5%) § 97,1% (92,9–98,9%) +	95,1% (93,8– 96,2%) § 98,9% (98,2– 99,4%) +	

<b>BD Max™ Panel</b> (Becton Dickinson, Estados Unidos)	Sherrard J <sup>103</sup>	94.4% (86.2-98.4%)	79.0% (70.8-85.8%)	Todas las especies 86.4% (75.0-94.0%)	Todas las especies: 86% (79.1-91.4%)	77.8% (40.0-97.2%)	98.9% (96.2-99.9%)	- Un hisopo vaginal - El grupo <i>Candida</i> incluye: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. dubliniensis</i> - Identifica separablemente: <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i> - Diagnóstico de VB basado en la evaluación de <i>L. crispatus</i> y <i>L. jensenii</i> y bacterias asociadas a BV ( <i>Gardnerella spp.</i> , <i>F. vaginae</i> , <i>Megasphaera-1</i> y <i>BVAB-2</i> );
	Aguirre -Quinonero <i>et al.</i> <sup>104</sup>	89.8% (85.0-93.1%)	96.5% (95.1-97.6%)	Todas las especies: 97.2% (94.8-98.5%) <i>C. glabrata</i> : 100% (85.7-100%) <i>C. krusei</i> : 83.3% (43.6-97.0%)	Todas las especies: 96.8% (95.3-97.9%) <i>C. glabrata</i> : 100% (99.6-100%) <i>C. krusei</i> : 100% (99.6-100%)	100% (79.6-100%)	100% (99.6-100%)	
<b>Nuswab®</b> (LabCorp, Burlington, NC)	Van den Munchhof <i>et al.</i> <sup>97</sup>	63.9% (47.58-77.52%)	98.7% (93.17-99.78%)	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado	Identifica el diagnóstico de <i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i> - BV basado en la evaluación de <i>A. vaginae</i> , <i>BVAB 2</i> y <i>Megasphaera spp.</i>
	Thompson A <i>et al.</i> <sup>77</sup>	96.2% (89.3-99.2%)	96.1% (89.8-98.7%)	Todas las especies: 98.4% (91.3-99.6%)	Todas las especies: 95.4% (90.3-98.3%)	87.5% (47.4-99.7%)*	100% (98-100%)*	
<b>Nuswab®</b> (LabCorp, Burlington, NC)	Danby C <i>et al.</i> <sup>105</sup>	78.7% (67.7-87.3%)	97.6% (91.6-99.7%)	92.4% (83.2-97.5%)	100% (96.1-100%)	100% (79.4-100%)	100% (97.4-100%)	
	Cartwright C <i>et al.</i> <sup>79</sup>	96.9% (94.5-99.3%)	92.6% (87.7-97.5%)	97.7% (93.3-100%)	93.2% (86.8-99.6%)	98.1% (94.5-100%)	No evaluado	

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de recomendación
No se recomienda el diagnóstico empírico de vaginitis.	1b	A
Un pH normal es insuficiente para excluir la presencia de vaginitis.	2b	B
La evaluación del pH vaginal no es útil en presencia de sangre, exposición reciente al semen o a medicamentos vaginales, o en mujeres posmenopáusicas que no usan terapia hormonal.	4	C
En la práctica clínica, se puede utilizar una escala de intervalo de pH estrecha (es decir, 4.0-5.5).	5	D
Se puede utilizar el automuestreo para la medición del pH vaginal.	3b	C
Se puede utilizar el automuestreo para la medición del pH vaginal.	5	D
Una prueba de olor positivo es altamente sugestiva (específica) de vaginosis bacteriana y / o tricomoniasis, pero la sensibilidad es baja.	2a	B
Se recomienda el uso de microscopía en fresco húmedo como paso inicial en el diagnóstico de vaginitis.	2a	B
Todos los proveedores que diagnostican y tratan a mujeres con síntomas vulvovaginales deben recibir capacitación en microscopía de montaje húmedo.	5	D
El uso del contraste de fase se considera preferible.	3b	C
La microscopía en fresco húmedo es el estándar de oro para el diagnóstico de la vaginosis citolítica y la vaginitis aeróbica / vaginitis inflamatoria descamativa.	5	D
La muestra para microscopía debe recogerse cuando la mujer esté sintomática, y sin haber utilizado ningún producto vaginal, ni relaciones sexuales o sangrado en las 48-72 horas anteriores.	5	D
El fómox posterior y tocar el cuello uterino deben evitarse al tomar muestras de la vagina para microscopía.	4	C
El uso de un espéculo no es obligatorio para el muestreo para microscopía.	4	C
Debe evitarse el uso de hisopos de algodón y espátulas de madera para el muestreo para microscopía.	5	D
La muestra para microscopía debe leerse inmediatamente, pero es posible la lectura diferida.	5	D
La puntuación de Nugent, aplicada en portaobjetos teñidos con Gram, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana.	1a	A
Los criterios de Ison-Hay son una alternativa para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana.	3b	C
El automuestreo se puede utilizar para la puntuación de Nugent.	4	C
La microscopía de montaje húmedo es una herramienta fiable para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana en la práctica clínica.	1b	A

La prueba de Papanicolaou no debe usarse para el diagnóstico de vaginitis.	4	C
Los cultivos son el estándar de oro para el diagnóstico de la candidiasis.	1a	A
Los cultivos pueden omitirse en la candidiasis aguda, pero deben realizarse. En casos crónicos/recurrentes, fracaso del tratamiento, si se sospecha de especies no albicansas o si se presentan síntomas y microscopía negativa.	5	D
Las pruebas de sensibilidad solo se recomiendan en caso de sospecha de resistencia (Candida).	5	D
Las muestras para cultivos micológicos deben transportarse preferentemente utilizando un medio de transporte (es decir, Amies o Stuart) y debe cultivarse en no más de seis horas.	5	D
No parece haber disparidades entre los diferentes medios de cultivos (Agar Sabouraud, medio de Nickerson o medio Microstix-Candida) para Candida.	2b	B
No se recomiendan los cultivos rutinarios de bacterias para el estudio de la vaginitis.	5	D
No se recomiendan cultivos para el diagnóstico de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa.	4	C
Los cultivos de tricomonas se pueden considerar cuando se sospecha resistencia.	5	D
Los criterios de Amsel pueden utilizarse en la práctica clínica, en ausencia de experiencia o disponibilidad de un microscopio u otras pruebas.	1b	A
Las pruebas enzimáticas para el diagnóstico de la vaginosis bacteriana se pueden utilizar en entornos en los que no hay experiencia en microscopía.	4	C
Las pruebas validadas de amplificación de ácidos nucleicos se pueden utilizar para el diagnóstico de candidiasis, tricomoniasis y vaginosis bacteriana.	1b	A
Se recomiendan pruebas validadas de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de cervicitis.	1a	A
La secuenciación de próxima generación actualmente no se recomienda para el diagnóstico de vaginitis.	5	D

## Referencias

- Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.
- Cerca, N., Addressing the challenges with bacterial vaginosis pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2022, 1-3.
- Hillier, S. L.; Austin, M.; Macio, I.; Meyn, L. A.; Badway, D.; Beigi, R., Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings. *Clin Infect Dis* 2021, 72, (9), 1538-1543.
- Carr, P. L.; Felsenstein, D.; Friedman, R. H., Evaluation and management of vaginitis. *J Gen Intern Med* 1998, 13, (5), 335-46.
- Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.

6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. Kanschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
8. Linhares, I. M.; Summers, P. R.; Larsen, B.; Giraldo, P. C.; Witkin, S. S., Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (2), 120.e1-5.
9. Belyas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
10. Pavletic, A. J.; Hawes, S. E.; Geske, J. A.; Bringe, K.; Polack, S. H., Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (2), 63-8.
11. Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
12. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
13. Donders, G.; Slabbaert, K.; Vancalsteren, K.; Pelckmans, S.; Bellen, G., Can vaginal pH be measured from the wet mount slide? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146, (1), 100-3.
14. Bakir, S.; Elas, D.; Stockdale, C. K.; Zimmerman, M. B.; Hardy-Fairbanks, A., Accuracy of Vaginal pH Testing Before and After Addition of Sterile Saline. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (2), 181-185.
15. Donders, G. G.; Caeyers, T.; Tydhof, P.; Riphagen, I.; van den Bosch, T.; Bellen, G., Comparison of two types of dipsticks to measure vaginal pH in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007, 134, (2), 220-4.
16. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginosis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
17. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
18. Donders, G. G.; Andabati, G.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lulé, J., Acceptance of self-testing for increased vaginal pH in different subsets of Ugandan women. *Int J STD AIDS* 2012, 23, (1), 30-5.
19. Huppert, J. S.; Hesse, E. A.; Bernard, M. C.; Bates, J. R.; Gaydos, C. A.; Kahn, J. A., Accuracy and trust of self-testing for bacterial vaginosis. *J Adolesc Health* 2012, 51, (4), 400-5.
20. Roy, S.; Cailouette, J. C.; Faden, J. S.; Roy, T.; Ramos, D. E., Improving appropriate use of antifungal medications: the role of an over-the-counter vaginal pH self-test device. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003, 11, (4), 209-16.
21. Lin, Y. P.; Chen, W. C.; Cheng, C. M.; Shen, C. J., Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (11).
22. Shen, C. J.; Yang, C. Y.; Chen, H. Y.; Chen, W. C.; Chang, T. C.; Cheng, C. M., Clinical Evaluation of a Self-Testing Kit for Vaginal Infection Diagnosis. *J Healthc Eng* 2021, 2021, 4948954.
23. West, B.; Morison, L.; Schim van der Loeff, M.; Gooding, E.; Awasana, A. A.; Demba, E.; Mayaud, P., Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (6), 483-9.
24. Charonis, G.; Larsson, P. G., Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006, 85, (7), 837-43.
25. Gjerdingen, D.; Fontaine, P.; Bixby, M.; Santilli, J.; Welsh, J., The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J Fam Pract* 2000, 49, (1), 39-43.
26. Hosny, A.; El-Khayat, W.; Kashef, M. T.; Fakhry, M. N., Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc* 2017, 80, (9), 575-581.
27. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, 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.
28. Modak, T.; Arora, P.; Agnes, C.; Ray, R.; Goswami, S.; Ghosh, P.; Das, N. K., Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries* 2011, 5, (5), 353-60.
29. Cohrssen, A.; Anderson, M.; Merrill, A.; McKee, D., Reliability of the whiff test in clinical practice. *J Am Board Fam Pract* 2005, 18, (6), 561-2.
30. Hay, P.; Tummon, A.; Ogunfin, M.; Adebisi, A.; Adefowora, A., Evaluation of a novel diagnostic test for bacterial vaginosis: 'the electronic nose'. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (2), 114-8.
31. Chandio, S.; Crawley, B. A.; Oppenheim, B. A.; Chadwick, P. R.; Higgins, S.; Persaud, K. C., Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology. *J Clin Pathol* 1997, 50, (9), 790-1.
32. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.

33. Donders, G. G.; Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Hallén, A.; van der Meijden, W.; Wölner-Hanssen, P., Variability in diagnosis of chlamydia, lactobacillary grading and white blood cells in vaginal wet smears with conventional bright light and phase contrast microscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 145, (1), 109-12.
34. Santiago, G. L.; Cools, P.; Verstraelen, H.; Trog, M.; Missine, G.; El Aila, N.; Verhelst, R.; Tency, I.; Claeys, G.; Temmerman, M.; Vanechoutte, M., Longitudinal study of the dynamics of vaginal microflora during two consecutive menstrual cycles. *PLoS One* 2011, 6, (11), e28180.
35. Morison, L.; Ekpo, G.; West, B.; Demba, E.; Mayaud, P.; Coleman, R.; Bailey, R.; Walraven, G., Bacterial vaginosis in relation to menstrual cycle, menstrual protection method, and sexual intercourse in rural Gambian women. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (3), 242-7.
36. Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
37. Frobenius, W.; Bogdan, C., Diagnostic Value of Vaginal Discharge, Wet Mount and Vaginal pH - An Update on the Basics of Gynecologic Infectiology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015, 75, (4), 355-366.
38. Audisio, T.; Penacino, M.; Cannistraci, R.; Bertolotto, P., Detection of bacterial vaginosis, Trichomonas vaginalis infection, and vaginal Candida infection: a comparative study of methods of extracting exudates, with and without a speculum, during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis* 2005, 9, (4), 213-5.
39. Hemalatha, R.; Ramalaxmi, B. A.; Swetha, E.; Balakrishna, N.; Mastromarino, P., Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res* 2013, 138, (3), 354-9.
40. Kissinger, P. J.; Dumestre, J.; Clark, R. A.; Wenthold, L.; Mohammed, H.; Hagensee, M. E.; Martin, D. H., Vaginal swabs versus lavage for detection of Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis among HIV-positive women. *Sex Transm Dis* 2005, 32, (4), 227-30.
41. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
42. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
43. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
44. Camus, C.; Penaranda, G.; Khiri, H.; Camiade, S.; Molet, L.; Lebsir, M.; Plauzolles, A.; Chiche, L.; Blanc, B.; Quarello, E.; Halfon, P., Acceptability and efficacy of vaginal self-sampling for genital infection and bacterial vaginosis: A cross-sectional study. *PLoS One* 2021, 16, (11), e0260021.
45. Kashyap, B.; Singh, R.; Bhalla, P.; Arora, R.; Aggarwal, A., Reliability of self-collected versus provider-collected vaginal swabs for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J STD AIDS* 2008, 19, (8), 510-3.
46. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
47. Machado, A.; Cerca, N., Multiplex Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization (PNA-FISH) for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Methods Mol Biol* 2017, 1616, 209-219.
48. Joesoef, M. R.; Hillier, S. L.; Josodiwondo, S.; Linnan, M., Reproducibility of a scoring system for gram stain diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (8), 1730-1.
49. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).
50. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fähræus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
51. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwelbe, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
52. Levi, A. W.; Harigopal, M.; Hui, P.; Schofield, K.; Chhieng, D. C., Comparison of Affirm VPIII and Papanicolaou tests in the detection of infectious vaginitis. *Am J Clin Pathol* 2011, 135, (3), 442-7.
53. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
54. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
55. Farr, A.; Effendy, I.; Tirri, B. F.; Hof, H.; Maysner, P.; Petricevic, L.; Ruhke, M.; Schaller, M.; Schäfer, A. P. A.; Willinger, B.; Mendling, W., Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021, 81, (4), 398-421.
56. Liu, W.; Zhang, X.; Liu, Z.; Luo, X., Impact of pH on the antifungal susceptibility of vaginal Candida albicans. *Int J Gynaecol Obstet* 2011, 114, (3), 278-80.

57. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
58. Donders, G. G.; Bellen, G.; Mendling, W., Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 306-21.
59. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
60. Stockdale, C. K., A Positive Culture Result for *Gardnerella* Is Not Diagnostic of Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (4), 281-2.
61. 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.
62. Levi, M. H.; Torres, J.; Piña, C.; Klein, R. S., Comparison of the InPouch TV culture system and Diamond's modified medium for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1997, 35, (12), 3308-10.
63. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
64. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 1998, 22, (3), 205-8.
65. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
66. Ng, L. K.; Martin, I. E., The laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005, 16, (1), 15-25.
67. 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.
68. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
69. Van Schalkwyk, J.; Yudin, M. H., Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015, 37, (3), 266-274.
70. Keane, F. E.; Maw, R.; Pritchard, C.; Ison, C. A., Methods employed by genitourinary medicine clinics in the United Kingdom to diagnose bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect* 2005, 81, (2), 155-7.
71. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
72. Sobel, J. D.; Subramanian, C.; Foxman, B.; Fairfax, M.; Gygax, S. E., Mixed vaginitis—more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep* 2013, 15, (2), 104-8.
73. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (3), 1304-8.
74. Sumek Sri, P.; Kopraser, C.; Panichkul, S., BVBLUE test for diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women attending antenatal care at Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005, 88 Suppl 3, S7-13.
75. Miller, L., Can Fem Exam Card Use Facilitate Bacterial Vaginosis Diagnosis on Day of Abortion to Prevent Postabortion Endometritis? *Obstetrics & Gynecology* 2001, 97, (4), 585-595.
76. Schwebke, J. R.; Taylor, S. N.; Ackerman, R.; Schlaberg, R.; Quigley, N. B.; Gaydos, C. A.; Chavoustie, S. E.; Nyirjesy, P.; Remillard, C. V.; Estes, P.; McKinney, B.; Getman, D. K.; Clark, C., Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima *Candida/Trichomonas* Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol* 2020, 58, (2).
77. Thompson, A.; Timm, K.; Borders, N.; Montoya, L.; Culbreath, K., Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (1), 39-44.
78. Mulhem, E.; Boyanton, B. L., Jr.; Robinson-Dunn, B.; Ebert, C.; Dzebo, R., Performance of the Affirm VP-III using residual vaginal discharge collected from the speculum to characterize vaginitis in symptomatic women. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (4), 344-6.
79. Cartwright, C. P.; Lembke, B. D.; Ramachandran, K.; Body, B. A.; Nye, M. B.; Rivers, C. A.; Schwebke, J. R., Comparison of nucleic acid amplification assays with BD affirm VPIII for diagnosis of vaginitis in symptomatic women. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3694-9.
80. Brown, H. L.; Fuller, D. D.; Jasper, L. T.; Davis, T. E.; Wright, J. D., Clinical evaluation of affirm VPIII in the detection and identification of *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Candida* species in vaginitis/vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 17-21.
81. Byun, S. W.; Park, Y. J.; Hur, S. Y., Affirm VPIII microbial identification test can be used to detect *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* and *Trichomonas vaginalis* microbial infections in Korean women. *J Obstet Gynaecol Res* 2016, 42, (4), 422-6.
82. Sheiness, D.; Dix, K.; Watanabe, S.; Hillier, S. L., High levels of *Gardnerella vaginalis* detected with an oligonucleotide probe combined with elevated pH as a diagnostic indicator of bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1992, 30, (3), 642-8.



83. Gazi, H.; Degerli, K.; Kurt, O.; Tekler, A.; Uyar, Y.; Caglar, H.; Kurutepe, S.; Surucuoglu, S., Use of DNA hybridization test for diagnosing bacterial vaginosis in women with symptoms suggestive of infection. *Apmis* 2006, 114, (11), 784-7.
84. Andrea, S. B.; Chapin, K. C., Comparison of Aptima Trichomonas vaginalis transcription-mediated amplification assay and BD affirm VPIII for detection of T. vaginalis in symptomatic women: performance parameters and epidemiological implications. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (3), 866-9.
85. Richter, S. S.; Otiso, J.; Goje, O. J.; Vogel, S.; Aebly, J.; Keller, G.; Van Heule, H.; Wehn, D.; Stephens, A. L.; Zanotti, S.; Johnson, T.; Leal, S. M.; Procop, G. W., Prospective Evaluation of Molecular Assays for Diagnosis of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2019, 58, (1).
86. Witt, A.; Petricevic, L.; Kaufmann, U.; Gregor, H.; Kiss, H., DNA hybridization test: rapid diagnostic tool for excluding bacterial vaginosis in pregnant women with symptoms suggestive of infection. *J Clin Microbiol* 2002, 40, (8), 3057-9.
87. Dessai, F.; Nyirenda, M.; Sebtiloane, M.; Abbai, N., Diagnostic evaluation of the BD Affirm VPIII assay as a point-of-care test for the diagnosis of bacterial vaginosis, trichomoniasis and candidiasis. *Int J STD AIDS* 2020, 31, (4), 303-311.
88. Rivers, C. A.; Lee, J. Y.; Sharples, N.; Ledebor, N. A.; Schwebke, J. R., ESwab as an optional collection device for use with the Affirm VPIII microbial test system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (5), 1698-700.
89. Rompalo, A. M.; Castleberry, N.; Widdice, L.; Schulkin, J.; Gaydos, C. A., Patterns of point-of-care test use among obstetricians and gynaecologists in the US. *Sex Health* 2018, 15, (4), 318-324.
90. Brotman, R. M.; Ravel, J., Ready or not: the molecular diagnosis of bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (1), 44-6.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of Trichomonas vaginalis with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. De Salazar, A.; Espadafor, B.; Fuentes-López, A.; Barrientos-Durán, A.; Salvador, L.; Álvarez, M.; García, F., Comparison between Aptima Assays (Hologic) and the Allplex STI Essential Assay (Seegene) for the diagnosis of Sexually Transmitted Infections. *PLoS One* 2019, 14, (9), e0222439.
93. Drew, R. J.; Murphy, T.; Broderick, D.; O'Gorman, J.; Eogan, M., An interpretation algorithm for molecular diagnosis of bacterial vaginosis in a maternity hospital using machine learning: proof-of-concept study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020, 96, (2), 114950.
94. Hilbert, D. W.; Smith, W. L.; Chadwick, S. G.; Toner, G.; Mordechai, E.; Adelson, M. E.; Aguin, T. J.; Sobel, J. D.; Gygax, S. E., Development and Validation of a Highly Accurate Quantitative Real-Time PCR Assay for Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol* 2016, 54, (4), 1017-24.
95. Rumyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
96. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwebke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl\_2), S144-s151.
97. Van den Nunckhof, E. H. A.; van Sitter, R. L.; Boers, K. E.; Lamont, R. F.; Te Witt, R.; le Cessie, S.; Knetsch, C. W.; van Doorn, L. J.; Quint, W. G. V.; Molijn, A.; Leverstein-van Hall, M. A., Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 959-966.
98. Van Der Pol, B.; Daniel, G.; Kodsí, S.; Paradis, S.; Cooper, C. K., Molecular-based Testing for Sexually Transmitted Infections Using Samples Previously Collected for Vaginitis Diagnosis. *Clin Infect Dis* 2019, 68, (3), 375-381.
99. Ackerman, S. J.; Knight, T.; Wahl, P. M.; Cartwright, C. P., Health care utilization and costs following amplified versus non-amplified molecular probe testing for symptomatic patients with suspected vulvovaginitis: a US commercial payer population. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019, 11, 179-189.
100. Broache, M.; Cammarata, C. L.; Stonebraker, E.; Eckert, K.; Van Der Pol, B.; Taylor, S. N., Performance of a Vaginal Panel Assay Compared With the Clinical Diagnosis of Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2021, 138, (6), 853-859.
101. Lynch, T.; Peirano, G.; Lloyd, T.; Read, R.; Carter, J.; Chu, A.; Shaman, J. A.; Jarvis, J. P.; Diamond, E.; Ijaz, U. Z.; Church, D., Molecular Diagnosis of Vaginitis: Comparing Quantitative PCR and Microbiome Profiling Approaches to Current Microscopy Scoring. *J Clin Microbiol* 2019, 57, (9).
102. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
103. Sherrard, J., Evaluation of the BD MAX™ Vaginal Panel for the detection of vaginal infections in a sexual health service in the UK. *Int J STD AIDS* 2019, 30, (4), 411-414.
104. Aguirre-Quinonero, A.; Castillo-Sedano, I. S.; Calvo-Muro, F.; Canut-Blasco, A., Accuracy of the BD MAX™ vaginal panel in the diagnosis of infectious vaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38, (5), 877-882.
105. Danby, C. S.; Althouse, A. D.; Hillier, S. L.; Wiesenfeld, H. C., Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2021, 25, (1), 76-80.



# VAGINOSIS BACTERIANA

# 3

(orden alfabético)

Jacob Bornstein  
Catriona Bradshaw  
Erica Plummer  
Koray Gorkem Sacinti  
Francesco de Seta  
Ryan Sobel  
Colleen K. Stockdale  
Gary Ventolini  
Hans Verstraelen  
Pedro Vieira-Baptista

## 3.1

### Introducción

El tracto genital femenino consiste en una estructura tisular estimulada hormonalmente con estrógenos que impulsan los efectos tróficos y de maduración sobre el epitelio. Incluso antes de que se pensara en la vagina como un ecosistema con sus comunidades microbianas residentes, las observaciones microscópicas y basadas en el cultivo indican que la presencia de lactobacilos era abundante luego de que un recién nacido fuera colonizado, disminuía hasta la pubertad, se hacía prominente a través de los años reproductivos y disminuía en la menopausia. Los métodos moleculares modernos han abierto un abanico de nuevas posibilidades para la caracterización de la microbiota vaginal (MBV), permitiéndonos no solo establecer qué microorganismos están presentes, sino también comenzar a comprender sus propiedades funcionales.<sup>1,2</sup>

La creciente evidencia sugiere que la baja diversidad de *Lactobacillus spp.* como predominante de la MBV se asocia con una menor inflamación, y que esto es protector. Por otro lado, la MBV en la cual no predominan por *Lactobacillus spp.*, de mayor diversidad (a veces denominada “disbiótica”) se asocia con riesgo de infecciones (incluido el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y, posiblemente, complicaciones obstétricas.<sup>3-5</sup> La disbiosis vaginal puede ser fisiológica para algunas mujeres, o patológica, dependiendo de la interacción de factores metabólicos y microbianos.<sup>6</sup>

El síndrome clínico que actualmente se conoce como vaginosis bacteriana (VB), que involucra múltiples especies bacterianas que varían de mujer a mujer, ha sido ampliamente estudiado durante las últimas seis décadas. La VB es un trastorno polimicrobiano del microbioma vaginal que se caracteriza por la ausencia de lactobacilos protectores. Los taxones bacterianos detectados con mayor frecuencia incluyen: *Gardnerella spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Fannyhessea (Atopobium) vaginae*, *Bacteroides*, *Clostridiales*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, y otros que han sido descritos y pueden causar disbiosis. La disbiosis puede generarse cuando las condiciones interrumpen, modifican, reducen, bloquean, fluctúan o agotan los lactobacilos dominantes.<sup>7</sup>

La prevalencia de estas comunidades con escasez de *Lactobacillus spp.* varía entre las mujeres, y los estudios epidemiológicos las han asociado con un mayor riesgo de resultados adversos para la salud: parto y parto prematuros (PPT), ruptura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis, funisitis, infecciones postaborto y mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual (ITS).<sup>4,5</sup> Los mecanismos que impulsan estas asociaciones aún no se han descrito en detalle, con pocos estudios que establezcan relaciones causales. A pesar de los avances en nuestra comprensión de la VB, sigue siendo una condición enigmática. Si bien los síntomas clínicos asociados son relativamente sencillos y fáciles de diagnosticar, el hecho de que no todos los síntomas ocurren en todas las mujeres diagnosticadas con VB sigue siendo problemático. Esto no es sorprendente dada la complejidad del microbioma vaginal, la inmunidad del huésped y la variabilidad en las respuestas individuales a posibles mediadores inflamatorios producidos por una variedad de microorganismos.<sup>8</sup>

Ha sido bien establecido el vínculo entre la MBV y la VB de alta diversidad en la cual predominan los *Lactobacillus spp.* y una variedad de efectos adversos para la salud sexual y reproductiva de las mujeres. Lo anterior indica que el tratamiento o la prevención de la disbiosis vaginal/VB pueden mejorar los resultados de salud de las mujeres.

## 3.2 Etiología y fisiopatología

La VB se considera una disbiosis polimicrobiana de la MBV. La MBV óptima de las mujeres en edad reproductiva suele estar dominada por lactobacilos productores de ácido láctico que mantienen un pH vaginal < 4.7. Por el contrario, la VB se caracteriza por un aumento de la carga de bacterias anaerobias facultativas y estrictas, una reducción de los lactobacilos beneficiosos y un aumento correspondiente del pH vaginal.<sup>9-14</sup>

Aunque no se conocen los agentes etiológicos exactos responsables de la VB, los estudios de cultivo y, más recientemente, los estudios moleculares han identificado un gran número de bacterias asociadas con la VB, denominadas colectivamente bacterias asociadas a la VB (BAVB). Estos organismos incluyen *Gardnerella spp.*, *Prevotella spp.*, *F. vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Sneathia spp.*, entre otros.<sup>11,12,15-17</sup> Cabe destacar que se cree que las especies específicas de *Gardnerella spp.* desempeñan un papel clave en la patogénesis de la VB, potencialmente como organismo fundador o iniciador.<sup>18-21</sup> Hasta hace poco, *Gardnerella vaginalis* era la única especie presente en el género *Gardnerella*. En 2019, se propusieron trece especies de *Gardnerella*;<sup>22</sup> tres nuevas especies (*G. swidsinskii*, *G. piovii* y *G. leopoldii*) recibieron una posición taxonómica oficial, y la descripción de *G. vaginalis* se redujo y modificó. Para reflejar la taxonomía actual, *Gardnerella spp.* se utilizará a continuación en lugar de *G. vaginalis*. Además, recientemente, *Atopobium vaginae* fue reclasificado en el nuevo género *Fannyhessea*.<sup>23</sup>

Se ha demostrado que *Gardnerella spp.* se adhiere a las células epiteliales vaginales e inicia la formación de biopelículas, que se cree que es un factor clave en la patogénesis de VB.<sup>24-26</sup> *Gardnerella spp.* son de las diez especies predominantes presentes en las biopelículas VB, y han demostrado capacidad para formar una biopelícula en ambientes ácidos,<sup>27</sup> lo que respalda aún más su papel como organismo integral involucrado en la iniciación de VB. Sin embargo, existen relaciones sinérgicas entre *Gardnerella spp.* y otras BAVB.<sup>18</sup> Se plantea la

hipótesis de que *Gardnerella spp.* actúa para reducir el potencial de oxidación-reducción del ambiente vaginal que promueve el crecimiento de bacterias anaeróbicas estrictas, incluyendo *Prevotella spp.* y *F. vaginae*.<sup>18,20</sup> La producción de aminoácidos por *Gardnerella spp.* favorece aún más el crecimiento de *Prevotella spp.*, que a su vez produce amoníaco, lo que incrementa el crecimiento de *Gardnerella spp.*.<sup>28</sup> Además, *F. vaginae* y *Prevotella spp.* también están presentes en las biopelículas VB junto con *Gardnerella spp.*.<sup>29</sup> La producción de factores de virulencia (por ejemplo, sialidasa) por *Gardnerella spp.* y *Prevotella spp.* degrada la mucosa cervicovaginal protectora, mejorando aún más la formación de biopelículas y facilitando la unión de otras BAVB<sup>29-31</sup>, que contribuyen a los síntomas y secuelas de VB.<sup>32</sup> La exfoliación de las células epiteliales vaginales produce las *clue cells* que son características de VB<sup>33</sup>, y el aumento de la carga de bacterias anaeróbicas se asocia con la producción de aminas, lo que contribuye a la secreción maloliente observada en VB.<sup>34-36</sup>

Es importante destacar que el evento que desencadena la disbiosis vaginal observada en la VB no se comprende bien. No se sabe si la VB resulta de la adquisición de un solo organismo (por ejemplo, *Gardnerella spp.* específica) o un consorcio polimicrobiano, o es una consecuencia del crecimiento excesivo de BAVB en respuesta a factores específicos del huésped o del comportamiento.<sup>37</sup> Es importante destacar que tanto los datos epidemiológicos como moleculares indican que la transmisión sexual está involucrada tanto en la adquisición como en la recurrencia de VB.<sup>38-45</sup> El perfil epidemiológico de la VB es similar al de las ITS, según un metanálisis de 43 estudios que encontraron que la VB se asoció con el uso inconsistente del preservativo, así como con una nueva o mayor número de parejas sexuales.<sup>46</sup> La VB se asocia con la edad temprana de debut sexual,<sup>47,48</sup> y es rara entre las mujeres sin antecedentes de contacto sexual con o sin penetración.<sup>48</sup> Además, los factores de riesgo para la adquisición de VB entre las mujeres con parejas femeninas incluyen tener una pareja sexual con antecedentes de VB, síntomas de VB o VB microbiológicamente confirmada.<sup>39,45</sup> La VB también se ha asociado con otros hábitos como fumar 49-52 y duchas vaginales intravaginales.<sup>53-56</sup>

### 3.3

## Prevalencia y epidemiología

### Estimaciones globales y regionales de la prevalencia de vaginosis bacteriana

La prevalencia de VB varía ampliamente entre países y entre diferentes grupos de población y está influenciada por las diferencias en la metodología de diagnóstico y muestreo. En una reciente revisión sistemática y metaanálisis (122 publicaciones, hasta 2017), la prevalencia global de VB entre las mujeres en edad reproductiva en la población general fue alta, oscilando entre el 23 y el 29%, con marcadas disparidades étnicas.<sup>57</sup> Las estimaciones agrupadas por región geográfica incluyeron: Europa y Asia central, 23%; Asia oriental y el Pacífico, 24%; América Latina y el Caribe, 24%; Oriente Medio y Norte de África, 25%; África subsahariana, 25%; América del Norte, 27%; Asia meridional, 29%).<sup>57</sup> En África subsahariana, la prevalencia de VB fue menor en África occidental y central (20,6%; intervalo de confianza [IC] 95%, 6,1–40,6%) que en África meridional y oriental (33,3%; IC 95%: 17,4–51,5%), aunque esto no fue estadísticamente significativo. La revisión encontró que la prevalencia de VB varió con el origen étnico dentro de regiones geográficas específicas. Por ejemplo, en América del Norte

la prevalencia general de VB fue del 27% (IC del 95%: 24-31%), pero las estimaciones de prevalencia fueron mayores en las mujeres negras e hispanas (33% y 31%, respectivamente) en comparación con las mujeres blancas y asiáticas (23% y 11%, respectivamente).<sup>57</sup> En general, hubo una prevalencia de VB aproximadamente 2 veces mayor entre las poblaciones mayoritariamente negras en comparación con las poblaciones mayoritarias no negras en este metanálisis (46,5 %; IC 95 %: 37,5–55,6 % vs. 21,3 %; IC 95 % 16,7–26,3 %;  $p < 0,001$ ).<sup>57</sup>

Un metanálisis entre mujeres que participaron en estudios de prevención del VIH ( $n = 18$ ) en tres regiones primarias y grupos de población en África subsahariana (Sudáfrica basada en la comunidad, África meridional / oriental basada en la comunidad y África oriental poblaciones de mayor riesgo), informó estimaciones resumidas para la prevalencia de VB superiores al 30%.<sup>58</sup> Entre los jóvenes de 15 a 24 años de edad en las poblaciones comunitarias sudafricanas, la estimación resumida para la prevalencia de VB fue del 42,1% (IC del 95%: 35,6-49,0%), en las poblaciones clínicas y comunitarias de África meridional y oriental fue del 35,2% (IC del 95%: 27,7-43,6%), y en las poblaciones de mayor riesgo en África oriental, la prevalencia de VB fue del 49,5% (IC del 95%: 42,2-56,8%). La prevalencia fue similar entre las mujeres de 25 a 49 años, con una alta heterogeneidad entre los estudios.<sup>58</sup>

## Prevalencia de vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas

Se han realizado tres grandes metanálisis que examinan la prevalencia de VB en mujeres embarazadas. En una revisión sistemática y un metanálisis de la prevalencia de la malaria, las ITS y la VB entre las mujeres embarazadas que acudieron a centros de atención prenatal en el África subsahariana entre 1990 y 2011 (340.904 mujeres), la carga de VB fue mayor que la de cualquier ITS.<sup>59</sup> La estimación combinada de la prevalencia de VB en África oriental y meridional fue del 50,8% (43,3-58,4%;  $n = 4280$ ) y en África occidental y central fue del 37,6% (18,0-57,2%;  $n = 1208$ ).<sup>59</sup> Un metaanálisis más reciente de la prevalencia de VB durante el embarazo en África subsahariana, que incluyó publicaciones que datan de 2015 a 2020 (48 estudios,  $n = 5042$  mujeres), arrojó una estimación agrupada de la prevalencia de VB de 36.6% (27.1-46.6%).<sup>60</sup> Las estimaciones agrupadas de prevalencia de VB variaron de 28.5% (24.5-32.8%,  $n = 1030$ ) en África oriental a 52.4% (33.5-70.9%,  $n = 2305$ ) en África del sur.<sup>60</sup> Un análisis de subgrupos de mujeres embarazadas en el gran metaanálisis global de Peebles *et al.* también arrojó datos fuera de África, con estimaciones agrupadas de prevalencia de VB en mujeres embarazadas que oscilaron entre 11,7 % en Asia meridional (IC 95 %: 9,0–14,7 %) y 33,2 % en América Latina y el Caribe (IC 95 % 14,8–54,7 %). Dentro de los Estados Unidos, confirmaron las disparidades raciales y étnicas observadas en las mujeres no embarazadas. La prevalencia de VB fue más alta entre las mujeres embarazadas negras (49,0 %; IC 95 % 40,2–57,8 %) e hispanas (42,7 %; IC 95 % 36,4–49,1 %) y más baja entre las embarazadas asiáticas (20,3 %; IC 95 % 5,4–41,2 %) y blancas (19,9 %; IC 95 %: 8,0–35,5 %).<sup>61</sup> En general, hay estimaciones limitadas agrupadas de prevalencia de VB de Oriente Medio para mujeres embarazadas, pero una revisión sistemática y metanálisis de la prevalencia de VB en Irán, que incluyeron estudios hasta 2017, informaron que la prevalencia de VB en mujeres embarazadas era de 16,5% (IC 95% 12,5–21,6%), en comparación con 28% (IC 95% 15,1–45,9%) en mujeres no embarazadas.<sup>62</sup>

## Prevalencia de vaginosis bacteriana entre otras poblaciones/subgrupos de mujeres

En general, se informa que las estimaciones de prevalencia de VB son altas en mujeres con parejas femeninas. En una revisión sistemática de la prevalencia de VB entre mujeres con parejas femeninas, la VB fue la infección genital más frecuente notificada, y la prevalencia varió de 25,7 a 42,8%.<sup>63</sup>

Peebles *et al.* realizaron un análisis de subgrupos en su metanálisis global, y encontraron que la prevalencia de VB era aproximadamente un 20% mayor (33,5%; IC 95% 30,5-40,7%) en mujeres con parejas femeninas que en mujeres de la población general ( $p=0,007$ ).<sup>61</sup> Peebles *et al.* también realizaron un análisis de subgrupos que examinó la prevalencia de VB entre las mujeres que viven con el VIH (dos estudios del sudeste asiático y cuatro del África subsahariana). En relación con las mujeres de la población general, la prevalencia de VB también fue mayor entre las mujeres que viven con el VIH (35,6%; IC 95%: 25,7-46,2% vs. 25,6; IC 95%: 22,6-28,7%;  $p=0,054$ ).<sup>61</sup>

Una revisión sistemática reciente y un metanálisis de mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV) encontraron que la prevalencia general de disbiosis vaginal (VB por microscopía o disbiosis por métodos moleculares que incluyen qPCR, secuenciación del gen 16S rRNA y perfiles interespaciales) es del 18% (IC 95% 17-19%) (644/3543) con una heterogeneidad considerable entre los estudios (prevalencia que varía del 4 al 44%).<sup>64</sup> Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en el cociente de prevalencia de VB entre la microscopía y los métodos moleculares (0,87; IC 95%: 0,74-1,02). Los estudios basados en microscopía ( $n=13$ ) encontraron una prevalencia global del 17% (517/3091), y los estudios con métodos moleculares encontraron una prevalencia del 19% (171/889).<sup>64</sup>

Si bien los métodos de diagnóstico actuales para la VB se ven afectados por el estado hormonal de la menopausia, un metanálisis de todos los estudios publicados que informan la prevalencia de VB en mujeres posmenopáusicas hasta 2020, encontró que la prevalencia de VB varió de 2.0 a 57.1%, con una estimación resumida de 16.93% (IC 95% 8.5-27.4%). Hubo heterogeneidad significativa entre los estudios y la calidad varió considerablemente<sup>65</sup>.

### 3.4 Factores de riesgo

La tabla 3.1 enumera los factores de riesgo comunes para VB. La VB es más común entre las mujeres afroamericanas.<sup>66</sup> Está asociada con la actividad sexual tanto con parejas masculinas y femeninas. Fethers *et al.* identificaron que el contacto sexual con parejas masculinas y femeninas nuevas y múltiples está asociado con un mayor riesgo de VB en una revisión sistemática y metanálisis.<sup>46</sup> Otros estudios han señalado que la VB es altamente prevalente (25 a 50 por ciento) en mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres y se asocia con tener una pareja femenina con VB sintomática, el uso compartido de juguetes sexuales y número creciente de parejas sexuales femeninas.<sup>39,45,67-70</sup>

La presencia de ITS parece estar asociada con una mayor prevalencia de VB y la presencia de VB también puede ser un factor de riesgo para el VIH y otras ITS.<sup>71-78</sup>

Otros factores de riesgo identificados incluyen el uso inconsistente del preservativo, el tabaquismo, las duchas vaginales y la obesidad.<sup>50,53,55,79-83</sup> Se ha informado que el consumo de tabaco pasado o actual modifica el medio vaginal, aumentando la virulencia bacteriana, así como promoviendo un ambiente antiestrogénico con aminas vaginales adicionales.<sup>84</sup> Por lo tanto, las duchas vaginales se han relacionado con modificaciones del medio vaginal y MVB óptima, por lo tanto, favoreciendo un mayor riesgo de VB.<sup>85-87</sup> Sin embargo, el cese de las duchas vaginales no parece promover el retorno a un MVB dominado por lactobacilos.<sup>88</sup>

El uso de dispositivos intrauterinos de cobre se ha asociado con un riesgo elevado de VB.<sup>85</sup>

**TABLA 3.1 Factores de riesgo para vaginosis bacteriana.**

**VIH – virus de inmunodeficiencia humana; VB – vaginosis bacteriana;  
ITS – infección de transmisión sexual**

Etnia afroamericana
Actividad sexual con parejas masculinas y femeninas
Múltiples parejas sexuales
Nueva pareja sexual
Pareja sexual femenina con síntomas de VB
Uso compartido de juguetes sexuales
Dispositivos intrauterinos de cobre
Duchas vaginales
Cigarrillos
Obesidad
Uso inconsistente del condón
Infecciones de transmisión sexual previas o concurrentes

## 3.5

### Complicaciones

Las principales secuelas de VB incluyen un mayor riesgo de PPPT, endometritis posparto, infección del manguito vaginal posterior a la histerectomía, infección postaborto, enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) e ITS (incluido un mayor riesgo de adquisición y transmisión del VIH).

### Parto prematuro

Si bien la VB se ha asociado con PPT y un mayor riesgo de aborto temprano, la identificación temprana y el tratamiento de las mujeres asintomáticas no han afectado esas tasas.

Un metaanálisis de 2020 de estudios sobre los resultados del embarazo según la microbiota vaginal, en África subsahariana, mostró que no se informó sistemáticamente una asociación entre VB y PPT (positiva en siete de nueve estudios).<sup>86</sup> Otro metaanálisis reciente que incluyó 44 estudios no encontró diferencias en la incidencia de PPT y los resultados relacionados del tratamiento de mujeres asintomáticas con VB en una población obstétrica general.<sup>87</sup> Por lo tanto, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos recomienda no realizar pruebas de tamizaje de



VB en mujeres embarazadas que no tienen un mayor riesgo de parto prematuro y concluye que hay evidencia insuficiente para evaluar los beneficios y daños de la detección de VB en personas embarazadas con mayor riesgo de parto prematuro.<sup>88</sup>

## **Endometritis/ fiebre posparto**

Al igual que con PPT, VB se ha asociado con complicaciones posparto adversas, incluyendo endometritis y fiebre posparto. Una revisión sistemática Cochrane encontró que la profilaxis antibiótica administrada durante el segundo o tercer trimestre redujo el riesgo de endometritis posparto cuando se administró de forma empírica a todas las mujeres embarazadas.<sup>89</sup> Sin embargo, los autores notaron un sesgo sustancial debido al pequeño número de estudios disponibles para el análisis y la falta de seguimiento y concluyeron que no había pruebas suficientes para apoyar el uso sistemático de antibióticos durante el embarazo para prevenir los efectos adversos infecciosos.

## **Celulitis del manguito vaginal post histerectomía**

La contaminación bacteriana vaginal es una causa importante de morbilidad febril, incluida la infección manguito vaginal y el absceso pélvico después de la histerectomía total.<sup>90</sup> Por lo tanto, el estándar actual de cuidado incluye la limpieza vaginal con hexaclorofeno o povidona yodada, además de la preparación quirúrgica estándar y los antibióticos profilácticos.<sup>90</sup> A pesar de estas medidas, las infecciones relacionadas con la contaminación vaginal persisten y sigue siendo necesario mejorar la antisepsia vaginal para la histerectomía.

## **Infección post aborto**

Los factores de riesgo para la infección post aborto incluyen antecedentes de EPI, infección del tracto genital inferior, VB y edad menor de 20.<sup>91</sup> Al igual que con la histerectomía, la contaminación bacteriana vaginal es una causa importante de morbilidad febril con procedimientos vaginales quirúrgicos a pesar del estándar actual de cuidado para reducir la carga bacteriana (incluidos los antibióticos profilácticos y la preparación del procedimiento estándar).

## **Enfermedad inflamatoria pélvica**

La EPI tiene una etiología poli microbiana. La VB (según la puntuación de Nugent) se ha asociado con infecciones por EPI clínicas y subclínicas<sup>92,93</sup>.

## **Otras infecciones de transmisión sexual**

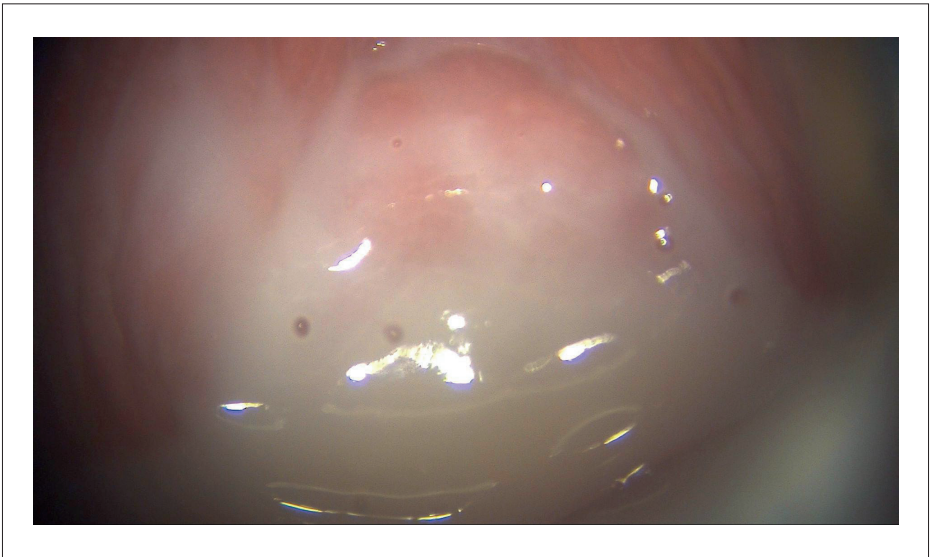
La VB se asocia con un mayor riesgo de adquisición del VIH y otras ITS.<sup>76-78,94</sup> Se ha postulado que la alteración en el microambiente vaginal, por la falta de peróxido de hidrógeno que produce lactobacilos en la paciente con VB, aumenta el riesgo de adquisición de ITS. La VB se ve con frecuencia como una coinfección con ITS cervicales y vaginales.<sup>95,96</sup> Schwebke *et al.* realizaron un ensayo aleatorizado con el uso de gel de metronidazol frente a observación en mujeres con VB asintomática y encontraron significativamente menos casos de *clamidia* en el grupo tratado (1.58 vs. 2.29 por persona-año).<sup>95</sup>

## 3.6

### Signos y síntomas

La VB está confinada a un estado asintomático en al menos la mitad de los casos, aunque sigue siendo una de las principales causas de síntomas vulvovaginales en todo el mundo.<sup>97</sup> A diferencia de las infecciones vaginales de un solo patógeno, la VB se considera de hecho como un conjunto de signos y síntomas clínicos comunes que pueden ser provocados por una gran cantidad de especies y comunidades bacterianas. con diferentes especies bacterianas que muestran diferentes asociaciones con la presentación de signos y síntomas, lo que explica una variabilidad considerable en la presentación clínica.<sup>8,16</sup>

Los síntomas clave en la VB, si están presentes, no parecen ser el resultado principalmente de la inflamación, sino más bien de las estrategias bacterianas desplegadas por la microbiota de VB para colonizar el nicho vaginal. Se cree que la descomposición de la columna vertebral de proteínas, así como de la capa de glucosa de las mucinas cervicales a través de la acción de la mucinasa bacteriana, subyace al menos en parte al flujo vaginal en este entorno.<sup>98</sup> Los pacientes sintomáticos con VB generalmente pueden referir flujo vaginal abundante, homogéneo, blanquecino a grisáceo y a veces descripto como espumoso.<sup>99</sup> (Figura 3.1)



**Figura 3.1** Secreción típica asociada con vaginosis bacteriana

La producción de poliaminas biogénicas por unas pocas especies bacterianas asociadas con VB, se relaciona con el flujo vaginal con "olor a pescado", que es un síntoma bastante específico de VB.<sup>100,101</sup> Los pacientes sintomáticos pueden describir un olor aún más fuerte después de las relaciones sexuales y algunos perciben que el olor también es más notable durante y después de su período. En particular, la falta de olor percibido en pacientes con síntomas vulvovaginales hace que el diagnóstico de VB sea bastante improbable.<sup>101</sup>

Por el contrario, los síntomas distintos del flujo con olor a pescado, como prurito, dispareunia y disuria, generalmente no se esperan en la VB, aunque tales molestias pueden estar presentes con vaginitis mixta, es decir, VB combinada y candidiasis vulvovaginal.<sup>102</sup> Para el médico tratante, generalmente no hay signos evidentes o incluso apreciables de enfermedad en pacientes con VB, aunque el típico "flujo" y "olor" también pueden ser evidentes como signos en el examen clínico.

## 3.7

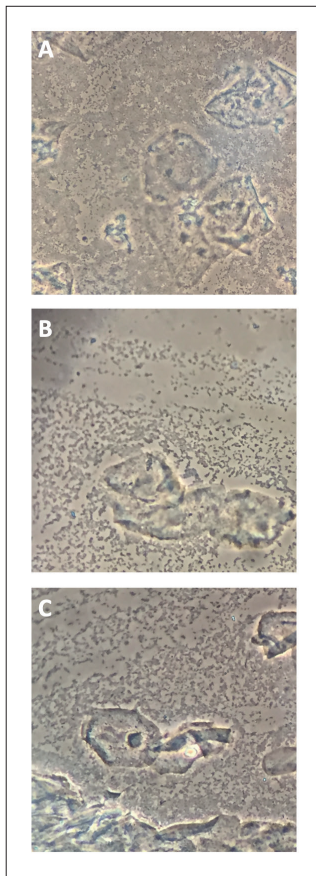
### Diagnóstico

Si bien la historia del paciente y los síntomas de flujo vaginal con "olor a pescado" o "olor a pescado" en particular, pueden ser altamente sugestivos de VB, el diagnóstico final se basará en la confirmación microbiológica, además de la presentación clínica. Varias pruebas en el consultorio, así como pruebas de laboratorio para el diagnóstico de VB están disponibles para ese propósito.

### Diagnóstico clínico

En la práctica clínica, los criterios diagnósticos descritos originalmente por Amsel *et al.* han demostrado ser una herramienta diagnóstica útil.<sup>33</sup> El diagnóstico clínico de la VB según los criterios de Amsel se realiza convencionalmente si tres de los cuatro signos siguientes están presentes: (1) flujo vaginal adherente y homogéneo de color blanco grisáceo; (2) un pH vaginal superior a un valor de 4,5; (3) la presencia de las llamadas células clave (células epiteliales vaginales con una capa tan pesada de BAVB que los bordes periféricos están oscurecidos) en el examen en fresco con solución salina (Figura 3.2); y (4) un olor a pescado o test de aminas positivo después de la adición de una solución de hidróxido de potasio al 10% (prueba positiva de olor u olfateo).<sup>33</sup>

A pesar de ser ampliamente utilizados, los criterios de Amsel han sido criticados, particularmente porque la apariencia del flujo y, hasta cierto punto, la evaluación del olor, tienden a ser subjetivos, difíciles de estandarizar y, por lo tanto, propensos a diagnósticos erróneos. Sin embargo, se ha sugerido que el enfoque puede simplificarse a una combinación modificada de sólo dos criterios, sin pérdida significativa de sensibilidad y especificidad general.<sup>103-105</sup> El pH vaginal elevado (>4.5) en particular, se encuentra consistentemente como el más sensible de todos los criterios de Amsel. Es importante reconocer que muchos



**Figura 3.2** Microscopía en fresco (400x, contraste de fase).

A-C- Vaginosis bacteriana: ausencia de lactobacilos, microbiota granular y presencia de *clue cells* (visto en A)

otros factores pueden alterar el pH vaginal y/o interferir con la evaluación del pH vaginal, especialmente la menstruación/ sangre (incluso cuando no es evidente en el examen clínico), pero también el semen, así como cualquier producto colocado en la vagina (lubricantes, cremas, suposiciones, etc.). Tales artefactos generalmente implican una elevación del pH y, por lo tanto, disminuyen la especificidad. La colocación de la tira de pH cerca del orificio externo cervical y cerca del flujo de moco cervical también puede distorsionar la imagen. La presencia de *clue cells* a su vez, se considera el predictor más específico de VB.<sup>97</sup> El criterio de las *clue cells* se considera positivo cuando la presencia de las mismas es al menos del 20% del total de las células epiteliales en el preparado, aunque el límite del 20% no fue mencionado originalmente por Amsel et al., sino que se agregó más tarde en cuanto a una mayor especificidad y precisión general.<sup>33,104,106</sup>

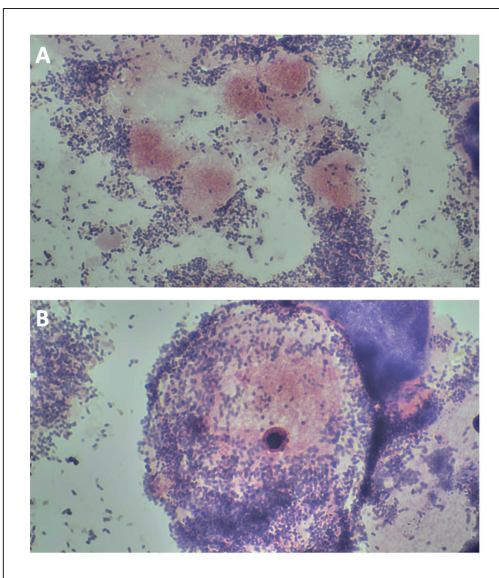
El enfoque de Amsel también ha sido criticado por su baja sensibilidad en comparación con las técnicas moleculares molecular o basado en la tinción de Gram de VB. Los resultados de los estudios comparativos fueron heterogéneos, reportando con una sensibilidad tan baja como el 37% en un estudio y tan alta como el 98,2% para la presencia de *clue cells* solo en el examen en fresco.<sup>103,107</sup>

Claramente, el desempeño de los criterios de Amsel, ya sea modificado o no, depende en gran medida de la experiencia, el tiempo y el equipo del examinador. Además, debe reconocerse que los criterios de Amsel no se han desarrollado como una herramienta de detección, sino más bien como una guía diagnóstica en caso de síntomas vulvovaginales sugestivos de VB. En general, en ausencia de test moleculares disponibles, los criterios clínicos de Amsel siguen siendo la mejor opción para el diagnóstico de las VB en el consultorio. El diagnóstico clínico de VB se puede obtener rápidamente a un costo muy bajo, pero requiere la presencia de un microscopio y habilidades de microscopía. En presencia de este último, el diagnóstico puede establecerse mediante microscopía en fresco, con sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 82-100% y el 93-97%, respectivamente.<sup>108</sup>

El diagnóstico basado en la tinción de Gram ha sido el pilar del diagnóstico de VB, especialmente en entornos de investigación, y es ampliamente aceptado como el estándar de oro en ese sentido. (Figura 3.3)

### Diagnóstico de tinción de Gram

El diagnóstico basado en la tinción de Gram ha sido el pilar del diagnóstico de VB, especialmente en entornos de investigación, y es ampliamente aceptado como el estándar de oro en ese sentido. (Figura 3.3)



**Figura 3.3** Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite).

A y B—vaginosis bacteriana (*clue cell* vista en B)

Este enfoque tiene varias ventajas, incluida una alta frecuencia de resultados interpretables, un registro permanente y un bajo costo. Los frotis vaginales teñidos de Gram también pueden ser interpretados repetidamente o de forma independiente por más de un evaluador, lo que aumenta la capacidad diagnóstica.<sup>97</sup> Sin embargo, el diagnóstico de tinción de Gram requiere un entorno de laboratorio específico y una habilidad, experiencia y tiempo considerables. El método basado en la tinción de Gram más ampliamente realizado es el sistema de puntuación desarrollado por Nugent *et al.*<sup>14</sup> Brevemente, el sistema de puntuación de Nugent explica tres morfotipos de células bacterianas, es decir, morfotipos de *Lactobacillus spp.* (bacilos grampositivos grandes), morfotipos *Gardnerella spp.* y *Bacteroides spp.* (bacilos Gram-variables pequeños o Gram-negativos), y bastones Gram-variables curvos (como *Mobiluncus spp.*). Aunque la asignación taxonómica de los morfotipos ha sido revisada desde entonces, el enfoque general sigue siendo válido.<sup>109</sup> En particular, Srinivasan *et al.* encontraron que el "morfotipo Bacteroides" estaba representado principalmente por *Prevotella spp.* y *Porphyromonas spp.*, mientras que los morfotipos de *Mobiluncus spp.* son más probablemente BVAB1 (*Candidatus Lachnocurva vaginae*).<sup>109,110</sup> Sobre la base de la cantidad de cada uno de los morfotipos antes mencionados por campo de inmersión en aceite, cuantificado de 0 a 4+, se obtiene una puntuación resumida que equivale a la puntuación global de Nugent (Ver sección 2.5 y tabla 2.2).

El diagnóstico de VB se acepta cuando se obtiene una puntuación de 7 o superior. Una puntuación de 4-6 corresponde a la microbiota vaginal intermedia, y se considera que una puntuación de 0-3 representa la microbiota no VB. Hay e Ison desarrollaron un sistema de puntuación similar y simplificado, que se conoce como los criterios de Ison-Hay, en el que los frotis se clasifican cualitativamente como normales (grado I), intermedios (grado II) o consistentes con VB (grado III), complementados con dos grados adicionales, es decir, grado 0 para células epiteliales solo sin bacterias, y grado IV solo para cocos Gram positivos. El criterio de Ison-Hay tiende a funcionar igual de bien, pero es menos utilizado que el sistema de Nugent.<sup>111</sup>

En general, el sistema de puntuación Nugent para frotis vaginales teñidos de Gram muestra un alto grado de precisión y alta fiabilidad, así como una alta reproducibilidad intraobservador e interobservador. Sin embargo, esto no implica que el sistema de puntuación de Nugent no tenga deficiencias. En primer lugar, es preocupante la falta definida de condiciones preanalíticas y analíticas estandarizadas.

Forsum *et al.* han informado sobre esa cuestión: diferentes dispositivos y procedimientos de muestreo, diferentes formas de esparcir la muestra vaginal en el portaobjetos de vidrio, por lo tanto, con homogeneidad variable de la muestra y espesor del frotis, diferentes métodos de fijación y tiempo, y diferencias en el área del campo de inmersión en aceite de alta potencia a aumento  $\times 1000$ , todo lo cual puede afectar la interpretación de la tinción de Gram.<sup>112-114</sup> En segundo lugar, no se han propuesto criterios definidos para distinguir entre los tres morfotipos básicos manejados en el sistema de puntuación de Nugent.<sup>114</sup> Se puede agregar aquí, que la importancia de la categoría intermedia de Nugent (puntajes 4 a 6) o grado II Ison-Hay permanece indeterminada, aunque los estudios han sugerido que alrededor de un tercio a la mitad de las mujeres con esta categoría en realidad tienen VB.<sup>21,115</sup>

## Cultivos

El cultivo de *Gardnerella spp.* no tiene ningún papel en el diagnóstico de VB. La mayoría de los laboratorios informarán al médico que solicitó un examen directo los resultados del análisis de tinción de Gram, así como del cultivo en medios generales y más específicos. Un cultivo positivo para *Gardnerella spp.* per se no proporciona ninguna información sobre el estado global de la microbiota vaginal, ya que *Gardnerella spp.* es comúnmente parte de esta última, también en mujeres que no tienen VB o microbiota intermedia.

## Pruebas en el punto de atención (no moleculares)

Como los enfoques de diagnóstico más utilizados, el método de Amsel y Nugent, requieren tiempo, habilidad, equipo y experiencia, muchos médicos prestadores del sistema de salud perciben una necesidad de implementar puntos de atención rápidos. Varias de estas pruebas se han desarrollado y comercializado, principalmente en los Estados Unidos, aunque ninguna es ampliamente utilizada. Idealmente, los puntos de atención rápida también permitirían el autotoma de muestras vaginales o incluso el autodiagnóstico. Los kits de diagnóstico comerciales suelen basarse en la detección de metabolitos, específicamente poliaminas biogénicas, como la trimetilamina, o ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ya sea en la detección de las enzimas prolina aminopeptidasa y sialidasa producidas por varias bacterias en mujeres con VB.<sup>21,97</sup> Entre los test mejor documentados a este respecto se encuentran la prueba OSOM BV Blue (Genzyme Diagnostics, Cambridge, MA, USA) y la tarjeta FemExam (Cooper Surgical, Shelton, CT, USA)

El ensayo OSOM BV Blue es una prueba de tira reactiva cromogénica, basada en la medición de los niveles de sialidasa en el flujo vaginal. La prueba es particularmente rápida, con resultados disponibles en 10 minutos, y funciona con bastante precisión, con sensibilidades reportadas de 88 a 94% y especificidades de 91 a 98%, en comparación con los criterios de Nugent y Amsel, respectivamente.<sup>21,97</sup>

La tarjeta FemExam, a su vez, es un prueba de detección rápida que consta de dos tarjetas de plástico, una para la evaluación del pH y la detección de trimetilamina, y una segunda para la medición de la prolina aminopeptidasa.

La tarjeta FemExam es incluso más rápida que la prueba OSOM BV Blue, con resultados en dos minutos, sensibilidad comparable (91%), pero con una especificidad significativamente menor (estimada 61%).<sup>21,97</sup>

## Diagnóstico molecular

En las últimas dos décadas, la investigación del microbioma vaginal y la VB ha sido testigo de un marcado cambio hacia las técnicas de caracterización molecular, principalmente el gen 16S rRNA y, en menor medida, los métodos basados en la amplificación del gen *cpn60*, como la secuenciación de próxima generación. Es probable que las técnicas moleculares también reemplacen a los diagnósticos de VB existentes en el consultorio y en el laboratorio en el futuro. Los ensayos de diagnóstico molecular actuales se pueden dividir ampliamente



en ensayos de sonda directa y técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT).<sup>21</sup> Su uso se recomienda solo en mujeres sintomáticas.<sup>116</sup>

Los ensayos de sonda directa utilizan sondas de ADN que se unen directamente a secuencias bacterianas, es decir, sin un paso intermedio de amplificación. El ejemplo más conocido de un ensayo de sonda directa para VB es el llamado ensayo Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA), que puede proporcionar resultados en menos de una hora. Este ensayo se dirige específicamente a *Gardnerella spp.* con un límite de detección de 5x10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias/ml de flujo vaginal. El ensayo Affirm VPIII funciona bien en comparación con la detección de *clue cells* con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97%, respectivamente, y en comparación con el diagnóstico de VB basado en la puntuación de Nugent con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 81%, respectivamente. Una prueba relacionada de la misma compañía, la prueba de identificación microbiana Affirm VPIII (Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) permite el diagnóstico simultáneo de otras causas comunes de vaginitis, como *Candida spp.* y *Trichomonas vaginalis*.<sup>21</sup>

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), a su vez, incluyen un paso de amplificación en el que una secuencia específica de ácido nucleico se multiplica enzimáticamente de forma exponencial, antes de ser detectada por sondas de ADN. Por lo tanto, los NAAT tienen límites de detección muy bajos y son teóricamente capaces de detectar tan poco como un organismo en una muestra.<sup>21</sup> Se han comercializado varias pruebas de este tipo. Estos NAAT para el diagnóstico de VB generalmente se dirigirán a múltiples especies relacionadas con VB (predictores positivos), y la mayoría de uno o más *Lactobacillus spp.* vaginales, como predictores negativos. Algunas de estas pruebas tienen datos que validan el uso de la autotoma. (Tabla 3.2)

## Diagnóstico diferencial

Un pH elevado no es específico de VB; también se puede encontrar en casos de tricomoniasis, atrofia vaginal y vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa (VA/VID).

Además, las pacientes con tricomoniasis, atrofia y VA/VID frecuentemente presentan síntomas y hallazgos de inflamación vaginal y dispareunia. Las mujeres con VB generalmente carecen de estos signos y síntomas inflamatorios. Además, las células parabasales suelen aumentar en la atrofia vaginal o VA/VID y se pueden detectar fácilmente en una microscopía en fresco.

En ocasiones, los pacientes pueden presentar “infecciones” mixtas, como por ejemplo VB y *Trichomonas vaginalis* o *Candida spp.*

**TABLA 3.2** Pruebas comerciales de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para BV (adaptado de Colemanetal. y Muzny C *et al.*<sup>21,117</sup>). No todas las pruebas disponibles están listadas y no todas las pruebas listadas están ampliamente disponibles.

BAVB— Bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana. <sup>a</sup> En comparación con una combinación de la puntuación de Nugent y los criterios de Amsel; <sup>b</sup> En comparación con la puntuación de Nugent; <sup>c</sup> Muestra recogida por el médico (datos similares para las muestras autorecogidas); <sup>d</sup> En comparación con el panel vaginal BD Max™; <sup>e</sup> comunicación personal de Barbara Van Der Pol

	<i>Gardnerella spp.</i>	<i>F. vaginae</i>	<i>Mobiluncus spp.</i>	<i>Megasphaera</i>	BAVB	<i>Lactobacillus</i>	Sensibilidad (%) (95% CI)	Especificidad (%) (95% CI)
<b>NuSwab®</b> (Laboratory Corporation of America Holdings, NC, USA)		x		x	x	x	96.7 <sup>a</sup>	92.2 <sup>a</sup>
<b>BD Max™ Vaginal Panel</b> (Becton Dickinson, MD, USA)	x	x		x	x	x	90.5 <sup>a</sup> (88.3-92.2)	85.8 <sup>a</sup> (83-88.3)
<b>Panel MDL BV</b> (Laboratorio de Diagnóstico Médico, NJ, USA)	x	x		x	x	x	99 <sup>a</sup>	94 <sup>a</sup>
<b>Vaginitis Allplex™</b> (Seegene, Seúl, Corea)	x	x	x			x	91.7 <sup>b</sup> (86.49-95.40)	86.6 <sup>b</sup> (83.57-89.24)
<b>Aptima® BV</b> (Hologic, MA, Estados Unidos)	x	x				x	95.0a <sup>c</sup> (93.1-96.4)	89.6 <sup>a,c</sup> (87.1-91.6)
<b>MVP de Xpert® Xpress</b> (Cepheid, CA, USA) <sup>e</sup>		x		x	x		93.8 <sup>c,d</sup> (91.5-95.5%)	93.8% <sup>c,d</sup> (92.0-95.3)

## 3.8

### Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen el alivio de los síntomas, la prevención de infecciones y control de las infecciones postquirúrgicas y la reducción de las ITS. Con respecto a las mujeres no embarazadas, las ventajas establecidas del tratamiento incluyen el alivio de los



síntomas vulvovaginales. Actualmente, no hay evidencia para recomendar el tratamiento para mujeres no embarazadas asintomáticas.<sup>81</sup> La VB puede desaparecer espontáneamente sin tratamiento tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas.<sup>118,19</sup> Sin embargo, la detección y el tratamiento pueden explorarse en grupos de alto riesgo para las ITS, ya que se ha demostrado que aumenta el riesgo de infección por VIH, VPH, virus del herpes simple (VHS),<sup>2</sup> *T. vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea* y *Mycoplasma genitalium*.

## **Los principios del tratamiento para mujeres no embarazadas – Selección de fármacos, dosificación, efectos adversos y eficacia**

La prescripción racional debe basarse en la relación costo-efectividad, la disponibilidad de alternativas, los efectos adversos y los factores del paciente (solicitud, antecedente de respuesta previa). Los antibióticos orales y tópicos (metronidazol, clindamicina, tinidazol y secnidazol) y los antisépticos (cloruro de dequalinio) están disponibles para tratar la VB. (Cuadro 3.3) Aunque las tasas de curación son de alrededor del 80% para todos los medicamentos y métodos, las recaídas son frecuentes.<sup>120</sup> Cuando el metronidazol o la clindamicina no están disponibles, el cloruro de dequalinium, el tinidazol o el secnidazol son alternativas aceptables.

### **Tratamiento oral versus vaginal**

Tanto el metronidazol como la clindamicina están disponibles en formas orales y vaginales. El tratamiento oral produce mayores efectos adversos sistémicos, incluyendo dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Los niveles vaginales alcanzados con el tratamiento tópico pueden ser hasta 30 veces mayores que los de la medicación oral. Esto da como resultado tasas de curación comparables o ligeramente mayores que las obtenidas por vía oral, con el beneficio adicional de menos efectos secundarios.<sup>120</sup>

### **Metronidazol**

Dosificación: 500 mg de metronidazol oral dos veces al día durante siete días o metronidazol vaginal 0,75% de gel una vez al día durante cinco días.<sup>116,121</sup> Se dispone de un nuevo gel de metronidazol al 1,3% de dosis única.<sup>122</sup> Sin embargo, sugerimos los tratamientos de varios días porque se desconoce si la dosis de un solo día del 1,3% es tan efectiva como los regímenes orales o vaginales de varios días.

Efectos adversos: Sabor metálico, náuseas, neutropenia, aumento del RIN en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (es decir, warfarina), neuropatía periférica y candidiasis son todos posibles efectos secundarios del metronidazol oral y vaginal.<sup>123</sup> La alergia al metronidazol es poco común, presentándose como una erupción, urticaria y prurito. En comparación con la clindamicina, el metronidazol se relaciona con menos frecuencia con la infección por *Clostridioides difficile*.<sup>124</sup>

Eficacia: La mayoría de los ensayos comparativos que utilizaron regímenes orales de dosis divididas durante una semana obtuvieron tasas de curación superiores al 90% en la primera semana y hasta el 80% en la cuarta semana (según los criterios de Amsel).<sup>120,125-127</sup>

Consideraciones especiales:

- Hay menos evidencia de que continuar el tratamiento más allá de los siete días sea beneficioso.<sup>81</sup>
- Un nuevo gel vaginal de nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con metronidazol mostró un beneficio terapéutico sustancial para el tratamiento de la VB en un ensayo controlado aleatorizado.<sup>128</sup>

## Clindamicina

Los médicos deben ser conscientes del potencial de interacciones medicamentosas y asegurarse de que el antibiótico sea efectivo; Las interacciones medicamentosas pueden ocurrir cuando se usa cualquier forma de clindamicina con medicamentos que afectan el funcionamiento de CYP3A4 (claritromicina, eritromicina, rifampicina, tamoxifeno, glucocorticoides, etc.).

Dosificación: El régimen recomendado es de 5 g de crema de clindamicina al 2% por vía intravaginal durante siete días. Las alternativas incluyen clindamicina 300 mg dos veces al día por vía oral durante siete días o clindamicina 100 mg supositorios vaginales durante tres días.<sup>116,129</sup> En algunos países se dispone de una formulación de crema vaginal de fosfato de clindamicina al 2%; Es una formulación de liberación prolongada, utilizada como dosis única.<sup>130</sup>

Efectos adversos: El crecimiento excesivo de *Candida spp.* y los efectos secundarios gastrointestinales son los efectos adversos más frecuentemente reportados, y la colitis pseudomembranosa rara vez se ha reportado.

Eficacia: Un metaanálisis de estudios aleatorizados, tanto comparativos como controlados con placebo, reveló la efectividad de los regímenes de clindamicina oral y vaginal.<sup>120</sup>

Consideraciones especiales:

- La crema de clindamicina es a base de aceite y tiene el potencial de debilitar los preservativos y diafragmas de látex durante cinco días después de la aplicación.

## Descripción general de los tratamientos de segunda línea y alternativos

### Cloruro de dequalinio

Dosificación: Una tableta vaginal de 10 mg al día durante seis días es el régimen recomendado.

Efectos adversos: La mayoría de los efectos adversos fueron reacciones locales, incluyendo prurito vulvovaginal, flujo vaginal y sensación de ardor. El cloruro de dequalinio, a diferencia de los antibióticos, es menos tóxico para los lactobacilos y no aumenta el riesgo de candidiasis.<sup>131</sup>

Eficacia: En un informe, la tasa de curación no fue inferior a las alcanzadas con clindamicina.<sup>132</sup> No se prevé que las bacterias puedan adquirir resistencia a ella, y es eficaz contra causas de vaginitis distintas de la VB, por lo que es al menos parcialmente beneficioso para las infecciones "mixtas". Sin embargo, la investigación a largo plazo sobre las recurrencias es actualmente limitada. Dequalinium no está disponible en todo el mundo, incluso en los Estados Unidos.

## Tinidazol

El tinidazol es un nitroimidazol de segunda generación que puede usarse en lugar del metronidazol o la clindamicina si no son accesibles o tolerados.<sup>133</sup> Tiene una vida media prolongada (12 a 14 horas).

Dosificación: Recomendamos tomar 1 g por vía oral una vez al día durante cinco días. La eficacia es algo mayor, y los efectos adversos son ligeramente inferiores a los de tinidazol 2g diarios por vía oral durante dos días.<sup>134</sup>

Efectos adversos: Los síntomas reportados con mayor frecuencia incluyen sabor metálico, náuseas y fatiga y son comparables al metronidazol oral.<sup>135</sup>

Eficacia: Similar al metronidazol.

## Secnidazol

El secnidazol es un antibiótico nitroimidazol con una vida media más larga (17-19 h) que el metronidazol que se utiliza como sustituto del metronidazol en el tratamiento de la VB.

Dosificación: El secnidazol se administra por vía oral y viene en una sobre en forma de gránulos de 2 g, que se puede disolver en una porción de budín, puré de manzana o yogur.<sup>136,137</sup>

Efectos adversos: El tratamiento con secnidazol se asocia con un mayor riesgo de candidiasis, náuseas, diarrea y dolor abdominal.<sup>138</sup>

Eficacia: Aunque el secnidazol de dosis única fue superior al placebo y similar al metronidazol, no hay indicios de que sea superior al tratamiento con metronidazol de dosis múltiples.<sup>138,139</sup>

## Evaluaciones focalizadas de tratamientos experimentales/de investigación

No se recomiendan cremas triplesulfa, tetraciclina, eritromicina, azitromicina, ampicilina, amoxicilina, gel vaginal monolaurina al 5%, ácido bórico vaginal, ácido láctico o gel de ácido acético. Son significativamente menos eficaces que el metronidazol o la clindamicina.<sup>81,140-148</sup>

Aunque hay investigaciones limitadas sobre el uso de lactobacilos, estriol y gel de sacarosa además de los antibióticos, no hay evidencia adecuada para incluir estos enfoques en las guías de tratamiento.<sup>149</sup>

Un metaanálisis reciente de tres ensayos controlados aleatorizados indicó que el nuevo fármaco Astodimer 1% gel es superior al placebo y seguro para el tratamiento de la VB.<sup>150</sup> Los estudios futuros deben compararlo con el tratamiento con antibióticos.

## Eficacia de los probióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana

Los probióticos como suplemento a la medicación pueden ser beneficiosos a corto plazo para tratar las infecciones vaginales recurrentes en las mujeres. En algunos estudios, los probióticos disminuyen la tasa de recurrencia de la VB y la frecuencia de los efectos adversos y aumentaron la tasa de curación de la VB en comparación con los antibióticos.<sup>151</sup> Sin

embargo, no hay pruebas suficientes de que los probióticos solos traten eficazmente la VB sintomática aguda.<sup>152,153</sup>

En mujeres embarazadas, las preparaciones probióticas orales no previenen la VB.<sup>154</sup> Los probióticos vaginales, incluidos los lactobacilos, ofrecen el potencial de tratar y prevenir la VB.<sup>155</sup> Sin embargo, las tabletas probióticas vaginales no aumentan las tasas de curación de VB ni reducen la recurrencia.<sup>156</sup>

## Seguimiento

Si los síntomas se resuelven, el seguimiento no está indicado después de infecciones esporádicas.

## Regímenes de tratamiento durante el embarazo y la lactancia

Metronidazol 500 mg por vía oral dos veces al día durante siete días, metronidazol 250 mg por vía oral tres veces al día durante siete días, o clindamicina 300 mg por vía oral dos veces al día durante siete días son todos eficaces y no se han relacionado con complicaciones fetales y obstétricas significativas.<sup>157-159</sup>

Los regímenes tópicos no son inferiores a la medicación oral para tratar o prevenir los resultados adversos de la VB. La terapia tópica incluye metronidazol 0,75% gel intravaginal una vez al día durante cinco días o crema de clindamicina 2% intravaginal durante siete noches.

Para las mujeres en lactancia, recomendamos principalmente metronidazol oral 500 mg dos veces al día durante siete días o metronidazol 0,75% gel 5 g una vez al día por vía intravaginal durante cinco días. La clindamicina puede tener un efecto adverso sobre la microbiota gastrointestinal de los lactantes amamantados.

En modelos animales no se detectó el uso de altas dosis de cloruro de dequalinio en el torrente sanguíneo. Los estudios que utilizaron otros compuestos de amonio cuaternario no mostraron toxicidad embrifetal. Por lo tanto, se supone que es seguro tanto durante el embarazo como durante la lactancia, pero los datos son limitados.<sup>132</sup>

Consideraciones especiales:

- Aunque algunos autores reportaron preocupaciones de teratogenicidad en el pasado con respecto al uso de metronidazol durante el primer trimestre, un metaanálisis concluyó que no existe relación entre la exposición al metronidazol durante el primer trimestre y las malformaciones congénitas.<sup>160</sup>
- La tasa de colonización vaginal por lactobacilos fue baja en mujeres embarazadas con microbiota vaginal normal en riesgo de parto prematuro después de dos meses de suplementación oral con *L. reuteri* RC-14 y *L. rhamnosus* GR-1.<sup>161</sup>

## Manejo de apoyo psicológico en mujeres infértiles que asisten a un tratamiento de fertilidad

En individuos con infertilidad tubárica, la prevalencia de VB aumenta considerablemente, y VB se ha relacionado con el aborto espontáneo temprano. Sin embargo, los datos fueron de muy mala calidad, y los resultados no concluyentes sugieren la necesidad de más estudios.<sup>162</sup>

Actualmente, no se puede hacer una recomendación para la detección de VB antes del tratamiento de fertilidad.<sup>163,164</sup>

## **Detección y tratamiento de la vaginosis bacteriana asintomática en el embarazo**

Para evitar el PPT y sus complicaciones asociadas, no recomendamos el tamizaje o tratamiento de rutina de las embarazadas con VB asintomática. Aunque el diagnóstico precoz y el tratamiento de embarazadas asintomáticas con antecedentes de parto prematuro pueden tener ventajas, no hay pruebas suficientes para defender esto como estándar.<sup>88,89,157,165-168</sup>

## **Enfoque de las estrategias de detección preoperatorias para la vaginosis bacteriana**

Recomendamos la terapia con antibióticos antes de la cirugía transvaginal para las mujeres con VB verificada. Las alternativas de tratamiento son idénticas a las disponibles para las mujeres sintomáticas no embarazadas.<sup>169-174</sup>

## **Gestión de parejas sexuales**

Un metaanálisis demostró que el tratamiento con antibióticos de las parejas sexuales masculinas no aumentó la tasa de mejoría clínica o sintomática, ni disminuyó la tasa de recurrencia durante un período de investigación de cuatro semanas.<sup>175</sup> Sin embargo, la actividad sexual con una pareja sexual regular no tratada después del tratamiento con VB se relaciona con el desarrollo de un microbioma vaginal subóptimo.<sup>176</sup>

En un gran estudio de control aleatorizado y reciente tratamiento de parejas sexuales masculinas de mujeres con VB recurrente, el uso de metronidazol oral no logró reducir la tasa de recurrencia.<sup>177</sup> Recientemente, Plummer *et al.* mostraron que el tratamiento concomitante de parejas masculinas de mujeres con VB recurrente, utilizando metronidazol oral y crema de clindamicina al 2% aplicada tópicamente a la piel del pene, ambos dos veces al día durante siete días, no solo fueron bien tolerados, sino que también condujeron a tasas de curación más altas de lo esperado.<sup>178</sup>

A pesar de la escasez de datos, el tratamiento de las parejas femeninas de mujeres con VB puede ser considerado, ya que existe una alta tasa de concordancia con respecto al estado de VB, incluso si es asintomática.<sup>179</sup>

## **Manejo de la vaginosis bacteriana recurrente y refractaria**

La VB recurrente se define como un diagnóstico confirmado de VB que ocurre tres o más veces en un año.<sup>180</sup>

Dentro de los 12 meses, después de un tratamiento exitoso de la VB, más de la mitad de las mujeres experimentan una recurrencia.<sup>181</sup> Hay una falta de orientación para el tratamiento óptimo de las mujeres con VB recurrente.<sup>182</sup> Recomendamos prevenir las recaídas sintomáticas con gel de metronidazol al 0,75% dos veces por semana durante 4-6 meses, inmediatamente después de una terapia de inducción exitosa. Es uno de los regímenes más utilizados,

con un estudio que demuestra una tasa de éxito del 70% mientras se está en este régimen profiláctico de mantenimiento. Sin embargo, la recurrencia aún puede ocurrir cuando se suspende la medicación, y la candidiasis es común durante todo este régimen de tratamiento.<sup>183</sup>

En las mujeres que viven con el VIH 1, el tratamiento mensual que consiste en 2 g de metronidazol oral y 150 mg de fluconazol oral fue útil para reducir la recurrencia, y el riesgo de candidiasis también fue menor que en el grupo placebo.<sup>184</sup> En otro estudio, en mujeres VIH negativas, con VB recurrente, un régimen de triple esquema que consiste en metronidazol o tinidazol de inducción oral, seguido de 30 días consecutivos de ácido bórico vaginal, y luego dos veces por semana se ha demostrado que el metronidazol vaginal tiene una eficacia terapéutica del 65% a las 28 semanas, pero una tasa de fracaso del 50% después del cese de los medicamentos cuando se sigue a las 36 semanas.<sup>185</sup> Esta terapia de triple esquema se mejoró aún más mediante el uso de ácido bórico vaginal simultáneamente con nitroimidazol oral y luego seguido de gel de metronidazol vaginal dos veces por semana.<sup>186</sup>

La recurrencia de la VB y los fracasos terapéuticos pueden estar relacionados con la incapacidad de erradicar la biopelícula. El ácido bórico vaginal es uno de los fármacos capaces de erradicar el biofilm; Otros incluyen tobramicina, octenidina y retrociclina.<sup>187</sup> Al prescribir ácido bórico, las mujeres deben ser advertidas de la toxicidad si se ingieren; Idealmente, el ácido bórico debe administrarse a partir de una formulación compuesta, no comprada sin receta.

Después de un tratamiento eficaz de la VB, el uso de 250 mg de comprimidos vaginales de ácido ascórbico seis veces al mes durante seis meses en un estudio disminuyó la probabilidad de recurrencia del 32,4% al 16,2% ( $p=0,024$ ).<sup>188</sup> Sin embargo, se necesitan más datos. Se ha propuesto la eliminación mecánica del biofilm mediante lavados vaginales ácidos, antisépticos o desinfectantes, pero no se ha estudiado adecuadamente.<sup>186,189</sup>

La utilización de *L. crispatus* CTV-05 (Lactina-V) después del tratamiento con metronidazol vaginal resultó en una recurrencia de VB sustancialmente reducida en comparación con placebo a las 12 semanas, pero, aunque alentadora, no está disponible comercialmente.<sup>190</sup>

La noción de utilizar probióticos para restaurar la salud vaginal es intuitiva y tentadora, pero no ha sido confirmada por evidencia adecuada. No afecta a la tasa de curación, aunque puede prolongar el período entre recurrencias hasta en un 50%.<sup>191,192</sup> La falta de restauración de la microbiota vaginal con probióticos puede estar relacionada con el uso de especies insuficientes y el fracaso de los lactobacilos exógenos para colonizar la vagina. También se sugirió el consumo oral de preparación de yogur, pero no se ha estudiado adecuadamente.<sup>193</sup>

La píldora anticonceptiva oral combinada sola no reduce la probabilidad de recurrencia de la VB; El uso de anillos anticonceptivos vaginales puede promover un microbioma favorable después de un tratamiento exitoso.<sup>194</sup> Otros factores de riesgo que vale la pena abordar incluyen dejar de fumar, usar preservativos y retirar dispositivos intrauterinos.

La VB refractaria es un problema menos común y es más probable que se deba a la resistencia microbiana a los antibióticos. Es más común en mujeres que no cumplen y con el uso de terapia de dosis única. Actualmente, hay una falta de directrices para el manejo de VB refractaria. Las posibles estrategias pueden incluir garantizar el cumplimiento, cambiar la ruta original de tratamiento y siempre usar un esquema multidosis. En caso de falla terapéutica,

se debe intentar cambiar la clase de medicamento. Si la respuesta sigue siendo inadecuada, se puede intentar aumentar la dosis (generalmente de formulaciones vaginales, como ocurre por vía oral puede haber problemas de tolerancia y seguridad) o una terapia combinada que incluya ácido bórico vaginal.<sup>182</sup>

<b>Primera línea</b>	Metronidazol, comprimidos	500 mg, por vía oral, dos veces por día, durante 7 días
	Metronidazol, gel al 0,75%	5 g, por vía intravaginal, una vez por día, durante 5 días
	Clindamicina, crema al 2%	5 g, por vía intravaginal, una vez por día, durante 7 días
<b>Segunda línea</b>	Tinidazol	1 g, por vía oral, una vez por día, durante 5 días
	Tinidazol	2 g, por vía oral, una vez por día, durante 2 días
	Clindamicina	300 mg, por vía oral, una vez por día, durante 7 días
	Clindamicina	100 mg, óvulos vaginales, una vez por día, durante 3 días
	Secnidazol	Dosis única de 2 g por vía oral (disuelto en una porción de yogur u otro alimento blando)
<b>Alternativas</b>	Cloruro de dequalinio	Comprimidos de 10 g, por vía intravaginal, una vez por día, durante 6 días
	Fosfato de clindamicina, crema al 2%	Dosis única por vía vaginal
	Metronidazol, gel al 1,3%	Dosis única por vía vaginal
<b>VB recurrente</b>	Metronidazol, gel al 0,75%	2 veces/semana durante 4 a 6 meses
	Régimen trifásico: nitroimidazol oral, ácido bórico vaginal y metronidazol vaginal	Nitroimidazol por vía oral, una vez por día, durante 7 días Ácido bórico vaginal, una vez por día, durante 3 semanas Gel vaginal de metronidazol, dos veces por semana, durante 16 semanas
	Metronidazol 2 g + fluconazol 150 mg	Una vez por mes
<b>VB durante el embarazo y lactancia</b>	Metronidazol, comprimidos	500 mg, por vía oral, dos veces por día, durante 7 días 250 mg, por vía oral, 3 veces por día, durante 7 días
	Clindamicina en cápsulas	300 mg, por vía oral, dos veces por día, durante 7 días
	Metronidazol, gel al 0,75%	5 g, por vía intravaginal, una vez por día, durante 5 días
	Clindamicina, crema al 2%	5 g, por vía intravaginal, una vez por día, durante 7 días

## 3.9 Situaciones especiales

### Infancia

Una revisión extensa de la literatura no identificó ninguna información específica relacionada con la VB en la infancia. Esto no es inesperado ya que la VB es una interrupción de la MBV post-menárquica normal, que aún no se ha establecido en la infancia. Como tal, la VB no es una condición generalmente asociada con la infancia.

## Mujeres posmenopáusicas

Una extensa revisión de la literatura identificó una escasez de datos confiables relacionados con la incidencia de VB en mujeres posmenopáusicas. Esto no es inesperado ya que la VB es una interrupción de la MBV normal, que a menudo no está presente en mujeres posmenopáusicas, especialmente aquellas que no reciben terapia con estrógenos. La ausencia de estrógeno vaginal local, especialmente en aquellas mujeres que no son posmenopáusicas recientes, creará condiciones como aumento del pH, pérdida de lactobacilos y sequedad vaginal que resultará en una imagen disbiótica tanto en el examen en fresco como en la puntuación de Nugent.

Además, pueden pasar muchos años después del inicio de la amenorrea antes de desarrollar cambios en la microbiota vaginal, independientemente de la edad de inicio de la menopausia o su duración. También son importantes los cambios en los factores de estilo de vida bien reconocidos que influyen en la incidencia de VB, como la actividad sexual, la frecuencia del coito, el número de parejas y la ausencia de anticonceptivos.

En mujeres posmenopáusicas con un microbioma normal con o sin el uso de suplementos de estrógeno, se anticiparía que la VB ocurriría a un ritmo similar al de las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, en una revisión sistémica y metanálisis de la VB en mujeres posmenopáusicas realizada por Stewart L *et al.*, las estimaciones de prevalencia variaron de 2,0 a 57,1 % y la estimación de prevalencia resumida general fue de 16,93 % (IC 95 %: 8,45–27,4 %;  $I^2 = 97,9\%$ ;  $p < 0,01$ ) pero con marcada heterogeneidad. Lo anterior se basó en un total de 328 artículos de texto completo evaluados para la elegibilidad, y sólo se encontró que 13 estudios eran elegibles para su inclusión en la revisión. Además, sólo tres estudios se centraron en mujeres posmenopáusicas, y todos los demás estudios incluyeron mujeres adultas de todas las edades y ninguno de los estudios informó ningún cálculo del tamaño de la muestra. Además, sólo se identificó un estudio basado en la población, y la estimación agrupada tuvo una marcada heterogeneidad. Todas estas limitaciones refuerzan la escasez de datos fiables de prevalencia de VB en la población posmenopáusica.<sup>65</sup>

Finalmente, debemos considerar las herramientas utilizadas para diagnosticar la VB también. Las puntuaciones de Nugent y los criterios de Amsel se desarrollaron para diagnosticar la VB en mujeres premenopáusicas y no se ha validado si estas pruebas son confiables para el diagnóstico de VB en mujeres posmenopáusicas. Como tal, no está claro si los estudios que utilizan estas pruebas para diagnosticar la VB proporcionan tasas precisas en la población posmenopáusica. No se han realizado estudios moleculares en mujeres posmenopáusicas que puedan evaluar la cantidad e identidad de patógenos sospechosos.<sup>19</sup>

## Inmunosupresión

La inmunosupresión es un término ampliamente utilizado que no es específico y no se cuantifica con frecuencia, por lo que es un desafío estandarizar los criterios de estudio para evaluar su impacto en los estados de enfermedad. Aparte de la compleja relación entre VB y VIH, hay datos limitados que discuten VB en la población inmunodeprimida, sin embargo, BV no es un problema común en pacientes inmunocomprometidos en general. Un pequeño



estudio realizado por Demirbilek M *et al.*, utilizando la puntuación de Nugent, diagnosticó VB en el 42% de los receptores de trasplante renal en comparación con el 9% de las mujeres sanas.<sup>196</sup> Murphy *et al.* revisaron la relación de la inmunidad del huésped, el medio ambiente y el riesgo de VB y concluyeron que los individuos con variaciones genéticas que disminuyen su respuesta inmune innata de la mucosa tienen un mayor riesgo de desarrollar BV.<sup>84</sup> Desde hace tiempo se sabe que las mujeres infectadas con VIH y en quienes la enfermedad no está bien controlada tienen un mayor riesgo de VB debido a alteraciones en la inmunidad de la mucosa.<sup>72</sup> En una revisión del microbioma vaginal en relación con diversos trastornos urogenitales de Seta *et al.* señalaron que múltiples estudios transversales han demostrado que, independientemente de las variables de comportamiento, el VIH a menudo se correlaciona con la presencia de VB. Propusieron que los lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno protegían contra la adquisición del VIH debido a la reducción del reclutamiento de células CD4 + en la mucosa vaginal. Además, se ha observado un aumento de la replicación del VIH-1 en una VMB disbiótica debido a la presencia del factor inductor del VIH (HIF) en las secreciones vaginales.<sup>5</sup> Onderdonk AB *et al.* revisaron el microbioma humano durante la VB y observaron un mayor riesgo de adquisición del VIH en mujeres con VB debido a niveles más bajos de factores antivirales como el inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora (SLPI). También informaron que las mujeres con VB, en comparación con los controles, tenían secreciones cervicovaginales que eran más bajas en la actividad innata contra el VIH.<sup>8</sup>

A pesar de estas asociaciones entre VB y VIH, la presencia de VB o incluso VB recurrente no se considera una indicación para detectar el VIH.

## Vaginosis bacteriana en el embarazo

Una microbiota vaginal disbiótica se ha relacionado con riesgos obstétricos, incluyendo PPT, RPM, restricción del crecimiento fetal/bajo peso al nacer, aborto, muerte fetal, así como con infección neonatal y puerperal.<sup>4,86</sup> Sin embargo, una microbiota disbiótica no puede asumirse como sinónimo de VB.

El predominio de lactobacilos y el consiguiente pH bajo fuera del embarazo es una característica única de las mujeres, que no se comparte con otros mamíferos, incluidos otros primates. En estas especies, la dominancia por lactobacilos se observa simplemente durante el embarazo, lo que llevó a la teoría de que esta característica es necesaria para el éxito del embarazo (dejando sin respuesta la pregunta de por qué la mayoría de las mujeres durante sus años fértiles tienen dominancia por lactobacilos, incluso fuera del embarazo).<sup>197</sup>

Los embarazos con buenos resultados tienden a estar dominados desde una fase temprana por lactobacilos, tienen una microbiota estable y una baja diversidad durante todo el embarazo.<sup>198-200</sup> Este perfil es probablemente una consecuencia del marcado aumento de estrógenos circulantes durante esta fase. El cambio de una microbiota menos favorable a una más favorable es más evidente en las mujeres afrodescendientes, que cuando no están embarazadas con mayor frecuencia tienen microbiota vaginal no dominada por *lactobacilos*.<sup>200</sup> El éxito del embarazo se asocia con la dominancia de los lactobacilos, y no necesariamente con una especie específica dentro del género.<sup>201</sup>

Sin embargo, no se ha demostrado la evidencia de una relación entre PPT y VB, y el metanálisis en diferentes poblaciones no muestra una asociación clara.<sup>86,87</sup>

Lo mismo ocurre con los lactantes de bajo peso al nacer, que en un metanálisis de 2020 de estudios realizados en mujeres subsaharianas, se informó en dos de seis estudios; La RPM se notificó en dos de cuatro estudios y ninguno mostró asociación con la pérdida del embarazo.<sup>86</sup>

En 2020, sobre la base de la evidencia disponible (revisión de 44 estudios), el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos emitió una recomendación sobre la detección de la VB en adolescentes embarazadas y mujeres. Concluyeron que, en una población general, no hubo ningún beneficio de la detección y el tratamiento de la VB asintomática; sin embargo, en las mujeres con un antecedente de PPT, los resultados fueron inconsistentes, con tres estudios que mostraron beneficios, mientras que dos no lo hicieron. La pregunta de si se debe detectar la VB en mujeres asintomáticas sigue sin respuesta.<sup>87</sup>

Parte de las inconsistencias pueden deberse a los criterios diagnósticos y las pruebas utilizadas para el diagnóstico de VB (es decir, aumento del pH utilizado como sustituto de VB), la edad gestacional en el momento del diagnóstico y el resultado evaluado (es decir, PPT-temprano o tardío).

## 3.10

### Perspectivas futuras

La VB es un campo en el que todavía se necesita mucho trabajo, incluida una mejor comprensión de su etiología y complicaciones. Por ejemplo, VB es una condición claramente relacionada con el sexo, pero no definida como una ITS. Una de las teorías interesantes que vale la pena explorar en el futuro es que un fago puede ser la causa de la VB y explicaría su "transmisión".<sup>202</sup>

Existe una idea clara de que, aunque común, la VB no es un tipo ideal u óptimo de microbiota. La mayoría de las mujeres con VB son asintomáticas, pero puede constituir una desventaja de todos modos. Una mejor comprensión de la relación entre VB e ITS (incluida la infección por VPH y la consiguiente displasia cervical), la infertilidad y las complicaciones obstétricas es esencial para establecer recomendaciones sobre el eventual cribado y tratamiento en poblaciones asintomáticas.<sup>163</sup> Una asociación puede no ser necesariamente una relación causa-efecto. Además, incluso si de hecho es un tipo de relación causa-efecto, la dirección de la misma puede no ser siempre obvia: por ejemplo, todavía no está claro si la disbiosis es un factor de riesgo para la infección por VPH o si la infección por VPH conduce a cambios en la microbiota cervical y vaginal.<sup>203</sup>

Al igual que con otras "vaginitis" en general, la suposición de que un diagnóstico empírico es fácil y que no se necesitan exámenes debe ser cuestionada y cambiada.<sup>204</sup> Este enfoque debe trasladarse al uso estándar del examen en fresco en el consultorio o, en la falta de experiencia, al uso de los criterios de Amsel o de la tinción de Gram y la puntuación de Nugent (a pesar de la demora en obtener el diagnóstico). Si bien las pruebas en el punto de atención parecen una opción intermedia razonable, las pruebas moleculares probablemente serán

una parte importante del futuro del diagnóstico de vaginitis. Estas pruebas tienen un buen rendimiento y ya están disponibles comercialmente, a pesar de la falta de acceso general y tener un costo asociado significativo. Estos abren nuevas perspectivas, incluyendo el "perfilado" de BV (es decir, el riesgo asociado con BV puede ser diferente según las bacterias específicas, o incluso clados, presentes) y en el futuro es muy probable que las pruebas de resistencia a los antibióticos sean posibles.<sup>205,206</sup> Las pruebas moleculares pueden convertirse en el estándar de oro para el diagnóstico de BV. Sin embargo, antes de que eso pueda ser asumido, habrá que establecer un acuerdo sobre un perfil bacteriano (o perfiles) de "VB molecular".<sup>207</sup>

Los tratamientos disponibles son muy efectivos en el tratamiento de episodios agudos, pero la recurrencia es común. Se necesitan nuevos enfoques terapéuticos, probablemente dirigidos a la biopelícula, para mejorar las tasas de recurrencia. Si bien el uso de probióticos parece, desde un punto de vista teórico, un enfoque lógico, los resultados disponibles no son prometedores (para más detalles, véase el capítulo 10).<sup>208</sup>

Un área muy prometedora en el campo del tratamiento es el trasplante de microbioma vaginal. El concepto de trasplantar microbioma vaginal de mujeres sanas a mujeres con VB intratable aún está en investigación, pero los resultados son alentadores.<sup>209,210</sup>

Es importante para tener en cuenta en estudios futuros, establecer un conjunto de criterios, objetivos, consensuados para ser usados en investigaciones futuras. Esto permitirá la comparación directa entre estudios a corto, mediano y largo plazo, la realización de metanálisis con menor heterogeneidad.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de recomendación
Actualmente, no se recomiendan las pruebas de tamizaje y el tratamiento de la vaginosis bacteriana para prevenir el parto prematuro.	1a	A
Los criterios de Amsel pueden ser útiles en la práctica clínica en ausencia de técnicos experimentados o de un microscopio u otras pruebas disponibles.	1b	A
Los criterios de Amsel no son adecuados para la detección de vaginosis bacteriana.	2b	C
El score de Nugent es el gold estándar para diagnosticar la vaginosis bacteriana.	2a	B
Los criterios de Ison-Hay se pueden utilizar como alternativa al score de Nugent.	4	C
El examen microscópico en fresco es una buena herramienta para diagnosticar la vaginosis bacteriana en la práctica clínica.	2b	B
Los cultivos no deben utilizarse para diagnosticar la vaginosis bacteriana.	4	D
Las pruebas en el lugar de atención, como el ensayo OSOM BV Blue y FexExam, se pueden utilizar para diagnosticar la vaginosis bacteriana.	3b	C

Los test directos que utilizan sondas de ADN (Affirm VP) se pueden utilizar para diagnosticar la vaginosis bacteriana (así como la candidiasis y la tricomoniasis).	2b	B
Las pruebas de amplificación de ácido nucleico molecular (vaginosis Allplex, panel vaginal BD Max, NuSwab, panel MDL BV) se recomiendan para el diagnóstico de vaginosis bacteriana.	2b	B
No existe evidencia para recomendar el tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres asintomáticas no embarazadas.	2b	B
No hay evidencia para recomendar la detección y el tratamiento de la vaginosis bacteriana antes de iniciar tratamientos de fertilidad.	2b	B
Se puede considerar la detección y el tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres con conductas de riesgo para la adquisición de ITS.	4	C
Se recomienda tratar la vaginosis bacteriana asintomática antes de la cirugía transvaginal.	2b	B
El metronidazol o la clindamicina tópicos u orales se consideran tratamientos de primera línea para la vaginosis bacteriana.	1b	A
El tinidazol o el secnidazol son alternativas aceptables para uso oral.	2a	B
El cloruro de dequalinio vaginal puede considerarse como una opción para el tratamiento de la vaginosis bacteriana.	2b	B
Las mujeres que usan clindamicina por vía vaginal deben tener en cuenta que debilita los preservativos hasta 5 días después de completar el tratamiento.	5	D
El gel vaginal de astodrimmer al 1% puede ser útil en el tratamiento de la vaginosis bacteriana.	3a	B
No se recomienda el uso aislado de probióticos como tratamiento de la vaginosis bacteriana.	1a	A
Los probióticos pueden reducir la tasa de recurrencia de la vaginosis bacteriana.	2a	B
Las opciones de tratamiento de primera línea utilizadas en mujeres no embarazadas se pueden utilizar durante el embarazo.	2a	B
En mujeres en lactancia, puede ser preferible metronidazol a clindamicina.	5	D
Actualmente no se recomienda el tratamiento de parejas sexuales.	2a	B

## Referencias

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. Anahtar, M. N.; Gootenberg, D. B.; Mitchell, C. M.; Kwon, D. S., Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe* 2018, 23, (2), 159-168.
4. Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.
5. De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.

6. Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
7. Zozaya-Hinchliffe, M.; Lillis, R.; Martin, D. H.; Ferris, M. J., Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 2010, 48, (5), 1812-9.
8. Onderdonk, A. B.; Delaney, M. L.; Fichorova, R. N., The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016, 29, (2), 223-38.
9. Boskey, E. R.; Telsch, K. M.; Whaley, K. J.; Moench, T. R.; Cone, R. A., Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. *Infect. Immun.* 1999, 67, (10), 5170-5.
10. Boskey, E. R.; Cone, R. A.; Whaley, K. J.; Moench, T. R., Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum. Reprod.* 2001, 16, (9), 1809-13.
11. Fredricks, D. N.; Fiedler, T. L.; Marrazzo, J. M., Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, (18), 1899-911.
12. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, 108 Suppl 1, 4680-7.
13. McKinnon, L. R.; Achilles, S. L.; Bradshaw, C. S.; Burgener, A.; Crucitti, T.; Fredricks, D. N.; Jaspas, H. B.; Kaul, R.; Kaushic, C.; Klatt, N.; Kwon, D. S.; Marrazzo, J. M.; Masson, L.; McClelland, R. S.; Ravel, J.; van de Wijgert, J.; Vodstrcil, L. A.; Tachedjian, G., The Evolving Facets of Bacterial Vaginosis: Implications for HIV Transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019, 35, (3), 219-228.
14. Nugent, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991, 29, (2), 297-301.
15. Hillier, S. L., Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 169, (2 Pt 2), 455-9.
16. Srinivasan, S.; Hoffman, N. G.; Morgan, M. T.; Matsen, F. A.; Fiedler, T. L.; Hall, R. W.; Ross, F. J.; McCoy, C. O.; Bumgarner, R.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012, 7, (6), e37818.
17. Gajer, P.; Brotman, R. M.; Bai, G.; Sakamoto, J.; Schütte, U. M.; Zhong, X.; Koenig, S. S.; Fu, L.; Ma, Z. S.; Zhou, X.; Abdo, Z.; Forney, L. J.; Ravel, J., Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012, 4, (132), 132ra52.
18. 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.
19. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Gardnerella vaginalis: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013, 15, (2), 130-5.
20. Schwebke, J. R.; Muzny, C. A.; Josey, W. E., Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: A conceptual model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (3), 338-343.
21. Coleman, J. S.; Gaydos, C. A., Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (9).
22. Vaneechoutte, M.; Guschin, A.; Van Simaey, L.; Gansemans, Y.; Van Nieuwerburgh, F.; Cools, P., Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella ptiotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2019, 69, (3), 679-687.
23. Kenschuh, S.; Jayaprakash, T.; Dolatabadi, A.; Dayo, E.; Ramay, H.; Sycuro, L., O02.3 Reclassification of Atopobium vaginae as three novel Fannyhessea species: implications for understanding their role in bacterial vaginosis. *Sexually Transmitted Infections* 2021, 97, (Suppl 1), A18-A18.
24. Swidsinski, A.; Mending, W.; Loening-Baucke, V.; Ladhoff, A.; Swidsinski, S.; Hale, L. P.; Lochs, H., Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 2005, 106, (5 Pt 1), 1013-23.
25. Patterson, J. L.; Stull-Lane, A.; Gierd, P. H.; Jefferson, K. K., Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* 2010, 156, (Pt 2), 392-9.
26. Alves, P.; Castro, J.; Sousa, C.; Cereija, T. B.; Cerca, N., Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an in vitro biofilm formation model. *J. Infect. Dis.* 2014, 210, (4), 593-6.
27. Udayalaxmi, J.; Bhat, G.; Kotigadde, S.; Kotian, S., Effect of pH on the adherence, surface hydrophobicity and the biofilm formation of Gardnerella Vaginalis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012, 6, (6), 967-969.
28. Pybus, V.; Onderdonk, A. B., Evidence for a commensal, symbiotic relationship between Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 1997, 175, (2), 406-13.
29. Hardy, L.; Jespers, V.; Dahchour, N.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS One* 2015, 10, (8), e0136658.

30. Briselden, A. M.; Moncla, B. J.; Stevens, C. E.; Hillier, S. L.; Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, (3), 663-6.
31. Hardy, L.; Jespers, V.; Van den Bulck, M.; Buyze, J.; Mwambarangwe, L.; Musengamana, V.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., The presence of the putative *Gardnerella vaginalis* sialidase A gene in vaginal specimens is associated with bacterial vaginosis biofilm. *PLoS One* 2017, 12, (2), e0172522.
32. Muzny, C. A.; Laniewski, P.; Schwebke, J. R.; Herbst-Kralovetz, M. M., Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019.
33. 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.
34. Brand, J. M.; Galask, R. P., Trimethylamine: the substance mainly responsible for the fishy odor often associated with bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1986, 68, (5), 682-5.
35. Chen, K. C.; Forsyth, P. S.; Buchanan, T. M.; Holmes, K. K., Amine content of vaginal fluid from untreated and treated patients with nonspecific vaginitis. *J. Clin. Invest.* 1979, 63, (5), 828-35.
36. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Fiedler, T. L.; Djukovic, D.; Hoffman, N. G.; Raftery, D.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio* 2015, 6, (2).
37. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J. Infect. Dis.* 2016, 214 Suppl 1, S1-5.
38. Mehta, S. D.; Zhao, D.; Green, S. J.; Agingu, W.; Otieno, F.; Bhaumik, R.; Bhaumik, D.; Bailey, R. C., The microbiome composition of a man's penis predicts incident bacterial vaginosis in his female sex partner with high accuracy. *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 433.
39. Vodstrcil, L. A.; Walker, S. M.; Hocking, J. S.; Law, M.; Forcey, D. S.; Fehler, G.; Bilardi, J. E.; Chen, M. Y.; Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, (7), 1042-53.
40. Zozaya, M.; Ferris, M. J.; Siren, J. D.; Lillis, R.; Myers, L.; Nsuami, M. J.; Eren, A. M.; Brown, J.; Taylor, C. M.; Martin, D. H., Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis. *Microbiome* 2016, 4, 16.
41. Muzny, C. A.; Lensing, S. Y.; Aaron, K. J.; Schwebke, J. R., Incubation period and risk factors support sexual transmission of bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Sex. Transm. Infect.* 2019, 0, (0), 1-5.
42. Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A.; Hocking, J. S.; Law, M.; Pirota, M.; Garland, S. M.; De Guingand, D.; Morton, A. N.; Fairley, C. K., Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 56, (6), 777-86.
43. Bradshaw, C. S.; Walker, J.; Fairley, C. K.; Chen, M. Y.; Tabrizi, S. N.; Donovan, B.; Kaldor, J. M.; McNamee, K.; Urban, E.; Walker, S.; Currie, M.; Birden, H.; Bowden, F.; Garland, S.; Pirota, M.; Gurrin, L.; Hocking, J. S., Prevalent and incident bacterial vaginosis are associated with sexual and contraceptive behaviours in young Australian women. *PLoS One* 2013, 8, (3), e57688.
44. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Suspected heterosexual transmission of bacterial vaginosis without seminal fluid exposure. *Sex. Transm. Dis.* 2014, 41, (1), 58-60.
45. Marrazzo, J. M.; Thomas, K. K.; Fiedler, T. L.; Ringwood, K.; Fredricks, D. N., Risks for acquisition of bacterial vaginosis among women who report sex with women: a cohort study. *PLoS One* 2010, 5, (6), e11139.
46. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Hocking, J. S.; Gurrin, L. C.; Bradshaw, C. S., Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008, 47, (11), 1426-35.
47. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Sundstrom, E., Is bacterial vaginosis a sexually transmitted disease? *Int. J. STD AIDS* 1991, 2, (5), 362-4.
48. Fethers, K. A.; Fairley, C. K.; Morton, A.; Hocking, J. S.; Hopkins, C.; Kennedy, L. J.; Fehler, G.; Bradshaw, C. S., Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2009, 200, (11), 1662-70.
49. Hellberg, D.; Nilsson, S.; Mardh, P. A., Bacterial vaginosis and smoking. *Int. J. STD AIDS* 2000, 11, (9), 603-6.
50. Bradshaw, C. S.; Walker, S. M.; Vodstrcil, L. A.; Bilardi, J. E.; Law, M.; Hocking, J. S.; Fethers, K. A.; Fehler, G.; Petersen, S.; Tabrizi, S. N.; Chen, M. Y.; Garland, S. M.; Fairley, C. K., The influence of behaviors and relationships on the vaginal microbiota of women and their female partners: the WOW Health Study. *J Infect Dis* 2014, 209, (10), 1562-72.
51. Brotman, R. M.; He, X.; Gajer, P.; Fadrosh, D.; Sharma, E.; Mongodin, E. F.; Ravel, J.; Glover, E. D.; Rath, J. M., Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014, 14, 471.
52. Mehta, S. D.; Donovan, B.; Weber, K. M.; Cohen, M.; Ravel, J.; Gajer, P.; Gilbert, D.; Burgard, D.; Spear, G. T., The vaginal microbiota over an 8- to 10-year period in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected women. *PLoS One* 2015, 10, (2), e0116894.
53. Ness, R. B.; Hillier, S. L.; Richter, H. E.; Soper, D. E.; Stamm, C.; McGregor, J.; Bass, D. C.; Sweet, R. L.; Rice, P., Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (4), 765.
54. Hutchinson, K. B.; Kip, K. E.; Ness, R. B., Gynecologic Infection Follow-Through, I., Vaginal douching and development of bacterial vaginosis among women with normal and abnormal vaginal microflora. *Sex. Transm. Dis.* 2007, 34, (9), 671-5.

55. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Andrews, W. W.; Schwebke, J. R.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Zenilman, J. M.; Scharfstein, D. O., A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis--a marginal structural modeling analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2008, 168, (2), 188-96.
56. Van der Veer, C.; Bruisten, S. M.; van Houdt, R.; Matser, A. A.; Tachedjian, G.; van de Wijgert, J.; de Vries, H. J. C.; van der Helm, J. J., Effects of an over-the-counter lactic-acid containing intra-vaginal douching product on the vaginal microbiota. *BMC Microbiol* 2019, 19, (1), 168.
57. Peebles, K.; Velloza, J.; Balkus, J. E.; McClelland, R. S.; Barnabas, R. V., High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 304-311.
58. Torrone, E. A.; Morrison, C. S.; Chen, P. L.; Kwok, C.; Francis, S. C.; Hayes, R. J.; Looker, K. J.; McCormack, S.; McGrath, N.; van de Wijgert, J.; Watson-Jones, D.; Low, N.; Gottlieb, S. L.; Group, S. W., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among women in sub-Saharan Africa: An individual participant data meta-analysis of 18 HIV prevention studies. *PLoS Med.* 2018, 15, (2), e1002511.
59. Chico, R. M.; Mayaud, P.; Ariti, C.; Mabey, D.; Ronsmans, C.; Chandramohan, D., Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA* 2012, 307, (19), 2079-86.
60. Nyemba, D. C.; Haddison, E. C.; Wang, C.; Johnson, L. F.; Myer, L.; Davey, D. J., Prevalence of curable STIs and bacterial vaginosis during pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2021.
61. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E.; team, M. T. N. A. s., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
62. Sabour, S.; Arzanlou, M.; Vaez, H.; Rahimi, G.; Sahebkar, A.; Khademi, F., Prevalence of bacterial vaginosis in pregnant and non-pregnant Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018, 297, (5), 1101-1113.
63. Takemoto, M. L. S.; Menezes, M. O.; Polido, C. B. A.; Santos, D. S.; Leonello, V. M.; Magalhaes, C. G.; Cirelli, J. F.; Knobel, R., Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: systematic review and recommendations to improve care. *Cad. Saude Publica* 2019, 35, (3), e00118118.
64. Skafte-Holm, A.; Humaidan, P.; Bernabeu, A.; Lledo, B.; Jensen, J. S.; Haahr, T., The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2021, 10, (3).
65. Stewart, L. L.; Vodstrcil, L. A.; Coombe, J.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S., Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health* 2022, 19, (1), 17-26.
66. Allsworth, J. E.; Peipert, J. F., Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol* 2007, 109, (1), 114-20.
67. Fethers, K.; Marks, C.; Mindel, A.; Estcourt, C. S., Sexually transmitted infections and risk behaviours in women who have sex with women. *Sex Transm Infect* 2000, 76, (5), 345-9.
68. Marrazzo, J. M.; Antonio, M.; Agnew, K.; Hillier, S. L., Distribution of genital Lactobacillus strains shared by female sex partners. *J Infect Dis* 2009, 199, (5), 680-3.
69. Marrazzo, J. M.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Agnew, K.; Stine, K.; Hillier, S. L., Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *J Infect Dis* 2002, 185, (9), 1307-13.
70. Evans, A. L.; Scally, A. J.; Wellard, S. J.; Wilson, J. D., Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect* 2007, 83, (6), 470-5.
71. Esber, A.; Vicetti Miguel, R. D.; Cherpes, T. L.; Klebanoff, M. A.; Gallo, M. F.; Turner, A. N., Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2015, 212, (1), 8-17.
72. Jamieson, D. J.; Duerr, A.; Klein, R. S.; Paramsothy, P.; Brown, W.; Cu-Uvin, S.; Rompalo, A.; Sobel, J., Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study. *Obstet Gynecol* 2001, 98, (4), 656-63.
73. Myer, L.; Denny, L.; Telerant, R.; Souza, M.; Wright, T. C., Jr.; Kuhn, L., Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005, 192, (8), 1372-80.
74. Atashili, J.; Poole, C.; Ndumbe, P. M.; Adimora, A. A.; Smith, J. S., Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *Aids* 2008, 22, (12), 1493-501.
75. Brotman, R. M.; Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Yu, K. F.; Andrews, W. W.; Zhang, J.; Schwebke, J. R., Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010, 202, (12), 1907-15.
76. Abbai, N. S.; Reddy, T.; Ramjee, G., Prevalent bacterial vaginosis infection - a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa. *Int J STD AIDS* 2016, 27, (14), 1283-1288.
77. Lokken, E. M.; Balkus, J. E.; Kiarie, J.; Hughes, J. P.; Jaoko, W.; Totten, P. A.; McClelland, R. S.; Manhart, L. E., Association of Recent Bacterial Vaginosis With Acquisition of Mycoplasma genitalium. *Am J Epidemiol* 2017, 186, (2), 194-201.



78. Brusselaers, N.; Shrestha, S.; van de Wijgert, J.; Verstraelen, H., Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 221, (1), 9-18.e8.
79. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A.; Oh, M. K., Predictors of bacterial vaginosis in adolescent women who douche. *Sex Transm Dis* 2004, 31, (7), 433-6.
80. Ness, R. B.; Kip, K. E.; Soper, D. E.; Stamm, C. A.; Rice, P.; Richter, H. E., Variability of bacterial vaginosis over 6- to 12-month intervals. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (6), 381-5.
81. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (2), 213-9.
82. Klebanoff, M. A.; Nansel, T. R.; Brotman, R. M.; Zhang, J.; Yu, K. F.; Schwebke, J. R.; Andrews, W. W., Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (2), 94-9.
83. Brookheart, R. T.; Lewis, W. G.; Peipert, J. F.; Lewis, A. L.; Allsworth, J. E., Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (5), 476.e1-476.e11.
84. Murphy, K.; Mitchell, C. M., The Interplay of Host Immunity, Environment and the Risk of Bacterial Vaginosis and Associated Reproductive Health Outcomes. *J Infect Dis* 2016, 214 Suppl 1, (Suppl 1), S29-35.
85. Peebles, K.; Kiweewa, F. M.; Palanee-Phillips, T.; Chappell, C.; Singh, D.; Bunge, K. E.; Naidoo, L.; Makanani, B.; Jeenarain, N.; Reynolds, D.; Hillier, S. L.; Brown, E. R.; Baeten, J. M.; Balkus, J. E., Elevated Risk of Bacterial Vaginosis Among Users of the Copper Intrauterine Device: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), 513-520.
86. Juliana, N. C. A.; Suiters, M. J. M.; Al-Nasiry, S.; Morr , S. A.; Peters, R. P. H.; Ambrosino, E., The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Front Public Health* 2020, 8, 567885.
87. Kahwati, L. C.; Clark, R.; Berkman, N.; Urrutia, R.; Patel, S. V.; Zeng, J.; Viswanathan, M., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020, 323, (13), 1293-1309.
88. Owens, D. K.; Davidson, K. W.; Krist, A. H.; Barry, M. J.; Cabana, M.; Caughey, A. B.; Donahue, K.; Doubeni, C. A.; Epling, J. W., Jr.; Kubik, M.; Ogedegbe, G.; Pbert, L.; Silverstein, M.; Simon, M. A.; Tseng, C. W.; Wong, J. B., Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Persons to Prevent Preterm Delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020, 323, (13), 1286-1292.
89. Thinkhamrop, J.; Hofmeyr, G. J.; Adetoro, O.; Lumbiganon, P.; Ota, E., Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 2015, (6), Cd002250.
90. Eason, E.; Wells, G.; Garber, G.; Hemmings, R.; Luskey, G.; Gillett, P.; Martin, M., Antisepsis for abdominal hysterectomy: a randomised controlled trial of povidone-iodine gel. *BJOG* 2004, 111, (7), 695-9.
91. Russo, J. A.; Achilles, S.; DePineres, T.; Gil, L., Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2013, 87, (4), 497-503.
92. Haggerty, C. L.; Hillier, S. L.; Bass, D. C.; Ness, R. B., Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004, 39, (7), 990-5.
93. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Amortegui, A. J.; Heine, R. P.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002, 100, (3), 456-63.
94. Abbai, N. S.; Nyirenda, M.; Naidoo, S.; Ramjee, G., Prevalent Herpes Simplex Virus-2 Increases the Risk of Incident Bacterial Vaginosis in Women from South Africa. *AIDS Behav* 2018, 22, (7), 2172-2180.
95. Schwebke, J. R.; Desmond, R., A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (6), 517.e1-6.
96. Wiesenfeld, H. C.; Hillier, S. L.; Krohn, M. A.; Landers, D. V.; Sweet, R. L., Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection. *Clin Infect Dis* 2003, 36, (5), 663-8.
97. Verstraelen, H.; Verhelst, R., Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, (9), 1109-24.
98. Olmsted, S. S.; Meyn, L. A.; Rohan, L. C.; Hillier, S. L., Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2003, 30, (3), 257-61.
99. Spence, D.; Melville, C., Vaginal discharge. *BMJ* 2007, 335, (7630), 1147-51.
100. 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.
101. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cochrssen, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
102. Benyas, D.; Sobel, J. D., Mixed Vaginitis Due to Bacterial Vaginosis and Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 68-70.
103. Thomason, J. L.; Gelbart, S. M.; Anderson, R. J.; Walt, A. K.; Osypowski, P. J.; Broekhuizen, F. F., Statistical evaluation of diagnostic criteria for bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162, (1), 155-60.



104. Gutman, R. E.; Peipert, J. F.; Weitzen, S.; Blume, J., Evaluation of clinical methods for diagnosing bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (3), 551-6.
105. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Figueiredo, R.; Saldanha, C.; Sousa, C., Diagnosis of bacterial vaginosis: Clinical or microscopic? A cross-sectional study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022, 156, (3), 552-559.
106. Eschenbach, D. A.; Hillier, S.; Critchlow, C.; Stevens, C.; DeRouen, T.; Holmes, K. K., Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988, 158, (4), 819-28.
107. Sha, B. E.; Chen, H. Y.; Wang, Q. J.; Zariffard, M. R.; Cohen, M. H.; Spear, G. T., Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol* 2005, 43, (9), 4607-12.
108. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, 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.
109. Srinivasan, S.; Morgan, M. T.; Liu, C.; Matsen, F. A.; Hoffman, N. G.; Fiedler, T. L.; Agnew, K. J.; Marrazzo, J. M.; Fredricks, D. N., More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis. *PLoS One* 2013, 8, (10), e78633.
110. Holm, J. B.; France, M. T.; Ma, B.; McComb, E.; Robinson, C. K.; Mehta, A.; Tallon, L. J.; Brotman, R. M.; Ravel, J., Comparative Metagenome-Assembled Genome Analysis of "Candidatus Lachnocurva vaginae", Formerly Known as Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1). *Front Cell Infect Microbiol* 2020, 10, 117.
111. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
112. Forsum, U.; Larsson, P. G.; Spiegel, C., Scoring vaginal fluid smears for diagnosis of bacterial vaginosis: need for quality specifications. *Apmis* 2008, 116, (2), 156-9.
113. Forsum, U.; Jakobsson, T.; Larsson, P. G.; Schmidt, H.; Beverly, A.; Bjørnerem, A.; Carlsson, B.; Csango, P.; Donders, G.; Hay, P.; Ison, C.; Keane, F.; McDonald, H.; Moi, H.; Platz-Christensen, J. J.; Schwabke, J., An international study of the interobserver variation between interpretations of vaginal smear criteria of bacterial vaginosis. *Apmis* 2002, 110, (11), 811-8.
114. Larsson, P. G.; Carlsson, B.; Fåhræus, L.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Diagnosis of bacterial vaginosis: need for validation of microscopic image area used for scoring bacterial morphotypes. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (1), 63-7.
115. Taylor-Robinson, D.; Morgan, D. J.; Sheehan, M.; Rosenstein, I. J.; Lamont, R. F., Relation between Gram-stain and clinical criteria for diagnosing bacterial vaginosis with special reference to Gram grade II evaluation. *Int J STD AIDS* 2003, 14, (1), 6-10.
116. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
117. Muzny, C. A.; Balkus, J.; Mitchell, C.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Marrazzo, J.; Schwabke, J. R., Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Suppl\_2), S144-s151.
118. Klebanoff, M. A.; Hauth, J. C.; MacPherson, C. A.; Carey, J. C.; Heine, R. P.; Wapner, R. J.; Iams, J. D.; Moawad, A.; Miodovnik, M.; Sibai, B. M.; vanDorsten, J. P.; Dombrowski, M. P., Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (2), 363-70.
119. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
120. Oduyebo, O. O.; Anorlu, R. I.; Ogunsoola, F. T., The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (3), Cd006055.
121. Livengood, C. H., 3rd; Soper, D. E.; Sheehan, K. L.; Fenner, D. E.; Martens, M. G.; Nelson, A. L.; Ismail, M.; Thorp, J. M.; Lappin, M.; Long, B. J.; Blackwelder, T.; Sweet, R. L.; Sagov, S., Comparison of once-daily and twice-daily dosing of 0.75% metronidazole gel in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 1999, 26, (3), 137-42.
122. Schwabke, J. R.; Marrazzo, J.; Beelen, A. P.; Sobel, J. D., A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Metronidazole Vaginal Gel 1.3% in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (7), 376-81.
123. Retamal-Valdes, B.; Tavares, A. P. L.; Monique, S.; Pereira da Silva, H. D.; Mestnik, M. J.; Duarte, P. M.; Miranda, T. S.; Borges, I.; Soares, G. M. S.; Faveri, M.; Castro Dos Santos, N.; Graças, Y. T. D.; Souto, M. L. S.; Giudicissi, M.; Romito, G. A.; Saraiva, L.; Pannuti, C. M.; Figueiredo, L. C.; Feres, M., Adverse events of metronidazole and amoxicillin: Retrospective analysis of a large data set of five randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 2022.
124. Slimings, C.; Riley, T. V., Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69, (4), 881-91.

125. Hanson, J. M.; McGregor, J. A.; Hillier, S. L.; Eschenbach, D. A.; Kreutner, A. K.; Galask, R. P.; Martens, M., Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. *J Reprod Med* 2000, 45, (11), 889-96.
126. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P.; Hillier, S. L., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999, 28 Suppl 1, S57-65.
127. Joesoef, M. R.; Schmid, G. P., Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1995, 20 Suppl 1, S72-9.
128. Badawi, N. M.; Elkafrawy, M. A.; Yehia, R. M.; Attia, D. A., Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence. *Drug Deliv* 2021, 28, (1), 814-825.
129. Paavonen, J.; Mangioni, C.; Martin, M. A.; Wajszczuk, C. P., Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000, 96, (2), 256-60.
130. Faro, S.; Skokos, C. K., The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, 13, (3), 155-60.
131. Donders, G.; Bellen, G.; Donders, F.; Pinget, J.; Vandeveld, I.; Michiels, T.; Byamughisa, J., Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017, 36, (4), 731-738.
132. Mending, 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.
133. Tinidazole (Tindamax)—a new option for treatment of bacterial vaginosis. *Med Lett Drugs Ther* 2007, 49, (1269), 73-4.
134. FDA Tindamax® (tinidazole) tablets for oral use. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021618s003lbl.pdf)
135. Schwebke, J. R.; Desmond, R. A., Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204, (3), 211.e1-6.
136. Abd El Aziz, M. A.; Sharifipour, F.; Abedi, P.; Jahanfar, S.; Judge, H. M., Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health* 2019, 19, (1), 121.
137. Pentikis, H.; Adetoro, N.; Tipping, D.; Levy, S., An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Reprod Sci* 2020, 27, (2), 523-528.
138. Elghazaly, S. M.; Hamam, K. M.; Badawy, M. M.; Yakoub Agha, N. A.; Samy, A.; Abbas, A. M., Efficacy and safety of single dose of oral secnidazole 2 g in treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 238, 125-131.
139. Schwebke, J. R.; Morgan, F. G., Jr.; Koltun, W.; Nyirjesy, P., A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017, 217, (6), 678.e1-678.e9.
140. Plummer, E. L.; Bradshaw, C. S.; Doyle, M.; Fairley, C. K.; Murray, G. L.; Bateson, D.; Masson, L.; Slifirski, J.; Tachedjian, G.; Vodstrcil, L. A., Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review. *PLoS One* 2021, 16, (2), e0246953.
141. McCormack, W. M.; Covino, J. M.; Thomason, J. L.; Eschenbach, D. A.; Mou, S.; Kapernick, P.; McGregor, J.; Rein, M. F.; Hillier, S. L., Comparison of clindamycin phosphate vaginal cream with triple sulfonamide vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2001, 28, (10), 569-75.
142. Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Erythromycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72, (6), 470-4.
143. Piot, P., Bacterial vaginosis. An evaluation of treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1984, 86, 229-35.
144. Wewalka, G.; Stary, A.; Bosse, B.; Duerr, H. E.; Reimer, K., Efficacy of povidone-iodine vaginal suppositories in the treatment of bacterial vaginosis. *Dermatology* 2002, 204 Suppl 1, 79-85.
145. Duff, P.; Lee, M. L.; Hillier, S. L.; Herd, L. M.; Krohn, M. A.; Eschenbach, D. A., Amoxicillin treatment of bacterial vaginosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991, 77, (3), 431-5.
146. Mancuso, A. C.; Widdice, L. E.; Hughes, B. L.; Schlievert, P.; Swamy, G. K.; Stockdale, C. K.; Bernstein, D. I.; Winokur, P. L., Five Percent Monolaurin Vaginal Gel for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 277-283.
147. Schoeman, J.; Steyn, P. S.; Odendaal, H. J.; Grové, D., Bacterial vaginosis diagnosed at the first antenatal visit better predicts preterm labour than diagnosis later in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2005, 25, (8), 751-3.
148. Armstrong-Buisseret, L.; Brittain, C.; Kai, J.; David, M.; Anstey Watkins, J.; Ozolins, M.; Jackson, L.; Abdali, Z.; Hepburn, T.; Griffiths, F.; Montgomery, A.; Daniels, J.; Manley, A.; Dean, G.; Ross, J. D., Lactic acid gel versus metronidazole for recurrent bacterial vaginosis in women aged 16 years and over: the VITA RCT. *Health Technol Assess* 2022, 26, (2), 1-170.
149. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis—a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.

150. Abu-Zaid, A.; Alshahrani, M. S.; Bakhsh, H.; Miski, N. T.; Abuzaid, M.; Alomar, O.; Jabrah, E.; Jamjoom, M. Z.; Salem, H.; Al-Badawi, I. A.; Baradwan, S., Astodimer gel for treatment of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 2021, 75, (7), e14165.
151. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
152. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
153. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.
154. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdoci, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG* 2020, 127, (2), 275-284.
155. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG* 2020, 127, (2), 287-299.
156. Marcotte, H.; Larsson, P. G.; Andersen, K. K.; Zuo, F.; Mikkelsen, L. S.; Brandsborg, E.; Gray, G.; Laher, F.; Otwombe, K., An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in south African women with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis* 2019, 19, (1), 824.
157. Brocklehurst, P.; Gordon, A.; Heatley, E.; Milan, S. J., Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (1), Cd000262.
158. Leitich, H.; Brunbauer, M.; Bodner-Adler, B.; Kaider, A.; Egarter, C.; Husslein, P., Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188, (3), 752-8.
159. Riggs, M. A.; Klebanoff, M. A., Treatment of vaginal infections to prevent preterm birth: a meta-analysis. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47, (4), 796-807; discussion 881-2.
160. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martín de Diego, I.; Martín-Arias, L. H.; Alvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
161. Yefet, E.; Colodner, R.; Strauss, M.; Gam Ze Letova, Y.; Nachum, Z., A Randomized Controlled Open Label Crossover Trial to Study Vaginal Colonization of Orally Administered Lactobacillus Reuteri RC-14 and Rhamnosus GR-1 in Pregnant Women at High Risk for Preterm Labor. *Nutrients* 2020, 12, (4).
162. Haahr, T.; Zacho, J.; Bräuner, M.; Shathmigha, K.; Skov Jensen, J.; Humaidan, P., Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG* 2019, 126, (2), 200-207.
163. Vieira-Baptista, P.; Silva-Soares, S.; Lyra, J.; Falcão, V.; Póvoa, A. M.; Calejo, L.; Sousa, S., Wet Mount Microscopy of the Vaginal Milieu Does Not Predict the Outcome of Fertility Treatments: A Cross-sectional Study. *J Low Genit Tract Dis* 2022.
164. Van Oostrum, N.; De Sutter, P.; Meys, J.; Verstraelen, H., Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013, 28, (7), 1809-15.
165. Nygren, P.; Fu, R.; Freeman, M.; Bougatso, C.; Klebanoff, M.; Guise, J. M., Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008, 148, (3), 220-33.
166. Rebouças, K. F.; Eleutério, J., Jr.; Peixoto, R. C.; Costa, A. P. F.; Cobucci, R. N.; Gonçalves, A. K., Treatment of bacterial vaginosis before 28 weeks of pregnancy to reduce the incidence of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2019, 146, (3), 271-276.
167. Subtil, D.; Brabant, G.; Tilloy, E.; Devos, P.; Canis, F.; Fruchart, A.; Bissinger, M. C.; Dugimont, J. C.; Nolf, C.; Hacot, C.; Gautier, S.; Chantrel, J.; Jousse, M.; Desseauve, D.; Plennevaux, J. L.; Delaeter, C.; Deghilage, S.; Personne, A.; Joyez, E.; Guinard, E.; Kipnis, E.; Faure, K.; Grandbastien, B.; Ancel, P. Y.; Goffinet, F.; Dessein, R., Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018, 392, (10160), 2171-2179.
168. Yudin, M. H.; Money, D. M., No. 211-Screening and Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017, 39, (8), e184-e191.
169. Soper, D. E., Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (3), 219-223.
170. Penney, G. C.; Thomson, M.; Norman, J.; McKenzie, H.; Vale, L.; Smith, R.; Imrie, M., A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998, 105, (6), 599-604.
171. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Dalaker, K.; Eriksson, K.; Fåhræus, L.; Irminger, K.; Jerve, F.; Stray-Pedersen, B.; Wölnér-Hanssen, P., Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000, 79, (5), 390-6.

172. Miller, L.; Thomas, K.; Hughes, J. P.; Holmes, K. K.; Stout, S.; Eschenbach, D. A., Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *Bjog* 2004, 111, (9), 982-8.
173. Crowley, T.; Low, N.; Turner, A.; Harvey, I.; Bidgood, K.; Horner, P., Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortol upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial. *Bjog* 2001, 108, (4), 396-402.
174. Larsson, P. G.; Platz-Christensen, J. J.; Thejls, H.; Forsum, U.; Pålsson, C., Incidence of pelvic inflammatory disease after first-trimester legal abortion in women with bacterial vaginosis after treatment with metronidazole: a double-blind, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 166, (1 Pt 1), 100-3.
175. Amaya-Guio, J.; Viveros-Carreño, D. A.; Sierra-Barrios, E. M.; Martínez-Velasquez, M. Y.; Grillo-Ardila, C. F., Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10, (10), Cd011701.
176. Ratten, L. K.; Plummer, E. L.; Murray, G. L.; Danielewski, J.; Fairley, C. K.; Garland, S. M.; Hocking, J. S.; Tachedjian, G.; Chow, E.; Bradshaw, C. S.; Vodstrcil, L. A., Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *Bjog* 2021, 128, (4), 756-767.
177. Schwebke, J. R.; Lensing, S. Y.; Lee, J.; Muzny, C. A.; Pontius, A.; Woznicki, N.; Aguin, T.; Sobel, J. D., Treatment of Male Sexual Partners of Women With Bacterial Vaginosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (3), e672-e679.
178. Plummer, E. L.; Vodstrcil, L. A.; Doyle, M.; Danielewski, J. A.; Murray, G. L.; Fehler, G.; Fairley, C. K.; Bulach, D. M.; Garland, S. M.; Chow, E. P. F.; Hocking, J. S.; Bradshaw, C. S., A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio* 2021, 12, (5), e0232321.
179. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Asymptomatic Bacterial Vaginosis: To Treat or Not to Treat? *Curr Infect Dis Rep* 2020, 22, (12).
180. Bilardi, J. E.; Walker, S. M.; Temple-Smith, M. J.; McNair, R. P.; Mooney-Somers, J.; Vodstrcil, L. A.; Bellhouse, C. E.; Fairley, C. K.; Bradshaw, C. S., Women view key sexual behaviours as the trigger for the onset and recurrence of bacterial vaginosis. *PLoS One* 2017, 12, (3), e0173637.
181. Bradshaw, C. S.; Morton, A. N.; Hocking, J.; Garland, S. M.; Morris, M. B.; Moss, L. M.; Horvath, L. B.; Kuzevska, I.; Fairley, C. K., High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis* 2006, 193, (11), 1478-86.
182. Muzny, C. A.; Sobel, J. D., The Role of Antimicrobial Resistance in Refractory and Recurrent Bacterial Vaginosis and Current Recommendations for Treatment. *Antibiotics (Basel)* 2022, 11, (4).
183. Sobel, J. D.; Ferris, D.; Schwebke, J.; Nyirjesy, P.; Wiesenfeld, H. C.; Peipert, J.; Soper, D.; Ohmit, S. E.; Hillier, S. L., Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194, (5), 1283-9.
184. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Lavreys, L.; Mandaliya, K.; Kiarie, J.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Baeten, J. M.; Kurth, A. E.; Holmes, K. K., Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial. *J Infect Dis* 2008, 197, (10), 1361-8.
185. Reichman, O.; Akins, R.; Sobel, J. D., Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (11), 732-4.
186. Surapaneni, S.; Akins, R.; Sobel, J. D., Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (10), 761-765.
187. Unemo, M.; Bradshaw, C. S.; Hocking, J. S.; de Vries, H. J. C.; Francis, S. C.; Mabey, D.; Marrasso, J. M.; Sonder, G. J. B.; Schwebke, J. R.; Hoornborg, E.; Peeling, R. W.; Philip, S. S.; Low, N.; Fairley, C. K., Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis* 2017, 17, (8), e235-e279.
188. Krasnopolsky, V. N.; Prilepskaya, V. N.; Polatti, F.; Zarochentseva, N. V.; Bayramova, G. R.; Caserini, M.; Palmieri, R., Efficacy of vitamin C vaginal tablets as prophylaxis for recurrent bacterial vaginosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Med Res* 2013, 5, (4), 309-15.
189. Verstraelen, H.; Verhelst, R.; Roelens, K.; Temmerman, M., Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2012, 12, 148.
190. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
191. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
192. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, (11), Cd010496.
193. Laue, C.; Papazova, E.; Liesegang, A.; Pannenbeckers, A.; Arendarski, P.; Linnerth, B.; Domig, K. J.; Kneifel, W.; Petricevic, L.; Schrezenmeir, J., Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes* 2018, 9, (1), 35-50.

194. Vodstrcil, L. A.; Plummer, M. E.; Fairley, C. K.; Tachedjian, G.; Law, M. G.; Hocking, J. S.; Worthington, M. K.; Grant, M. M.; Okoko, N.; Bradshaw, C. S., Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 3555.
195. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
196. Demirbilek, M.; Can, F.; Güleç, A. T.; Kuşçu, E.; Kayhan, Z.; Haberal, M., Incidence of bacterial vaginosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003, 35, (7), 2696-7.
197. Miller, E. A.; Beasley, D. E.; Dunn, R. R.; Archie, E. A., Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016, 7, 1936.
198. Bayar, E.; Bennett, P. R.; Chan, D.; Sykes, L.; MacIntyre, D. A., The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol* 2020, 42, (4), 487-499.
199. Gupta, S.; Kakkar, V.; Bhushan, I., Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog* 2019, 136, 103696.
200. Serrano, M. G.; Parikh, H. I.; Brooks, J. P.; Edwards, D. J.; Arodz, T. J.; Edupuganti, L.; Huang, B.; Girerd, P. H.; Bokhari, Y. A.; Bradley, S. P.; Brooks, J. L.; Dickinson, M. R.; Drake, J. I.; Duckworth, R. A., 3rd; Fong, S. S.; Glascock, A. L.; Jean, S.; Jimenez, N. R.; Khoury, J.; Koparde, V. N.; Lara, A. M.; Lee, V.; Matveyev, A. V.; Milton, S. H.; Mistry, S. D.; Rozycki, S. K.; Sheth, N. U.; Smirnova, E.; Vivadelli, S. C.; Wijesooriya, N. R.; Xu, J.; Xu, P.; Chaffin, D. O.; Sexton, A. L.; Gravett, M. G.; Rubens, C. E.; Hendricks-Muñoz, K. D.; Jefferson, K. K.; Strauss, J. F., 3rd; Fettweis, J. M.; Buck, G. A., Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med* 2019, 25, (6), 1001-1011.
201. MacIntyre, D. A.; Chandiramani, M.; Lee, Y. S.; Kindinger, L.; Smith, A.; Angelopoulos, N.; Lehne, B.; Arulkumaran, S.; Brown, R.; Teoh, T. G.; Holmes, E.; Nicholson, J. K.; Marchesi, J. R.; Bennett, P. R., The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015, 5, 8988.
202. Hay, P., Bacterial vaginosis. *F1000Res* 2017, 6, 1761.
203. Kyrgiou, M.; Moscicki, A. B., Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol* 2022, 86, (Pt 3), 189-198.
204. Vieira-Baptista, P.; Eleutério Jr., J., Diagnosis of vaginitis: time to improve and move on. *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2020, 32, (e203214), 1-3.
205. Castro, J.; Jefferson, K. K.; Cerca, N., Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among Gardnerella Species. *Trends Microbiol* 2020, 28, (3), 202-211.
206. Le Roy, C.; Bébéar, C.; Pereyre, S., Performance of Three Commercial Molecular Diagnostic Assays for the Simultaneous Detection of Mycoplasma genitalium and Macrolide Resistance. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (6).
207. Turpin, R.; Slopen, N.; Borgogna, J. C.; Yeoman, C. J.; He, X.; Miller, R. S.; Klebanoff, M. A.; Ravel, J.; Brotman, R. M., Perceived Stress and Molecular Bacterial Vaginosis in the National Institutes of Health Longitudinal Study of Vaginal Flora. *Am J Epidemiol* 2021, 190, (11), 2374-2383.
208. Li, C.; Wang, T.; Li, Y.; Zhang, T.; Wang, Q.; He, J.; Wang, L.; Li, L.; Yang, N.; Fang, Y., Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Pharmacol* 2019, 864, 172660.
209. Lev-Sagie, A.; Goldman-Wohl, D.; Cohen, Y.; Dori-Bachash, M.; Leshem, A.; Mor, U.; Strahilevitz, J.; Moses, A. E.; Shapiro, H.; Yagel, S.; Elinav, E., Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019, 25, (10), 1500-1504.
210. Yockey, L. J.; Hussain, F. A.; Bergerat, A.; Reissis, A.; Worrall, D.; Xu, J.; Gomez, I.; Bloom, S. M.; Mafunda, N. A.; Kelly, J.; Kwon, D. S.; Mitchell, C. M., Screening and characterization of vaginal fluid donations for vaginal microbiota transplantation. *Sci Rep* 2022, 12, (1), 17948.



# CANDIDIASIS

(orden alfabético)

Sophia Ehrström  
José Martínez de Oliveira  
Werner Mendling  
Paul Nyirjesy

# 4

## 4.1

### Introducción

La candidiasis vulvovaginal (CVV) o candidosis es una afección común. Suele ser subestimada e incorrectamente tratada, la CVV tiene efectos adversos significativos en la salud general de las mujeres. El diagnóstico preciso y el manejo indicado de la CVV promueve la resolución de los síntomas. Este documento representa una actualización sobre esta afección y proporciona la mejor metodología diagnóstica y terapéutica de la CVV complicada y sin complicaciones.

## 4.2

### Etiología y fisiopatología

CVV es una enfermedad inflamatoria causada por *Candida spp.* que afecta el tracto genital inferior. Con menor frecuencia, puede haber otros tipos de organismos fúngicos que causan enfermedades en el TGI. *C. albicans* es, por lejos, la especie más frecuente, causando más del 80% de los casos. Sin embargo, una amplia gama de otras especies pueden causar CVV, incluyendo *C. glabrata*, *C. guilliermondii* y *C. tropicalis*.<sup>1-4</sup> Por último, variantes de *C. albicans*, como *C. africana* y *C. dubliniensis* también juegan un papel en la producción de CVV.<sup>5</sup> La diversidad geográfica y poblacional puede explicar las diferencias en la prevalencia relativa de las especies más comunes. Además, la experiencia de los centros de mayor complejidad médica, que tienden a tratar casos más difíciles, pueden sobreestimar las contribuciones de las especies de *Candida* no *albicans* a la carga global de las CVV. Por último, cabe mencionar que, debido a los cambios taxonómicos, algunas causas clínicamente importantes de CVV, incluida *C. glabrata*, ahora se clasifican como otras especies.<sup>6</sup> Por ejemplo, *C. glabrata* en la actualidad se conoce como *Nakaseomyces glabrata*. Para evitar confusiones y dado que estos cambios de nombre no se han establecido en entornos clínicos, utilizaremos la nomenclatura más utilizada.

Para causar la enfermedad, *Candida spp.* primero debe colonizar el epitelio vaginal. Luego de la colonización, la presencia de la levadura puede ser transitoria ya que con frecuen-

cia es eliminada por mecanismos normales de defensa vaginal que involucran neutrófilos y macrófagos.<sup>7</sup> En ausencia de mediadores proinflamatorios, puede existir una colonización asintomática de larga duración. En algún momento, en mujeres con CVV sintomática, el microorganismo se vuelve patógeno. No está establecido completamente lo que induce a *Candida spp.* a causar una infección. Las levaduras pueden expresar mayores factores de virulencia a través de diferentes mecanismos, como cambios morfológicos (dimorfismo), secreción de proteinasa y cambios en la composición de la superficie celular.<sup>8</sup> La evaluación histológica de la pared vaginal en mujeres con CVV aguda ha demostrado evidencia de invasión tisular superficial, pero se ha observado ningún signo de formación de biopelícula.<sup>9</sup> En algunas mujeres, los síntomas y signos pueden ocurrir con una carga baja de *Candida*; Se cree que los síntomas en estos casos pueden deberse a una respuesta alérgica o inflamatoria a la presencia de la candidiasis, mediada por un mecanismo inmunológico, tal vez alérgico.<sup>10</sup>

En mujeres con episodios repetidos de CVV, la fuente de infección sigue siendo controvertida. Las fuentes propuestas incluyen un reservorio intestinal, reinfección de una pareja sexual o la falta de eliminación completa del microorganismo después de la infección inicial (la teoría de la recaída vaginal). Para las mujeres con CVV recurrente donde la recaída vaginal parece desempeñar un papel muy importante, evaluar y tratar una probable fuente intestinal o a su pareja sigue siendo controvertido.

### 4.3

## Prevalencia y epidemiología

La vagina estrogenizada está colonizada por *Candida spp.* en al menos el 20% de las mujeres embarazadas y en el 30% de las pacientes inmunocomprometidas, según resultados de cultivos de flujo vaginal.<sup>11</sup> Cuando se utilizan métodos de secuenciación, la colonización fúngica vaginal se puede encontrar en el más del 60% de todas las mujeres premenopáusicas, de las cuales la especie más abundante es *C. albicans* en más del 80% de los casos.<sup>12</sup> Se estima, que entre el 30 % y el 50 % de todas las mujeres sufren CVV al menos una vez en su vida de CVV y que la mayoría de estas mujeres están en edad reproductiva.<sup>13,14</sup>

Sin un diagnóstico correcto de CVV, es difícil estimar la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en diferentes poblaciones. Para complicar aún más estas estimaciones, la CVV no es una enfermedad de notificación obligatoria y el tratamiento a menudo se administra en función de los síntomas. En algunos estudios, más del 60% de las mujeres estadounidenses que reciben tratamiento para la CVV son diagnosticadas sin microscopía ni cultivo.<sup>15</sup> Este hallazgo es probablemente similar en todos los países. Por lo tanto, la estimación histórica de que el 75% de las mujeres sufrirán al menos un episodio de CVV durante su vida se ha basado en muy pocos datos.<sup>16</sup> Sin embargo, estudios recientes parecen confirmar las estimaciones históricas.<sup>17</sup>

En todo el mundo, la candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), que actualmente se define como tres o más episodios confirmados por año, afecta a unos 138 millones de mujeres anualmente (rango 103-172 millones) y. Causa una morbilidad y una carga económica sustancial, con una prevalencia anual mundial de 3871 por 100.000 mujeres y 372 millones de mujeres afectadas por CVVR a lo largo de su vida.<sup>18</sup> El grupo de edad de 19 a 35 años tiene la



prevalencia más alta (9%). Un cuestionario en línea calificado con respuestas de 284 mujeres entre 2016 y 2018, en tres clínicas ginecológicas afiliadas a universidades en los Estados Unidos, reveló al menos un episodio de por vida en el 77.5%, entre 1 y 3 episodios en el 29.0%, entre 4 y 10 en el 28.4% y más de 10 episodios en el 43.6% de los participantes. El 44,3% de las mujeres con un rango de edad entre 26 y 40 años sufrió más de 3 episodios al año en algún momento.<sup>17</sup> La calidad de vida de las mujeres afectadas se ve afectada, especialmente en casos recurrentes, con impactos similares a los observados en mujeres con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.<sup>19,20</sup>

## 4.4

### Factores de riesgo

Se considera que una serie de condiciones favorecen el establecimiento de CVV sintomáticas. Entre ellos se encuentran eventos y condiciones no patológicas (como por ej. embarazo, anticonceptivos con estrógenos y terapias hormonales para la menopausia), conductuales (relaciones sexuales frecuentes o múltiples parejas) o relacionados con enfermedades (uso de antibióticos, inmunidad celular innata reducida, afecciones inmunosupresoras iatrogénicas o espontáneas, diabetes *mellitus* mal controlada).<sup>4</sup> Con el uso de antibióticos específicamente, es importante tener en cuenta que la mayoría de las mujeres que toman antibióticos no contraerán CVV.<sup>21</sup> Cuando lo hacen, se cree que el mecanismo de acción es la inducción del crecimiento de *Candida spp.* en el intestino o la vagina. En los diabéticos, el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (es decir, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) para controlar la enfermedad promueve la CVV.<sup>22</sup>

Sugiriendo que ciertas mujeres son simplemente más propensas a la CVV, el antecedente de episodios de CVV parece aumentar el de nuevos episodios de CVV. En mujeres con persistencia de CVV, la presencia de levadura en la vagina confirmada por el cultivo de flujo, particularmente durante el tratamiento o inmediatamente después del final del tratamiento, sugiere resistencia clínica, mientras que la recurrencia clínica después de un episodio asintomático y negativo en cultivo puede representar una reinfección.

## 4.5

### Clasificación de la candidiasis vulvovaginal

Debido a que los episodios de CVV pueden variar entre las mujeres afectadas y debido a que estas variaciones pueden afectar los resultados del tratamiento, los médicos tratantes deben hacer todo lo posible para clasificar la infección. De los diversos sistemas de clasificación en uso, quizás el más conocido es el propuesto por primera vez en 1998<sup>23</sup> y aún recomendado por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.<sup>24</sup> (Tabla 4.1)

**TABLA 4.1 Clasificación de candidiasis vulvovaginal y sus implicancias**

Tipo de infección	Implicancias clínicas
No complicada	Todos los tratamientos tienen una eficacia similar. La elección puede ser individualizada.
<b>Complicada</b> Factores de gravedad o predisponentes. Recurrente o crónica. Candidiasis vulvovaginal causada por <i>Candida no albicans</i>	Un 50% más de probabilidad de fracaso de la terapia a corto plazo es idiopática Generalmente requiere terapia de mantenimiento. Mayor probabilidad de fracaso del tratamiento con azoles.

Este sistema distingue entre CVV sin complicaciones y complicadas. En general, la CVV no complicada afecta a mujeres sin factores predisponentes para las infecciones por hongos, como la diabetes o las afecciones inmunosupresoras, son episodios esporádicos (dos o menos por año), con síntomas leves o moderados, y la infección es causada por *C. albicans*.

En general, las mujeres con CVV sin complicaciones responderán a casi cualquiera de las opciones de tratamiento disponibles. La CVV complicada consiste en la aparición de la infección en mujeres con cualquiera de los siguientes: 1) infección grave, 2) episodios recurrentes (definidos como tres o más episodios en el año anterior), 3) afecciones como diabetes, inmunodeficiencia subyacente o terapia inmunosupresora o 4) infecciones debidas a una *Candida no albicans*. En general, las mujeres con CVV complicada tienen menos probabilidades de responder a los regímenes estándar de terapia antimicótica y requerirán un seguimiento más cercano y tratamientos más agresivos. Sin embargo, es importante enfatizar que cada categoría de CVV complicada merece su propio enfoque de manejo individualizado de la gestión.

## Infecciones graves

Los síntomas y signos relacionados con la CVV pueden evaluarse de forma semicuantitativa.<sup>25</sup> Las mujeres con CVV grave tienen más probabilidades de fracasar en el tratamiento estándar para la CVV y deben recibir ciclos de tratamiento más prolongados.

## Infecciones recurrentes

Basado en gran medida en la opinión consensuada de expertos, la definición actual de CVVRs de tres o más episodios en los 12 meses anteriores. En la mayoría de las mujeres con CVVR, no hay factores predisponentes conocidos subyacentes a la infección, y no se indican más estudios. En la mayoría de las mujeres afectadas, *C. albicans* es el organismo causal. Las mujeres con CVV crónica pueden ser un grupo separado de aquellas con CVVR, pero también deben considerarse complicadas.<sup>26</sup> Recientemente, *C. albicans* resistente al fluconazol parece ser una causa emergente y particularmente problemática de CVVR.<sup>27</sup> Está demostrado que ciertas afecciones, como la diabetes, los tratamientos para la diabetes, como los inhibidores de SGLT2 y las afecciones inmunosupresoras y los medicamentos, aumentan la colonización e infección por *Candida spp.*<sup>22</sup> El VIH no se considera una condición predisponente ya que las mujeres VIH positivas y VIH negativas tienen respuestas similares al tratamiento.<sup>28</sup>

## Infecciones por *Candida no albicans*

En general, se considera que el 90-95% de las mujeres con CVV tienen infecciones debidas a *C. albicans*. Sin embargo, otros organismos como *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *Saccharomyces cerevisiae* se pueden encontrar a veces en mujeres sintomáticas. Existe cierta controversia sobre si estas especies pueden causar verdaderas infecciones vulvovaginales, y hasta qué punto su presencia puede representar simplemente una colonización asintomática en una mujer con un diagnóstico alternativo para sus síntomas. En estos casos, tratar el microorganismo y citar al paciente para su control posterior al tratamiento puede ser la única manera de dilucidar si este microorganismo está contribuyendo a los síntomas del paciente.<sup>29</sup>

### 4.6

#### Signos y síntomas

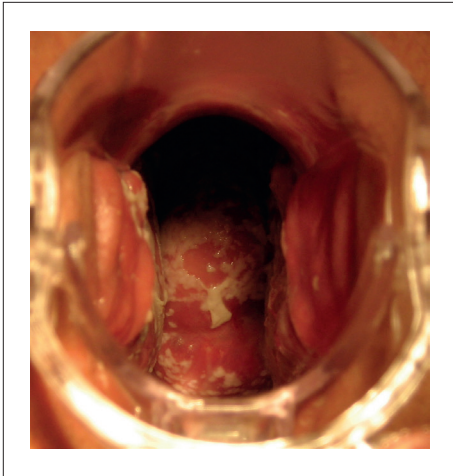
Los síntomas y signos de CVV pueden ser relativamente inespecíficos. En la descripción clásica de CVV, las mujeres afectadas refieren de un flujo blanco espeso anormal, prurito, irritación y ardor. También pueden presentar disuria.<sup>30</sup> Si son sexualmente activas, pueden notar dispareunia. La presentación a menudo será aguda, pero puede ocurrir de forma repetida en mujeres con CVVR o simplemente ser crónica, ya sea debido a una oportunidad diagnóstica anterior perdida o un microorganismo resistente a la terapia antimicótica. Debe enfatizarse que los síntomas atribuidos a CVV pueden ser comunes a otras causas potenciales, incluidas infecciones vaginales y dermatosis vulvares. La presencia de un flujo descrito como "leche cortada" y



**Figura 4.1** Candidiasis vulvovaginal aguda. Observación de flujo blanco tío "leche cortada", eritema vulvar y edema.



**Figura 4.2** Candidiasis vulvovaginal aguda. Eritema y fisuras de los surcos interlabiales.



**Figura 4.3** Candidiasis vulvovaginal aguda. Secreción blanca adherente en las paredes laterales de la vagina y el cuello uterino.

de prurito, que ocurre en el 70-90% de las mujeres con CVV, aumenta la probabilidad de CVV; la ausencia de prurito o síntomas irritativos lo hace menos probable.<sup>31</sup> En el examen físico, las mujeres con CVV pueden tener eritema de los labios mayores, menores o vestíbulo. (Figura 4.1)

Pueden tener edema de estas estructuras o fisuras. Si el prurito es severo, se pueden notar excoriaciones. (Figura 4.2)

A la especuloscopia, puede haber enantema vaginal. Se puede observar un exudado blanco heterogéneo, adherido a las paredes laterales de la vagina.<sup>31</sup> (figura 4.3)

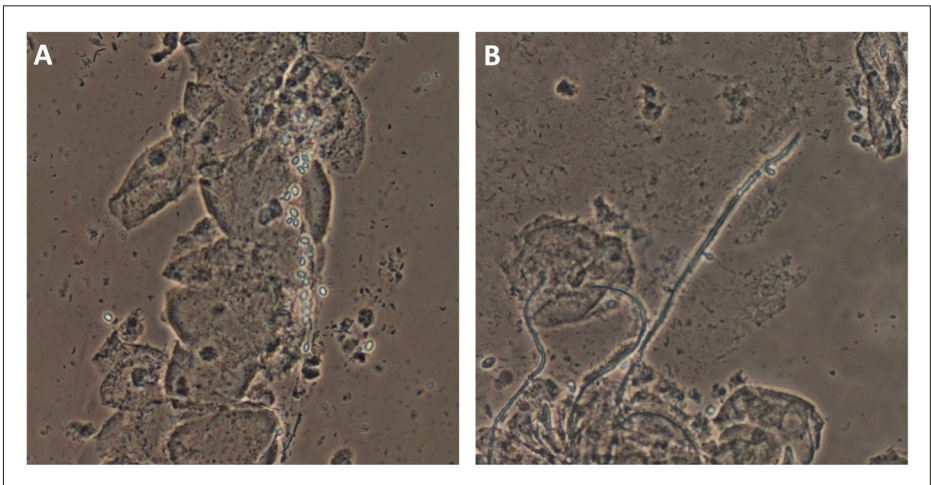
Muchas mujeres con CVV sintomática no tendrán hallazgos físicos significativos.

Con síntomas y signos, CVV representa un espectro. Las mujeres afectadas pueden

tener pocos o todos ellos, y los síntomas y signos pueden afectar la vulva, la vagina o ambos.

## 4.7 Diagnóstico

Dado que la colonización asintomática con *Candida* spp. es un evento frecuente de la vida, el diagnóstico preciso se basa en la obtención de una interrogatorio apropiado, así como en la



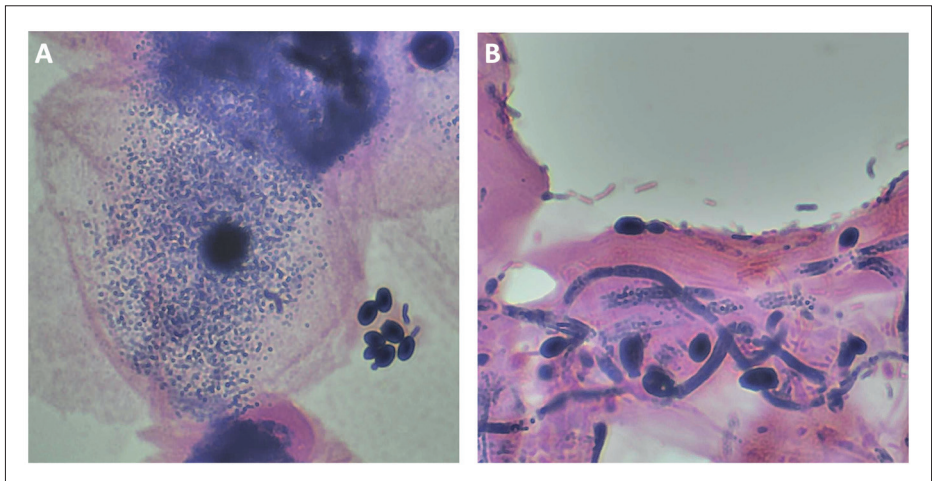
**Figura 4.4** Microscopía de examen en fresco (400x, contraste de fase).

A- Blastosporas (cultivo positivo para *C. krusei*) B- Hifas y blastosporas (cultivo positivo para *C. albicans*)

detección de levadura a través de alguna prueba diagnóstica. La ausencia de pruebas diagnósticas que confirmen la presencia de la levadura corre el riesgo de un diagnóstico erróneo. En un estudio de mujeres a punto de autotratarse para la CVV aguda, sólo el 33,7% tenía CVV aislada.<sup>32</sup> Del mismo modo, el diagnóstico de infecciones vaginales por teléfono demostró una baja probabilidad de diagnóstico de CVV, más allá del azar.<sup>33</sup> Por lo tanto, en los casos en que los pacientes son tratadas sin un examen físico y la obtención de una muestra de flujo vaginal para realizar una prueba diagnóstica para excluir otras infecciones y detectar levaduras, es importante reconocer que la probabilidad de un diagnóstico erróneo es bastante alta.

En general, se recomienda que las pruebas diagnósticas en el consultorio, que consisten en la verificación del pH vaginal con tiras reactivas o el agregado de una gota de solución de KOH al 10% sobre un portaobjetos con una muestra del flujo vaginal para detectar aminas (la prueba de olor) y el examen en fresco de la secreción, esto es, mezclada con solución salina y, por separado, con el agregado de KOH al 10% (importante si no se utiliza contraste de fases), se deben realizar en todas las mujeres con síntomas vulvovaginales.

En mujeres con CVV, el pH será a menudo normal. La prueba de amina será negativa, y el examen microscópico revelará blastosporas, pseudohifas o hifas, u otros elementos fúngicos. (Figuras 4.4 y 4.5)



**Figura 4.5** Tinción de gram (1000x, inmersión en aceite).

A– Blastosporas B– Hifas y blastosporas

La microscopía, que por su naturaleza es específica del operador tiene dos limitaciones principales, el subdiagnóstico y el sobrediagnóstico. En general, la sensibilidad estimada de la microscopía, realizada en entornos de investigación, es de aproximadamente 56%; en entornos comunitarios, la sensibilidad es menor.<sup>34</sup> Sigue habiendo preocupación significativa con las tasas de falsos positivos para detectar CVV, que pueden Reportadas hasta del 49%.<sup>35</sup> La microscopía en fresco y los cursos de capacitación pueden mejorar significativamente la competencia diagnóstica.<sup>36</sup>



Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) para la *cándida* se han vuelto ampliamente disponibles y se pueden usar en mujeres sintomáticas. Dependiendo del país, estas pruebas pueden ser aprobadas por las autoridades gubernamentales o pueden haber sido validadas por un laboratorio local. En general, los NAAT son bastante sensibles (>90%) para *C. albicans*.<sup>34,37</sup> Cuando se trata de especies de *Candida* no *albicans*, los datos de rendimiento para las pruebas de NAAT pueden ser difíciles de medir dadas las bajas tasas de tales infecciones en estudios clínicos.<sup>34,37</sup> Por lo tanto, si los proveedores usan NAAT para diagnosticar CVV, deben conocer las características de rendimiento específicas del laboratorio que están utilizando y también considerar de que los NAAT pueden pasar por alto las infecciones por hongos por organismos menos comunes.

El cultivo sigue siendo el método *gold standard* para confirmar el diagnóstico de CVV. En una mujer con CVV sin complicaciones, el cultivo probablemente no sea necesario ya que la mayoría de los pacientes mejorarán con el tratamiento. Sin embargo, en una mujer con CVV complicada, el cultivo ayudará a confirmar el diagnóstico, permitirá la tipificación del microorganismo infeccioso y eventuales pruebas de sensibilidad.

En los casos en que se sospecha resistencia a los medicamentos, se pueden considerar las pruebas de sensibilidad, pero los médicos tratantes deben ser conscientes de que las pruebas de sensibilidad realizadas a un pH de 7, el estándar para la mayoría de los laboratorios clínicos, pueden variar dramáticamente de aquellos con pH más bajos.<sup>38</sup> Por lo tanto, las pruebas de sensibilidad solo agregarán apenas más de información sobre qué medicamentos pueden ser útiles. Al comparar los NAAT con el cultivo, los NAAT ofrecen las ventajas de una disponibilidad a veces más amplia y un resultado más rápido, pero generalmente son más caros y pueden pasar por alto *Candida* no *albicans*.

## 4.8

### Tratamiento de la candidiasis vulvovaginal

#### Colonización asintomática

Aunque la colonización asintomática representa el primer paso para desarrollar la enfermedad sintomática, las mujeres asintomáticas no deben ser examinadas para detectar CVV y aquellas que tienen un cultivo positivo o su identificación en una muestra de Papanicolaou no requieren ningún tipo de tratamiento.<sup>39</sup>

#### Candidiasis vulvovaginal no complicada

Los antifúngicos azoles son el tratamiento de elección en casos no complicados de CVV. Vienen en una gran variedad de formulaciones, como cremas vaginales tópicas, ungüentos y supositorios. Algunas de las muchas opciones disponibles internacionalmente se muestran en la Tabla 4.2; Cabe destacar que esta lista no es exhaustiva.

Los tratamientos más comunes, como clotrimazol local, miconazol o econazol o fluconazol oral de dosis única resuelven hasta el 80-85% de los casos.<sup>40-42</sup> Los azoles tópicos son bien tolerados, aunque se han reportado efectos secundarios como un ligero ardor en el 1-10%

de los casos; las reacciones alérgicas son raras.<sup>41</sup> El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) también recomienda formulaciones de tioconazol, butaconazol y terconazol; estos parecen no estar disponibles fuera de los Estados Unidos. En general, dado que se puede esperar una eficacia similar con todas las alternativas mencionadas, el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la disponibilidad del medicamento, la tolerabilidad, el precio y la preferencia del paciente.

**TABLA 4.2** Opciones de tratamiento habitualmente disponibles para pacientes con candidiasis vulvovaginal no complicada. Esta lista no es exhaustiva y no cubre todas las opciones disponibles; Además, es posible que las opciones enumeradas no estén disponibles en todos los países.

Tratamiento local (síntomas leves)	
Clotrimazol	200 mg, comprimidos vaginales, una vez por día (3 días) 100 mg, comprimidos vaginales, una vez por día (7 días) 5 g crema vaginal al 1%, una vez por día (7 días) 500 mg, comprimido vaginal, una vez por día (1 día) Crema al 1%, una vez por día, durante 7 días
Econazol	150 mg, óvulo vaginal, dos veces por día (1 día) 150 mg, óvulo vaginal, una vez por día (3 días)
Fenticonazol	600 mg, cápsula vaginal, una vez por día (1 día)
Isoconazol	150 mg, óvulo vaginal, dos veces por día (1 día) 150 mg, óvulo vaginal, una vez por día (3 días) 600 mg, óvulo vaginal, una vez por día (1 día)
Tratamiento alternativo (síntomas graves)	
Fluconazol	150 mg por vía oral, dosis única 50 mg por vía oral, una vez por día (7 a 14 días) 100 mg por vía oral, una vez por día (14 días) (en pacientes inmunodeprimidas)
Itraconazol	100 mg por vía oral, 2x2 cápsulas por día (1 día) 100 mg por vía oral, 1x2 cápsulas por día (3 días)
Nistatina	100.000 unidades, comprimidos vaginales (14 días) 200.000 unidades, comprimidos vaginales (6 días)

## Candidiasis vulvovaginal recurrente por *C. albicans*

Los tratamientos de CVRR difieren de un país a otro, dependiendo de las tradiciones y la importancia de dominar los campos de investigación, así como de los factores regulatorios. Las opciones de tratamiento en CVRR son complejas e incluyen antimicóticos locales y orales, así como ácido bórico vaginal. No importa el tratamiento elegido, un cultivo de Flujo para levaduras con resultado positivo es crucial antes de iniciar cualquier tratamiento. Los cultivos de flujo para levadura ayudan a establecer el diagnóstico, determinar la especie del microorganismo y ponerlo a disposición para pruebas de sensibilidad. Sin embargo, las pruebas de sensibilidad no se correlacionan con el resultado clínico, y el resultado de dichas pruebas depende del pH al que se realiza la prueba.<sup>38</sup>

Para las mujeres con CVRR, alguna forma de terapia de mantenimiento es el enfoque estándar para tratar a aquellas con infecciones por *C. albicans*. El tratamiento estándar en *C. albicans* vulvovaginal crónica o recurrente confirmada por un cultivo de flujo vaginal está

aceptado en la mayoría de los países. El régimen adoptado por muchos expertos es fluconazol oral 150 mg cada tres días para tres dosis, seguido de 150 mg semanales durante seis meses. Al realizar este esquema de tratamiento, el 90% de las mujeres están bien controladas<sup>43</sup>, y se ha demostrado que este enfoque directo mejora la calidad de vida en el 96% de las mujeres.<sup>44</sup> Sin embargo, es poco común que sea curativo y la recurrencia una vez suspendido el tratamiento ocurre con frecuencia, y un estudio encontró que más del 63% de las mujeres que habían completado la terapia de mantenimiento continuaron teniendo infecciones en curso.<sup>45</sup>

Como se discutirá más adelante, las preocupaciones recientes sobre el uso de fluconazol en mujeres que están tratando de quedar o están embarazadas limitan su uso en esta población. Del mismo modo, una pequeña proporción de mujeres puede ser intolerante o alérgica al fluconazol. Debido a que el fluconazol es un potente inhibidor del citocromo P450, hay un gran número de posibles interacciones medicamentosas. Dado que incluso el fluconazol de mantenimiento es una dosis baja, no está claro si estas interacciones son más que teóricas. Como preocupación separada, el fluconazol puede prolongar el intervalo QT. Sin embargo, los efectos del intervalo QT parecen estar relacionados con la dosis y ser bajos en relación con la prevalencia en la población general.<sup>46</sup> En las mujeres donde se descarta el fluconazol como curso de tratamiento, las opciones incluyen clotrimazol 1% crema 5 gramos por noche durante 14 días, seguido de 5 gramos por vía vaginal dos veces por semana durante 6 meses. Uno esperaría que regímenes de mantenimiento tópico similares también tuvieran éxito en el control de CVVR. Sin importar el régimen de mantenimiento, la reevaluación del paciente después de iniciar la terapia, preferiblemente con cultivos. Con la repetición de cultivos de flujo para levaduras repetidos, es muy útil para determinar la respuesta al tratamiento.

Se pueden considerar medidas adyuvantes para mejorar el resultado tratamiento. El tratamiento de la pareja sexual asintomática no parece ser beneficioso.<sup>39</sup> La eliminación de los dispositivos intrauterinos también debe considerarse en mujeres con CVVR o crónica, ya que *C. albicans* puede ser más propensa a adherirse a ellos, posiblemente debido a la formación de biopelícula.<sup>47</sup> Después de la extracción del dispositivo intrauterino y el tratamiento con fluconazol, las mujeres afectadas tienen más probabilidades de permanecer libres de recurrencia durante un período de tiempo más largo. En un pequeño estudio piloto de administración de formulaciones orales o de depósito de acetato de medroxiprogesterona (MPA) para CVVR, las mujeres tratadas describieron una reducción de los síntomas en el segundo año de terapia.<sup>48</sup> Para las mujeres que tienen menos de tres episodios anuales de CVV pero que son complicadas (por ejemplo, diabéticas con una infección grave), deben ser tratadas de manera similar a alguien con CVVR. Finalmente, debe tenerse en cuenta que las infecciones por *C. albicans* resistentes a los azoles se encuentran con mayor frecuencia en muchos centros de atención de alta complejidad médica. Las infecciones resistentes son una definición clínica, es decir, una mujer que permanece sintomática y positiva mientras toma tratamiento antifúngico. La evidencia de las opciones de tratamiento es relativamente escasa.<sup>27</sup> Dado que muchas *Candida spp.* no albicans son inherentemente resistentes a los azoles, los médicos tratantes deben considerar las opciones de tratamiento en la sección sobre *Candida no albicans*.



## Vulvovaginitis por *Candida no albicans*

Cuando una *Candida no albicans* crece en un cultivo de flujo de una mujer con síntomas vulvovaginales, los médicos tratantes deben tener en cuenta que los síntomas vulvovaginales a menudo son inespecíficos y que los síntomas de la paciente pueden deberse a alguna otra causa alternativa (es decir, vulvodinia, liquen escleroso). Por ejemplo, se estima que el 50% de las mujeres con crecimiento de *Candida no albicans* son asintomáticas.<sup>49</sup> Es por eso por lo que se recomienda que el tratamiento sólo se ofrezca a las mujeres sintomáticas sin otra causa identificable. El tratamiento con azoles con frecuencia no tiene éxito en *C. glabrata* sintomática; La mayoría de las opciones consistirán en medicamentos compuestos. La administración local de nistatina (100.000 unidades, en óvulos vaginales cada noche durante un mes), ácido bórico (cápsulas de 600 mg por vía vaginal cada noche durante tres semanas)<sup>50</sup> o anfotericina B (50 mg supositorios vaginalmente todas las noches durante dos semanas)<sup>51</sup> se han sugerido como opciones razonables. En casos particularmente refractarios, una crema compuesta con 1 gramo de flucitosisina y 100 mg de anfotericina formulada en base de jalea lubricante en una dosis total de 8 g administrada, insertada todas las noches durante 14 días, fue efectiva en dos casos.<sup>52</sup> La flucitosisina es difícil de obtener y, en muchos países, costosa.

*C. krusei*, *C. tropicalis* y *S. cerevisiae* son casi siempre inherentemente resistentes al fluconazol. El clotrimazol tópico 100 mg diarios durante dos semanas, la nistatina<sup>53</sup> o el ácido bórico vaginal son los tratamientos de elección en mujeres sintomáticas. Se sugiere ácido bórico vaginal si los azoles no funcionan.<sup>29,54</sup> Los proveedores deben ser conscientes de que la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos ha emitido una advertencia contra el uso de ácido bórico, ya que considera que puede afectar la fertilidad y podría ser embriotóxico.<sup>55</sup> Por otro lado, el CDC no mencionan ningún problema de seguridad significativo con el ácido bórico.<sup>24</sup> Como resultado de esta controversia, el ácido bórico no está fácilmente disponible en muchos países, a pesar de la evidencia de que puede representar la mejor opción para tratar las infecciones por hongos resistentes a los azoles. Claramente, sigue existiendo la necesidad de mejores opciones de tratamiento para la *cándida no albicans* y las infecciones por *C. albicans* resistentes a los azoles.

## 4.9

### Situaciones especiales

#### Niñas prepúberes

Se supone que la probabilidad de que los recién nacidos a término desarrollan candidiasis oral o "dermatitis del pañal" durante el primer año de vida aumenta en aquellos que están colonizados a través de la transmisión vertical durante el parto vaginal.<sup>56,57</sup> En estos artículos anteriores, se sugirió el tratamiento antimicótico profiláctico durante las últimas semanas del embarazo en mujeres con colonización asintomática para prevenir la transmisión al recién nacido durante el parto vaginal. Sin embargo, dada la ausencia de datos de alta calidad y las dificultades involucradas con la implementación de un gran programa de detección para identificar a las mujeres colonizadas con *C. albicans*, no hay países aparte de Alemania,

que sepamos, que hayan implementado dicho programa.<sup>11</sup> Después del período postnatal inicial, debido a la reducción de la estrogenización de la vagina, las niñas premenstruales tienen muchas menos probabilidades de desarrollar colonización por *Candida spp.* y CVV sintomática.<sup>14</sup> Aunque se pueden obtener cultivos de levadura en niñas premenárquicas con síntomas vulvovaginales, es correcto suponer que la gran mayoría no tenga CVV y que el tratamiento antimicótico no sea útil.

## Embarazo

El embarazo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de CVV, probablemente debido a factores relacionados con el embarazo, incluido el aumento de los niveles de estrógeno, el aumento del glucógeno vaginal y las alteraciones en el sistema inmunológico. El tratamiento vaginal con azoles tópicos, preferiblemente clotrimazol, se recomienda durante el embarazo. Creemos que es razonable considerar un curso más largo de 7-14 días, según los estudios. Dada la ausencia de datos de seguridad con respecto al uso en el embarazo, no se debe usar ácido bórico. Aunque hay pocos estudios clínicos sobre el uso del cloruro de dequalinio como tratamiento alternativo durante el embarazo, los datos disponibles sugieren una buena tolerabilidad y efectividad. Por lo tanto, el cloruro de dequalinio puede considerarse como una opción terapéutica para la CVV durante el embarazo en los países donde está disponible.<sup>58-60</sup>

El fluconazol oral puede estar asociado con malformaciones como la transposición de grandes vasos y paladar hendido; y también con abortos espontáneos. El Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos de los Estados Unidos analizó datos de 43.257 mujeres y encontró una asociación significativa entre el uso de dosis bajas de fluconazol durante el primer trimestre y la incidencia de labio leporino y paladar hendido fetal y la transposición de los grandes vasos<sup>61</sup>; resultados similares se han reportado en un registro danés y un estudio canadiense.<sup>62,63</sup> Por lo tanto, no se recomienda el fluconazol oral al principio del embarazo. Una pregunta más controvertida es si el tratamiento de la CVV puede disminuir riesgos obstétricos del embarazo. Aunque algunos estudios sugieren que la colonización con *C. albicans* se asocia con el parto prematuro y un estudio prospectivo aleatorizado sugirió que el tratamiento con clotrimazol podría disminuir el riesgo, los datos son insuficientes para recomendar el tamizaje o tratamiento de la CVV en mujeres embarazadas asintomáticas.<sup>64,65</sup> Se necesitan estudios adicionales de mayor calidad para investigar más a fondo una posible relación entre la CVV y los riesgos del embarazo.

## Puerperio y lactantes

En general, las mujeres con CVV sintomática que brindan lactancia pueden ser tratadas de manera similar a otras mujeres sanas. El fluconazol se considera seguro de usar en mujeres durante la lactancia.

## Menopausia

En general, debido a que se cree que el estrógeno es la hormona asociada con la CVV sintomática, las mujeres menopáusicas tienen menos probabilidades de contraer CVV.<sup>66</sup> Las

mujeres menopáusicas que toman terapia hormonal para la menopausia parecen tener más probabilidades de contraer CVV que aquellas que no lo hacen y tienen más probabilidades de recurrencia.<sup>67</sup>

## Inmunosupresión

Las mujeres con inmunodeficiencias tienen más probabilidades de ser colonizadas por levaduras y menos probabilidades de eliminar la infección. Como tal, se debe considerar el uso de regímenes que sean más largos en duración que los de la infección sin complicaciones y recomendar el seguimiento para asegurarse de que el tratamiento fue efectivo.

### 4.10 Perspectivas futuras

Las guías actuales recomiendan el fluconazol para suprimir la CVVR en la mayoría de las mujeres, pero la resistencia emergente y el fracaso terapéutico están creando la necesidad de mejores opciones de tratamiento. Nuevos medicamentos pueden estar en el horizonte que pueden cambiar los algoritmos de tratamiento actuales. Ibrexafungerp, un agente oral que afecta a la pared celular en lugar de la membrana celular (el objetivo de los azoles) fue aprobado recientemente como un régimen de dos dosis de un solo día para la CVV aguda en los EE.UU., pero no está disponible en Europa. Los datos publicados sugieren que es tan eficaz como cabría esperar con una dosis única de fluconazol.<sup>68</sup> Su papel y la dosificación óptima para el manejo de CVVR y las infecciones por hongos resistentes aún no se han dilucidado. Para CVVR, el oteseconazol ha mostrado mejores resultados en la reducción de las recurrencias de *C. albicans*. En un ensayo controlado aleatorizado de mujeres con CVVR, las pacientes tratadas con VT-1161 en una dosis alta o baja durante 12 o 24 semanas mostraron tasas notablemente más bajas de recurrencia que las que recibieron placebo a las 48 semanas (4% frente a 52%).<sup>69</sup> El oteseconazol pronto se registrará en Europa y fue aprobado recientemente por la FDA en los Estados Unidos. Sin embargo, la advertencia de la FDA de que no debe usarse en mujeres con potencial reproductivo debido a la combinación de anomalías oculares en la descendencia de ratas embarazadas y una ventana de exposición a medicamentos de 690 días puede limitar drásticamente su uso. Ninguno de los medicamentos está aprobado para su uso en el embarazo. Como alternativa a los medicamentos antimicóticos, la vacunación contra *C. albicans* en un estudio de fase 2 sugirió que era capaz de reducir la frecuencia de CVV sintomática hasta por 12 meses, pero solo en un subconjunto de mujeres menores de 40 años.<sup>70</sup>

Más allá de la necesidad siempre presente de nuevas terapias, hay muchas preguntas de que siguen sin respuesta. Muchas de ellos se relacionan con cuestiones básicas de fisiopatología, como la virulencia o los factores de adherencia de *Candida spp.* que desempeñan un papel en la etiología de una infección, o los mecanismos exactos que hacen que ciertas mujeres sean más propensas a contraer CVV que otras. Los métodos de diagnóstico rápidos, fáciles y precisos, preferiblemente disponibles directamente para los pacientes, mejorarían en gran medida la atención de las mujeres afectadas. Finalmente, comprender el papel potencial de los medicamentos inmunomoduladores y cómo afectan la respuesta del paciente puede

arrojar más luz sobre el manejo óptimo del paciente.

A pesar de estas necesidades continuas, debe enfatizarse que la aplicación de nuestros conocimientos actuales a las mujeres con CVV con frecuencia puede conducir a un excelente resultado y satisfacción del paciente.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
En mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente no se recomienda la evaluación y tratamiento del reservorio intestinal o de la pareja.	1a	A
Los profesionales de la salud deben clasificar la candidiasis (complicada versus no complicada y según su gravedad).	5	D
La colonización asintomática no requiere tratamiento.	2a	B
No se recomienda el autodiagnóstico ni el diagnóstico empírico.	2b	B
Se recomienda la medición del pH, la prueba de Whiff y la microscopía en fresco para la evaluación de mujeres con posible candidiasis vulvovaginal aguda.	3a	B
Se pueden utilizar pruebas validadas de amplificación de ácido nucleico molecular (NAAT) para diagnosticar la candidiasis vulvovaginal en mujeres sintomáticas.	1a	A
El cultivo de flujo sigue siendo el método <i>gold standard</i> para confirmar el diagnóstico de candidiasis vulvovaginal.	1a	A
Los cultivos de flujo suelen no ser necesarios en mujeres con candidiasis vulvovaginal no complicada.	5	D
Se recomienda realizar el cultivo de flujo en mujeres con sospecha de candidiasis vulvovaginal complicada.	5	D
En casos de sospecha de resistencia a los medicamentos, se pueden realizar pruebas de susceptibilidad.	5	D
Los azoles, incluidos clotrimazol local, miconazol o econazol o fluconazol oral en dosis única, son el tratamiento de elección en casos no complicados de candidiasis vulvovaginal.	1a	A
Es esencial obtener un cultivo positivo antes de iniciar el tratamiento supresor para la candidiasis vulvovaginal recurrente.	2b	B
No es necesario realizar pruebas de susceptibilidad antes de iniciar el tratamiento supresor de la candidiasis vulvovaginal recurrente.	5	D
En el caso de candidiasis vulvovaginal recurrente, el régimen generalmente recomendado consiste en 150 mg de fluconazol oral cada tres días durante tres dosis, seguido de 150 mg semanalmente durante seis meses.	1a	A
En el caso de candidiasis vulvovaginal recurrente, si no se puede utilizar fluconazol, se puede optar por 5 g de crema de clotrimazol al 1% cada noche durante 14 días, seguido de 5 gramos por vía vaginal, dos veces por semana, durante 6 meses.	1a	A
Se podrá considerar la implementación de medidas adyuvantes para mejorar los resultados del tratamiento.	5	D

Se debe considerar la extracción de anticonceptivos intrauterinos en mujeres con candidiasis vulvovaginal crónica o recurrente.	4	C
Se puede considerar el acetato de medroxiprogesterona en la candidiasis vulvovaginal recurrente.	5	D
Las mujeres que tienen menos de tres episodios anuales de candidiasis vulvovaginal pero que cumplen otros criterios de candidiasis complicada deben recibir tratamiento de manera similar a las mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente.	1b	A
En una mujer sintomática en la que se identifica la presencia de <i>Candida</i> no <i>albicans</i> , se recomienda que el tratamiento sólo se realice si no se identifican otras causas.	5	D
En el caso de <i>Candida glabrata</i> , la mayoría de las opciones consistirán en medicamentos compuestos.	4	C
En el caso de <i>Candida krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> y <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , los tratamientos de elección en mujeres sintomáticas son clotrimazol tópico 100 mg al día durante dos semanas, nistatina o ácido bórico vaginal.	4	C
El ácido bórico vaginal puede ser la mejor opción para tratar las infecciones por hongos resistentes a los azoles, a pesar de los problemas de seguridad.	4	C
Durante el embarazo se recomienda el tratamiento vaginal con regímenes más prolongados de azoles tópicos, preferiblemente cotrimazol.	1a	A
El ácido bórico no debe usarse durante el embarazo..	5	D
No se recomienda el fluconazol oral al comienzo del embarazo.	1a	A
Las mujeres con candidiasis vulvovaginal sintomática que están en lactancia pueden recibir tratamiento de manera similar a otras mujeres sanas, incluso con fluconazol.	1b	A
Las mujeres inmunocomprometidas con candidiasis vulvovaginal deben tomar regímenes más prolongados y ser monitoreadas para confirmar que el tratamiento fue efectivo.	5	D
Ibrexafungerp y oteseconazol son medicamentos nuevos que pueden introducir cambios en los algoritmos en el futuro, pero están contraindicados en mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas en un futuro cercano (ibrexafungerp) o lejano (oteseconazol).	1b	A

## Referencias

- Rolo, J.; Faria-Gonçalves, P.; Barata, T.; Oliveira, A. S.; Gaspar, C.; Ferreira, S. S.; Palmeira-de-Oliveira, R.; Martinez-de-Oliveira, J.; Costa-de-Oliveira, S.; Palmeira-de-Oliveira, A., Species Distribution and Antifungal Susceptibility Profiles of Isolates from Women with Nonrecurrent and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Microb Drug Resist* 2021, 27, (8), 1087-1095.
- Sasani, E.; Rafat, Z.; Ashrafi, K.; Salimi, Y.; Zandi, M.; Soltani, S.; Hashemi, F.; Hashemi, S. J., Vulvovaginal candidiasis in Iran: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, clinical manifestations, demographic characteristics, risk factors, etiologic agents and laboratory diagnosis. *Microb Pathog* 2021, 154, 104802.
- Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
- Sobel, J. D., Genital candidiasis. *Medicine* 2014, 42, (7), 364-368.

5. Gharehbolagh, S. A.; Fallah, B.; Izadi, A.; Ardestani, Z. S.; Malekifar, P.; A, M. B.; Mahmoudi, S., Distribution, antifungal susceptibility pattern and intra-Candida albicans species complex prevalence of Candida africana: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020, 15, (8), e0237046.
6. Borman, A. M.; Johnson, E. M., Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021, 59, (2).
7. Yano, J.; Peters, B. M.; Noverr, M. C.; Fidel, P. L., Jr., Novel Mechanism behind the Immunopathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis: "Neutrophil Anergy". *Infect Immun* 2018, 86, (3).
8. De Bernardis, F.; Graziani, S.; Tirelli, F.; Antonopoulou, S., Candida vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Med Mycol* 2018, 56, (suppl\_1), 26-31.
9. Swidsinski, A.; Guschin, A.; Tang, Q.; Dörrfel, Y.; Verstraelen, H.; Tertychnyy, A.; Khayrullina, G.; Luo, X.; Sobel, J. D.; Jiang, X., Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol* 2019, 220, (1), 91.e1-91.e8.
10. 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.
11. Farr, A.; Effendy, I.; Frey Tirri, B.; Hof, H.; Mayser, P.; Petricevic, L.; Ruhnke, M.; Schaller, M.; Schaefer, A. P. A.; Sustr, V.; Willinger, B.; Mending, W., Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses* 2021, 64, (6), 583-602.
12. Drell, T.; Lillsaar, T.; Tummeleht, L.; Simm, J.; Aaspõllu, A.; Väin, E.; Saarma, I.; Salumets, A.; Donders, G. G.; Metsis, M., Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLoS One* 2013, 8, (1), e54379.
13. Foxman, B.; Muraglia, R.; Dietz, J. P.; Sobel, J. D.; Wagner, J., Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (3), 340-5.
14. Dennerstein, G. J.; Ellis, D. H., Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001, 41, (3), 326-8.
15. Benedict, K.; Lyman, M.; Jackson, B. R., Possible misdiagnosis, inappropriate empiric treatment, and opportunities for increased diagnostic testing for patients with vulvovaginal candidiasis-United States, 2018. *PLoS One* 2022, 17, (4), e0267866.
16. Hurley, R., Candidal vaginitis. *Proc R Soc Med* 1977, 70 Suppl 4, (Suppl 4), 1-2.
17. Blostein, F.; Levin-Sparenberg, E.; Wagner, J.; Foxman, B., Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol* 2017, 27, (9), 575-582.e3.
18. Denning, D. W.; Kneale, M.; Sobel, J. D.; Rautemaa-Richardson, R., Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), e339-e347.
19. Aballá, S.; Guelfucci, F.; Wagner, J.; Khemiri, A.; Dietz, J. P.; Sobel, J.; Toumi, M., Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes* 2013, 11, 169.
20. Zhu, Y. X.; Li, T.; Fan, S. R.; Liu, X. P.; Liang, Y. H.; Liu, P., Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes* 2016, 14, 65.
21. Shukla, A.; Sobel, J. D., Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure. *Curr Infect Dis Rep* 2019, 21, (11), 44.
22. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Fung, A.; Mayer, C.; Capuano, G.; Ways, K.; Usiskin, K., Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (6), 1109-19.
23. Sobel, J. D.; Faro, S.; Force, R. W.; Foxman, B.; Ledger, W. J.; Nyirjesy, P. R.; Reed, B. D.; Summers, P. R., Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 203-11.
24. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
25. Sobel, J. D.; Kapernick, P. S.; Zervos, M.; Reed, B. D.; Hooton, T.; Soper, D.; Nyirjesy, P.; Heine, M. W.; Willems, J.; Panzer, H.; Wittes, H., Treatment of complicated Candida vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (2), 363-9.
26. Hong, E.; Dixit, S.; Fidel, P. L.; Bradford, J.; Fischer, G., Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, (1), 31-8.
27. Sobel, J. D.; Sobel, R., Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species. *Expert Opin Pharmacother* 2018, 19, (9), 971-977.
28. Pappas, P. G.; Kauffman, C. A.; Andes, D. R.; Clancy, C. J.; Marr, K. A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A. C.; Schuster, M. G.; Vazquez, J. A.; Walsh, T. J.; Zaoutis, T. E.; Sobel, J. D., Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016, 62, (4), e1-50.
29. Powell, A. M.; Gracely, E.; Nyirjesy, P., Non-albicans Candida Vulvovaginitis: Treatment Experience at a Tertiary Care Vaginitis Center. *J Low Genit Tract Dis* 2016, 20, (1), 85-9.

30. Eckert, L. O.; Hawes, S. E.; Stevens, C. E.; Koutsky, L. A.; Eschenbach, D. A.; Holmes, K. K., Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998, 92, (5), 757-65.
31. Anderson, M. R.; Klink, K.; Cochrssen, A., Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004, 291, (11), 1368-79.
32. Ferris, D. G.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Soper, D.; Pavletic, A.; Litaker, M. S., Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (3), 419-25.
33. Allen-Davis, J. T.; Beck, A.; Parker, R.; Ellis, J. L.; Polley, D., Assessment of vulvovaginal complaints: accuracy of telephone triage and in-office diagnosis. *Obstet Gynecol* 2002, 99, (1), 18-22.
34. Schwabke, J. R.; Gaydos, C. A.; Nyirjesy, P.; Paradis, S.; Kodsí, S.; Cooper, C. K., Diagnostic Performance of a Molecular Test versus Clinician Assessment of Vaginitis. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (6).
35. Ledger, W. J.; Polaneczky, M. M.; Yih, M. C.; Jeremias, J.; Tolbert, V.; Witkin, S. S., Difficulties in the Diagnosis of Candida Vaginitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2000, 9, (2), 66-69.
36. Donders, G. G.; Marconi, C.; Bellen, G.; Donders, F.; Michiels, T., Effect of short training on vaginal fluid microscopy (wet mount) learning. *J Low Genit Tract Dis* 2015, 19, (2), 165-9.
37. Vieira-Baptista, P.; Silva, A. R.; Costa, M.; Aguiar, T.; Saldanha, C.; Sousa, C., Clinical validation of a new molecular test (Seegene Allplex™ Vaginitis) for the diagnosis of vaginitis: a cross-sectional study. *Bjog* 2021, 128, (8), 1344-1352.
38. Danby, C. S.; Boikov, D.; Rautema-Richardson, R.; Sobel, J. D., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, (3), 1403-6.
39. Sobel, J. D., Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007, 369, (9577), 1961-71.
40. Pitsouni, E.; Iavazzo, C.; Falagas, M. E., Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (2), 153-60.
41. Mending, W.; Krauss, C.; Fladung, B., A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004, 47, (3-4), 136-42.
42. Nurbhai, M.; Grimshaw, J.; Watson, M.; Bond, C.; Mollison, J.; Ludbrook, A., Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (4), Cd002845.
43. Sobel, J. D.; Wiesenfeld, H. C.; Martens, M.; Danna, P.; Hooton, T. M.; Rompalo, A.; Sperling, M.; Livengood, C., 3rd; Horowitz, B.; Von Thron, J.; Edwards, L.; Panzer, H.; Chu, T. C., Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004, 351, (9), 876-83.
44. 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.
45. Crouss, T.; Sobel, J. D.; Smith, K.; Nyirjesy, P., Long-Term Outcomes of Women With Recurrent Vulvovaginal Candidiasis After a Course of Maintenance Antifungal Therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2018, 22, (4), 382-386.
46. Berger, F. A.; Monadian, N.; de Groot, N. M. S.; Santbergen, B.; van der Sijs, H.; Becker, M. L.; Broers, A. E. C.; van Gelder, T.; van den Bemt, P., QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 2018, 84, (2), 369-378.
47. 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.
48. Špaček, J.; Kestránek, J.; Jílek, P.; Leško, D.; Plucnarová, S.; Buchta, V., Comparison of two long-term gestagen regimens in the management of recurrent vulvovaginal candidiasis: A pilot study. *Mycoses* 2017, 60, (4), 260-265.
49. Kennedy, M. A.; Sobel, J. D., Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12, (6), 465-70.
50. Sobel, J. D.; Chaim, W.; Nagappan, V.; Leaman, D., Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189, (5), 1297-300.
51. Phillips, A. J., Treatment of non-albicans Candida vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192, (6), 2009-12; discussion 2012-3.
52. White, D. J.; Habib, A. R.; Vanthuyn, A.; Langford, S.; Symonds, M., Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* 2001, 77, (3), 212-3.
53. Singh, S.; Sobel, J. D.; Bhargava, P.; Boikov, D.; Vazquez, J. A., Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis* 2002, 35, (9), 1066-70.
54. Sobel, J. D.; Suprapaneni, S., Candida parapsilosis Vaginal Infection-a New Site of Azole Drug Resistance. *Curr Infect Dis Rep* 2018, 20, (11), 43.
55. Felix, T. C.; de Brito Röder, D. V. D.; Dos Santos Pedrosa, R., Alternative and complementary therapies for vulvovaginal candidiasis. *Folia Microbiol (Praha)* 2019, 64, (2), 133-141.
56. Blaschke-Hellmessen, R., [Epidemiological studies of the occurrence of yeasts in children and their mothers]. *Mykosen* 1968, 11, (9), 611-6.

57. Schnell, J. D., Epidemiology and the prevention of periparturient mycoses. *Chemotherapy* 1982, 28 Suppl 1, 66-72.
58. Mendling, W.; Weissenbacher, E. R.; Gerber, S.; Prasasuskas, 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.
59. Frey Tirri, B., Antimicrobial topical agents used in the vagina. *Curr Probl Dermatol* 2011, 40, 36-47.
60. Della Casa, V.; Noll, H.; Gonser, S.; Grob, P.; Graf, F.; Pohl, G., Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneimittelforschung* 2002, 52, (9), 699-705.
61. Howley, M. M.; Carter, T. C.; Browne, M. L.; Romitti, P. A.; Cunniff, C. M.; Druschel, C. M., Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol* 2016, 214, (5), 657.e1-9.
62. Mølgaard-Nielsen, D.; Svanström, H.; Melbye, M.; Hviid, A.; Pasternak, B., Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA* 2016, 315, (1), 58-67.
63. Bérard, A.; Sheehy, O.; Zhao, J. P.; Gorgui, J.; Bernatsky, S.; de Moura, C. S.; Abrahamowicz, M., Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *Cmaj* 2019, 191, (7), E179-e187.
64. Farr, A.; Kiss, H.; Holzer, I.; Husslein, P.; Hagemann, M.; Petricevic, L., Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015, 94, (9), 989-96.
65. Holzer, I.; Farr, A.; Kiss, H.; Hagemann, M.; Petricevic, L., The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017, 295, (4), 891-895.
66. Nyirjesy, P.; Leigh, R. D.; Mathew, L.; Lev-Sagie, A.; Culhane, J. F., Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database. *J Low Genit Tract Dis* 2012, 16, (1), 24-9.
67. Fischer, G.; Bradford, J., Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011, 15, (4), 263-7.
68. Schwabke, J. R.; Sobel, R.; Gersten, J. K.; Sussman, S. A.; Lederman, S. N.; Jacobs, M. A.; Chappell, B. T.; Weinstein, D. L.; Moffett, A. H.; Azie, N. E.; Angulo, D. A.; Harriott, I. A.; Borroto-Esoda, K.; Ghannoum, M. A.; Nyirjesy, P.; Sobel, J. D., Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303). *Clin Infect Dis* 2022, 74, (11), 1979-1985.
69. Brand, S. R.; Degenhardt, T. P.; Person, K.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schotzinger, R. J.; Tavakkol, A., A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2018, 218, (6), 624.e1-624.e9.
70. Edwards, J. E., Jr.; Schwartz, M. M.; Schmidt, C. S.; Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Schodel, F.; Marchus, E.; Lizakowski, M.; DeMontigny, E. A.; Hoeg, J.; Holmberg, T.; Cooke, M. T.; Hoover, K.; Edwards, L.; Jacobs, M.; Sussman, S.; Augenbraun, M.; Drusano, M.; Yeaman, M. R.; Ibrahim, A. S.; Filler, S. G.; Hennessey, J. P., Jr., A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis-A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2018, 66, (12), 1928-1936.



# TRICOMONIASIS

(orden alfabético)

Patricia Kissinger  
Christina Muzny  
Colleen K. Stockdale

# 5

## 5.1

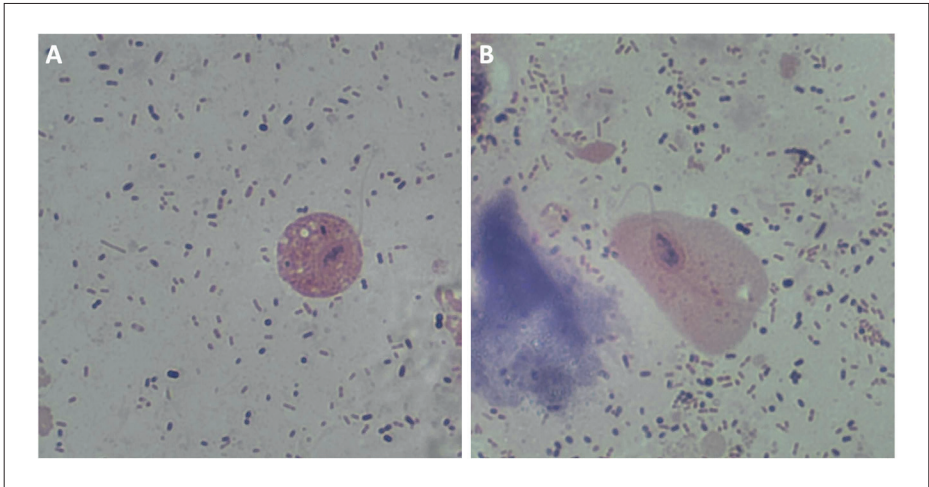
### Introducción

Se estima que *Trichomonas vaginalis* es la infección de transmisión sexual (ITS) no viral curable más frecuente en todo el mundo.<sup>1</sup> Se asocia con múltiples resultados adversos para la salud, incluidos riesgos obstétricos,<sup>2</sup> mayor riesgo de adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras ITS,<sup>3-5</sup> enfermedad inflamatoria pélvica (EPI),<sup>6,7</sup> infertilidad,<sup>8,9</sup> y cáncer cervical.<sup>10</sup> Existe una diferencia en la aparición de infección por *T. vaginalis* en la población, ya que los afroamericanos son significativamente más propensos a infectarse que las personas de otros grupos étnicos.<sup>11</sup> Más allá de las recomendaciones de tamizaje al ingreso al sistema de salud y anualmente a partir de entonces para las mujeres infectadas por el VIH,<sup>12</sup> no existen programas establecidos de detección, vigilancia o control para esta infección. Debido a esta respuesta limitada de salud pública, *T. vaginalis* se considera con frecuencia una ITS "desatendida".<sup>13</sup> Este capítulo revisa la etiología, fisiopatología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y recomendaciones de tratamiento para esta infección común.

## 5.2

### Etiología y fisiopatología

La tricomoniasis es causada por el patógeno parásito, *T. vaginalis*, que infecta principalmente el epitelio escamoso del tracto genital (TGI) y causa daño a las células epiteliales del huésped. (Figura 5.1)



**Figura 5.1 A y B**– Tricomonas vistas con tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite)

Por lo general, infecta el tracto genital inferior (TGI) femenino (vagina, uretra y endocervix) y la uretra y la próstata masculinas. Se transmite entre humanos, su único huésped natural conocido.<sup>14,15</sup> Si bien la transmisión por fómites se ha reportado ocasionalmente,<sup>16-19</sup> la transmisión ocurre principalmente por contacto sexual.<sup>20</sup> Según estudios *in vitro*, su período de incubación es de 4-28 días.<sup>21</sup> *T. vaginalis* no existe en forma de quiste y no sobrevive bien en el medio ambiente, pero se ha identificado fuera del cuerpo humano en lugares cálidos y húmedos (es decir, toallas húmedas) durante >3 horas.<sup>16</sup>

Tiene su propia microbiota, albergando dos especies de *Mycoplasma* y un virus de ARN bicatenario, el virus *T. vaginalis* (VTV), que puede contribuir a su patogénesis.<sup>22,23</sup> De los cuatro virus VTV conocidos, VTV1 y VTV2 se han relacionado con la gravedad de los síntomas genitales<sup>24</sup> y VTV2 y VTV3 a la expresión superficial de una proteína inmunogénica P 270 (asociada con ciclotoxicidad, citoadherencia y evasión inmune del huésped);<sup>25</sup> el papel de VTV4 aún no se ha dilucidado. Sin embargo, en un estudio de 355 aislados de *T. vaginalis* en Estados Unidos de mujeres que participaron en un ensayo clínico, de los cuales el 40% fueron positivos para VTV, no hubo asociación entre la positividad de VTV y los síntomas genitales, infecciones repetidas o resistencia al metronidazol, lo que sugiere que VTV puede ser comensal a *T. vaginalis*.<sup>26</sup>

La infección por *T. vaginalis* es más frecuente en mujeres que en hombres, lo que puede deberse a la anatomía del tracto genital femenino (TGI).<sup>27-31</sup> Otras posibilidades podrían deberse a la resolución espontánea en hombres (que puede ocurrir en el 36-69% de los casos)<sup>32,33</sup> o metodologías diagnósticas menos efectivas entre hombres asintomáticos.<sup>11,29,34, 35</sup>

En particular, *T. vaginalis* puede persistir durante largos períodos de tiempo en las mujeres (meses o años)<sup>36</sup> mientras que la persistencia en los hombres suele ser más corta (menos de un mes en algunos casos).<sup>32</sup> La mayor probabilidad de persistencia en las mujeres se ha relacionado con una mayor disponibilidad de hierro, un nutriente esencial para el parásito.<sup>15,31,37-40</sup>

Además, la menstruación crea un rico medio de crecimiento que, cuando se combina con la alta concentración de hierro, promueve la infección vaginal y el crecimiento del parásito.<sup>27,28</sup>

## 5.3

### Prevalencia y epidemiología

Si bien no es una ITS notificable, las estimaciones mundiales indican que, entre mujeres y hombres, hay 156 millones de casos nuevos por año.<sup>1</sup> Además, la prevalencia global de *T. vaginalis* entre las mujeres (5,3%) es mayor que la de clamidia (3,8%), gonorrea (0,9%) y sífilis (0,5%) combinadas.<sup>1</sup> En los Estados Unidos, la prevalencia de *T. vaginalis* por prueba de amplificación de ácidos nucleicos en orina (NAAT) en un estudio poblacional reciente fue del 1,8% en mujeres y del 0,5% en hombres.<sup>11</sup> Los afroamericanos tenían una prevalencia 4 veces mayor que otros grupos étnicos, lo que constituye una dramática disparidad de salud.<sup>11</sup> A diferencia de muchas ITS, la prevalencia de *T. vaginalis* puede ser mayor entre las personas mayores con tasas que oscilan entre 0.2-21.4% entre las personas >45 años de edad.<sup>41</sup> Además, los estudios basados en la población han encontrado que las tasas de *T. vaginalis* son más altas entre las personas de 25 años o más.<sup>42</sup> La prevalencia de *T. vaginalis* uretral en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es extremadamente baja a inexistente.<sup>43</sup> Aunque la *T. vaginalis* extragenital (oral, rectal) ocurre ocasionalmente, es mucho menos común que la infección genital;<sup>44,45</sup> no se recomienda la prueba diagnóstica.

## 5.4

### Factores de riesgo

La Tabla 5.1 enumera los factores de riesgo frecuentes para la infección por *T. vaginalis*. Si bien está presente en todos los grupos étnicos,<sup>11</sup> la infección es más común en mujeres

<b>TABLA 5.1 Factores de riesgo de infección por <i>T. vaginalis</i>. VB – vaginose bacteriana, VIH – virus de inmunodeficiencia humana</b>	
Sexo femenino	
Etnia afroamericana	
Múltiples parejas sexuales	
Inicio temprano de relaciones sexuales	
Edad más avanzada	
Uso interrumpido del preservativo	
Uso de drogas ilícitas	
Relaciones sexuales con personas usuarias de drogas ilícitas	
Pagar por sexo	
Haber estado en la cárcel	
Bajo nivel educativo	
Bajo nivel socioeconómico	
VB concomitante	
VIH concomitante	

afroamericanas con conductas sexuales de alto riesgo, incluyendo tener múltiples parejas sexuales,<sup>46,47</sup> uso inconsistente del preservativo, uso de drogas ilícitas durante sexo,<sup>46</sup> sexo con parejas que consumen drogas ilícitas,<sup>29,46,48,49</sup> y sexo trabajadoras sexuales.<sup>50-53</sup> Otros factores de riesgo incluyen inicio temprano de relaciones sexuales,<sup>54</sup> edad avanzada,<sup>29,48,55</sup> antecedentes de encarcelamiento,<sup>56,57</sup> ausencia de nivel de educación secundario,<sup>11</sup> y vivir por debajo del nivel nacional de pobreza.<sup>12,47</sup>

Las mujeres con vaginosis bacteriana (VB) tienen un mayor riesgo de adquirir *T. vaginalis*.<sup>12, 0,58</sup> Si bien la disbiosis vaginal se ha asociado con una mayor patogenicidad de *T. vaginalis*,<sup>59</sup> no está claro si la presencia de VB interfiere con el tratamiento de *T. vaginalis*. En dos ensayos controlados aleatorios (ECA) previos, se encontró que la VB aumenta el fracaso del tratamiento con metronidazol en mujeres infectadas por el VIH 60 pero no en mujeres no infectadas por el VIH.<sup>61</sup> Esta diferencia puede deberse a una inmunidad deteriorada en mujeres infectadas por el VIH,<sup>60</sup> a una farmacocinética y farmacodinamia alteradas del metronidazol,<sup>62</sup> o a un poder estadístico inadecuado en los estudios realizados.<sup>61</sup> Además, las mujeres con VIH tienen un mayor riesgo de *T. vaginalis*.<sup>50, 63</sup> Varios estudios también han demostrado que las mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres y hombres tienen un mayor riesgo de *T. vaginalis* que las mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres y las mujeres que tienen relaciones sexuales con hombres.<sup>29,64</sup>

## 5.5 Complicaciones

En el cuadro 5.2 se enumeran las principales complicaciones asociadas con la infección por *T. vaginalis* en las mujeres, que se detallan a continuación.

### Riesgos obstétricos relacionados al parto

En un metaanálisis de 19 estudios, se encontraron asociaciones significativas entre *T. vaginalis* y parto prematuro (*odds ratio* [OR] 1.27; IC 95% 1.08-1.50), ruptura prematura de membranas (OR 1.87; IC 95% 1.53-2.29) y bajo peso al nacer (OR 2.12; IC 95% 1.15-3.91).<sup>2</sup> Los mecanismos fisiológicos que vinculan la tricomoniasis y los resultados adversos del parto no se comprenden bien. Una hipótesis es que el parto prematuro y la ruptura prematura de membranas en mujeres embarazadas infectadas con *T. vaginalis* están relacionadas con las respuestas inflamatorias maternas innatas, que implican niveles elevados de interleucina-8 cervical (IL-8) y defensina vaginal.<sup>8, 65</sup> Estas citocinas son marcadores de la activación de neutrófilos, que se ha asociado con el parto prematuro y otros riesgos asociados. Por ejemplo, se cree que la IL-8 cervical desencadena la maduración y dilatación cervical.<sup>66,67</sup> Además, un estudio ha demostrado una asociación entre la infección materna por *T. vaginalis* y la trastorno cognitivo en niños nacidos de madres infectadas.<sup>68</sup>

**TABLA 5.2 Complicaciones de infección por *T. vaginalis* en las mujeres.**

EPI – enfermedad inflamatoria pélvica, IC – intervalo de confianza, ITS – infección de transmisión sexual, OR – odds ratio, ECA – ensayo clínico aleatorizado, RR – riesgo relativo, VIH – virus de inmunodeficiencia humana

Resultado	Autor (año)	Diseño del estudio	Resultados del estudio
Resultados perinatales adversos	Van Gerwen <i>et al.</i> , 2021 <sup>2</sup>	Metanálisis	En un conjunto de 19 estudios, se encontraron asociaciones significativas entre <i>T. vaginalis</i> y parto prematuro (OR: 1,27; IC 95%: 1,08–1,50), ruptura prematura de membranas (OR: 1,87; IC 95%: 1,53-2,29) y bajo peso al nacer (OR: 2,12; IC 95%: 1,15-3,91).
Infección por VIH	Masha <i>et al.</i> , 2018 <sup>69</sup>	Metanálisis	En 19 estudios, las personas con <i>T. vaginalis</i> tuvieron 1,5 veces más probabilidades de adquirir el VIH que las personas no infectadas (IC del 95%: 1,3–1,7; $p < 0,001$ ).
	Barker <i>et al.</i> , 2022 <sup>70</sup>	Metanálisis	En 32 estudios, el riesgo de adquirir VIH fue estadísticamente significativo en mujeres infectadas por <i>T. vaginalis</i> (RR: 1,54; IC 95% : 1,31–1,82; $k=17$ ).
Enfermedad pélvica inflamatoria	Moodley <i>et al.</i> , 2002 <sup>6</sup>	Estudio transversal	<i>T. vaginalis</i> se asoció con EPI en mujeres infectadas por VIH, pero no en mujeres no infectadas por VIH ( $p=0,002$ ).
	Wiringa <i>et al.</i> , 2020 <sup>7</sup>	Análisis secundario de datos de ECA.	Las probabilidades de tener endometritis al inicio del estudio eran dos veces mayores en las mujeres infectadas con <i>T. vaginalis</i> en comparación con las no infectadas (OR ajustado: 1,9; IC del 95 %: 1,0 a 3,3).
Infertilidad	Zhang <i>et al.</i> , 2022 <sup>77</sup>	Metanálisis	En un conjunto de 8 estudios, <i>T. vaginalis</i> se asoció con un riesgo 1,7 veces mayor de infertilidad en mujeres (IC 95%: 1,25–2,31).
Cáncer de cuello de útero	Yang <i>et al.</i> , 2018 <sup>10</sup>	Metanálisis	En un conjunto de 17 estudios, la probabilidad de cáncer de cuello uterino en mujeres infectadas con <i>T. vaginalis</i> fue de 2,06 (IC 95%: 1,77–2,39).

## Riesgo de VIH

Un metaanálisis de 19 estudios revisados por pares encontró que las personas infectadas con *T. vaginalis* tenían 1,5 veces más probabilidades de contraer el VIH que las personas no infectadas (IC del 95%: 1,3-1,7;  $p < 0,001$ ).<sup>69</sup> En otro metaanálisis de 32 estudios revisados por pares con  $k = 97$  estimaciones del tamaño del efecto del riesgo de adquisición del VIH debido a infecciones de ITS no virales entre heterosexuales con conductas sexuales de alto riesgo diagnosticados con clamidia, gonorrea, sífilis, *Mycoplasma genitalium* y/o *T. vaginalis*, el riesgo de adquisición del VIH fue estadísticamente significativo para las mujeres infectadas por *T. vaginalis* (riesgo relativo [RR] 1,54; IC 95% 1,31-1,82;  $k=17$ )<sup>70</sup>. La mayor susceptibilidad al VIH entre los individuos infectados por *T. vaginalis* es biológicamente plausible por varias razones: (1) *T. vaginalis* daña las membranas celulares epiteliales que actúan como una barrera

estructural para el VIH, (2) la respuesta inmune del huésped a *T. vaginalis* estimula un mayor número de células diana del VIH en la mucosa del tracto genital, y (3) *T. vaginalis* altera la microbiota vaginal normal, haciéndolo más permisivo para el desarrollo de VB, lo que, a su vez, aumenta el riesgo de adquisición del VIH.<sup>69</sup>

Hay menos evidencia directa que sugiera que los individuos infectados por el VIH con *T. vaginalis* tienen más probabilidades de transmitir el VIH. Un artículo de revisión encontró que solo siete de 14 estudios demostraron una mayor probabilidad de diseminación del VIH en los fluidos genitales de individuos coinfectados por *T. vaginalis* en comparación con individuos infectados por VIH sin coinfección.<sup>71</sup> En otros estudios, la diseminación vaginal de ARN del VIH-1 disminuyó después del tratamiento con *T. vaginalis* en una cohorte de mujeres de Kenia<sup>72</sup> y Nueva Orleans.<sup>73</sup> Sin embargo, en la cohorte keniana, la prevalencia del ADN vaginal del VIH-1 se mantuvo sin cambios a pesar del tratamiento con *T. vaginalis*.

## Riesgo de otras infecciones de transmisión sexual

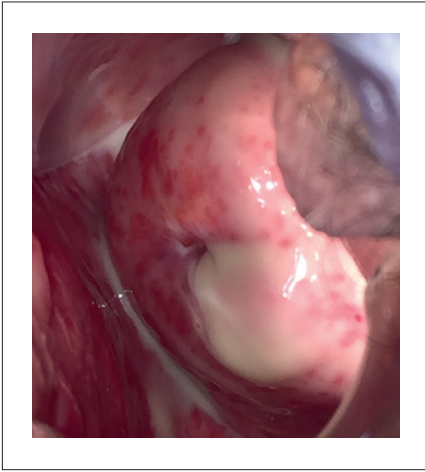
La infección concomitante con *T. vaginalis* se ha asociado con una mayor incidencia de infección por el virus del herpes simple genital (VHS) 274, así como con la excreción genital del VHS2.<sup>75</sup> También se ha asociado con la presencia de otras ITS, como clamidia, gonorrea y virus del papiloma humano (VPH).<sup>4,76</sup>

## Enfermedad inflamatoria pélvica

*T. vaginalis* no se considera tradicionalmente ITS asociada a EPI. Sin embargo, en un estudio de 2002 de 119 mujeres sudafricanas, las infectadas con *T. vaginalis* tenían un riesgo significativamente mayor de EPI que las que no lo tenían ( $p = 0,03$ ).<sup>6</sup> Cuando las mujeres se estratifican según su estado de VIH, el riesgo de EPI en mujeres infectadas por el VIH con *T. vaginalis* aumentó significativamente ( $p = 0,002$ ); no se encontró asociación en mujeres sin VIH.<sup>6</sup> Más recientemente, entre 647 mujeres en el estudio *PID Evaluation and Clinical Health (PEACH)*, *T. vaginalis* se aisló con frecuencia de la vagina en el 12,8% y las probabilidades de tener endometritis al inicio del estudio fueron dos veces más altas entre las mujeres con *T. vaginalis* en comparación con las que no lo tenían (OR ajustado 1,9; IC del 95%: 1,0-3,3). La Infertilidad y la EPI recurrente también fueron más frecuentes entre las mujeres con *T. vaginalis*.<sup>7</sup>

## Fertilidad

Un metaanálisis de ocho estudios revisados por pares encontró que *T. vaginalis* se asoció con un riesgo 1.7 veces mayor de infertilidad en las mujeres (IC 95% 1.25-2.31).<sup>77</sup> De manera similar, un metaanálisis de cinco estudios revisados por pares encontró que *T. vaginalis* se asoció con un riesgo 1.91 veces mayor de infertilidad en hombres (IC 95% 1.02-3.58).<sup>77</sup> Se cree que esto se debe al daño inflamatorio de los órganos reproductores femeninos y los cambios en el entorno vaginal que pueden resultar en una disminución o pérdida de la función reproductiva en las mujeres.<sup>77</sup> En los hombres, la propia *T. vaginalis* o la respuesta inflamatoria inducida pueden perjudicar a los espermatozoides, causando una disminución de la viabilidad celular



**Figura 5.2** Cuello uterino con colpitis a puntos fresa o puntos rojos

o la muerte, lo que puede resultar en una disminución o pérdida de la función reproductiva.<sup>77</sup>

### Riesgo de cáncer de cuello uterino

Un estudio de mujeres de Tanzania encontró que las infectadas con *T. vaginalis* tenían 6.5 veces más probabilidades de tener VPH de alto riesgo, lo que sugiere un vínculo indirecto entre *T. vaginalis* y la neoplasia cervical.<sup>4</sup> Además, un metanálisis de 17 estudios encontró que las mujeres infectadas con *T. vagina* tenían un mayor riesgo de neoplasia cervical (OR 2.06, IC 95% 1.77-2.39), con la coinfección por VPH desempeñando un papel central.<sup>10</sup>

## 5.6

### Signos y síntomas

Los síntomas "clásicos" de la infección por *T. vaginalis* incluyen olor vaginal y un flujo vaginal amarillo-verde, espumoso y maloliente.<sup>12,27,48,78,79</sup> Sin embargo, un gran número de mujeres infectadas tienen síntomas mínimos o ninguno, y solo el 11-17% presenta síntomas típicos.<sup>80</sup> La mitad de las mujeres asintomáticas infectadas con *T. vaginalis* pueden volverse sintomáticas dentro de los seis meses.<sup>14</sup> Las mujeres infectadas también pueden desarrollar síntomas cíclicos que empeoran durante la menstruación.<sup>27</sup> Las mujeres sintomáticas con *T. vaginalis* pueden notar una amplia gama de síntomas adicionales que incluyen 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 "colpitis a puntos fresa fresa" (presente en el <5% de las mujeres;<sup>81,82</sup> se eleva a casi el 50% con la colposcopia<sup>82</sup>) y pH vaginal elevado >4.5.<sup>20</sup> (Figura 5.2)

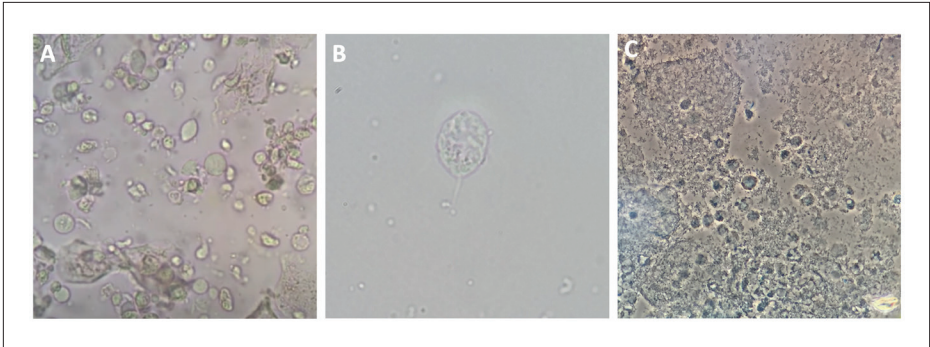
La infección también puede estar presente en el contexto de un pH vaginal normal.<sup>20</sup>

## 5.7

### Diagnóstico

*T. vaginalis* se ha diagnosticado tradicionalmente en el punto de atención (POC) mediante microscopía en fresco de flujo vaginal para tricomonas móviles (sensibilidad 44-68%; especificidad 100%).<sup>83</sup> (Figura 5.3)





**Figura 5.3** Microscopía en fresco

A- Varias tricomonas e inflamación (<https://www.youtube.com/watch?v=pTL-Q4S1Og>) (200x)

B- Tricomona con sus estructuras típicas: flagelos en el exterior e hidrogenosomas en el interior (400x)

C- Varias tricomonas, inflamación y vaginosis bacteriana (400x, contraste de fase)

Idealmente, esta prueba debe realizarse dentro de los 10-20 minutos posteriores a la recolección o las tricomonas perderán su motilidad, aumentando la probabilidad de un resultado falso negativo. La prueba OSOM® rap- id (Sekisui Diagnostics, California) es otra prueba que se realiza en el consultorio (resultados  $\leq 10$  minutos) que utiliza anticuerpos para detectar antígenos de proteína *T. vaginalis* en el flujo vaginal (sensibilidad 82-95% y especificidad 97-100%, en comparación con el examen en fresco y cultivo). Es una prueba cualitativa que debe usarse principalmente en mujeres sintomáticas o contactos con *T. vaginalis*.<sup>83</sup> Cuando están presentes, los antígenos de *T. vaginalis* se unen a los anticuerpos, lo que resulta en la formación de una línea azul en la tira reactiva. Esta prueba no requiere microscopía, sin embargo, es más costosa que el examen en fresco.

El cultivo de *Trichomonas* (sistema InPouch® [BioMed Diagnostics, White City, OR]) ha sido previamente el método *gold-standard* para el diagnóstico (sensibilidad 44-96%; especificidad 100%).<sup>83-85</sup> Se deben usar muestras de mujeres (hisopos vaginales) u hombres (hisopos uretrales, sedimentos de orina y/o semen; se recomiendan múltiples muestras para aumentar el rendimiento) para inocular el medio de cultivo. Luego de menos de 1 hora desde la recolección.<sup>83</sup> Esta prueba está categorizada por las Enmiendas de Mejora de Laboratorio Clínico (CLIA) como moderadamente compleja, ya que requiere incubación a 37°C y lectura durante varios días.<sup>86</sup>

Durante la última década, la disponibilidad de métodos de diagnóstico molecular de *T. vaginalis* altamente sensibles y específicos ha crecido rápidamente. Estas pruebas se pueden subdividir en pruebas moleculares amplificadas (es decir, ensayos AmpliVue™ y Solana®),<sup>87,88</sup> pruebas basadas en instrumentos (es decir, Hologic Aptima® *T. vaginalis* NAAT, Becton Dickinson [BD] ProbeTec™ Qx *T. vaginalis* NAAT, BD Max™ CT/GC/TV2 NAAT, Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT, Roche Cobas® MG/TV NAAT y el ensayo Abbott Alinity m STI [incluida la prueba de *T. vaginalis* NAAT],<sup>89-93</sup> y pruebas sin instrumento (es decir, dispositivo de prueba Visby GC/CT/TV NAAT).<sup>94</sup> Estas pruebas, con sus respectivas sensibilidades y especificidades,



tipos de muestras en mujeres, complejidad y tiempo hasta los resultados, se detallan en la Tabla 5.3. Varios de estos ensayos moleculares pueden proporcionar resultados de pruebas en una hora o menos (es decir, el ensayo AmpliVue™ [resultados en 45-50 minutos]; Ensayo Solana® [resultados en <40 minutos]; Cepheid GeneXpert® *T. vaginalis* NAAT [resultados en 40-63 minutos], y dispositivo de prueba Visby GC/CT/TV NAAT [resultados en 25 minutos]).

**TABLA 5.3 Pruebas diagnósticas de *T. vaginalis* en mujeres.**

CLIA – Enmiendas para el mejoramiento del laboratorio clínico, CT – *Chlamydia trachomatis*, GC – *Neisseria gonorrhoeae*, ITS – infección de transmisión sexual, MG – *Mycoplasma genitalium*, POC – punto de atención, NAAT – prueba de amplificación de ácido nucleico, TV – *Trichomonas vaginalis*.

\* Aprobado por la FDA el 4 de mayo de 2022; <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/alinity-m-sti-assay>

Prueba	Muestra	Sensibilidad/ Especificidad para <i>T. vaginalis</i>	Complejidad/ Tiempo
Examen microscópico en fresco <sup>83</sup>	Flujo vaginal	Sensibilidad: 44-68%; Especificidad: 100%	No requiere certificación CLIA, prueba POC (resultados obtenidos en ≤10 minutos).
OSOM <sup>83</sup>	Flujo vaginal (útil en mujeres sintomáticas)	Sensibilidad: 83-92%; Especificidad: 99-100%	No requiere certificación CLIA, prueba POC (resultados obtenidos en ≤10 minutos).
BD Affirm™ VPIII <sup>83</sup>	Flujo vaginal	Sensibilidad: 91-100%; Especificidad: 93-96%	Complejidad moderada. Resultados obtenidos en <1 hora.
Cultivo <sup>83,85</sup>	Flujo vaginal	Sensibilidad: 44-81%; Especificidad: 100%	Complejidad moderada. Requiere incubación o 37°C. La lectura deberá realizarse en 5 días dentro de un plazo de 7 días. <sup>86</sup>
AmpliVue™ <sup>87</sup>	Flujo vaginal de mujeres sintomáticas y asintomáticas	Sensibilidad 90,7%; Especificidad 98,9%	Resultados obtenidos en 45 a 50 minutos.
Solana® <sup>88</sup>	Flujo vaginal de mujeres sintomáticas y asintomáticas, y muestras de orina	Sensibilidad/especificidad de 98,6%-100%/98,5%-98,9% para muestras vaginales y 92,9%-98%/97,9%-98,4% para muestras de orina	Resultados obtenidos en <40 minutos.
TAAN Aptima® <i>T. vaginalis</i> (Hologic) <sup>89</sup>	Secreción vaginal, endocervical, colocados en ThinPrep® y muestras de orina de mujeres sintomáticas y asintomáticas	Sensibilidad: 95,2%-100%; Especificidad: 98,9%-99,6%	Alta complejidad. Requiere el uso del sistema Panther, Viper o Tigris. Resultados obtenidos en <8 horas.

TAAN BD ProbeTec™ Qx T. vaginalis <sup>90</sup>	Secreción vaginal, endocervical y muestras de orina de mujeres sintomáticas y asintomáticas.	Sensibilidad: 98%-100%; Especificidad: 98%-100%;	Alta complejidad. Requiere el uso del sistema Viper. Resultados obtenidos en <8 horas.
TAAN BD Max™ CT/GC/TV2 <sup>93</sup>	Secreción vaginal, endocervical y muestras de orina de mujeres sintomáticas y asintomáticas.	Sensibilidad: 86,6%-100%; Especificidad: 99,2%-99,8%	Complejidad elevada.
GeneXpert® (Cepheid) <sup>91</sup>	Secreción vaginal con autotoma, secreción endocervical recolectada por un médico y muestras de orina de mujeres sintomáticas y asintomáticas.	Sensibilidad: 99,5%-100%; Especificidad: 99,4%-99,9%	Complejidad moderada. Resultados obtenidos en 40 a 63 minutos.
TAAN Cobas® MG/TV (Roche) <sup>92</sup>	Secreción vaginal y endocervical en mujeres sintomáticas y asintomáticas.	Sensibilidad: 96,4%-100%; Especificidad: 96,5%-98,8%	Alta complejidad. Para uso en sistemas Cobas 6800/8800.
Ensaio Alinity m STI (Abbott)*	Secreción vaginal y endocervical, colocada en ThinPrep® y muestra de orina de mujeres sintomáticas y asintomáticas.	Sensibilidad e especificidad aún no publicadas, consulte el sitio web de Abbott Molecular*	Resultados obtenidos en <115 minutos.
TAAN Visby GC/CT/TV <sup>94</sup>	Secreciones vaginales recolectadas por autotoma	Sensibilidad: 99,2% Especificidad 96,9%	No requiere certificación CLIA, prueba POC (resultados obtenidos en 25 minutos).

## 5.8 Tratamiento y seguimiento

La clase primaria de medicamentos utilizados para tratar *T. vaginalis* son los 5-nitroimidazoles (metronidazol, tinidazol y secnidazol). Durante décadas, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han recomendado una dosis única de 2 g de metronidazol oral como el tratamiento preferido para *T. vaginalis*, con metronidazol oral 400-500 mg dos veces al día durante siete días o dosis única de 2 g de tinidazol oral como terapias alternativas. El tratamiento recomendado se cambió a la dosis oral de metronidazol de siete días para mujeres infectadas por el VIH hace más de una década en respuesta a un ECA multicéntrico que demostró la superioridad de la dosis oral de metronidazol en 7 días sobre la dosis única.<sup>60</sup> Un metaanálisis posterior<sup>95</sup> y un ECA multicéntrico<sup>61</sup> encontraron resultados similares en mujeres no infectadas por el VIH. Los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos *in vivo* del metronidazol pueden estar desempeñando un papel en el fracaso del tratamiento con el uso de la dosis oral única de 2 g, lo que requiere un régimen de tratamiento más prolongado en las mujeres.<sup>62</sup> Dos hipótesis para este hallazgo son: (1) competencia por metronidazol oral por bacterias asociadas a VB en la microbiota vaginal de mujeres infectadas por *T. vaginalis* y (2) acumulación inadecuada de los metabolitos activos de metronidazol cuando solo se administra una dosis

oral única.<sup>62</sup> Por lo tanto, desde entonces, el régimen de metronidazol oral de 7 días se ha convertido en el régimen de tratamiento recomendado para todas las mujeres, con una dosis única de 2 g de tinidazol oral que queda como alternativa.<sup>12,96</sup> La dosis única de 2 g de metronidazol oral ya no se recomienda en mujeres. Dada la falta de un ECA comparable en hombres, la dosis única de 2 g de metronidazol oral sigue siendo el tratamiento recomendado para los hombres con una dosis única de 2 g de tinidazol oral como alternativa hasta que se realicen estudios adicionales.<sup>12</sup> Si una mujer todavía está infectada con *T. vaginalis* después de dosis múltiples de metronidazol oral y ha sido reexpuesta a una pareja sexual no tratada, debe ser recibir de nuevo el tratamiento con el mismo régimen de tratamiento de siete días. Si no ha vuelto a exponerse, debe volver a ser tratada con 2 g de metronidazol oral o tinidazol diariamente durante siete días.<sup>12</sup> Si un hombre todavía está infectado con *T. vaginalis* después del tratamiento con una dosis única de 2 g de metronidazol oral y ha sido reexpuesto a una pareja sexual no tratada, debe ser tratado nuevamente con otra dosis única de 2 g de metronidazol oral. Si no ha vuelto a exponerse, se le debe administrar un ciclo de metronidazol oral 500 mg dos veces al día durante siete días.<sup>12</sup>

Más recientemente, se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tratamiento diferido que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis única de 2 g de secnidazol oral, un 5-nitroimidazol de segunda generación con una vida media más larga (17-19 horas), en 147 mujeres con tricomoniasis.<sup>97</sup> En la durante la consulta de control a los 6-12 días después de la aleatorización, la tasa de curación microbiológica fue del 92,2% (IC del 95%: 82,7-97,4) en el grupo de secnidazol y del 1,5% (IC del 95%: 0,0-8,0) en el grupo de placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>97</sup> Para las mujeres que recibieron placebo al inicio, se administró el tratamiento opuesto durante el seguimiento para garantizar que todas las participantes fueran tratadas según el estándar de atención. En general, el secnidazol fue bien tolerado. Los eventos adversos más frecuentes fueron candidiasis vulvovaginal y náuseas (2,7% cada uno); No se observaron eventos adversos graves. Desde entonces, el secnidazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de *T. vaginalis* en mujeres y hombres adolescentes y adultos de  $\geq 12$  años. También está aprobado por la FDA para el tratamiento de la VB en mujeres<sup>12</sup> y es el único tratamiento oral de dosis única actualmente disponible tanto para la VB como para la tricomoniasis.<sup>98</sup> Se recomienda volver a realizar la prueba de *T. vaginalis*, preferiblemente por NAAT, para todas las mujeres sexualmente activas entre tres semanas y tres meses después del final del tratamiento, independientemente de si su(s) pareja(s) sexual(es) fueron tratadas o no.<sup>12</sup> El momento óptimo para repetir la prueba de *T. vaginalis* NAAT después de completar el metronidazol oral de dosis múltiples fue de tres semanas o más en un estudio reciente, informar esta recomendación;<sup>99</sup> Repetir la prueba de NAAT antes de este tiempo conlleva el riesgo de detectar el remanente de ácido nucleico *T. vaginalis* que aún puede existir incluso si no persiste ningún organismo viable. Si no es posible volver a realizar la prueba a los tres meses, las mujeres deben volver a hacerse la prueba cuando busque atención médica antes de cumplirse los 12 meses luego del tratamiento.<sup>12</sup>

## 5.9

### Situaciones especiales

#### Recién nacidos

Se ha documentado que *T. vaginalis* se transmite perinatalmente en informes de casos<sup>100</sup>, aunque esto es raro. En las mujeres recién nacidas, la adquisición de *T. vaginalis* durante el parto puede causar flujo vaginal durante la primera semana de vida.<sup>101</sup> La infección respiratoria en los recién nacidos también es posible.<sup>102</sup>

#### Mujeres embarazadas y durante la lactancia

Varios metaanálisis han encontrado que el metronidazol es seguro para su uso en mujeres embarazadas en todas las etapas del embarazo;<sup>103,104</sup> esto está respaldado por las pautas actuales de los Estados Unidos.<sup>12</sup> El uso de tinidazol debe evitarse en mujeres embarazadas en base a datos pre clínicos que sugieren que representa un riesgo moderado.<sup>12</sup> Se dispone de datos limitados sobre el uso de secnidazol en mujeres embarazadas, sin embargo, no hay evidencia de resultados adversos para el desarrollo en estudios con animales.<sup>98</sup>

En las mujeres durante la lactancia a las que se les administra metronidazol, suspender la lactancia materna durante el tratamiento y durante 12-24 horas después de la última dosis reducirá la exposición del bebé al metronidazol. Para las mujeres tratadas con tinidazol, se recomienda la interrupción de la lactancia materna durante el tratamiento y durante tres días después de la última dosis.<sup>105</sup>

#### Hipersensibilidad al 5-nitroimidazol

Las reacciones más comunes asociadas con los 5-nitroimidazoles (principalmente metronidazol) son reacciones de hipersensibilidad inmediatas mediadas por IgE tipo I, que ocurren dentro de las 1-2 horas posteriores a la exposición al medicamento. Esto incluye urticaria y manifestaciones potencialmente mortales como angioedema, broncoespasmo y anafilaxia.<sup>106</sup> También se han descrito reacciones de hipersensibilidad tipo II y IV, aunque con menos frecuencia.<sup>107-110</sup> Se ha encontrado que la prevalencia de hipersensibilidad al metronidazol es de aproximadamente 0.15% en un estudio de 2,375,424 miembros del plan de salud de Kaiser Permanente (una muestra representativa del 1% de la población de los Estados Unidos).<sup>111</sup>

Aunque es poco común, el tratamiento para los pacientes infectados por *T. vaginalis* con antecedentes de hipersensibilidad al 5-nitroimidazol es un desafío.<sup>112</sup> Si se ha confirmado una reacción previa de hipersensibilidad mediada por IgE basada en la historia del paciente y/o prueba de provocación del fármaco,<sup>112</sup> la desensibilización al 5-nitroimidazol realizada por un alergista es la primera línea de tratamiento.<sup>12</sup> Se han publicado protocolos orales<sup>107,113</sup> e intravenosos<sup>114</sup> para la desensibilización, que involucran principalmente metronidazol. Se requiere un monitoreo intensivo durante el proceso de desensibilización debido a la necesidad de la administración frecuente de medicamentos y un control cercano de las reacciones; Por lo tanto, generalmente debe realizarse en el entorno hospitalario.<sup>112</sup> Después de com-

pletar un protocolo de desensibilización, los pacientes pueden tomar metronidazol oral de manera segura durante 4-5 vidas medias del fármaco (vida media = 7-8 horas), aproximadamente dos días.<sup>111</sup> Si el fármaco no se continúa a intervalos regulares después de completar con éxito el protocolo de desensibilización, será necesario reiniciarlo desde el principio para evitar el avance de una reacción de hipersensibilidad tipo I.<sup>111</sup>

Para los pacientes en los que la desensibilización al metronidazol no es una opción, no se recomienda el uso de otros 5-nitroimidazoles como tinidazol o secnidazol debido al riesgo de acción cruzada dentro de la misma clase de fármaco.<sup>109</sup> En este caso, se deben utilizar opciones de tratamiento alternativas fuera de los 5-nitroimidazoles.<sup>12,112</sup> El uso de estos tratamientos alternativos es anecdótico, limitado a formulaciones vaginales (la mayoría de las cuales tienen que ser fórmulas magistrales), y puede no llegar a todos los sitios infectados con *T. vaginalis* (es decir, las glándulas de Bartolino y Skene).<sup>12,112</sup> Una opción basada en informes de casos es un curso prolongado de ácido bórico vaginal 600 mg dos veces al día durante 60 días, ya sea solo<sup>115,116</sup> o en combinación con clotrimazol vaginal.<sup>117</sup> Otra opción basada en informes de casos y datos de series de casos es la paromomicina vaginal 6.25% crema diaria durante 8-14 días;<sup>118-120</sup> El uso tópico de este medicamento puede resultar en úlceras vulvares dolorosas que son autolimitadas y se resuelven una vez que se suspende el tratamiento. El uso de jalea lubricante en la vulva antes de su uso ha tenido éxito en la prevención del desarrollo de estas úlceras en algunas mujeres.<sup>120</sup>

## **Infección persistente por *T. vaginalis***

Para los pacientes que experimentan una infección persistente no debido a la reexposición sexual, los médicos en los Estados Unidos pueden solicitar un kit de cultivo de tricomonas del CDC para realizar pruebas de resistencia a los medicamentos (404-718-4141; ([https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDC\\_TestCode=CDC-10239](https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDC_TestCode=CDC-10239))). Los CDC tienen experiencia con pruebas de sensibilidad para *T. vaginalis* resistente al 5-nitroimidazol, así como con el manejo de pacientes infectados y pueden proporcionar orientación sobre el tratamiento en estos casos. Según los resultados de las pruebas de resistencia, se puede recomendar un régimen de tratamiento alternativo. Las tasas de resistencia de *T. vaginalis* al metronidazol y al tinidazol han oscilado entre el 4,3 y el 10%,<sup>121</sup> aunque estos datos no son contemporáneos; se desconocen las tasas de resistencia de secnidazol entre los aislados clínicos de *T. vaginalis*. La resistencia *in vitro* no siempre puede correlacionarse con el fracaso del tratamiento clínico,<sup>122</sup> especialmente en mujeres embarazadas<sup>53</sup>, pero el uso de regímenes de tratamiento alternativos después de las pruebas de resistencia a los medicamentos da como resultado la curación de infecciones resistentes en el >80% de los casos, lo que sugiere que hay un beneficio para las pruebas de resistencia a los medicamentos.<sup>123</sup>

Los regímenes de tratamiento alternativos para las infecciones que demuestran resistencia a los medicamentos *in vitro* pueden incluir 2 g de metronidazol oral o tinidazol diariamente durante siete días.<sup>12</sup> Si un paciente falla el régimen de dosis altas de metronidazol oral o tinidazol, dos opciones de tratamiento adicionales han tenido resultados exitosos en las mujeres. El primero es una dosis alta de tinidazol oral de 2 g diarios más tinidazol vaginal de 500 mg dos veces al día durante 14 días.<sup>124</sup> Si esto falla, se podría considerar una dosis alta de

tinidazol oral (1 g tres veces al día) más paromomicina vaginal (4 g de crema al 6,25% todas las noches) durante 14 días.<sup>125</sup>

## Mujeres infectadas por el VIH

En un ECA de mujeres infectadas por el VIH coinfectadas con *T. vaginalis*, se encontró que el metronidazol oral de 7 días era superior a la dosis única de 2 g de metronidazol oral.<sup>60</sup> Un análisis posterior reveló que esta superioridad solo ocurría en presencia de VB.<sup>126</sup> Los estudios también han encontrado que los inhibidores de la proteasa utilizados para el tratamiento del VIH pueden interferir con la eficacia de la dosis única de 2 g de metronidazol oral entre las mujeres infectadas por el VIH.<sup>127,128</sup>

Como se mencionó anteriormente, la detección de *T. vaginalis* (y el tratamiento para casos positivos) al ingreso al sistema de salud y anualmente se recomienda para las mujeres infectadas por el VIH.<sup>12</sup> Se ha estimado que si se siguiera esta recomendación para la detección y el tratamiento de *T. vaginalis* entre las mujeres infectadas por el VIH, el costo de por vida de las nuevas infecciones por VIH prevenidas se aproximaba a US \$ 159,264,000 y podría prevenir nuevos casos de VIH secundarios a la transmisión de mujer a hombre.<sup>129</sup>

## Manejo de parejas

Las parejas sexuales de pacientes con infección por *T. vaginalis* deben ser tratadas. Comúnmente, los médicos les dicen a los pacientes que les digan a sus parejas que realicen estudios y tratamiento. Los médicos tratantes deben considerar tratar a la(s) pareja(s) de pacientes positivos presuntamente. Un método de tratamiento de la presunta pareja es la terapia de pareja acelerada (TPA). La TPA es la práctica clínica de tratar a la(s) pareja(s) sexual(es) de pacientes diagnosticados con una ITS proporcionando prescripciones o medicamentos al paciente para que se los lleve a su(s) pareja(s) sin que el proveedor de atención médica examine primero a la(s) pareja(s).

Un ECA demostró que el tratamiento de pareja con una dosis única de 2 g de tinidazol oral dio lugar a una reducción de más de 4 veces en las infecciones repetidas entre las mujeres índice infectadas por *T. vaginalis*.<sup>130</sup> Otros dos estudios que utilizaron metronidazol oral de dosis única de 2 gramos para parejas masculinas de mujeres infectadas con *T. vagina* no encontraron ningún efecto de TPA<sup>131</sup> o un efecto límite.<sup>132</sup> Si bien es posible que los dos estudios que utilizaron metronidazol tuvieran poco poder estadístico o no usaran un control correcto. También es posible que el tinidazol oral sea un mejor tratamiento para los hombres.

## 5.10

### Perspectivas futuras

Debido a que la mayoría de los estudios han examinado los resultados de la infección sintomática por *T. vaginalis*, se necesitan estudios adicionales para examinar la importancia de la infección asintomática. Esto es particularmente importante dada la proliferación de pruebas de diagnóstico molecular de *T. vaginalis*, incluidas las disponibles en el consulto-

rio o punto de primer encuentro.<sup>94</sup> También se necesita investigación adicional del papel de *T. vaginalis* en la etiología de la EPI, especialmente entre las mujeres no infectadas por el VIH. Con respecto al tratamiento, se necesitan datos contemporáneos sobre las tasas de resistencia a *T. vaginalis* entre los 5-nitroimidazoles, incluido el secnidazol. Además, se debe dilucidar el papel del secnidazol oral en el tratamiento de la infección persistente por *T. vaginalis*. Finalmente, se sabe mucho menos sobre la infección por *T. vaginalis* en los hombres, particularmente el tratamiento más óptimo.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
Se recomienda realizar pruebas de detección anuales a las mujeres con VIH.	4	C
No se recomiendan las pruebas de tricomoniasis no genital.	5	D
La presencia de un pH normal no excluye la posibilidad de infección por <i>T. vaginalis</i> .	2b	B
Si se sospecha tricomoniasis, se debe realizar un examen microscópico en fresco, pero un resultado negativo no permite descartar el diagnóstico.	1b	A
Las pruebas moleculares son actualmente el método <i>gold standard</i> para diagnosticar la tricomoniasis.	1a	A
El tratamiento estándar recomendado para la tricomoniasis en mujeres es metronidazol oral, 400 a 500 mg dos veces al día durante siete días, independientemente de la presencia o ausencia de infección por VIH.	1a	A
Alternativamente, se puede considerar la administración de una dosis única de 2 g de tinidazol o secnidazol oral.	2b	B
Ya no se recomienda una dosis única de 2 g de metronidazol oral para el tratamiento de la tricomoniasis en mujeres.	1a	A
Si un hombre todavía está infectado con <i>T. vaginalis</i> después del tratamiento con una dosis única de 2 g de metronidazol oral y ha estado nuevamente expuesto a una pareja sexual no tratada, se le debe administrar nuevamente una dosis única de 2 g de metronidazol oral.	5	D
Si un hombre todavía está infectado con <i>T. vaginalis</i> y no ha tenido una nueva exposición, debe ser tratado con un régimen de metronidazol oral de 500 mg dos veces al día durante 7 días.	5	D
Se recomienda una nueva prueba de <i>T. vaginalis</i> , preferiblemente utilizando una prueba de amplificación de ácido nucleico – NAAT- , en todas las mujeres sexualmente activas, dentro de las 3 semanas a 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento, independientemente de si su pareja o parejas han recibido tratamiento o no.	4	C
Si no es posible repetir la prueba después de 3 meses, las mujeres deben volver a realizarse la prueba cuando regresen a recibir atención médica dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento.	5	D
El metronidazol es seguro en mujeres embarazadas en todas las etapas del embarazo.	1a	A

Se debe evitar el tinidazol en mujeres embarazadas.	4	C
Hay pocos datos disponibles sobre el uso de secnidazol en mujeres embarazadas, sin embargo, en estudios con animales no hay evidencia de efectos adversos sobre el embarazo y el desarrollo fetal.	4	C
En mujeres lactantes a las que se les administra metronidazol, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante 12 a 24 horas después de la última dosis.	4	C
En mujeres lactantes a las que se les administra tinidazol, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante 3 días después de la última dosis.	4	C
En caso de hipersensibilidad a los 5-nitroimidazoles, la desensibilización es la opción terapéutica de primera línea.	4	C
En pacientes en los que no es posible la desensibilización con metronidazol, no se recomienda el uso de otros 5-nitroimidazoles, como tinidazol o secnidazol, debido al riesgo de reactividad cruzada dentro de la misma clase terapéutica.	5	D
En pacientes con infección persistente no debida a re-exposición sexual, se recomienda realizar un cultivo y una prueba de resistencia farmacológica.	5	D
Las parejas sexuales de pacientes con infección por <i>T. vaginalis</i> deben recibir tratamiento.	5	D
Se debe considerar el tratamiento presuntivo de las parejas sexuales de pacientes con infección por <i>T. vaginalis</i> , sin necesidad de examen físico o pruebas de confirmación.	5	D
Una dosis única de 2 g de tinidazol oral para el tratamiento de las parejas masculinas de mujeres infectadas puede ser más eficaz que una dosis única de metronidazol.	1b	A

## Referencias

- 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.
- Van Gerwen, O. T.; Craig-Kuhn, M. C.; Jones, A. T.; Schroeder, J. A.; Deaver, J.; Buekens, P.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Trichomoniasis and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2021, 128, (12), 1907-1915.
- Sorvillo, F.; Smith, L.; Kerndt, P.; Ash, L., Trichomonas vaginalis, HIV, and African-Americans. *Emerg Infect Dis* 2001, 7, (6), 927-32.
- Lazenby, G. B.; Taylor, P. T.; Badman, B. S.; McHaki, E.; Korte, J. E.; Soper, D. E.; Young Pierce, J., An association between Trichomonas vaginalis and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther* 2014, 36, (1), 38-45.
- Allsworth, J. E.; Ratner, J. A.; Peipert, J. F., Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (12), 738-44.
- Moodley, P.; Wilkinson, D.; Connolly, C.; Moodley, J.; Sturm, A. W., Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002, 34, (4), 519-22.
- Wiringa, A. E.; Ness, R. B.; Darville, T.; Beigi, R. H.; Haggerty, C. L., Trichomonas vaginalis, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2020, 96, (6), 436-438.
- Mielczarek, E.; Blaszkowska, J., Trichomonas vaginalis: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* 2016, 44, (4), 447-58.
- Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Sharma, J.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Epidemiology, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Trichomonas vaginalis in Men. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), 1119-1124.



10. Yang, S.; Zhao, W.; Wang, H.; Wang, Y.; Li, J.; Wu, X., Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018, 228, 166-173.
11. Patel, E. U.; Gaydos, C. A.; Packman, Z. R.; Quinn, T. C.; Tobian, A. A. R., Prevalence and Correlates of Trichomonas vaginalis Infection Among Men and Women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 211-217.
12. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
13. Muzny, C. A., Why Does Trichomonas vaginalis Continue to be a "Neglected" Sexually Transmitted Infection? *Clin Infect Dis* 2018, 67, (2), 218-220.
14. Petrin, D.; Delgaty, K.; Bhatt, R.; Garber, G., Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11, (2), 300-17.
15. Lizarraga, A.; Munoz, D.; Strobl-Mazzulla, P. H.; de Miguel, N., Toward incorporating epigenetics into regulation of gene expression in the parasite Trichomonas vaginalis. *Mol Microbiol* 2021, 115, (5), 959-967.
16. Burch, T. A.; Rees, C. W.; Reardon, L. V., Epidemiological studies on human trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1959, 8, (3), 312-8.
17. Muzny, C. A.; Rivers, C. A.; Mena, L. A.; Schwebke, J. R., Genotypic characterization of Trichomonas vaginalis isolates among women who have sex with women in sexual partnerships. *Sex Transm Dis* 2012, 39, (7), 556-8.
18. Crucitti, T.; Jaspers, V.; Mulenga, C.; Khondowe, S.; Vandepitte, J.; Buve, A., Non-sexual transmission of Trichomonas vaginalis in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. *PLoS One* 2011, 6, (1), e16310.
19. Charles, S. X., Epidemiology of trichomonas vaginalis (TV) in rural adolescent and juvenile children. *J Trop Pediatr* 1991, 37, (2), 90.
20. Kissinger, P. J.; Gaydos, C. A.; Sena, A. C.; Scott McClelland, R.; Soper, D.; Secor, W. E.; Legendre, D.; Workowski, K. A.; Muzny, C. A., Diagnosis and Management of Trichomonas vaginalis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022, 74, (Supplement\_2), S152-S161.
21. Schwebke, J. R.; Burgess, D., Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17, (4), 794-803, table of contents.
22. Fichorova, R.; Fraga, J.; Rappelli, P.; Fiori, P. L., Trichomonas vaginalis infection in symbiosis with Trichomonasvirus and Mycoplasma. *Res Microbiol* 2017, 168, (9-10), 882-891.
23. Mercer, F.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses. *Trends Parasitol* 2018, 34, (8), 683-693.
24. 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.
25. 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.
26. Graves, K. J.; Ghosh, A. P.; Schmidt, N.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Schwebke, J. R.; Martin, D. H.; Kissinger, P. J.; Muzny, C. A., Trichomonas vaginalis Virus Among Women With Trichomoniasis and Associations With Demographics, Clinical Outcomes, and Metronidazole Resistance. *Clin Infect Dis* 2019, 69, (12), 2170-2176.
27. Bouchemal, K.; Bories, C.; Loiseau, P. M., Strategies for Prevention and Treatment of Trichomonas vaginalis Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017, 30, (3), 811-825.
28. Harp, D. F.; Chowdhury, I., Trichomoniasis: evaluation to execution. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011, 157, (1), 3-9.
29. Bassey, G. B.; Clarke, A. I. L.; Elhelu, O. K.; Lee, C. M., Trichomoniasis, a new look at a common but neglected STI in African descendance population in the United States and the Black Diaspora. A review of its incidence, research prioritization, and the resulting health disparities. *J Natl Med Assoc* 2022, 114, (1), 78-89.
30. Ryan, C. M.; de Miguel, N.; Johnson, P. J., Trichomonas vaginalis: current understanding of host-parasite interactions. *Essays Biochem* 2011, 51, 161-75.
31. 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.
32. Krieger, J. N.; Verdon, M.; Siegel, N.; Holmes, K. K., Natural history of urogenital trichomoniasis in men. *J Urol* 1993, 149, (6), 1455-8.
33. Schwebke, J. R.; Rompalo, A.; Taylor, S.; Sena, A. C.; Martin, D. H.; Lopez, L. M.; Lensing, S.; Lee, J. Y., Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens--a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011, 52, (2), 163-70.
34. Van der Pol, B., Trichomonas vaginalis infection: the most prevalent nonviral sexually transmitted infection receives the least public health attention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 23-5.
35. Poole, D. N.; McClelland, R. S., Global epidemiology of Trichomonas vaginalis. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 418-22.

36. 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.
37. Figueroa-Angulo, E. E.; Rendon-Gandarilla, F. J.; Puente-Rivera, J.; Calla-Choque, J. S.; Cardenas-Guerra, R. E.; Ortega-Lopez, J.; Quintas-Granados, L. I.; Alvarez-Sanchez, M. E.; Arroyo, R., The effects of environmental factors on the virulence of Trichomonas vaginalis. *Microbes Infect* 2012, 14, (15), 1411-27.
38. Beltran, N. C.; Horvathova, L.; Jedelsky, P. L.; Sedinova, M.; Rada, P.; Marcincikova, M.; Hrdy, I.; Tachezy, J., Iron-induced changes in the proteome of Trichomonas vaginalis hydrogenosomes. *PLoS One* 2013, 8, (5), e65148.
39. Lehker, M. W.; Alderete, J. F., Iron regulates growth of Trichomonas vaginalis and the expression of immunogenic trichomonad proteins. *Mol Microbiol* 1992, 6, (1), 123-32.
40. Lehker, M. W.; Arroyo, R.; Alderete, J. F., The regulation by iron of the synthesis of adhesins and cytoadherence levels in the protozoan Trichomonas vaginalis. *J Exp Med* 1991, 174, (2), 311-8.
41. Lindrose, A. R.; Htet, K. Z.; O'Connell, S.; Marsh, J.; Kissinger, P. J., Burden of trichomoniasis among older adults in the United States: a systematic review. *Sex Health* 2022, 19, (3), 151-156.
42. Lewis, F. M. T.; Spicknall, I. H.; Flagg, E. W.; Papp, J. R.; Kreisel, K. M., Incidence and Prevalence of Trichomonas vaginalis Infection Among Persons Aged 15 to 59 Years: United States, 2018. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (4), 232-237.
43. 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.
44. Carter-Wicker, K.; Utuama, O.; Omole, F., Can trichomoniasis cause pharyngitis? A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2016, 4, 2050313X16682132.
45. Francis, S. C.; Kent, C. K.; Klausner, J. D.; Rauch, L.; Kohn, R.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence of rectal Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium in male patients at the San Francisco STD clinic, 2005-2006. *Sex Transm Dis* 2008, 35, (9), 797-800.
46. Miller, M.; Liao, Y.; Gomez, A. M.; Gaydos, C. A.; D'Mellow, D., Factors associated with the prevalence and incidence of Trichomonas vaginalis infection among African American women in New York city who use drugs. *J Infect Dis* 2008, 197, (4), 503-9.
47. Rogers, S. M.; Turner, C. F.; Hobbs, M.; Miller, W. C.; Tan, S.; Roman, A. M.; Eggleston, E.; Villarreal, M. A.; Ganapathi, L.; Chromy, J. R.; Erbeling, E., Epidemiology of undiagnosed trichomoniasis in a probability sample of urban young adults. *PLoS One* 2014, 9, (3), e90548.
48. Sutton, M.; Sternberg, M.; Koumans, E. H.; McQuillan, G.; Berman, S.; Markowitz, L., The prevalence of Trichomonas vaginalis infection among reproductive-age women in the United States, 2001-2004. *Clin Infect Dis* 2007, 45, (10), 1319-26.
49. Shafir, S. C.; Sorvillo, F. J.; Smith, L., Current issues and considerations regarding trichomoniasis and human immunodeficiency virus in African-Americans. *Clin Microbiol Rev* 2009, 22, (1), 37-45, Table of Contents.
50. Cu-Uvin, S.; Ko, H.; Jamieson, D. J.; Hogan, J. W.; Schuman, P.; Anderson, J.; Klein, R. S.; Group, H. I. V. E. R. S., 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, (10), 1406-11.
51. Kissinger, P., Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* 2015, 15, 307.
52. Najafi, A.; Chaechi Nosrati, M. R.; Ghasemi, E.; Navi, Z.; Yousefi, A.; Majidani, H.; Ghaneialvar, H.; Sayehmiri, K.; Galvan-Ramirez, M. L.; Fakhar, M., Is there association between Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer risk?: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2019, 137, 103752.
53. Lazenby, G. B.; Thompson, L.; Powell, A. M.; Soper, D. E., Unexpected High Rates of Persistent Trichomonas vaginalis Infection in a Retrospective Cohort of Treated Pregnant Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (1), 2-8.
54. Ijasan, O.; Okunade, K. S.; Oluwole, A. A., The prevalence and risk factors for Trichomonas vaginalis infection amongst human immunodeficiency virus-infected pregnant women attending the antenatal clinics of a university teaching hospital in Lagos, South-Western, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2018, 25, (1), 21-26.
55. Muzny, C. A.; Blackburn, R. J.; Sinsky, R. J.; Austin, E. L.; Schwebke, J. R., Added benefit of nucleic acid amplification testing for the diagnosis of Trichomonas vaginalis among men and women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 834-41.
56. Sutcliffe, S.; Newman, S. B.; Hardick, A.; Gaydos, C. A., Prevalence and correlates of Trichomonas vaginalis infection among female US federal prison inmates. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (9), 585-90.
57. Freeman, A. H.; Katz, K. A.; Pandori, M. W.; Rauch, L. M.; Kohn, R. P.; Liska, S.; Bernstein, K. T.; Klausner, J. D., Prevalence and correlates of Trichomonas vaginalis among incarcerated persons assessed using a highly sensitive molecular assay. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (3), 165-8.
58. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Rabe, L. K.; Taha, T. E.; Mgodi, N.; Kasaro, M. P.; Ramjee, G.; Hoffman, I. F.; Abdool Karim, S. S., Bacterial Vaginosis and the Risk of Trichomonas vaginalis Acquisition Among HIV-1-Negative Women. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (2), 123-8.

59. Hinderfeld, A. S.; Simoes-Barbosa, A., Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Microb Pathog* 2020, 138, 103820.
60. Kissinger, P.; Mena, L.; Levison, J.; Clark, R. A.; Gatski, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Rosenthal, S. L.; Myers, L.; Martin, D. H., A randomized treatment trial: single versus 7-day dose of metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, 55, (5), 565-71.
61. Kissinger, P.; Muzny, C. A.; Mena, L. A.; Lillis, R. A.; Schwebke, J. R.; Beauchamps, L.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Myers, L.; Augostini, P.; Secor, W. E.; Bradic, M.; Carlton, J. M.; Martin, D. H., Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018, 18, (11), 1251-1259.
62. Legendre, D.; Muzny, C. A.; Kissinger, P., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Metronidazole May Account for the Superior Efficacy of Multidose Therapy Among Women With Trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 751-752.
63. Balkus, J. E.; Richardson, B. A.; Mochache, V.; Chohan, V.; Chan, J. D.; Masese, L.; Shafi, J.; Marrazzo, J.; Farquhar, C.; McClelland, R. S., A prospective cohort study comparing the effect of single-dose 2 g metronidazole on *Trichomonas vaginalis* infection in HIV-seropositive versus HIV-seronegative women. *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 499-505.
64. Muzny, C. A.; Sunesara, I. R.; Martin, D. H.; Mena, L. A., 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, (12), 1118-25.
65. Simhan, H. N.; Anderson, B. L.; Krohn, M. A.; Heine, R. P.; Martinez de Tejada, B.; Landers, D. V.; Hillier, S. L., Host immune consequences of asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196, (1), 59 e1-5.
66. Fichorova, R. N., Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* 2009, 83, (1-2), 185-9.
67. Tanaka, Y.; Narahara, H.; Takai, N.; Yoshimatsu, J.; Anai, T.; Miyakawa, I., Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179, (3 Pt 1), 644-9.
68. Mann, J. R.; McDermott, S.; Barnes, T. L.; Hardin, J.; Bao, H.; Zhou, L., Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children. *Ann Epidemiol* 2009, 19, (12), 891-9.
69. Masha, S. C.; Cools, P.; Sanders, E. J.; Vaneechoutte, M.; Crucitti, T., Trichomonas vaginalis and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2019, 95, (1), 36-42.
70. Barker, E. K.; Malekinejad, M.; Merai, R.; Lyles, C. M.; Sipe, T. A.; DeLuca, J. B.; Ridpath, A. D.; Gift, T. L.; Taylor, A.; Kahn, J. G., Risk of Human Immunodeficiency Virus Acquisition Among High-Risk Heterosexuals With Nonviral Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2022, 49, (6), 383-397.
71. Kissinger, P.; Adamski, A., Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 426-33.
72. Wang, C. C.; McClelland, R. S.; Reilly, M.; Overbaugh, J.; Emery, S. R.; Mandaliya, K.; Chohan, B.; Ndinya-Achola, J.; Bwayo, J.; Kreiss, J. K., The effect of treatment of vaginal infections on shedding of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2001, 183, (7), 1017-22.
73. Kissinger, P.; Amedee, A.; Clark, R. A.; Dumestre, J.; Theall, K. P.; Myers, L.; Hagensee, M. E.; Farley, T. A.; Martin, D. H., *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sex Transm Dis* 2009, 36, (1), 11-6.
74. Gottlieb, S. L.; Douglas, J. M., Jr.; Foster, M.; Schmid, D. S.; Newman, D. R.; Baron, A. E.; Bolan, G.; latesta, M.; Malotte, C. K.; Zenilman, J.; Fishbein, M.; Peterman, T. A.; Kamb, M. L.; Project, R. S. G., Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counseling. *J Infect Dis* 2004, 190, (6), 1059-67.
75. Boselli, F.; Chiossi, G.; Bortolamasi, M.; Gallinelli, A., Prevalence and determinants of genital shedding of herpes simplex virus among women attending Italian colposcopy clinics. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005, 118, (1), 86-90.
76. Ginocchio, C. C.; Chapin, K.; Smith, J. S.; Aslanzadeh, J.; Snook, J.; Hill, C. S.; Gaydos, C. A., Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and coinfection with *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in the United States as determined by the Aptima *Trichomonas vaginalis* nucleic acid amplification assay. *J Clin Microbiol* 2012, 50, (8), 2601-8.
77. 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.
78. Sena, A. C.; Miller, W. C.; Hobbs, M. M.; Schwebke, J. R.; Leone, P. A.; Swygard, H.; Atashili, J.; Cohen, M. S., *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2007, 44, (1), 13-22.
79. Swygard, H.; Sena, A. C.; Hobbs, M. M.; Cohen, M. S., Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management. *Sex Transm Infect* 2004, 80, (2), 91-5.
80. Landers, D. V.; Wiesenfeld, H. C.; Heine, R. P.; Krohn, M. A.; Hillier, S. L., Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190, (4), 1004-10.

81. Edwards, T.; Burke, P.; Smalley, H.; Hobbs, G., Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol* 2016, 42, (3), 406-17.
82. Wolner-Hanssen, P.; Krieger, J. N.; Stevens, C. E.; Kiviat, N. B.; Koutsky, L.; Critchlow, C.; DeRouen, T.; Hillier, S.; Holmes, K. K., Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. *JAMA* 1989, 261, (4), 571-6.
83. Hobbs, M. M.; Sena, A. C., Modern diagnosis of Trichomonas vaginalis infection. *Sex Transm Infect* 2013, 89, (6), 434-8.
84. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
85. Ohlemeyer, C. L.; Hornberger, L. L.; Lynch, D. A.; Swierkosz, E. M., Diagnosis of Trichomonas vaginalis in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 1998, 22, (3), 205-8.
86. Rivers, C. A.; Muzny, C. A.; Schwebke, J. R., Diagnostic rates differ on the basis of the number of read days with the use of the InPouch culture system for Trichomonas vaginalis screening. *J Clin Microbiol* 2013, 51, (11), 3875-6.
87. Gaydos, C. A.; Hobbs, M.; Marrazzo, J.; Schwebke, J.; Coleman, J. S.; Masek, B.; Dize, L.; Jang, D.; Li, J.; Chernesky, M., Rapid Diagnosis of Trichomonas vaginalis by Testing Vaginal Swabs in an Isothermal Helicase-Dependent AmpliVue Assay. *Sex Transm Dis* 2016, 43, (6), 369-73.
88. Gaydos, C. A.; Schwebke, J.; Dombrowski, J.; Marrazzo, J.; Coleman, J.; Silver, B.; Barnes, M.; Crane, L.; Fine, P., Clinical performance of the Solana(R) Point-of-Care Trichomonas Assay from clinician-collected vaginal swabs and urine specimens from symptomatic and asymptomatic women. *Expert Rev Mol Diagn* 2017, 17, (3), 303-306.
89. Schwebke, J. R.; Hobbs, M. M.; Taylor, S. N.; Sena, A. C.; Catania, M. G.; Weinbaum, B. S.; Johnson, A. D.; Getman, D. K.; Gaydos, C. A., Molecular testing for Trichomonas vaginalis in women: results from a prospective U.S. clinical trial. *J Clin Microbiol* 2011, 49, (12), 4106-11.
90. Van Der Pol, B.; Williams, J. A.; Taylor, S. N.; Cammarata, C. L.; Rivers, C. A.; Body, B. A.; Nye, M.; Fuller, D.; Schwebke, J. R.; Barnes, M.; Gaydos, C. A., Detection of Trichomonas vaginalis DNA by use of self-obtained vaginal swabs with the BD ProbeTec Qx assay on the BD Viper system. *J Clin Microbiol* 2014, 52, (3), 885-9.
91. Schwebke, J. R.; Gaydos, C. A.; Davis, T.; Marrazzo, J.; Furgerson, D.; Taylor, S. N.; Smith, B.; Bachmann, L. H.; Ackerman, R.; Spurrell, T.; Ferris, D.; Burnham, C. A.; Reno, H.; Lebed, J.; Eisenberg, D.; Kerndt, P.; Philip, S.; Jordan, J.; Quigley, N., Clinical Evaluation of the Cepheid Xpert TV Assay for Detection of Trichomonas vaginalis with Prospectively Collected Specimens from Men and Women. *J Clin Microbiol* 2018, 56, (2).
92. Van Der Pol, B., A profile of the cobas(R) TV/ MG test for the detection of Trichomonas vaginalis and Mycoplasma genitalium. *Expert Rev Mol Diagn* 2020, 20, (4), 381-386.
93. Van Der Pol, B.; Torres-Chavolla, E.; Kodsí, S.; Cooper, C. K.; Davis, T. E.; Fife, K. H.; Taylor, S. N.; Augenbraun, M. H.; Gaydos, C. A., Clinical Performance of the BD CTGCTV2 Assay for the BD MAX System for Detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis Infections. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (2), 134-140.
94. 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.
95. Howe, K.; Kissinger, P. J., Single-Dose Compared With Multidose Metronidazole for the Treatment of Trichomoniasis in Women: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (1), 29-34.
96. Committee on Practice, B.-G., Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol* 2020, 135, (1), e1-e17.
97. Muzny, C. A.; Schwebke, J. R.; Nyirjesy, P.; Kaufman, G.; Mena, L. A.; Lazenby, G. B.; Van Gerwen, O. T.; Graves, K. J.; Arbuckle, J.; Carter, B. A.; McMahon, C. P.; Eder, S.; Shaw, J.; Pandey, B.; Chavoustie, S. E., Efficacy and Safety of Single Oral Dosing of Secnidazole for Trichomoniasis in Women: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed-Treatment Study. *Clin Infect Dis* 2021, 73, (6), e1282-e1289.
98. Muzny, C. A.; Van Gerwen, O. T.; Legendre, D., Secnidazole: a treatment for trichomoniasis in adolescents and adults. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022.
99. Craig-Kuhn, M. C.; Granade, C.; Muzny, C. A.; Van Der Pol, B.; Lillis, R.; Taylor, S. N.; Schmidt, N.; Martin, D. H.; Kissinger, P., Optimal Timing for Trichomonas vaginalis Test of Cure Using Nucleic Acid Amplification Testing. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (5), 312-316.
100. Schwandt, A.; Williams, C.; Beigi, R. H., Perinatal transmission of Trichomonas vaginalis: a case report. *J Reprod Med* 2008, 53, (1), 59-61.
101. Trintis, J.; Epie, N.; Boss, R.; Riedel, S., Neonatal Trichomonas vaginalis infection: a case report and review of literature. *Int J STD AIDS* 2010, 21, (8), 606-7.

102. Carter, J. E.; Whithaus, K. C., Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg* 2008, 78, (1), 17-9.
103. Burtin, P.; Taddio, A.; Ariburnu, O.; Einarson, T. R.; Koren, G., Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, (2 Pt 1), 525-9.
104. Caro-Patón, T.; Carvajal, A.; Martín de Diego, I.; Martín-Arias, L. H.; Álvarez Requejo, A.; Rodríguez Pinilla, E., Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 44, (2), 179-82.
105. Evaldson, G. R.; Lindgren, S.; Nord, C. E.; Rane, A. T., Tinidazole milk excretion and pharmacokinetics in lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1985, 19, (4), 503-7.
106. García-Rubio, I.; Martínez-Cocera, C.; Santos Magadan, S.; Rodríguez-Jimenez, B.; Vazquez-Cortes, S., Hypersensitivity reactions to metronidazole. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006, 34, (2), 70-2.
107. Gendelman, S. R.; Pien, L. C.; Gutta, R. C.; Abouhassan, S. R., Modified oral metronidazole desensitization protocol. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014, 5, (2), 66-9.
108. Madsen, J. T.; Thormann, J.; Kerre, S.; Andersen, K. E.; Goossens, A., Allergic contact dermatitis to topical metronidazole - 3 cases. *Contact Dermatitis* 2007, 56, (6), 364-6.
109. Mishra, D.; Mobashir, M.; Zaheer, M. S., Fixed drug eruption and cross-reactivity between tinidazole and metronidazole. *Int J Dermatol* 1990, 29, (10), 740.
110. Kanwar, A. J.; Sharma, R.; Rajagopalan, M.; Kaur, S., Fixed drug eruption due to tinidazole with cross-reactivity with metronidazole. *Dermatologica* 1990, 180, (4), 277.
111. Macy, E.; Romano, A.; Khan, D., Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, 5, (3), 577-586.
112. Van Gerwen, O. T.; Camino, A. F.; Bourla, L. N.; Legendre, D.; Muzny, C. A., Management of Trichomoniasis in the Setting of 5-Nitroimidazole Hypersensitivity. *Sex Transm Dis* 2021, 48, (8), e111-e115.
113. Kurohara, M. L.; Kwong, F. K.; Lebherz, T. B.; Klausmeyer, W. B., Metronidazole hypersensitivity and oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, (2), 279-80.
114. Pearlman, M. D.; Yashar, C.; Ernst, S.; Solomon, W., An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174, (3), 934-6.
115. 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, (4), 389-91.
116. Backus, K. V.; Muzny, C. A.; Beauchamps, L. S., *Trichomonas vaginalis* Treated With Boric Acid in a Metronidazole Allergic Female. *Sex Transm Dis* 2017, 44, (2), 120.
117. Aggarwal, A.; Shier, R. M., Recalcitrant *Trichomonas vaginalis* infections successfully treated with vaginal acidification. *J Obstet Gynaecol Can* 2008, 30, (1), 55-58.
118. Nyirjesy, P.; Sobel, J. D.; Weitz, M. V.; Leaman, D. J.; Gelone, S. P., Difficult-to-treat trichomoniasis: results with paromomycin cream. *Clin Infect Dis* 1998, 26, (4), 986-8.
119. Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (4), 370 e1-7.
120. Keating, M. A.; Nyirjesy, P., *Trichomonas vaginalis* Infection in a Tertiary Care Gynecitis Center. *Sex Transm Dis* 2015, 42, (9), 482-5.
121. Kirkcaldy, R. D.; Augostini, P.; Asbel, L. E.; Bernstein, K. T.; Kerani, R. P.; Mettenbrink, C. J.; Pathela, P.; Schwabke, J. R.; Secor, W. E.; Workowski, K. A.; Davis, D.; Braxton, J.; Weinstock, H. S., *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2012, 18, (6), 939-43.
122. Schwabke, J. R.; Barrientes, F. J., Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50, (12), 4209-10.
123. Bosserman, E. A.; Helms, D. J.; Masure, D. J.; Secor, W. E.; Workowski, K. A., Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 983-7.
124. Sobel, J. D.; Nyirjesy, P.; Brown, W., Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis* 2001, 33, (8), 1341-6.
125. Nyirjesy, P.; Gilbert, J.; Mulcahy, L. J., Resistant trichomoniasis: successful treatment with combination therapy. *Sex Transm Dis* 2011, 38, (10), 962-3.
126. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
127. Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Henderson, H.; Levison, J.; Schmidt, N.; Gebrekristos, H. T.; Martin, D. H.; Kissinger, P., The influence of ART on the treatment of *Trichomonas vaginalis* among HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2014, 59, (6), 883-7.

128. Kissinger, P.; Adamski, A.; Clark, R. A.; Mena, L.; Levison, J.; Martin, D. H., Does Antiretroviral Therapy Interfere With the Treatment of *Trichomonas vaginalis* Among HIV+ Women? *Sex Transm Dis* 2013, 40, (6), 506-7.
129. Lazenby, G. B.; Unal, E. R.; Andrews, A. L.; Simpson, K., Cost-effectiveness analysis of annual *Trichomonas vaginalis* screening and treatment in HIV-positive women to prevent HIV transmission. *Sex Transm Dis* 2014, 41, (6), 353-8.
130. Lyng, J.; Christensen, J., A double-blind study of the value of treatment with a single dose tinidazole of partners to females with trichomoniasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981, 60, (2), 199-201.
131. Kissinger, P.; Schmidt, N.; Mohammed, H.; Lechlitter, J. S.; Gift, T. L.; Meadors, B.; Sanders, C.; Farley, T. A., Patient-delivered partner treatment for *Trichomonas vaginalis* infection: a randomized controlled trial. *Sex Transm Dis* 2006, 33, (7), 445-50.
132. Schwabke, J. R.; Desmond, R. A., A randomized controlled trial of partner notification methods for prevention of trichomoniasis in women. *Sex Transm Dis* 2010, 37, (6), 392-6.

# VVAGINOSIS CITOLÍTICA, LACTOBACILOSIS Y LEPTOTHRIX

# 6

(orden alfabético)

Roni Kraut

Pedro Vieira-Baptista

## 6.1

### Introducción

Tradicionalmente, los lactobacilos se han considerado las bacterias "buenas" y "protectoras" de la vagina y, por lo tanto, el exceso o los lactobacilos anormales generalmente no se han considerado una preocupación. La vaginosis citolítica (VC), la lactobacilosis y el "leptothrix" son afecciones caracterizadas por lactobacilos abundantes o de gran tamaño. Debe reconocerse que estas condiciones son controvertidas y algunos expertos consideran que están tan mal definidas que su existencia no está clara.<sup>1</sup> Sin embargo, otros expertos las reportan en hasta el 5% de todos los casos de "vaginitis".<sup>2</sup> Los lactobacilos han sido considerados durante mucho tiempo como un marcador de salud vaginal, lo que puede contribuir al escepticismo de algunos autores hacia estas entidades.

La VC se caracteriza por un número excesivo de lactobacilos y citólisis. La lactobacilosis y la leptothrix a menudo se usan indistintamente y las definiciones están evolucionando. El enfoque actual es considerar la lactobacilosis como un mayor número de lactobacilos sin citólisis, probablemente en el espectro de VC, y considerar "leptothrix" como una entidad separada caracterizada por bacterias serpiginosas alargadas que se cree que son lactobacilos, sin citólisis.<sup>3,4</sup>

## 6.2

### Vaginosis citolítica

La VC se ha descrito en estudios ya en 1961.<sup>5</sup> En 1991, Cibley *et al.* publicaron un artículo fundamental sobre esta afección basado en su experiencia en la práctica clínica.<sup>6</sup> Plantearon la hipótesis de la existencia de VC, acuñaron el término VC, proporcionaron criterios de diagnóstico clínico y sugirieron opciones de tratamiento. Sin embargo, su artículo ha sido criticado por falta de rigor y VC ha permanecido como una condición poco conocida, poco estudiada y controvertida.

## Prevalencia y epidemiología

Los estudios disponibles sugieren que la prevalencia de VC en mujeres sintomáticas puede ser de alrededor del 5%<sup>2,7-14</sup>. Sin embargo, esto sigue sin estar claro dado el pequeño número de estudios, su baja calidad general, las diferentes técnicas diagnósticas utilizadas y la falta de criterios estandarizados.

Un estudio transversal encontró que las mujeres embarazadas con VC tienen una menor probabilidad de colonización por estreptococos del grupo B.<sup>15</sup>

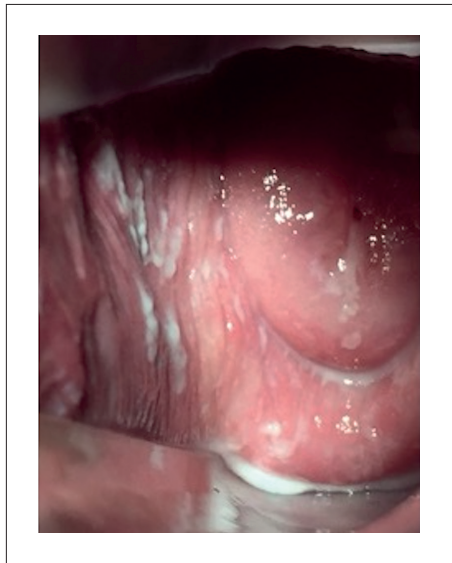
## Factores de riesgo

La evidencia sugiere que un patrón citolítico puede ocurrir más comúnmente en el embarazo y en mujeres <40 años; Parece ser menos común en mujeres con relaciones sexuales frecuentes.<sup>15-17</sup> Actualmente no está claro si la prevalencia varía según la geografía o los factores étnicos.

## Complicaciones

Hay escasez de estudios que hayan examinado las posibles complicaciones de la VC y la mayoría tiene un riesgo significativo de sesgo. La mayoría de los estudios se centran en el embarazo<sup>5,7,15</sup>

y la displasia cervical.<sup>18-20</sup> Un estudio de caso control concluyó que las mujeres con VC tienen una mayor probabilidad de vulvodinia.<sup>21</sup>



**Figura 6.1** Secreción típica asociada a vaginosis citolítica

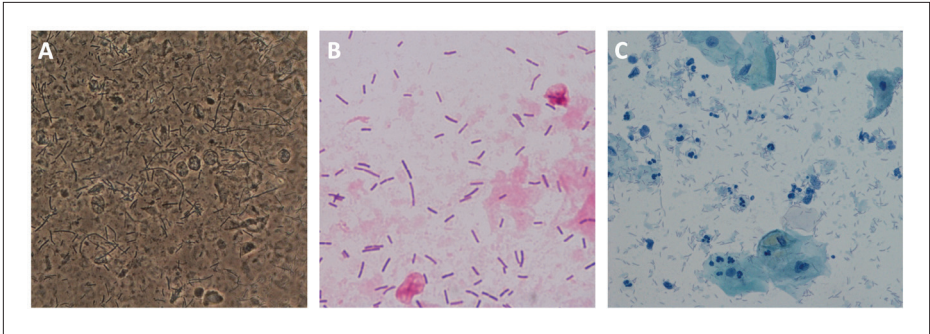
## Signos y síntomas

La VC puede presentarse sin ningún signo o puede incluir eritema, edema y erosiones. Los síntomas incluyen flujo abundante (figura 6.1), prurito, ardor, disuria, dolor y dispareunia. Los síntomas tienden a ser cíclicos, empeorando después de la ovulación y mejorando con el inicio de la menstruación. Los signos y síntomas de la VC se superponen con los de la candidiasis vulvovaginal, lo que dificulta la diferenciación entre estas dos afecciones basándose solo en los signos y síntomas<sup>16</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se puede realizar con el uso de microscopía o examen en fresco.<sup>3</sup> También se puede lograr mediante tinción vaginal de Gram o Papanicolaou.<sup>22</sup> (Figura 6.2)





**Figura 6.2** Vaginosis citolítica.

A– Microscopía en fresco (400x, contraste de fase) B– Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite)  
C– Prueba de Papanicolaou (convencional) (400x)

En la microscopía en fresco se observa la presencia de abundantes lactobacilos, con variación de longitud; otras bacterias suelen ser escasas o, con mayor frecuencia, están ausentes; Las células epiteliales están fragmentadas (núcleos desnudos y restos citoplasmáticos) y la inflamación está ausente. (Cuadro 6.1) (Figura 6.2 A) Los cultivos para *Candida spp.* son esenciales, pero ambas entidades pueden coexistir.

El pH es bajo (a menudo alrededor de 3.6) y la prueba de aminas es negativa. Hasta la fecha, no hay pruebas moleculares disponibles comercialmente para el diagnóstico.

**TABLA 6.1** Criterios de diagnóstico de vaginosis citolítica.

\* Criterios de Donders I o IIa o criterios de Ison-Hay grado I o II<sup>23, 24</sup>

Criterios (todos deben estar presentes)	Métodos
1. Abundantes lactobacilos pleomórficos 2. Escasez/ausencia de bacterias bacterianas* Sí No 3. Células epiteliales fragmentadas 4. Ausencia de inflamación	Examen microscópico en fresco, Papanicolau o Tinción de Gram

El diagnóstico diferencial incluye principalmente la candidiasis vulvovaginal, especialmente la candidiasis no *albicans* en la que puede predominar el ardor.

## Tratamiento

El diagnóstico incidental de un patrón citolítico en mujeres asintomáticas no debe impulsar el tratamiento.

El tratamiento más utilizado es el bicarbonato de sodio, ya sea como riegos o baños de asiento. (Título 6.2) Por lo general, el alivio sintomático se logra mejor si el tratamiento se usa durante la mañana. Según nuestra experiencia clínica, mientras que en algunos casos dos semanas de tratamiento son suficientes, la mayoría de las mujeres necesitarán usarlo durante varios meses o años, a demanda. Para algunas mujeres, puede ser útil registrar sus síntomas en un calendario, para que puedan establecer un patrón y predecir cuándo deben

recurrir al uso preventivo de bicarbonato de sodio. El tratamiento generalmente no cura la VC (microscópica o clínicamente), sino que permite controlar los síntomas.

Se han sugerido antibióticos vaginales como opciones de segunda línea si el bicarbonato de sodio resulta insuficiente, pero los datos son escasos y el efecto parece ser transitorio.

TABLA 6.2 Tratamiento de vaginosis citolítica		
Tratamiento		
Primera línea	Bicarbonato de sodio 30-40 g/l (baños de asiento o irrigaciones)	Una vez al día, durante 2 semanas
	Interrupción del uso de tampones.	Hasta la resolución de los síntomas
	Descubriendo el tratamiento con antifúngicos, antibióticos y probióticos	
	Utilice sólo agua y jabón para lavar la zona genital	
Alternativas	Crema vaginal de clindamicina (2%)	Una vez por día, durante 5 días
	Amoxiciclina 500 mg	3 veces por día, por vía oral, durante 7 días

Según nuestra experiencia clínica, el cambio del método anticonceptivo no tiene un impacto en la presencia de un patrón citolítico o en el control de los síntomas.

Si la VC coexiste con *Candida spp.*, recomendamos comenzar por tratar adecuadamente esta última, y si los síntomas persisten, comprobar si el microorganismo fue eliminado.

### Situaciones especiales (infancia, embarazo, postparto/lactancia, menopausia, inmunosupresión)

Un patrón citolítico es común durante el embarazo y generalmente asintomático; es probable que dicho patrón sea protector. No solemos recomendar el tratamiento durante esta fase; Si se requiere tratamiento, solo se deben usar baños de asiento y nunca duchas vaginales o antibióticos.

### Perspectivas futuras

VC es una condición poco conocida y poco investigada. Se ha sugerido que los síntomas y signos son fisiológicos,<sup>25</sup> y no se considera típicamente en el diagnóstico diferencial para las mujeres que presentan síntomas vulvovaginales.<sup>26</sup> Es necesario establecer un método diagnóstico objetivo *gold-standard* y luego usarlo para definir aún más esta condición aún equívoca.

## 6.3 Leptothrix

La primera descripción de estas bacterias se hizo en 1861<sup>27</sup> y desde entonces se ha descrito en muestras de prueba de Papanicolaou. La referencia clínica más antigua a esto proviene de un artículo de Horowitz *et al.*, publicado en 1994, donde se denominó lactobacilosis.<sup>28</sup> Describieron mujeres con síntomas cíclicos (irritación, ardor y flujo), generalmente comenzando 7-10 días antes de la menstruación, en quienes se identificaron bacilos anaeróbicos largos y

serpiginosos. Todavía no se ha demostrado si el "leptothrix" puede ser la única causa de los síntomas vulvovaginales y, a menudo, está presente con otras afecciones.<sup>29</sup> Aunque generalmente se asume que los leptothrix son lactobacilos, hasta la fecha sigue sin resolverse a qué especie pertenece. Una teoría es que estos pueden ser lactobacilos comunes que debido a la presión del medio vaginal (es decir, el uso de antibióticos o antifúngicos) adquieren estas características.<sup>4</sup>

## Prevalencia y epidemiología

Hay pocos datos sobre la prevalencia de la enfermedad. Un estudio de 1952 reportó la presencia de "leptothrix" en el 15,2% de las mujeres negras embarazadas, en contraste con el 0,5% en las mujeres blancas.<sup>27</sup>

Una serie rusa de 1997 informó una prevalencia de estas bacterias en la secreción genital (tanto de hombres como de mujeres) del 4%.<sup>30</sup> En 2016, Meštrović *et al.* encontraron una tasa similar en muestras de prueba de Papanicolaou.<sup>29</sup> Más recientemente, en un estudio en el que participaron 3620 mujeres, se estableció una tasa del 2,8%.<sup>4</sup>

El estudio original de Horowitz *et al.* encontró que la edad media de las mujeres afectadas era de 33 años (rango 24-59 años) y lo informó también en mujeres posmenopáusicas e hysterectomizadas.<sup>28</sup> En este estudio, las especies de lactobacilos más comúnmente identificadas fueron *L. acidophilus* y *L. casei* y la mayoría eran fuertes productores de peróxido de hidrógeno. Sin embargo, no está claro si estas especies correspondían o no a leptothrix. En un estudio más reciente, la edad media de las mujeres afectadas fue de  $38,8 \pm 10,65$  años (rango 18-76).<sup>31</sup>

## Factores de riesgo

No se han identificado claramente factores de riesgo. Un estudio mostró una mayor prevalencia de leptothrix en mujeres que viven con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (riesgo relativo 3,0, IC 95 %, 1,6–5,7), sin embargo, no se estableció ninguna explicación para ello.<sup>4</sup>

Algunas teorías sugieren que el uso previo de antibióticos puede estar asociado con la aparición de estas formas largas, de manera similar a lo que sucede con otras especies bacterianas.<sup>28</sup> Si bien la mayoría de las mujeres reportan episodios previos de candidiasis y tratamientos antifúngicos,<sup>32</sup> no está claro si estos están causalmente asociados con la presencia de estas bacterias o si fue un diagnóstico no confirmado y un tratamiento empírico.

En un estudio observacional, en el que no se hizo una distinción clara entre CV y lactobacilosis, se sugirió que el empeoramiento de los síntomas podría estar asociado con la ingestión de productos lácteos.<sup>33</sup>

Si bien se desconoce la naturaleza de la asociación, un estudio correlacionó la presencia de leptothrix con la de *T. vaginalis*, lo que lleva a algunos autores a recomendar excluir la presencia de este último cuando se identifica el primero.<sup>29</sup> Estudios más recientes no respaldan la necesidad de excluir la tricomoniasis cuando se identifica leptothrix.<sup>4</sup>

## Complicaciones

Un estudio presentado en 2013 mostró una prevalencia del 13% de lactobacilos/leptothrix en mujeres con dolor vulvar, pero no está claro si distingue o no esta condición de CV.<sup>33</sup>

En un estudio no hubo asociación entre la presencia de leptothrix y los resultados adversos de los tratamientos de fertilidad o un mayor riesgo de displasia cervical.<sup>4</sup>

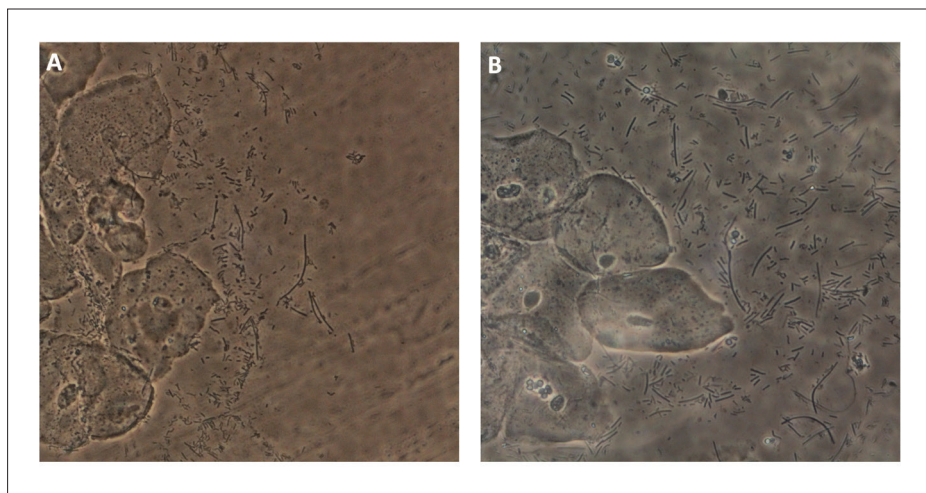
## Signos y síntomas

La mayoría de las mujeres en las que se identifica leptothrix son asintomáticas.<sup>4,29</sup>

Horowitz *et al* informaron los siguientes síntomas: flujo vaginal espeso, blanco, cuajado o cremoso (83,3%), irritación vulvar (20,0%), ardor (63,3%) o prurito (86,7%), generalmente cíclico y alcanza su punto máximo inmediatamente antes de la menstruación y disminuye una vez que comienza.<sup>28</sup> El examen vulvar generalmente no tiene nada de especial, pero puede haber un eritema discreto y edema de la vulva y el enantema vaginal. El aspecto del cuello uterino no tiene nada de especial.<sup>27,34</sup> Dado que estos síntomas y signos se superponen con la candidiasis vulvovaginal, las mujeres a menudo se presentan después de una larga duración de los síntomas (promedio de 22,9 meses, rango 1-84 meses) y ya han sido sometidas a varios tratamientos ineficaces.<sup>28</sup> En el estudio de Vieira-Baptista *et al.*, la duración promedio de los síntomas fue de  $12,8 \pm 9,36$  meses y fue significativamente más corta que si las mujeres tuvieran otra explicación para sus síntomas vulvovaginales.<sup>4</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico generalmente se realiza mediante microscopía en fresco, mediante la identificación de lactobacilos alargados en ausencia de citólisis. Estos lactobacilos en algunos casos

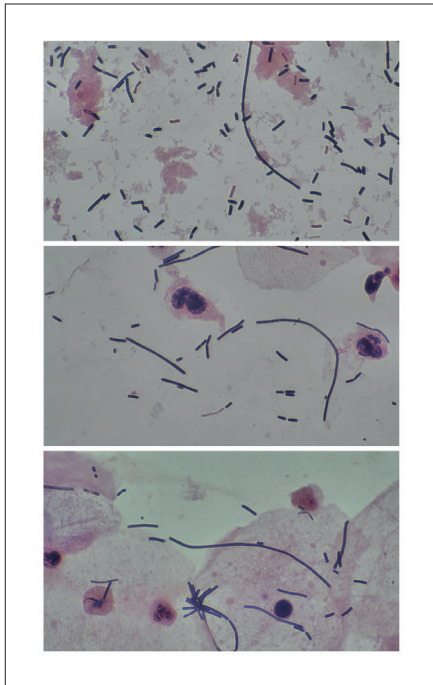


**Figura 6.3** Leptothrix visto en microscopía en fresco (400x, contraste de fase).

A– Leptothrix y microbiota de fondo normal B– Leptothrix y *Candida spp.* blastosporas

son muy largos (60  $\mu\text{m}$ , rango 40-75  $\mu\text{m}$ ) serpiginosos, inmóviles, no ramificados y a veces aparecen segmentados.<sup>28</sup> *Leptothrix* se puede encontrar asociado con diferentes tipos de microbiota de fondo, inflamación y otras afecciones. (Figura 6.3)

En un estudio, *T. vaginalis* también estuvo presente en el 18% de los casos y *Candida spp.* en el 2%<sup>27,35,36</sup>, pero estudios más recientes no confirmaron una asociación con la tricomoniasis. De hecho, la leptothrix se encontró con mayor frecuencia con una microbiota de fondo normal (en el 63,7% de los casos) y se asoció con un mayor riesgo de candidiasis y un menor riesgo de VB y VC.<sup>4</sup>



**Figura 6.4** *Leptothrix* visto usando tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite).

Cuando se observan en las pruebas de Papanicolaou, estas bacterias tienden a teñirse de azul.<sup>37</sup> El diagnóstico es más fácil en los frotis convencionales que en la citología de base líquida.<sup>29</sup> Usando la tinción de Gram, se ven como bastones Gram positivos.<sup>29</sup> (Figura 6.4)

Se ha descrito que el pH está dentro del rango bajo a normal (3.6-4.7).<sup>4,28,38</sup>

El diagnóstico diferencial incluye vulvodinia<sup>32</sup> y la presencia de *Actinomyces spp.*, que generalmente se ramifican en ángulos agudos y se encuentran con mayor frecuencia en mujeres que usan dispositivos intrauterinos.<sup>37</sup>

## Tratamiento

Si hay otros cambios presentes (VB, *Candida spp.*, tricomoniasis, patrón citolítico) se debe asumir que estos son la causa de los síntomas. Los estudios iniciales sobre el tema encontraron que los lactobacilos involucrados son sensibles

*in vitro* a la penicilina, ampicilina, tetraciclina, clindamicina y doxiciclina y resistentes al metronidazol, trimetoprima, gentamicina, amikacina, tobramicina, cefalexina y ofloxacina. En el informe de Horowitz *et al.*, el manejo expectante por hasta 3-4 meses no fue efectivo. El uso de amoxicilina y ácido clavulánico condujo a la eliminación de los síntomas en 86,3% de los casos; La doxiciclina fue efectiva en los seis casos en que fue prescrito. No hubo recaídas clínicas o microscópicas durante el período de seguimiento de 18 meses.<sup>28</sup> No se realizaron estudios de control.

El uso de duchas vaginales de bicarbonato de sodio puede ser útil en algunas mujeres, pero los datos son escasos.<sup>4,34</sup>

TABLA 6.3 Opciones terapéuticas para tratamiento de leptothrix			
Opciones de primera línea	Amoxicilina + ácido clavulánico 500/125 mg	3 veces por día, por vía oral, durante 7 días	
Alternativas	Doxiciclina 100 mg	2 veces por día, por vía oral, durante 10 días	En caso de alergia a la penicilina o fracaso terapéutico de la pauta amoxicilina + ácido clavulánico
	Nifuratel 200 mg y Nifuratel 500 mg + nistatina 200.000 UI	3 veces por día, por vía oral, durante 7 días e una vez por día, por vía vaginal, durante 7 días	Evidencia escasa
	Bicarbonato de sodio 30-40 g/l (baños de asiento o duchas vaginales)	Una vez por día, durante dos semanas	Evidencia escasa, resultados limitados

## Situaciones especiales (infancia, embarazo, postparto/lactancia, menopausia, inmunosupresión)

No hay datos disponibles.

## 6.4

### Perspectivas futuras

Se necesitan estudios epidemiológicos más rigurosos para comprender plenamente el papel de estas bacterias en la salud y la enfermedad.

Hasta la fecha, no se han reportado estudios de secuenciación de ARNr 16S. Una mejor comprensión de las especies exactas involucradas y su fisiología podría ayudar a aclarar su papel, los riesgos asociados con su presencia (si los hay) y, si es necesario, tratarlos de manera más racional.<sup>29</sup>

## Recomendaciones

Recomendaciones	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
El diagnóstico de vaginosis citolítica se puede realizar mediante examen microscópico en fresco, tinción de Gram o citología de Papanicolaou.	4	C
En todos los casos se recomienda realizar un cultivo para <i>Candida spp.</i>	5	D
Un pH elevado excluye el diagnóstico de vaginosis citolítica.	4	C
El diagnóstico incidental de un patrón citolítico en mujeres asintomáticas no requiere tratamiento.	5	D
Si la vaginosis citolítica coexiste con <i>Candida spp.</i> Si la mujer presenta síntomas, se deben prescribir antimicóticos.	5	D
El bicarbonato de sodio (ducha o baño de asiento) es el tratamiento de primera línea recomendado para la vaginosis citolítica.	4	D

No se recomienda el tratamiento de la vaginosis citolítica durante el embarazo.	5	D
Leptothrix sólo debe considerarse como una posible causa de los síntomas en ausencia de otra explicación.	4	C
No existe ninguna recomendación para excluir la presencia de Trichomonas vaginalis en presencia de leptothrix.	4	C

## Referencias

- Voytik, M.; Nyirjesy, P. Cytolytic Vaginosis: a Critical Appraisal of a Controversial Condition. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (10), 26.
- Wathne, B.; Holst, E.; Hovelius, B.; Mårdh, P. A., Vaginal discharge—comparison of clinical, laboratory and microbiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73, (10), 802-8.
- Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, S.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, 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.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Preti, M.; Sousa, C.; Caiano, F.; Stockdale, C. K.; Bornstein, J., Vaginal Leptothrix: An Innocent Bystander? *Microorganisms* 2022, 10, (8).
- Zidovsky, J., The significance of parabasal ("postnatal") cells in the vaginal smear in prolonged pregnancy. *Acta Cytol* 1961, 5, 393-398.
- Cibley, L. J.; Cibley, L. J., Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165, (4 Pt 2), 1245-9.
- Akgun, I.; Yazici Ensari, L., Cytolytic vaginosis: May cause infertility? . *Virchows Arch* 2012, 461, S1-S332.
- Azevedo, S.; Lima-Silva, J.; Vieira-Baptista, P., Impact of the Sampling Site in the Result of Wet Mount Microscopy. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 176-181.
- Batashki, I.; Markova, D.; Milchev, N., [Frequency of cytolytic vaginosis—examination of 1152 patients]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2009, 48, (5), 15-6.
- Cerikcioglu, N.; Beksac, M. S., Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004, 12, (1), 13-6.
- Demirezen, S., Cytolytic vaginosis: examination of 2947 vaginal smears. *Cent Eur J Public Health* 2003, 11, (1), 23-4.
- Fan, A. P.; Xue, F. X., [Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its mixed infections]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010, 45, (12), 904-8.
- Moghaddam, N.; Rajabi, P., The relationship between symptomatic vaginal candidiasis and lactobacillus flora, using methenamine silver staining method. . *RMJ* 2009, 34, 82-85.
- Raykova, V.; Baykushev, R.; Milanova, K.; Mitov, I., Prevalence of cytolytic vaginosis in symptomatic Bulgarian women – need for microbiological study. *Acta Microbiol Bulg* 2018, 34, 95-99.
- 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.
- Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginosis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
- Giraldo, P.; Amara, I. R.; Goncalves, A.; Vicentini, R.; Martins, C.; Giraldo, H.; Fachini, A., [Influence of frequency of vaginal intercourses and the use of douching on vaginal microbiota] *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005, 27, 257-262.
- Nasielli, K.; Dudkiewicz, J.; Nasielli, M.; Hjerpe, A.; Silfverswärd, C., The occurrence of Bacillus vaginalis Döderlein and cytotoxicity in dysplasia, carcinoma in situ, and invasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 21-5.
- Silva, C.; Almeida, E. C.; Côbo Ede, C.; Zeferino, V. F.; Murta, E. F.; Etchebehere, R. M., A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. *Sao Paulo Med J* 2014, 132, (2), 92-6.
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Tavares, S.; Beires, J.; Donders, G., Cytolytic vaginosis does not have an impact on human papilloma virus (HPV) infection and cervical dysplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, (S27).
- Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Xavier, J.; Beires, J.; Donders, G., Vaginal flora influences the risk of vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis* 2017, 21, S26.
- Garg, K.; Khare, A.; Bansal, R.; Sharma, S.; Chaudhary, N., Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, (7), Ec09-ec11.



23. Ison, C. A.; Hay, P. E., Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2002, 78, (6), 413-5.
24. 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.
25. Kaufman, R.; Friedrich, E.; Gardner, H., Benign diseases of the vulva and vagina. 3rd ed ed.; *Year Book Medical Publishers: Chicago*, 1989.
26. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
27. Feo, L. G.; Dellette, B. R., Leptotrichia (*Leptothrix*) vaginalis. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 64, (2), 382-6.
28. Horowitz, B. J.; Mårdh, P. A.; Nagy, E.; Rank, E. L., Vaginal lactobacillosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, (3), 857-61.
29. Meštrović, T.; Profožić, Z., Clinical and microbiological importance of *Leptothrix vaginalis* on Pap smear reports. *Diagn Cytopathol* 2016, 44, (1), 68-9.
30. Pliutto, A. M., [Laboratory diagnosis of bacterial vaginosis]. *Klin Lab Diagn* 1997, (3), 16-8.
31. Vieira-Baptista, P.; Bornstein, J., Candidiasis, Bacterial Vaginosis, Trichomoniasis and Other Vaginal Conditions Affecting the Vulva. In *Vulvar Disease: Breaking the Myths*, Bornstein, J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2019; pp 167-205.
32. Paavonen, J., Vulvodynia—a complex syndrome of vulvar pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74, (4), 243-7.
33. Ricci, P.; Troncoso, J., Lactobacillosis and Chronic Vulvar Pain: Looking for High-Risk Factors as Precursors in Women Who Developed Vulvodynia. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2013, 20, (6).
34. Hills, R. L., Cytolytic vaginosis and lactobacillosis. Consider these conditions with all vaginosis symptoms. *Adv Nurse Pract* 2007, 15, (2), 45-8.
35. Von Maseela, T., [Leptothrix vaginalis. Morphological studies]. *Fortschr Med* 1976, 94, (16), 295-8.
36. McLellan, R.; Spence, M. R.; Brockman, M.; Raffel, L.; Smith, J. L., The clinical diagnosis of trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 1982, 60, (1), 30-4.
37. Fitzhugh, V. A.; Heller, D. S., Significance of a diagnosis of microorganisms on pap smear. *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12, (1), 40-51.
38. Bibbo, M.; Harris, M. J., *Leptothrix*. *Acta Cytol* 1972, 16, (1), 2-4.



# VAGINITIS AERÓBICA/ DESCAMATIVA VAGINITIS INFLAMATORIA

(orden alfabético)

Fulvio Borrela  
Švitrigailė Grincevičienė  
Mario Preti  
Päivi Tommola  
Pedro Vieira-Baptista

# 7

## 7.1

### Introducción

La vaginitis inflamatoria descamativa (VID) hizo su debut en la literatura médica en 1965, de la mano de Gray y Barnes. En ese documento, presentaron sus hallazgos sobre 478 personas que presentaron de flujo vaginal; entre seis de ellas "las vaginas eran delgadas, bastante enrojecidas, con numerosas células de pus y con células parabasales ovaladas y redondas en las secreciones".<sup>1</sup> Tres años más tarde, Gardner describió ocho casos con características similares, entre 3.000 mujeres con vaginitis. Lo resumió señalando las similitudes entre estos hallazgos y los de la vaginitis atrófica, a pesar de los niveles normales de estrógenos en las mujeres afectadas. Dada la falta de patrón microbiológico en estas mujeres, asumió que la infección era probablemente un fenómeno secundario.<sup>2</sup>

A pesar de que la condición se conoce desde hace casi 60 años, no ha habido mejoras significativas en términos de comprensión de su etiología, criterios de diagnóstico o tratamiento, y todavía se omite en la mayoría de los libros de texto.

En 2002, Donders *et al.* describieron una nueva entidad, conocida como vaginitis aeróbica (VA). Este término enfatizó el claro contraste con la forma mucho más común y reconocida de disbiosis: la vaginosis bacteriana (VB). Estas mujeres, microscópicamente, presentan diferentes grados de desabastecimiento de lactobacilos, crecimiento excesivo de bacterias aeróbicas (principalmente estreptococos del grupo B [GBS], *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*), inflamación y células parabasales. Los autores propusieron un sistema de puntuación, en el que los puntajes más altos coinciden con VID.<sup>3</sup> (Tabla 7.1)

**TABLA 7.1** Score de vaginitis aeróbica según Donders G *et al.*<sup>4</sup>

EC – célula epitelial, cga – campo de gran aumento, CPB – célula parabasal, GIB – grado lactobacilar  
 Una puntuación <3 corresponde a ninguna VA, una puntuación entre 3 y 4 corresponde a VA leve, una puntuación entre 5 y 6 corresponde a VA moderada y una puntuación >6 corresponde a VA o VD grave

Puntuación	LbG	Número de leucocitos	Proporción de leucocitos tóxicos	Microbiota de fondo	Proporción de CPB
0	I ou IIA	≤10/cga	Ausente o esporádico	Sin cambios ni citólisis.	<1%
1	IIb	>10/cga e ≤10/EC	≤50% del número total de leucocitos	Pequeñas bacterias coliformes	1-10%
2	III	>10/EC	>50% del número total de leucocitos	Cocos o cocos en cadenas	>10%

Si bien no está claro si se trata de dos entidades diferentes o representan aspectos diferentes del mismo espectro, a efectos prácticos, optamos por referirnos a ella como VA/VID.<sup>5,6</sup> Sin embargo, la distinción entre VA y VID puede ser relevante en la práctica clínica, no solo por las diferencias en la gravedad y las posibles complicaciones asociadas, sino principalmente porque los regímenes de tratamiento difieren ligeramente entre las dos afecciones. Sin embargo, la distinción no siempre es clara, ya que existe cierta superposición en el comportamiento clínico.

Reconocer esta entidad (o entidades) es de suma importancia no solo para el diagnóstico y manejo adecuados de las mujeres sintomáticas, sino también por su papel potencial en las complicaciones obstétricas y no obstétricas.<sup>4,7,8</sup>

## 7.2

### Etiología y fisiopatología

VA se caracteriza por colonización moderada a severa por bacterias aeróbicas facultativas, agotamiento de lactobacilos y reacción inflamatoria moderada a severa de la mucosa vulvo-vaginal. Sin embargo, una etiología infecciosa no está probada. Se supone que este cambio en la microbiota puede ser secundario a un entorno hostil que resulta en la pérdida de especies de lactobacilos y, por lo tanto, permite que otras bacterias prosperen.<sup>4</sup>

VID (correspondiente a AV grave), se caracteriza por la colonización por bacterias facultativas aeróbicas, ausencia de lactobacilos y signos de inflamación severa de la mucosa vaginal.<sup>1,9</sup> Se puede postular que ocurre debido a una condición inflamatoria sistémica que produce inflamación vaginal que resulta en una microbiota vaginal anormal, en lugar de lo contrario.<sup>9</sup> VID es con frecuencia una condición crónica, con la mayoría de las mujeres reportando síntomas durante más de un año y requiriendo tratamiento durante un período prolongado.<sup>4</sup>

Los datos que muestran una efectividad similar de los corticoides vaginales y la clindamicina al 2% en el tratamiento de VA/VID sugieren que la presencia de bacterias aeróbicas no es una causa primaria, sino más bien la consecuencia del agotamiento de los lactobacilos y la inflamación de la mucosa.<sup>9</sup> Las bacterias aisladas más comúnmente reportadas en mujeres con AV/DIV son GBS, *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*.<sup>10-12</sup>

La deficiencia de vitamina D se ha postulado como una posible causa, pero la corrección de su nivel no condujo a una mejoría.<sup>9</sup> Pereira *et al.* plantearon la hipótesis, basándose en dos casos, de que una reacción de shock tóxico a *S. aureus* en la vagina podría conducir al desarrollo de la afección.<sup>13</sup> A pesar de la mayor proporción de células epiteliales parabasales en la vagina, la falta de estrógenos se ha excluido como la etiología de VA/VID. Los niveles séricos de estradiol suelen estar dentro del rango normal y los estrógenos tópicos aislados suelen ser insuficientes para la mejoría sintomática.<sup>9,14</sup>

Una predisposición genética hacia los procesos autoinmunes también se ha considerado un posible factor de riesgo. Los investigadores informaron una asociación de AVA/VID con otras condiciones autoinmunes, como la tiroiditis y la enfermedad de Crohn.<sup>4,9,15</sup>

## 7.3

### Prevalencia y epidemiología

La prevalencia de la enfermedad es en gran parte desconocida, principalmente debido a la falta de conocimiento y reconocimiento de la enfermedad por parte de los médicos.<sup>16</sup> Los datos disponibles apuntan a una tasa de prevalencia del 2-25% en todo el mundo.<sup>4,17</sup> El porcentaje más bajo se informó en los países de América del Sur (Brasil, Chile) en los que se informó que era de solo 2-3% tanto en mujeres embarazadas como no embarazadas.<sup>18,19</sup> Las tasas más altas se han descrito en los países subsaharianos (11-25%); en un estudio realizado en Etiopía, que incluyó sólo a mujeres embarazadas, se notificó una tasa ligeramente inferior (8%).<sup>20-22</sup> En Europa el rango de prevalencia de la enfermedad es del 8-12%, sin que ninguna tendencia sea menor entre las mujeres embarazadas.<sup>11,23-27</sup>

La prevalencia VA en mujeres embarazadas es del 4,1-10,8%. Se ha informado que el VID<sup>10-12</sup> es más común en mujeres blancas perimenopáusicas.<sup>9</sup>

## 7.4

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad son desconocidos. Un estudio de VA encontró una asociación con las duchas vaginales, el uso de antibióticos a largo plazo, la presencia de un dispositivo intrauterino y el uso del preservativo.<sup>28</sup> La mayoría de los casos de VID son idiopáticos o primarios, mientras que la VID secundaria puede complicar otras enfermedades autoinmunes del tracto no genital (es decir, enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico) o estar asociado con el uso de rituximab.<sup>29,30</sup>

## 7.5

### Complicaciones

La disbiosis vaginal es reconocida como un factor de riesgo para varias complicaciones ginecológicas y obstétricas.<sup>6-8</sup> Al igual que en la VB y la tricomoniasis, los riesgos parecen ser independientes de la presencia de síntomas.

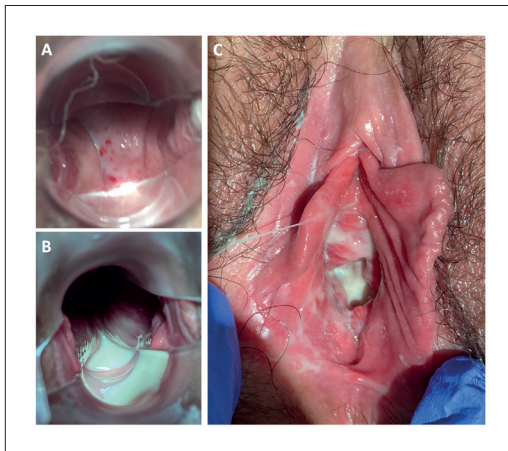
VA/VID se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>20,31</sup>, *Chlamydia trachomatis*<sup>32,33</sup> y posiblemente *T. vaginalis*.<sup>3</sup> En un estudio, la tasa de *C. trachomatis* fue más de tres veces mayor en mujeres con VA, en comparación con aquellas con una microbiota vaginal normal (71,4 vs. 21,7%),  $p=0,018$ ).<sup>32</sup>

Dado que VA/VID conduce al desarrollo de erosiones y aumento de leucocitos en la mucosa vaginal, en teoría también puede aumentar el riesgo de transmisión y adquisición de herpes e infección por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios han demostrado un posible papel de VA/VID en el desarrollo de pruebas de Papanicolaou anormales y lesiones cervicales intraepiteliales.<sup>25,34,35</sup> No hay estudios que muestren beneficios en el tratamiento de VA/VID para promover la eliminación de la infección por VPH o la regresión de la lesión cervical intraepitelial.

Otras posibles complicaciones no obstétricas incluyen infertilidad,<sup>20</sup> enfermedad inflamatoria pélvica y síndrome de shock tóxico.<sup>36</sup>

Se ha informado que las complicaciones obstétricas están asociadas con VA, incluyendo aborto, parto prematuro, ruptura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis y funisitis (inflamación del cordón umbilical), sepsis puerperal y posiblemente sepsis neonatal.<sup>12,37-40</sup> En un estudio, si la VA estaba presente en el primer trimestre, el *odds ratio* (OR) de aborto (<25 semanas) fue de 5,2 (intervalo de confianza [IC] 95% 1,5–17,7) y el del parto prematuro (<35 semanas) fue de 3,2 (IC 95% 1,2–9,1).<sup>12</sup> En otro estudio, la presencia de VA grave en el primer trimestre se correlacionó con una longitud cervical más corta a las 20-24 semanas.<sup>41</sup> Un estudio reciente realizado en Vietnam mostró un OR de 8,65 (IC 95% 1,41–53,16,  $p = 0,020$ ) de sepsis puerperal.

La colonización bacteriana y la infección del tracto genital inferior pueden inducir la producción de citoquinas y quimiocinas, incluyendo la interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, mejorando así la contractibilidad uterina.<sup>42</sup>



**Figura 7.1** Vaginitis aeróbica grave/vaginitis inflamatoria descamativa.

A– Petequias vaginales y cervicales B– Secreción copiosa  
C– Afectación vestibular

## 7.6

### Signos y síntomas

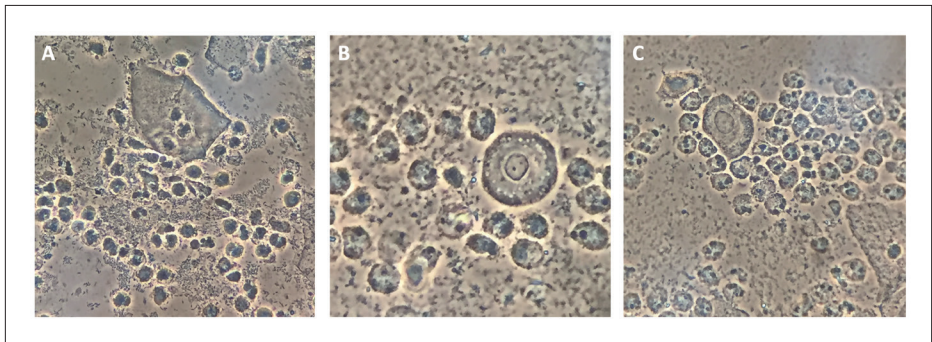
Muchos casos de VA/VID son asintomáticos, especialmente sus formas leves. Cuando es sintomática, la manifestación clínica más característica es una reacción inflamatoria intensa de la mucosa vaginal. Esto resulta en sensibilidad notable, dispareunia, escozor y ardor. El prurito también puede estar presente en algunos casos. Se puede observar enanema vaginal y cervical; y petequias submucosas,

y en los casos más graves, el vestíbulo también puede estar comprometido. El flujo vaginal es purulento, a veces copioso, verde o amarillo, y se puede teñir con pequeñas cantidades de sangre.<sup>1,9,43</sup> (Figura 7.1)

Los síntomas son a menudo duraderos y de intensidad fluctuante.<sup>4</sup> Estas manifestaciones son sorprendentemente diferentes de las de las causas mucho más comunes de flujo vaginal, a saber, VB.

## 7.7 Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en base a los síntomas antes mencionados y un examen vulvovaginal compatible. El *gold-standard* para el diagnóstico es la microscopía o examen en fresco, preferiblemente utilizando contraste de fase. (Figura 7.2)

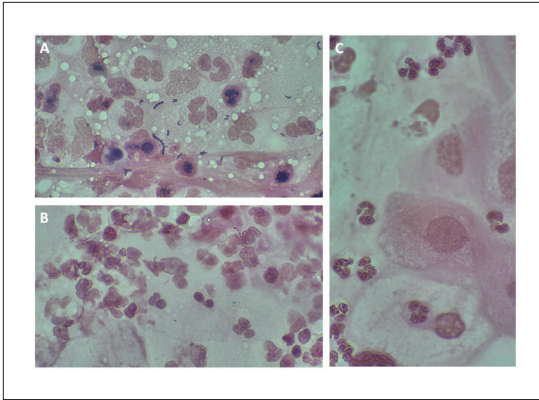


**Figura 7.2** Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa en microscopía en fresco (400x, contraste de fase).  
A- Vaginitis aeróbica moderada B e C- Vaginitis aeróbica severa / vaginitis inflamatoria descamativa

El diagnóstico se puede establecer en presencia de:

1. morfotipos de *Lactobacillus* reducidos o ausentes;
2. presencia de otras bacterias (pequeños bastones o cocos, estos últimos a veces en cadenas);
3. una cantidad significativa de células inflamatorias;
4. presencia de células epiteliales parabasales;
5. pH elevado y;
6. prueba de aminas negativa.<sup>4,9</sup>

La Tabla 7.1 muestra un sistema de puntuación VA, que se puede utilizar para diagnosticar y calificar su gravedad. La puntuación VA es una suma calculada de todas las sub puntuaciones (grado lactobacilar [LbG], número de leucocitos, proporción de leucocitos tóxicos, microbiota de fondo y proporción de células parabasales). Una puntuación inferior a 3 es normal, una puntuación 3 - 4 corresponde a "VA leve", una puntuación de 5 - 6 a "VA moderada" y si es superior a 6 a "VA grave".<sup>4</sup> La preparación de la tinción de Gram actualmente no está validada como herramienta diagnóstica para VA/VID, debido a la falta de criterios.<sup>5</sup> (Figura 7.3)



**Figura 7.3** Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria observada con tinción de Gram (1000x, objetivo de inmersión). Cadeias de cocos observadas em A e B

puede ser muy similar. En mujeres posmenopáusicas, el diagnóstico diferencial de la vaginitis atrófica no es sencillo, pero VID no responde a la terapia con estrógenos locales aislada.<sup>5</sup> La distinción entre VA/VID y la afectación vaginal por liquen plano erosivo puede ser difícil de establecer. Sin embargo, algunas características de este último pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, incluyendo la presencia de erosiones bien demarcadas o eritema vidriado en el introito vaginal y la afectación de otros sitios de la mucosa.<sup>46</sup>

## 7.8 Tratamiento

Las opciones de tratamiento recomendadas se muestran en la Tabla 7.2. No existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la VA/VID y las pocas recomendaciones que existen se basan en estudios observacionales limitados y opiniones de expertos.<sup>9,16,47, 48</sup>

El régimen de tratamiento se guía por los hallazgos microscópicos: la presencia de una microbiota alterada, la inflamación y la atrofia se tratan, respectivamente, con antibióticos tópicos o antisépticos, corticoides tópicos y estrógenos tópicos.<sup>4</sup> Por lo general, en VA/VID grave, es útil usar una combinación de los tres componentes al comienzo del tratamiento. Tanto la clindamicina como la hidrocortisona tienen un efecto antiinflamatorio. Dado que la VA/VID grave es una afección crónica, se recomienda la terapia de mantenimiento, durante un período de dos a seis meses.<sup>16</sup>

En condiciones VA moderadas, cuando no hay sospecha de una afección inmunoinflamatoria subyacente, el tratamiento con un solo ciclo de clindamicina o el cloruro de dequalinilo puede ser exitoso.<sup>4,49</sup> En casos con microbiota ligeramente o moderadamente alterada (grado lactobacilar IIa o IIb) y sin signos graves de inflamación (puntuaciones VA inferiores a 5), el tratamiento con antibióticos tópicos o antisépticos puede ser efectivo.

Además, se cree que los grados lactobacilares se evalúan con mayor precisión utilizando el examen en fresco.<sup>44</sup> El pH generalmente aumenta.

No se recomiendan los cultivos del flujo vaginal de rutina. Sin embargo, estos pueden usarse para descartar la infección por estreptococos del grupo A.<sup>45</sup>

Se recomienda la exclusión de la presencia de *T. vaginalis*, mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos, especialmente en los casos más graves, ya que la presentación de ambas condiciones

La kanamicina tiene un buen efecto contra los bacilos gramnegativos, no interrumpe los lactobacilos vaginales y también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento VA, utilizado en un régimen de 100 mg por vía vaginal durante seis días consecutivos.<sup>50</sup>

La moxifloxacina oral ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento VA. Casi dos tercios de los pacientes tratados con un solo ciclo de seis días de 400 mg de moxifloxacina una vez al día, y el 85% de los que recibieron un segundo ciclo, se curaron.<sup>51</sup> Sin embargo, no hay razón para exponer a la mujer a un antibiótico sistémico cuando la condición se puede manejar con un régimen tópico.

**TABLA 7.2 Tratamientos recomendados en casos de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria grave**

<sup>(a)</sup> Pacientes con riesgo de desarrollar candidiasis.

<sup>(b)</sup> Mujeres peri y posmenopáusicas

Tratamientos recomendados en casos de VA/VI grave		Regímenes
Clindamicina	Crema de clindamicina al 2%	5 g por vía vaginal, una vez al día, antes de acostarse, durante 2 a 4 semanas; considerar la terapia de mantenimiento, dos veces por semana, durante 2 a 6 meses <sup>16,47</sup>
	Óvulos de 100 mg de clindamicina	2 óvulos por vía vaginal, una vez al día, antes de acostarse, durante 2 a 4 semanas; Considere la terapia de mantenimiento, dos veces por semana, durante 2 a 6 meses <sup>16,48</sup>
Corticosteroides	Hidrocortisona 300 – 500 mg	Por vía vaginal, una vez al día, antes de acostarse, durante 2 a 4 semanas; Considere la terapia de mantenimiento, dos veces por semana, durante 2 a 6 meses <sup>48</sup>
	Óvulos de 25 mg de acetato de cortisona	Por vía vaginal, una vez al día, antes de acostarse, durante 2 a 4 semanas; Considere la terapia de mantenimiento, dos veces por semana, durante 2 a 6 meses <sup>47</sup>
<b>Tratamientos complementarios de VI</b>		
Fluconazol <sup>(a)</sup>	Fluconazol 150 mg	Por vía oral, una vez por semana, durante 2 a 6 meses
Estradiol o estriol <sup>(b)</sup>	Crema u óvulo de estradiol o estriol	Por vía vaginal, dos veces por semana, durante 2 a 6 meses
<b>Tratamientos recomendados en casos de VA/VI moderada</b>		
Cloruro de dequalino	Comprimido vaginal de 10 mg de cloruro de dequalino	10 mg una vez por día, antes de acostarse, durante 6 días <sup>43,49</sup>
Clindamicina	Crema de clindamicina al 2%	5 g por vía vaginal, una vez por día, antes de acostarse, durante 7 días <sup>4</sup>



Cabe señalar que el metronidazol (vaginal u oral) no es un fármaco de elección, porque las bacterias asociadas con VA/VID no son especies anaeróbicas.

Cuando una condición como la enfermedad de Crohn subyace a la VID, el tratamiento adecuado de la primera con inmunomoduladores parece controlar eficazmente la segunda.<sup>4,9,15</sup>

En mujeres posmenopáusicas, dada la difícil distinción entre VA/VID y vaginitis atrófica, se puede intentar el tratamiento con estrógenos vaginales o prasterona sola.<sup>9</sup> También se puede usar generosamente en mujeres perimenopáusicas, ya que apoya la microbiota natural rica en lactobacilos vaginales.<sup>16</sup>

A pesar de los beneficios teóricos del uso de pro y prebióticos, los datos que muestran el beneficio son escasos.<sup>52</sup> En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, Heczko *et al.* demostraron que la suplementación de la terapia antibiótica estándar con probióticos orales alargó la remisión en pacientes con VA/BV recurrente y mejoró los parámetros clínicos y microbiológicos.<sup>53</sup>

## 7.9

### Situaciones especiales (embarazo, postparto/lactancia)

VA, como se mencionó anteriormente, se asocia con resultados adversos del embarazo, como aborto espontáneo, parto prematuro, RPM y muerte fetal, infección aeróbica intraamniótica y corioamniotitis.<sup>10</sup> Sin embargo, no hay recomendación para el tamizaje sistemático en el embarazo. Los autores optan por tratar la afección cuando se diagnostica y recomiendan, a pesar de la ausencia de datos de buena calidad, que se debe examinar en mujeres con resultados obstétricos adversos previos posiblemente asociados con VA/VID.

SGB, *E. coli* y *S. aureus* a menudo se asocian con VA/VID y también con resultados obstétricos negativos. Sin embargo, no todas las mujeres colonizadas por estas bacterias tienen criterios VA/VID.

Se estima que entre el 7 y el 25% de las gestantes entre 35 y 37 semanas de gestación son positivas para SGB<sup>54-56</sup>. Se recomienda el tamizaje de SGB, ya que es la primera causa de mortalidad y morbilidad neonatal en todo el mundo<sup>57</sup> y la infección vaginal ascendente puede provocar corioamniotitis, RPM y endometritis<sup>58-60</sup>, lo que resulta en sepsis neonatal y muerte fetal.

*E. coli* que causa VA parece ser una cepa separada de las aisladas del intestino, la vejiga u otros sitios de infección y, por lo tanto, cepas específicas pueden causar enfermedad materna.<sup>61</sup> *E. coli* se asocia con riesgos obstétricos y puede causar infecciones frecuentes en mujeres embarazadas, principalmente del tracto urinario y la vagina, especialmente en el tercer trimestre.

*S. aureus* es capaz de secretar exotoxinas capaces de inducir una cascada de transcripción de genes proinflamatorios que regulan al alza, y se informa que está presente en el 4-22% de las mujeres embarazadas.<sup>62,63</sup> Es una de las principales causas responsables de la sepsis de inicio tardío en recién nacidos<sup>64</sup> y un patógeno importante en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.<sup>65</sup>



A pesar de los datos limitados, no está claro si existe una ventaja en el cribado de VA/VID y otras bacterias más allá del SGB en el 3er trimestre del embarazo.<sup>17</sup>

La clindamicina es un antibiótico de amplio espectro y se informa que su uso en mujeres embarazadas reduce la incidencia de parto prematuro.<sup>66-70</sup> Se considera un medicamento de categoría B de acuerdo con la Regla de Etiquetado de Embarazo y Lactancia de la FDA.<sup>69</sup> Los datos sobre su uso en todos los trimestres son tranquilizadores.<sup>71,72</sup> La vía de administración es vaginal, ya sea como crema al 2% o supositorios de 100 mg. Es poco probable que el uso de clindamicina durante la lactancia cause efectos secundarios en el recién nacido y se prefiere la vía vaginal de administración.<sup>73</sup>

La moxifloxacin y la kanamicina han demostrado eficacia en el tratamiento VA/VID en mujeres embarazadas. Como peligros potenciales para el feto, el uso de estos compuestos debe evitarse durante el embarazo.<sup>74,50,75</sup>

Se puede considerar el uso de probióticos orales o vaginales y tiene una eficacia limitada para mejorar las condiciones de la microbiota vaginal, pero no ha surgido un impacto claro en los resultados del embarazo.<sup>53, 76-78</sup>

## 7.10

### Perspectivas futuras

VA/VID sigue siendo una condición poco conocida. Es evidente que se necesita más información para permitir un mejor tratamiento de las mujeres con vaginitis, pero también para reducir las complicaciones asociadas.

La comprensión completa de la etiología de la condición permitiría el desarrollo racional de tratamientos adecuados y efectivos. Se han intentado modelos animales, basados en la inoculación de bacterias, pero aún no se ha demostrado si VA/VID es puramente una condición infecciosa.<sup>79</sup>

La importancia de la detección y el tratamiento de VA/VID durante el embarazo es un área que necesita ser estudiada.

Es necesario mejorar la definición de la condición y el consiguiente desarrollo de herramientas de diagnóstico. El desarrollo y la validación de criterios para el diagnóstico utilizando tinción de Gram puede ser útil para aumentar la precisión del diagnóstico.<sup>80</sup> Si bien se han hecho algunos intentos para desarrollar pruebas moleculares, estas aún necesitan un mayor avance y validación. Los métodos basados en PCR dirigidos a detectar bacterias que comúnmente se asocian con VA/VID pueden ser de alguna utilidad en el futuro, especialmente en entornos donde la microscopía no está disponible.<sup>16,24,47</sup> Es probable que la inteligencia artificial sea un cambio de juego en este campo.<sup>80</sup> Mientras tanto, se necesita más educación y capacitación en la práctica de la microscopía en fresco por parte de los médicos.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
No existe ninguna recomendación para el tratamiento de la vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria asintomática para incrementar el aclaramiento de la infección por VPH.	5	D
El estándar para diagnosticar la vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria es el examen microscópico en fresco.	3b	C
El score de VA se puede utilizar para la clasificación de la vaginitis aeróbica.	4	C
No se recomiendan cultivos de rutina del flujo vaginal.	5	D
En casos graves de sospecha de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria, se debe excluir la presencia de <i>T. vaginalis</i> mediante una prueba molecular.	5	D
El tratamiento se establece en base a hallazgos microscópicos.	4	C
Por lo general, se recomienda una combinación de antibióticos o antisépticos tópicos, corticosteroides tópicos y estrógenos tópicos.	4	C
En formas moderadas de vaginitis aeróbica, se puede utilizar un régimen de tratamiento con clindamicina tópica o cloruro de dequalinio.	5	D
En las formas graves de vaginitis aeróbica, se recomienda un tratamiento de mantenimiento durante un período de dos a seis meses.	5	D
Cuando hay una enfermedad subyacente a la vaginitis inflamatoria (por ejemplo, la enfermedad de Crohn o el tratamiento con rituximab), primero se debe controlar el problema subyacente.	4	C
En mujeres posmenopáusicas con sospecha de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria, se debe iniciar el tratamiento con estrógenos tópicos.	5	D
No se recomienda el uso de prebióticos o probióticos.	4	C
No existe ninguna recomendación para la detección de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria durante el embarazo.	5	D

## Referencias

- Gray, L. A.; Barnes, M. L., VAGINITIS IN WOMEN, DIAGNOSIS AND TREATMENT. *Am J Obstet Gynecol* 1965, 92, 125-36.
- Gardner, H. L., Desquamative inflammatory vaginitis: a newly defined entity. *Am J Obstet Gynecol* 1968, 102, (8), 1102-5.
- 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.
- 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.
- Vieira-Baptista, P.; Grinceviciene, S.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, 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.
- Lev-Sagie, A.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Vieira-Baptista, P., The Vaginal Microbiome: II. Vaginal Dysbiotic Conditions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 79-84.
- De Seta, F.; Lonnee-Hoffmann, R.; Campisciano, G.; Comar, M.; Verstraelen, H.; Vieira-Baptista, P.; Ventolini, G.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 85-92.
- Ventolini, G.; Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: IV. The Role of Vaginal Microbiome in Reproduction and in Gynecologic Cancers. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 93-98.

9. Reichman, O.; Sobel, J., Desquamative inflammatory vaginitis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014, 28, (7), 1042-50.
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. Zodzika, J.; Rezeberga, D.; Jermakova, I.; Vasina, O.; Vedmedovska, N.; Donders, G., Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011, 90, (1), 41-6.
12. Donders, G. G.; Van Calsteren, K.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Bjog* 2009, 116, (10), 1315-24.
13. Pereira, N.; Edlind, T. D.; Schlievert, P. M.; Nyirjesy, P., Vaginal toxic shock reaction triggering desquamative inflammatory vaginitis. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17, (1), 88-91.
14. Zaino, R. J.; Nucci, M. R.; Kurman, R. J., Diseases of the Vagina. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman, R. J.; Hedrick Ellenson, L.; Ronnett, B. M., Eds. *Springer US: New York, NY*, 2018; pp 1-63.
15. Shukla, A.; Surapaneni, S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. *Current Infectious Disease Reports* 2020, 22, (9), 24.
16. Paavonen, J.; Brunham, R. C., Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N Engl J Med* 2018, 379, (23), 2246-2254.
17. Nguyen, A. T. C.; Le Nguyen, N. T.; Hoang, T. T. A.; Nguyen, T. T.; Tran, T. T. Q.; Tran, D. N. T.; Nguyen, A. T. K.; Tran, L. M.; Nguyen, D. H. C.; Le, T. M.; Ho, B. D.; Rööp, T.; Kõljalg, S.; Štšepetova, J.; Van Le, A.; Salumets, A.; Mändar, R., Aerobic vaginitis in the third trimester and its impact on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022, 22, (1), 432.
18. Gondo, D. C.; Duarte, M. T.; da Silva, M. G.; de Lima Parada, C. M., Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams. *Rev Lat Am Enfermagem* 2010, 18, (5), 919-27.
19. Villaseca, R.; Ovalle, A.; Amaya, F.; Labra, B.; Escalona, N.; Lizana, P.; Montoya, M. J.; Lillo, E.; Martínez, M. A., [Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile]. *Rev Chilena Infectol* 2015, 32, (1), 30-6.
20. Donders, G. G.; Gonzaga, A.; Marconi, C.; Donders, F.; Michiels, T.; Eggermont, N.; Bellen, G.; Lule, J.; Byamughisa, J., Increased vaginal pH in Ugandan women: what does it indicate? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (8), 1297-303.
21. Vieira-Baptista, P.; Grinceviciene, S.; Bellen, G.; Sousa, C.; Saldanha, C.; Broeck, D. V.; Bogers, J. P.; Donders, G., Genital Tract Infections in an Isolated Community: 100 Women of the Príncipe Island. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2017, 2017, 3058569.
22. Yalew, G. T.; Muthupandian, S.; Hagos, K.; Negash, L.; Venkatraman, G.; Hagos, Y. M.; Meles, H. N.; Weldehaweriat, H. H.; Al-Dahmoshi, H. O. M.; Saki, M., Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS One* 2022, 17, (2), e0262692.
23. Tibaldi, C.; Cappello, N.; Latino, M. A.; Polarolo, G.; Masuelli, G.; Cavallo, F.; Benedetto, C., Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016, 133, (1), 89-93.
24. Rumyantseva, T. A.; Bellen, G.; Savochkina, Y. A.; Guschin, A. E.; Donders, G. G., Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch Gynecol Obstet* 2016, 294, (1), 109-14.
25. Vieira-Baptista, P.; Lima-Silva, J.; Pinto, C.; Saldanha, C.; Beires, J.; Martinez-de-Oliveira, J.; Donders, G., Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, 35, (4), 657-64.
26. Tomusiak, A.; Heczko, P. B.; Janeczko, J.; Adamski, P.; Pilarczyk-Zurek, M.; Strus, M., Bacterial infections of the lower genital tract in fertile and infertile women from the southeastern Poland. *Ginekol Pol* 2013, 84, (5), 352-8.
27. Donders, G. G., The prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis in young Finnish women. *Apmis* 2011, 119, (3), 224-5; author reply 226.
28. Geng, N.; Wu, W.; Fan, A.; Han, C.; Wang, C.; Wang, Y.; Xue, F., Analysis of the Risk Factors for Aerobic Vaginitis: A Case-Control Study. *Gynecol Obstet Invest* 2015.
29. Vempati, Y. S.; Sobel, J. D., Desquamative Inflammatory Vaginitis as an Expression of Systemic Lupus Erythematosus. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (4), 345-346.
30. Yockey, L.; Dowst, S.; Zonozi, R.; Huizenga, N.; Murphy, P.; Laliberte, K.; Rosenthal, J.; Niles, J. L.; Mitchell, C. M., Inflammatory vaginitis in women on long-term rituximab treatment for autoimmune disorders. *BMC Womens Health* 2021, 21, (1), 285.
31. Mascellino, M. T.; Iona, E.; Iegri, F.; Catania, S.; Trinchieri, V.; Oliva, P.; Amenta, L.; Revérberi, L.; Sorice, F., Evaluation of vaginal microflora in patients infected with HIV. *Microbiologica* 1991, 14, (4), 343-9.
32. Marconi, C.; Donders, G. G.; Martin, L. F.; Ramos, B. R.; Duarte, M. T.; Parada, C. M.; Tristão, A. R.; Silva, M. G., Chlamydial infection in a high risk population: association with vaginal flora patterns. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (4), 1013-8.
33. Donders, G.; De Wet, H. G.; Hoof, P.; Desmyter, J., Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections, and pregnancy. *Am J Perinatol* 1993, 10, (5), 358-61.
34. Jahic, M.; Mulavdic, M.; Hadzimehmedovic, A.; Jahic, E., Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade. *Med Arch* 2013, 67, (2), 94-6.

35. Plisko, O.; Zodzika, J.; Jermakova, I.; Pcolkina, K.; Prusakevica, A.; Liepniece-Karele, I.; Donders, G. G. G.; Rezeberga, D., Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics (Basel)* 2021, 11, (1).
36. MacPhee, R. A.; Miller, W. L.; Gloor, G. B.; McCormick, J. K.; Hammond, J. A.; Burton, J. P.; Reid, G., Influence of the vaginal microbiota on toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol* 2013, 79, (6), 1835-42.
37. Donders, G.; Bellen, G.; Rezeberga, D., Aerobic vaginitis in pregnancy. *Bjog* 2011, 118, (10), 1163-70.
38. Rezeberga, D.; Lazdane, G.; Kroica, J.; Sokolova, L.; Donders, G. G., Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87, (3), 360-5.
39. Vedmedovska, N.; Rezeberga, D.; Teibe, U.; Polukarova, S.; Donders, G. G., Fetal growth restriction in Latvia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010, 111, (2), 185-6.
40. Yang, S.; Zhang, Y.; Liu, Y.; Wang, J.; Chen, S.; Li, S., Clinical Significance and Characteristic Clinical Differences of Cytolytic Vaginitis in Recurrent Vulvovaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, (2), 137-143.
41. Donders, G. G.; Van Calsteren, C.; Bellen, G.; Reybrouck, R.; Van den Bosch, T.; Riphagen, I.; Van Lierde, S., Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010.
42. Cauci, S.; Culhane, J. F.; Di Santolo, M.; McCollum, K., Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198, (1), 132.e1-7.
43. Nyirjesy, P.; Peyton, C.; Weitz, M. V.; Mathew, L.; Culhane, J. F., Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. *Obstet Gynecol* 2006, 108, (5), 1185-91.
44. Donders, G. G.; Vereecken, A.; Dekeersmaecker, A.; Van Bulck, B.; Spitz, B., Wet mount microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000, 53, (4), 308-13.
45. Donders, G.; Greenhouse, P.; Donders, F.; Engel, U.; Paavonen, J.; Mendling, W., Genital Tract GAS Infection ISIDOG Guidelines. *J Clin Med* 2021, 10, (9).
46. Simpson, R. C.; Thomas, K. S.; Leighton, P.; Murphy, R., Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol* 2013, 169, (2), 337-43.
47. Sobel, J. D.; Reichman, O.; Misra, D.; Yoo, W., Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011, 117, (4), 850-855.
48. Sobel, J. D., Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171, (5), 1215-20.
49. 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.
50. Tempera, G.; Furneri, P. M., Management of aerobic vaginitis. *Gynecol Obstet Invest* 2010, 70, (4), 244-9.
51. 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.
52. Borges, S.; Silva, J.; Teixeira, P., The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 479-89.
53. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikolajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
54. 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.
55. Zhou, X.; Brotman, R. M.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schütte, U.; Ma, S.; Ravel, J.; Forney, L. J., Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of premature birth. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010, 2010, 737425.
56. Romero, R.; Chaiworapongsa, T.; Espinoza, J., Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003, 133, (5 Suppl 2), 1668s-1673s.
57. Seale, A. C.; Bianchi-Jassir, F.; Russell, N. J.; Kohli-Lynch, M.; Tann, C. J.; Hall, J.; Madrid, L.; Blencowe, H.; Cousens, S.; Baker, C. J.; Bartlett, L.; Cutland, C.; Gravett, M. G.; Heath, P. T.; Ip, M.; Le Doare, K.; Madhi, S. A.; Rubens, C. E.; Saha, S. K.; Schrag, S. J.; Sobanjo-Ter Meulen, A.; Vekemans, J.; Lawn, J. E., Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis* 2017, 65, (suppl\_2), S200-S219.
58. Tsoia, M.; Psoma, M.; Gavrilis, S.; Petrochilou, V.; Michalas, S.; Legakis, N.; Karpathios, T., Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9, (8), 832-8.
59. Vornhagen, J.; Armistead, B.; Santana-Ufret, V.; Gendrin, C.; Merillat, S.; Coleman, M.; Quach, P.; Boldenow, E.; Alishetti, V.; Leonhard-Melief, C.; Ngo, L. Y.; Whidbey, C.; Doran, K. S.; Curtis, C.; Waldorf, K. M. A.; Nance, E.; Rajagopal, L., Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection. *J Clin Invest* 2018, 128, (5), 1985-1999.

60. Shabayek, S.; Spellerberg, B., Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol* 2018, 9, 437.
61. Lobos, O.; Padilla, C., Phenotypic characterization and genomic DNA polymorphisms of *Escherichia coli* strains isolated as the sole micro-organism from vaginal infections. *Microbiology (Reading)* 2009, 155, (Pt 3), 825-830.
62. Top, K. A.; Buet, A.; Whittier, S.; Ratner, A. J.; Saiman, L., Predictors of *Staphylococcus aureus* Rectovaginal Colonization in Pregnant Women and Risk for Maternal and Neonatal Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012, 1, (1), 7-15.
63. Bourgeois-Nicolaos, N.; Lucet, J. C.; Daubié, C.; Benchaba, F.; Rajguru, M.; Ruimy, R.; Andremont, A.; Armand-Lefevre, L., Maternal vaginal colonisation by *Staphylococcus aureus* and newborn acquisition at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010, 24, (5), 488-91.
64. Grass, B.; Leone, A., Severe complications in preterm infant with late-onset *Staphylococcus aureus* sepsis. *Swiss Soc Neonatol* 2013.
65. Lazenby, G. B.; Soper, D. E.; Beardsley, W.; Salgado, C. D., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among women admitted for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 206, (4), 329.e1-5.
66. Larsson, P. G.; Fåhraeus, L.; Carlsson, B.; Jakobsson, T.; Forsum, U., Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *Bjog* 2006, 113, (6), 629-37.
67. Subramaniam, A.; Abramovici, A.; Andrews, W. W.; Tita, A. T., Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 157159.
68. Schmitz, T.; Sentilhes, L.; Lorthé, E.; Gallot, D.; Madar, H.; Doret-Dion, M.; Beucher, G.; Charlier, C.; Cazanave, C.; Delorme, P.; Garabédian, C.; Azria, E.; Tessier, V.; Sénat, M. V.; Kayem, G., Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 236, 1-6.
69. Ugwumadu, A.; Manyonda, I.; Reid, F.; Hay, P., Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361, (9362), 983-8.
70. Kiss, H.; Petricevic, L.; Husslein, P., Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Bmj* 2004, 329, (7462), 371.
71. 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. *MMWR Recomm Rep* 2021, 70, (4), 1-187.
72. Lamont, R. F.; Nhan-Chang, C. L.; Sobel, J. D.; Workowski, K.; Conde-Agudelo, A.; Romero, R., Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 205, (3), 177-90.
73. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Clindamycin. [Updated 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501208/>. 2006.
74. Von Keutz, E.; Rühl-Fehlert, C.; Drommer, W.; Rosenbruch, M., Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004, 78, (7), 418-24.
75. Wang, Z.; Liou, L., Auditory effect of kanamycin given to newborn guinea pigs whose mothers received kanamycin during pregnancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994, 103, (12), 983-5.
76. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
77. Samuel, T. M.; Sakwinska, O.; Mäkinen, K.; Burdige, G. C.; Godfrey, K. M.; Silva-Zolezzi, I., Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients* 2019, 11, (8).
78. Othman, M.; Neilson, J. P.; Alfirevic, Z., Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, (1), Cd005941.
79. Fatahi Dehpahni, M.; Chehri, K.; Azadbakht, M., Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study. *Bioimpacts* 2022, 12, (1), 33-42.
80. Dong, M.; Wang, C.; Li, H.; Yan, Y.; Ma, X.; Li, H.; Li, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Qi, W.; Meng, K.; Tian, W.; Wang, Y.; Fan, A.; Han, C.; Donders, G. G. G.; Xue, F., Aerobic Vaginitis Diagnosis Criteria Combining Gram Stain with Clinical Features: An Establishment and Prospective Validation Study. *Diagnostics (Basel)* 2022, 12, (1).



# ATROFIA VULVOVAGINAL

(orden alfabético)

Susana Aidé

Švitrigailė Grincevičienė

Faustino R. Pérez-Lopez

Isabel do Val

# 8

## 8.1

### Introducción

La reducción de la producción de estrógeno asociada con la menopausia conduce a cambios genitales y sistémicos. Una de las consecuencias más comunes e incómodas de la menopausia es la atrofia vulvovaginal (AVV).<sup>1</sup> Varios otros términos se utilizan para referirse a esta condición, incluyendo vaginitis atrófica, atrofia urogenital, síndrome urogenital y síndrome genitourinario de la menopausia (SGM).<sup>2</sup> El término vaginitis atrófica se puede usar cuando la inflamación está presente, junto con atrofia.<sup>3</sup> Mientras que los sofocos generalmente disminuyen con el tiempo, La AVV a menudo persiste y puede empeorar si no se trata.<sup>4</sup>

## 8.2

### Etiología y fisiopatología

La pared vaginal tiene receptores de estrógeno, progesterona y andrógenos. Durante los años reproductivos, el tracto genital femenino mantiene su turgencia bajo la estimulación de estrógenos y progesterona. La densidad del receptor de estrógeno es mayor en la vagina y menor en los genitales externos. Los receptores de progesterona se encuentran en la vagina y el epitelio de transición de la unión vulvovaginal. Los andrógenos también juegan un papel importante en el turgencia del tracto genital inferior. La densidad de los receptores de andrógenos es baja en la vagina y mayor en los genitales externos.<sup>5-11</sup> Con la disminución de la función ovárica después de la menopausia, todo el tracto genital se vuelve atrófico.

El microbioma vaginal (MBV) varía a lo largo de la vida de una mujer. Los niveles de hormonas sexuales, el contenido de glucógeno en el epitelio vaginal, el ciclo menstrual, el pH vaginal, las relaciones sexuales y las respuestas inmunes influyen en estos cambios. La dominancia de *Lactobacillus spp.* en el nicho vaginal generalmente es impulsada por la disponibilidad de glucógeno, que se acumula de manera estrógeno dependiente en el ambiente cervicovaginal.<sup>12-14</sup> El MBV se ha estudiado principalmente en mujeres en edad reproductiva.

Si bien se han encontrado 20 especies de lactobacilos en la vagina, generalmente está dominada por una sola especie, más a menudo *L. crispatus* o *L. iners*.<sup>14,15</sup>

Durante los años reproductivos, el pH "normal" suele ser inferior a 4,5 en mujeres blancas y asiáticas, y ligeramente más alto en mujeres negras e hispanas.<sup>16</sup> Los lactobacilos en la vagina desempeñan un importante papel protector, contrarrestando el crecimiento excesivo de otros microorganismos que pueden competir por la adherencia a los nutrientes y los tejidos. Esta función se logra modulando el sistema inmune local, reduciendo el pH vaginal, produciendo ácidos orgánicos (principalmente ácido láctico) y sustancias antimicrobianas, como las bacteriocinas. El contenido de glucógeno del epitelio vaginal se altera con los niveles de estrógeno y, en general, los niveles altos de estradiol favorecen un ambiente dominado por lactobacilos.<sup>14,15</sup>

El estrógeno circulante disminuye drásticamente en la menopausia, lo que lleva a una reducción de la dominancia de *Lactobacillus spp.* y un aumento concomitante en la diversidad de especies. A pesar de algunos hallazgos contradictorios, algunos estudios muestran que la atrofia y la sequedad moderadas a severas pueden asociarse con el estado comunitario tipo IV-A (grupo de diversidad, no dominado por *Fannyhes-sea [Atopobium] spp.* y/o *Gardnerella spp.*), mientras que el estado tipo IV-B (correspondiente a vaginosis bacteriana) es menos sintomático.<sup>14,15</sup>

El hipoprogesteronismo induce una disminución en el nivel de glucógeno del epitelio vaginal, que es el sustrato de *Lactobacillus spp.* El agotamiento resultante de lactobacilos conduce a un aumento del pH, que es típico de AVV. Sin embargo, algunas mujeres menopáusicas todavía tienen una fuerte presencia de lactobacilos en su MBV.<sup>15</sup> La conexión entre la microbiota vaginal y los estrógenos demuestra la importancia de su uso para prevenir o tratar el AVV. En mujeres posmenopáusicas con AVV, la terapia vaginal u oral con dosis bajas de estrógeno aumenta efectivamente el nivel de *Lactobacillus spp.*, disminuye *Gardnerella spp.* y el pH vaginal, y también conduce a una mejora significativa en el Índice de Maduración Vaginal (IMV).<sup>17</sup> La transición de un microbioma dominado por lactobacilos a otro no dominado por lactobacilos no es abrupta ni predecible en el tiempo.

El hipoprogesteronismo afecta la estructura y función normal de los tejidos genitales, contribuyendo en gran medida a la pérdida de elasticidad de la mucosa e induciendo la fusión e hialinización de las fibras de colágeno y la fragmentación de las fibras de elastina. El receptor de estrógeno (ER)- $\alpha$  está presente en los tejidos vaginales de las mujeres pre y posmenopáusicas, mientras que el ER- $\beta$  parece tener ninguna expresión o tener baja expresión en el tejido vaginal posmenopáusico.

Se produce una disminución de la hidratación de la mucosa vaginal en la capa dérmica, con una reducción de mucopolisacáridos y ácido hialurónico intercelular, lo que genera un delgado epitelio estratificado con sólo las capas basales y parabasales.<sup>18</sup>

## 8.3 Prevalencia y epidemiología

La prevalencia autoinformada de síntomas de AVV varía de 4% en los primeros años postmenopáusicos a 50% entre mujeres posmenopáusicas tardías (>10 años de menopausia).<sup>19,20</sup>

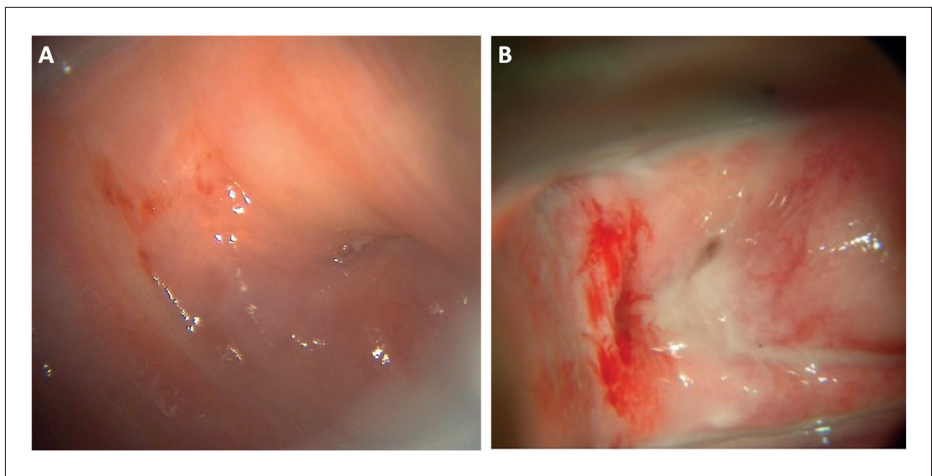


Además de la menopausia, la AVV puede ser un hallazgo fisiológico durante la lactancia debido al hipoestrogenismo transitorio pero significativo observado durante ese período. Las condiciones no fisiológicas como trastornos inmunológicos, insuficiencia ovárica prematura, ooforectomía, radioterapia y quimioterapia también pueden causar AVV. Además, algunos tratamientos endocrinos, como el tamoxifeno, los inhibidores de la aromataasa, las progestinas y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina pueden inducir síntomas de AVV.<sup>1,21</sup>

## 8.4 Complicaciones

Los síntomas de AVV afectan la calidad de vida, la función sexual, la salud social o mental (ansiedad y / o síntomas depresivos, aislamiento, etc.). La pérdida de estrógeno predispone a síntomas urinarios como urgencia, disuria y nicturia, además de infecciones recurrentes del tracto urinario. Los estrógenos juegan un papel importante en la continencia urinaria a través de varios mecanismos, incluido su efecto sobre los vasos de la región periuretral, sobre los músculos estriados y lisos y sobre el tejido conectivo pélvico, por lo tanto, el hipoestrogenismo puede potenciar la incontinencia urinaria de esfuerzo.<sup>1</sup>

Puede haber pérdida progresiva de elasticidad, adelgazamiento de las paredes vaginales, acortamiento de la longitud vaginal y desaparición de la mucosa con pliegues. En consecuencia, la mucosa puede volverse friable y dañarse fácilmente, dando lugar a petequias, dispareunia y sangrado al contacto, creando más dificultades sexuales.<sup>1</sup> (Figura 8.1)



**Figura 8.1** A y B– Aspecto colposcópico de la vagina de una mujer posmenopáusica. Pérdida de pliegues vaginales, petequias y sangrado fácil.

La disfunción sexual puede ser potenciada por otras condiciones que prevalecen durante los años post menopáusicos, tales como: síntomas depresivos, trauma, disminución de la movilidad, histerectomía previa, sofocos, trastornos del sueño, uso de múltiples medicamentos, sobrepeso y enfermedades crónicas (incluido el síndrome metabólico).<sup>1</sup>

## 8.5

### Signos y síntomas

Los síntomas más frecuentes son sequedad vaginal, ardor, dolor, prurito e irritación vulvar. Tras el examen clínico, pueden presentarse signos de inflamación vaginal con hiperemia además de flujo amarillento. Estos pueden estar asociados con molestias sexuales, incluyendo dispareunia o sangrado post-coital.<sup>20</sup> Como la uretra y el trigono vesical son tejidos dependientes de estrógenos, su deficiencia en mujeres posmenopáusicas puede contribuir a la incontinencia urinaria, urgencia e infecciones recurrentes del tracto urinario.<sup>1</sup>

## 8.6

### Diagnóstico

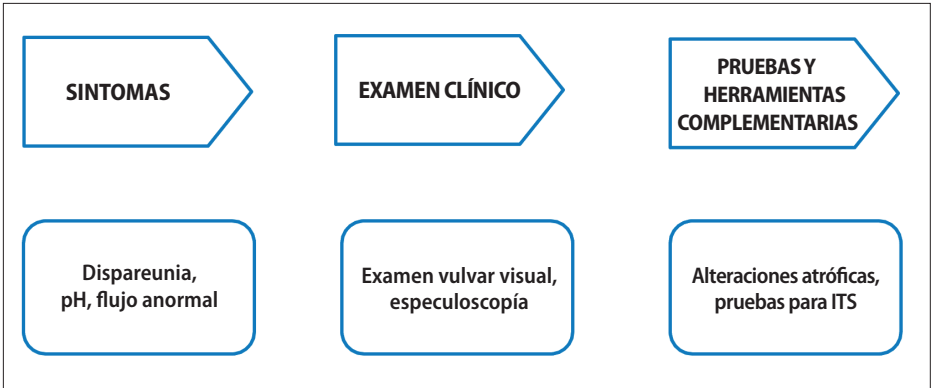
El diagnóstico de AVV se basa en los síntomas, en conjunto con el examen físico. El médico tratante debe descartar posibles condiciones clínicas que forman parte del diagnóstico diferencial, como vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa, tricomoniasis y dermatosis (liquen escleroso, liquen plano erosivo, liquen simple crónico, etc.).<sup>1</sup> (Tabla 8.1)

**TABLA 8.1** Diagnóstico diferencial de enfermedades o afecciones genitales con vaginitis atrofíca. Adaptado de Pérez-Lópe *et al.*<sup>1</sup>

Enfermedad o patología	Características clínicas
Atrofia vaginal	Asociado a estados de hipoestrogenismo – epitelio vaginal delgado y frágil, pero sin inflamación.
Vaginitis atrofíca	Término utilizado en presencia de inflamación y atrofia.
Vaginitis inflamatoria	A menudo, síndrome no reconocido caracterizado por enanema vaginal, Petequias y secreción purulenta (ver capítulo 7).
Tricomoniasis	Una infección de transmisión sexual causada por el protozoo. <i>Trichomonas vaginalis</i> (ver capítulo 5).
Líquen plano erosivo	Placas o erosiones rojas, inflamadas y dolorosas que pueden afectar a la piel, uñas y mucosas, incluida la zona genital.

Los criterios clínicos de AVV son: sequedad vaginal, prurito o irritación y dispareunia; El examen vulvar puede mostrar atrofia de los labios menores, escasez de vello púbico, reducción del volumen de los labios mayores, retracción del vestíbulo y presencia de una carúncula uretral. La vagina suele ser pálida, seca y lisa, con pérdida de pliegues. (Figura 8.1)

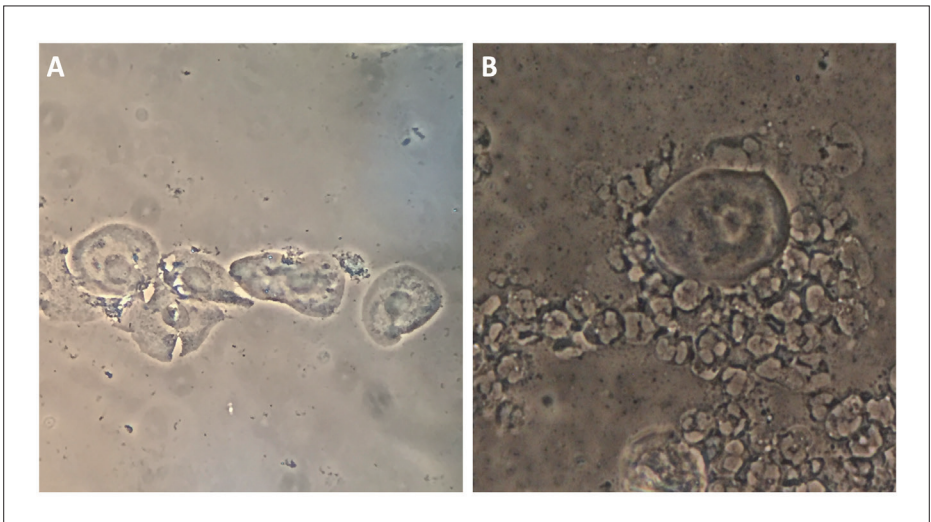
En algunos casos, sin embargo, puede ser brillante y una secreción purulenta puede estar presente. En presencia de signos de inflamación, puede clasificarse como vaginitis atrofíca. El IMV (figura 8.2) no suele ser necesario en la práctica clínica, pero puede ser una forma sencilla de documentar los hallazgos clínicos y su evolución.<sup>1</sup>



**Figura 8.2** Diagrama de flujo para la evaluación clínica en sospecha de atrofia vaginal/vaginitis atrófica. Adaptado de Pérez-López *et al.* 2021.1

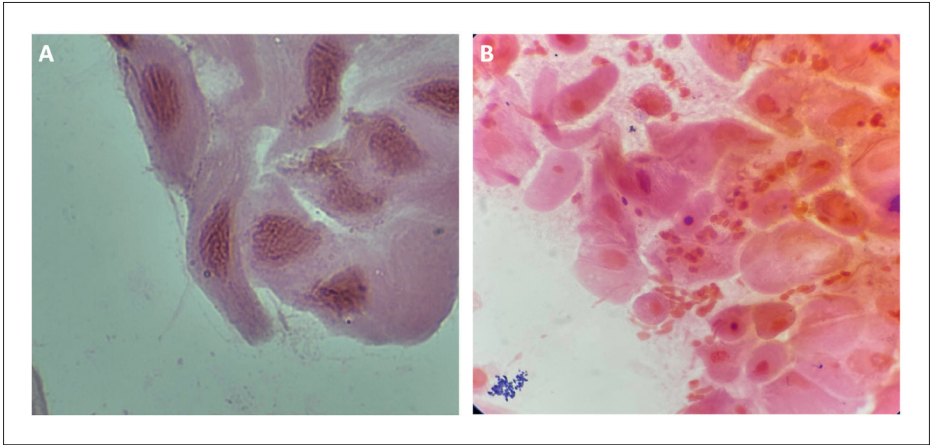
IMV– Índice de maduración vaginal

La microscopía en fresco permite la evaluación inmediata del estado hormonal de la vagina.<sup>3</sup> La atrofia vaginal se caracteriza por un aumento de las células parabasales y una disminución de las células superficiales.<sup>3</sup> A veces, se pueden encontrar abundantes leucocitos y la presencia de bacterias distintas de los morfotipos de *Lactobacillus*, que se asemejan a la vaginitis inflamatoria descamativa. (Figuras 8.3 y 8.4)



**Figura 8.3** Microscopía en fresco (400x, contraste de fase)

A– Atrofia vaginal B– Vaginitis atrófica



**Figura 8.4** Tinción de Gram (1000x, inmersión en aceite), atrofia vaginal.

A– Atrofia vaginal B– Vaginitis atrófica

Un pH vaginal  $>5,0$  en ausencia de otras causas, como infección o semen, se considera un indicador de atrofia vaginal.<sup>3</sup>

## 8.7

### Tratamiento

AVV se puede tratar con terapias hormonales y no hormonales. Las recomendaciones de tratamiento no hormonal incluyen lubricantes vaginales y humectantes, y se debe alentar la actividad sexual continua.<sup>22</sup> En esta sección se discutirán las terapias hormonales y no hormonales.<sup>10</sup> (Tabla 8.2)

**TABLA 8.2** Recomendaciones para el tratamiento de atrofia vulvovaginal.

Adaptado de Pérez-López *et al.* 2021.<sup>10</sup>

AAV – atrofia vulvovaginal, DHEA – dehidroepiandrosterona, IMV– índice de maduración vaginal

Tratamiento	Recomendação
1. Estrógenos vaginales en dosis bajas y ultrabajas	El estradiol, los estrógenos equinos conjugados, el estriol y el promestrieno son eficaces en la AVV y no suponen riesgo de efectos endometriales o sistémicos.
2. Prasterona vaginal	La prasterona intravaginal reduce el pH vaginal, mejora el IMV y reduce la dispareunia. Los niveles circulantes de DHEA y sus metabolitos (testosterona y estradiol) permanecen en el rango posmenopáusico hasta las 52 semanas de uso.
3. Estrógenos sistémicos	No deben utilizarse con el único fin de tratar la atrofia vaginal. Esta es una opción a considerar en mujeres que también presentan síntomas vasomotores. No siempre son eficaces en el tratamiento de AVV.
4. Testosterona vaginal	La testosterona tópica reduce el pH vaginal, aumenta el IMV y el número de lactobacilos. Se necesitan estudios más largos y de mayor tamaño para evaluar su seguridad y eficacia.

5 Lubricantes e hidratantes	Se recomiendan lubricantes y humectantes para mujeres que no pueden o no quieren tomar tratamientos hormonales.
6. LASER vaginal	Existe experiencia del uso de tratamientos con láseres de CO2 y erbio en mujeres con AVV, aunque no hay evidencia clara de sus beneficios respecto a los tratamientos hormonales. Actualmente, el ISSVD no recomienda el uso de estas tecnologías fuera del contexto de ensayos clínicos..
7. Radiofrecuencia	Se ha propuesto la radiofrecuencia microablativa intravaginal como una posible alternativa terapéutica para la AVV, pero los datos son escasos. Actualmente, el ISSVD no recomienda el uso de estas tecnologías fuera del contexto de ensayos clínicos..

## Lubricantes y humectantes vaginales

Aunque son menos efectivos que los tratamientos hormonales, algunas mujeres y proveedores de atención médica prefieren la terapia no hormonal como el primer enfoque terapéutico para aliviar los síntomas de la AVV.<sup>23</sup> Los enfoques no hormonales son particularmente beneficiosos en mujeres con contraindicaciones para el uso de hormonas, o para aquellas que prefieren no usarlas.<sup>24</sup>

Los lubricantes se pueden usar antes del coito para reducir la fricción y la incomodidad durante la penetración en la actividad sexual. Pueden ser a base de agua, silicona, aceite mineral o productos herbales aplicados a la vagina y la vulva y / o a los genitales de la pareja. Sin embargo, estos productos no son efectivos en el tratamiento de las causas subyacentes del AVV.<sup>25</sup>

Las cremas hidratantes se adhieren a la mucosa vaginal, promoviendo la rehidratación e imitando la lubricación normal. Estos productos mejoran la integridad, elasticidad y flexibilidad del tejido. Deben usarse regularmente (desde diariamente hasta cada tres días). Las cremas hidratantes contienen agua y otras sustancias como el ácido hialurónico o el polícarbófilo.<sup>23,26</sup> El ácido hialurónico es un polímero que se encuentra en el cartílago y otros tejidos blandos del cuerpo. En ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon ácido hialurónico con placebo o estrógenos vaginales, todos se asociaron con una disminución en la gravedad de la sequedad y la dispareunia (probablemente porque el placebo tuvo un efecto lubricante).

Hasta la fecha, no hay evidencia de que los productos con ácido hialurónico tengan un mayor beneficio que los humectantes sin ácido hialurónico.<sup>5</sup> Los estudios con el uso de cremas hidratantes muestran una mejora en la sequedad vaginal y la función sexual, así como una mejora en la maduración del epitelio vaginal. A pesar de cierta irritación leve asociada con su uso, no se han reportado eventos adversos graves.<sup>26,27</sup>

## Terapia con estrógenos (sistémica y vaginal) y con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

Terapia de estrógeno (sistémica y vaginal) y moduladora selectiva del receptor de estrógeno  
 Los estrógenos vaginales son eficaces para el tratamiento de la AVV. Hay varias formulaciones de dosis bajas disponibles: cremas, pesarios, tabletas y anillos vaginales. Las opciones de ingredientes activos disponibles incluyen promestrieno, estradiol, estrógenos conjugados y estriol.<sup>19,21</sup> La absorción es variable dependiendo del grado AVV, pero los niveles plasmáticos

de estrógeno no exceden el rango posmenopáusico normal.<sup>2,19,28</sup> Los estrógenos vaginales tópicos deben iniciarse con una aplicación nocturna durante dos o tres semanas y luego se reducen a dos o tres veces por semana, dependiendo del grado de atrofia. Se debe advertir a las mujeres sobre una posible sensación de ardor durante las primeras semanas y que el efecto máximo puede tardar hasta ocho semanas en alcanzarse.

El promestrieno (3-propil 17β-metil diether estradiol) es un estrógeno sintético que se usa por vía vaginal en una formulación de crema al 1%, que parece tener efectos intramucosos solo y se ha probado en mujeres con cáncer ginecológico. Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores, faltan estudios más amplios y más largos en relación con la seguridad a largo plazo.<sup>29,30</sup>

La concentración de dosis ultra bajas de formulaciones de estriol (gel vaginal que contiene 50 µg / gramo de estriol o 30 µg asociado con *L. crispatus*, formulado en píldoras vaginales) mejora significativamente tanto el IMV como el pH en comparación con el placebo después de 12 semanas.<sup>31,32</sup> Los mismos hallazgos se confirmaron en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparó el uso de pesarios de estriol de 200 µg y 30 µg: a las 12 semanas, el IMV y el pH mejoraron de manera similar y significativa. Los eventos adversos fueron raros y similares entre todos los grupos.<sup>33</sup>

Una revisión sistemática Cochrane evaluó los ensayos controlados aleatorios que compararon estrógenos vaginales versus placebo durante 12 semanas para el tratamiento de la AVV. Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas en los efectos de las diferentes opciones. Sin embargo, el grosor endometrial aumentó en las mujeres que recibieron crema de estrógeno en comparación con las que usaron anillos, probablemente debido a la exposición a una dosis más alta en el primero. No hubo diferencias en este aspecto entre los usuarios de pastillas o cremas.<sup>34</sup>

Biehl *et al.* publicaron una revisión sistemática de 53 ECA que informan sobre la eficacia y seguridad de diferentes estrógenos vaginales utilizados para SGM. En comparación con placebo, todos los estrógenos vaginales, independientemente de dosis y formulaciones, fueron superiores en resultados objetivos y subjetivos.

También mostraron superioridad sobre los lubricantes y humectantes para mejorar los resultados clínicos objetivos, pero no subjetivos. Se ha demostrado que dosis tan bajas como 4 µg son efectivas. En una revisión de estudios de un año de tratamiento con estrógenos vaginales, la tasa de complicaciones fue en general baja: micosis vulvovaginal (0,73%), sangrado vaginal (0,75%), hidropesía endometrial (0,06%) y hubo un caso de cáncer de endometrio (de más de 4.500 mujeres).<sup>35</sup>

Otra revisión sistemática de 20 ECA sobre el uso de estrógeno vaginal solo durante 12 a 52 semanas en mujeres posmenopáusicas mostró que la tasa de cáncer de endometrio e hiperplasia fue de 0,03 y 0,4%, respectivamente.<sup>36</sup> Finalmente, el tratamiento con estrógeno vaginal en mujeres no expuestas a la terapia hormonal sistémica de la menopausia durante más de 18 años ha demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular, El cáncer y la fractura de cadera son similares a los de las usuarias de estrógeno no vaginal.<sup>37</sup>

Las terapias sistémicas de estrógeno también están disponibles para pacientes con síntomas vasomotores. Sin embargo, los riesgos y beneficios deben ser discutidos. La terapia sistémica con estrógenos debe usarse junto con progestágenos para mujeres con un útero intacto, o solos después de la histerectomía.<sup>38</sup> Esta opción se puede probar en mujeres que sufren de atrofia vaginal y síntomas vasomotores concomitantes.<sup>39</sup> Sin embargo, para algunas mujeres, la terapia hormonal sistémica es insuficiente y además requiere terapia local.

La *Women's Health Initiative* encontró que el 74% de las pacientes reportaron mejoría después de un año de terapia hormonal sistémica.<sup>40</sup> El hecho de que hasta 1/4 de las mujeres que usan terapia hormonal sistémica continúen experimentando síntomas de atrofia urogenital es razón suficiente para justificar no recomendar la terapia hormonal sistémica solo en mujeres con síntomas vaginales; Muchas mujeres requieren inicialmente una combinación de terapia de estrógeno sistémica y local, especialmente cuando se usa en dosis bajas.<sup>41,42</sup>

El ospemifeno es un modulador del receptor de estrógeno selectivo del tejido oral (SERM).<sup>43</sup> Tiene efectos antagonista-antiestrogénicos en la mama.<sup>44</sup> Dado que el RE-beta se reduce significativamente en mujeres posmenopáusicas, el ospemifeno parece actuar sobre el RE-alfa.<sup>6</sup> No aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial o trombosis, pero mejora la densidad ósea.<sup>44</sup> Los estudios demuestran que el ospemifeno mejora el IMV, pH vaginal, y disminuye la sequedad vaginal, así como la dispareunia.<sup>44</sup> Al ser un fármaco oral, evita las molestias locales relacionadas con los excipientes de los sistemas vaginales de administración de fármacos y puede considerarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.<sup>45</sup>

## **Terapia vaginal con andrógenos (testosterona)**

La testosterona intravaginal se ha estudiado en intervenciones a corto plazo (4-12 semanas). La absorción sistémica de una dosis intravaginal única de 2 mg en un estudio doble ciego, controlado con placebo en mujeres premenopáusicas dio lugar a niveles séricos suprafisiológicos de testosterona, mientras que no hubo cambios en el estradiol.<sup>46</sup> En un estudio aleatorizado de mujeres entre 40-70 años de edad que comparó el tratamiento vaginal con estrógeno conjugado, testosterona o placebo (lubricante de glicerina), aplicado tres veces a la semana durante 12 semanas, se demostró que los tratamientos hormonales redujeron el pH a <5 y aumentaron el IMV, así como el número de lactobacilos. Además, no hubo diferencias significativas en los niveles hormonales séricos entre los tratamientos hormonales y placebo; Tampoco hubo diferencias en el grosor endometrial entre los grupos.<sup>47</sup>

Sin embargo, se necesitan estudios más largos y mejores para evaluar la seguridad y la eficacia antes de poder recomendar el uso de testosterona vaginal.<sup>10,48</sup>

## **Tratamiento con dehidroepiandrosterona vaginal (prasterona)**

La dehidroepiandrosterona (DHEA; prasterona) se convierte en estradiol y testosterona en el epitelio vaginal. Es una alternativa a los estrógenos, que se administra por vía vaginal a una dosis diaria de 6,5 mg sin riesgos reportados de cáncer, aunque no hay estudios a largo plazo. En comparación con placebo, la prasterona vaginal durante 12 semanas se asoció con



una mejoría en la dispareunia, el pH y la maduración vaginal, y no hubo cambios endometriales.<sup>49</sup> La sequedad y el flujo vaginal, el grosor del epitelio vaginal y el color mejoraron mientras que los niveles de esteroides circulantes se mantuvieron dentro del rango normal para las mujeres posmenopáusicas.<sup>50</sup> A pesar de la escasez de datos, se puede considerar en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.<sup>51</sup>

## LÁSER vaginal

Los métodos físicos como el láser en formas no ablativas, ablativas y micro ablativas se han utilizado para el "rejuvenecimiento" de la piel en la cara, el cuello y el cuerpo. El LÁSER fraccionado también se utiliza en la mucosa vaginal, supuestamente promoviendo la neocolagenesis y la neoelastogénesis.<sup>52-54</sup> El LÁSER supuestamente induce cambios morfológicos en el tejido vaginal, lo que lleva al alivio de la sequedad vaginal y la dispareunia.<sup>24</sup> La aplicación del LÁSER fraccionado microablatoivo ha generado opiniones controvertidas debido a que se basa en estudios deficientes y debido al uso fuera de los usos previstos liberados o aprobados.<sup>55</sup>

Los dos tipos principales de LÁSERES disponibles son el LÁSER micro ablativo fraccional de dióxido de carbono (CO2) y el LÁSER no ablativo vaginal erbio:YAG. En cuanto al LÁSER de CO2, se plantea la hipótesis de que la energía térmica depositada en la pared vaginal estimula la neovascularización, promueve la síntesis de colágeno y mejora la lubricación natural y conduce a una mejora significativa en la salud vaginal.<sup>50,52</sup> Cruz *et al.* compararon tres brazos: LÁSER DE CO2 fraccionado, estriol tópico y LÁSER de CO2 con estriol durante 20 semanas. El tratamiento combinado con LÁSER y estrógeno mostró el cambio más significativo en el Índice de Salud Vaginal (ISV), y tanto el brazo de tratamiento con LÁSER solo como el tratamiento combinado demostraron una mejoría significativa en la dispareunia, el ardor y la sequedad en comparación con el grupo de estrógenos. Es importante destacar que en el brazo de tratamiento LÁSER solo hubo un aumento del dolor. Sin embargo, este estudio tuvo algunas limitaciones, entre ellas que fue diseñado para detectar diferencias solo en el ISV y no en los otros parámetros.<sup>56</sup>

En 2021, se realizó un ECA que comparó el efecto del LÁSER de CO2 fraccionado versus el tratamiento simulado sobre la gravedad de los síntomas vaginales. De los 85 participantes asignados al azar (edad media, 57 años),<sup>78</sup> (91,7%) completaron el seguimiento de 12 meses. Desde el inicio hasta los 12 meses, no hubo diferencias significativas entre los grupos de LÁSER de CO2 y los grupos de tratamiento simulado en cuanto a la gravedad de los síntomas, la puntuación de calidad de vida, el ISV o la histología. Hubo 16 eventos adversos en el grupo de LÁSER y 17 en el grupo simulado, incluyendo dolor/malestar vaginal, manchado, secreción y síntomas del tracto urinario inferior. No se informaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos.<sup>57</sup>

Los datos recientemente disponibles, combinados con el alto efecto placebo esperado en los tratamientos para mejorar la función sexual, sostienen la recomendación emitida por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD) en 2019, de que los láseres vaginales no deben usarse fuera del contexto de los ensayos clínicos.<sup>55,60</sup>



## Radiofrecuencia vaginal

La radiofrecuencia se realiza cortando y/o coagulando tejidos biológicos, utilizando una corriente alterna de alta frecuencia, que eleva instantáneamente la temperatura celular hasta 100 ° C, lo que lleva a la expansión y ruptura de la membrana celular. Los estudios observacionales han demostrado un cambio aparente en el pH, aumento de lactobacilos, IMV y ISV. Estos estudios sufrieron varias limitaciones, incluido el pequeño número de participantes inscritos, la falta de un brazo de control y el seguimiento corto.<sup>53,61</sup>

Los datos disponibles son insuficientes para demostrar la eficacia y la seguridad como alternativa a los tratamientos hormonales.<sup>55,62</sup> Al igual que los láseres, faltan estudios que incluyan objetivos y resultados medibles estandarizados, así como el seguimiento de los efectos adversos a corto y largo plazo.<sup>63</sup> Actualmente, el ISSVD no respalda el uso de estas tecnologías fuera del entorno del ensayo clínico.<sup>55</sup>

## Rehabilitación del suelo pélvico

La fisioterapia del suelo pélvico con entrenamiento muscular reduce significativamente la VVA en mujeres posmenopáusicas. Mercier *et al.* demostraron que un programa de 12 semanas, orientado y monitoreado por fisioterapeutas aumenta la lubricación de la pared vaginal, engrosa la superficie epitelial vaginal y mejora el color de la mucosa vaginal.<sup>64</sup> La rehabilitación del suelo pélvico también se ha utilizado combinada con estriol intravaginal durante seis meses y en comparación con un brazo de estriol solamente.<sup>65</sup> Este enfoque también se ha examinado junto con la adición de *L. acidophilus* y mostró que la terapia triple (*L. acidophilus*, estriol y rehabilitación del suelo pélvico) fue eficaz y podría considerarse como tratamiento de primera línea para los síntomas del envejecimiento urogenital en mujeres posmenopáusicas.<sup>66</sup>

## 8.8

### Situaciones especiales (posparto/lactancia, cáncer de mama)

En situaciones transitorias de postparto/lactancia materna debido al aumento de la prolactina, y el consiguiente bloqueo del eje hormonal hipotalámico-hipofisario-ovárico, no es raro que las mujeres experimenten hipoestrogenismo transitorio y AVV. El tema debe abordarse con mujeres que, si son sintomáticas, pueden optar por ser tratadas con un enfoque similar al de las mujeres posmenopáusicas.

Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama pueden experimentar menopausia temprana o empeoramiento de los síntomas si ya son posmenopáusicas, debido a la quimioterapia, la radioterapia y / o los tratamientos endocrinos. En las sobrevivientes de cáncer de mama, los estrógenos generalmente se evitan, ya que pueden representar un riesgo teórico de recurrencia del cáncer, posible interferencia con tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa, o temor a una demanda del paciente contra el médico.<sup>67</sup> Las cremas hidratantes y los lubricantes son terapia de primera línea. Los datos sobre la seguridad del uso de estrógenos vaginales en mujeres tratadas con inhibidores de la aromataasa son contradictorios.<sup>68,69</sup>

Debido a la acción bloqueadora de receptores del tamoxifeno, el uso de terapias vaginales con estrógenos puede ser más seguro que en mujeres tratadas con inhibidores de la aromatasa.<sup>10</sup>

Algunos estudios han abordado la seguridad del uso de dosis ultra bajas de estriol vaginal en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, mostrando que a pesar de una elevación transitoria inicial, los niveles sistémicos permanecen dentro del rango posmenopáusico normal.<sup>70</sup> Un metanálisis informó la seguridad de la aplicación vaginal de estrógeno en mujeres con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasa.<sup>71</sup> No hubo cambios en los niveles séricos de LH y estradiol, mientras que la FSH casi se duplicó en comparación con los niveles basales. Por lo tanto, se puede suponer que los estrógenos vaginales no se absorben significativamente, lo cual es evidencia indirecta de seguridad. Cabe destacar que la eficacia de los estrógenos vaginales en mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa no está confirmada en todos los estudios.<sup>72</sup>

En otro estudio se demostró que el anillo de estradiol (7,5 µg/d) era eficaz en comparación con la testosterona.<sup>73</sup> Se debe tener precaución al prescribir tratamientos hormonales en pacientes con cáncer hormonodependiente, ya que se han reportado elevaciones transitorias de estradiol en mujeres con cáncer de mama con inhibidores de la aromatasa que recibieron estradiol o testosterona vaginal.<sup>74,75</sup>

La prasterona se ha estudiado como tratamiento para SGM en sobrevivientes de cáncer; Los limitados datos disponibles han demostrado una mejoría de los síntomas vaginales a las 12 semanas.<sup>74</sup>

En general, se necesitan estudios más largos y más grandes para evaluar la seguridad y eficacia de los tratamientos con hormonas vaginales en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

## 8.9

### Perspectivas futuras

El manejo terapéutico de la AVV debe seguir un orden secuencial, teniendo en cuenta la edad, las preferencias, los síntomas y el estado general de salud de la mujer, así como los tratamientos previos. La terapia hormonal sistémica solo debe usarse para tratar la AVV en mujeres con otros síntomas menopáusicos y sin contraindicaciones. El estilo de vida, las comorbilidades y las enfermedades crónicas también pueden influir en la elección del tratamiento. Las opciones vaginales que producen beneficios para AVV incluyen lubricantes y humectantes, estrógenos (estradiol, estriol, promestrieno) o prasterona. Aunque actualmente se utilizan procedimientos con láser y radiofrecuencia, el ISSVD no respalda actualmente su uso fuera del entorno del ensayo clínico, debido a la falta de evidencia sobre seguridad y eficacia.<sup>55</sup>

Existen limitaciones significativas en las publicaciones sobre AVV y temas relacionados, incluida la heterogeneidad de los resultados, y la evidencia disponible se basa en intervenciones a corto plazo y muestras pequeñas. Otra cuestión relevante es que las edades de la población estudiada corresponden a mujeres jóvenes posmenopáusicas, y la AVV es un fenómeno progresivo que requiere información específica relacionada con los tratamientos

en mujeres mayores de 65 años. Además, las necesidades y prácticas sexuales cambian con la edad, y las capacidades de la pareja también deben considerarse en estudios futuros.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
El diagnóstico de atrofia vaginal es clínico.	5	D
Se puede utilizar microscopía en fresco para confirmar el diagnóstico de atrofia vaginal.	3b	C
En ausencia de infección, semen o uso de medicación vaginal, un pH >5 es indicativo de atrofia vaginal.	2b	B
Los lubricantes y humectantes vaginales son particularmente beneficiosos para las mujeres que tienen contraindicaciones para el uso de tratamientos hormonales o quienes prefieren no usarlos.	2a	B
Los lubricantes y humectantes vaginales son el tratamiento de primera línea de la atrofia vaginal en mujeres con cáncer de mama.	5	D
Los estrógenos vaginales tópicos deben iniciarse con una aplicación por la noche durante dos o tres semanas, con una posterior reducción de la frecuencia a dos o tres veces por semana.	2b	B
Los estrógenos sistémicos pueden utilizarse en mujeres que presenten atrofia vaginal y síntomas vasomotores, siempre y cuando no tengan contraindicaciones para su uso.	2a	B
Las dosis ultrabajas de estriol vaginal pueden ser seguras en mujeres con cáncer de mama que toman tamoxifeno.	3a	C
Se puede considerar el ospemifeno en mujeres que prefieren una opción oral.	5	D
Se puede considerar el ospemifeno en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.	4	C
Los datos sobre la testosterona vaginal son demasiado limitados para permitir su recomendación en el tratamiento de la atrofia vaginal.	4	C
La prasterona se puede utilizar para tratar la atrofia vaginal.	2a	B
Los datos disponibles no nos permiten recomendar el LÁSER en el tratamiento de la atrofia vaginal.	2a	B
Los datos disponibles no nos permiten recomendar la radiofrecuencia en el tratamiento de la atrofia vaginal.	2b	B
Se puede recomendar fisioterapia del suelo pélvico con entrenamiento muscular para la atrofia vaginal.	4	C

## Referencias

1. Pérez-López, F. R.; Vieira-Baptista, P.; Phillips, N.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 740-745.
2. Portman, D. J.; Gass, M. L., Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014, 21, (10), 1063-8.

3. Vieira-Baptista, P.; Grincevičienė, Š.; Oliveira, C.; Fonseca-Moutinho, J.; Chery, 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.
4. Palma, F.; Volpe, A.; Villa, P.; Cagnacci, A., Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016, 83, 40-4.
5. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020, 27, (9), 976-992.
6. Gebhart, J. B.; Rickard, D. J.; Barrett, T. J.; Lesnick, T. G.; Webb, M. J.; Podratz, K. C.; Spelsberg, T. C., Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, (6), 1325-30; discussion 1330-1.
7. Labrie, F.; Archer, D. F.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Montesino, M., Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017, 24, (11), 1246-1256.
8. Traish, A. M.; Vignozzi, L.; Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N., Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev* 2018, 6, (4), 558-571.
9. Maseroli, E.; Vignozzi, L., Testosterone and Vaginal Function. *Sex Med Rev* 2020, 8, (3), 379-392.
10. Pérez-López, F. R.; Phillips, N.; Vieira-Baptista, P.; Cohen-Sacher, B.; Fialho, S.; Stockdale, C. K., Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol* 2021, 37, (8), 746-752.
11. Bertin, J.; Dury, A. Y.; Ouellet, J.; Pelletier, G.; Labrie, F., Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. *J Sex Med* 2014, 11, (8), 1949-61.
12. Verstraelen, H.; Vervaet, C.; Remon, J. P., Rationale and Safety Assessment of a Novel Intravaginal Drug-Delivery System with Sustained DL-Lactic Acid Release, Intended for Long-Term Protection of the Vaginal Microbiome. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153441.
13. Mirmonsef, P.; Hotton, A. L.; Gilbert, D.; Gioia, C. J.; Maric, D.; Hope, T. J.; Landay, A. L.; Spear, G. T., Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One* 2016, 11, (4), e0153553.
14. 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.
15. Brotman, R. M.; Shardell, M. D.; Gajer, P.; Fadrosch, D.; Chang, K.; Silver, M. I.; Viscidi, R. P.; Burke, A. E.; Ravel, J.; Gravitt, P. E., Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014, 21, (5), 450-8.
16. Ravel, J.; Gajer, P.; Abdo, Z.; Schneider, G. M.; Koenig, S. S.; McCulle, S. L.; Karlebach, S.; Gorle, R.; Russell, J.; Tacket, C. O.; Brotman, R. M.; Davis, C. C.; Ault, K.; Peralta, L.; Forney, L. J., Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1, (Suppl 1), 4680-7.
17. Shen, J.; Song, N.; Williams, C. J.; Brown, C. J.; Yan, Z.; Xu, C.; Forney, L. J., Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016, 6, 24380.
18. Archer, D. F., Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010, 17, (1), 194-203.
19. Rees, M.; Pérez-López, F. R.; Ceasu, I.; Depypere, H.; Erel, T.; Lambrinoudaki, I.; Schenck-Gustafsson, K.; Simoncini, T.; van der Schouw, Y.; Tremollieres, F., EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012, 73, (2), 171-4.
20. Sherrard, J.; Wilson, J.; Donders, G.; Mendling, W.; Jensen, J. S., 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS* 2018, 29, (13), 1258-1272.
21. Mac Bride, M. B.; Rhodes, D. J.; Shuster, L. T., Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010, 85, (1), 87-94.
22. Paladine, H. L.; Desai, U. A., Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2018, 97, (5), 321-329.
23. Edwards, D.; Panay, N., Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016, 19, (2), 151-61.
24. Kamilos, M. F.; Borrelli, C. L., New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein (Sao Paulo)* 2017, 15, (4), 445-451.
25. Cunha, A. R.; Machado, R. M.; Palmeira-de-Oliveira, A.; Martinez-de-Oliveira, J.; das Neves, J.; Palmeira-de-Oliveira, R., Characterization of commercially available vaginal lubricants: a safety perspective. *Pharmaceutics* 2014, 6, (3), 530-42.
26. Chen, J.; Geng, L.; Song, X.; Li, H.; Giordan, N.; Liao, Q., Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013, 10, (6), 1575-84.

27. Vale, F.; Rezendes, C.; Raciclan, A.; Bretas, T.; Geber, S., Efficacy and safety of a non-hormonal intravaginal moisturizer for the treatment of vaginal dryness in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019, 234, 92-95.
28. Phillips, N. A.; Bachmann, G. A., Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018, 85, (5), 390-398.
29. Del Pup, L., Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecol Endocrinol* 2012, 28, (9), 740-5.
30. Del Pup, L.; Postruznik, D.; Corona, G., Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: a pilot study. *Maturitas* 2012, 72, (1), 93-4.
31. Cano, A.; Estévez, J.; Usandizaga, R.; Gallo, J. L.; Guinot, M.; Delgado, J. L.; Castellanos, E.; Moral, E.; Nieto, C.; del Prado, J. M.; Ferrer, J., The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012, 19, (10), 1130-9.
32. Mueck, A. O.; Ruan, X.; Prasauskas, V.; Grob, P.; Ortmann, O., Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018, 21, (2), 140-147.
33. Griesser, H.; Skonietzki, S.; Fischer, T.; Fielder, K.; Suesskind, M., Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas* 2012, 71, (4), 360-8.
34. Lethaby, A.; Ayeleke, R. O.; Roberts, H., Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 2016, (8), Cd001500.
35. Biehl, C.; Plotsker, O.; Mirkin, S., A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2019, 26, (4), 431-453.
36. Constantine, G. D.; Bruyniks, N.; Prinic, N.; Huse, D.; Palmer, L.; Lenhart, G.; Blumentals, W. A.; Nappi, R. E., Incidence of genitourinary conditions in women with a diagnosis of vulvar/vaginal atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014, 30, (1), 143-8.
37. Bumphenkiatkul, T.; Panyakhamerl, K.; Chatsuwat, T.; Ariyasriwatana, C.; Suwan, A.; Taweepolcharoen, C.; Taechakraichana, N., Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2020, 20, (1), 173.
38. NICE NICE: Menopause, Diagnosis and Management – from Guideline to Practice Guideline Summary. <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/09-BMS-TfC-NICE-Menopause-Diagnosis-and-Management-from-Guideline-to-Practice-Guideline-Summary-01-April2019.pdf> (11/07/2022),
39. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018, 25, (11), 1362-1387.
40. Barnabei, V. M.; Cochrane, B. B.; Aragaki, A. K.; Nygaard, I.; Williams, R. S.; McGovern, P. G.; Young, R. L.; Wells, E. C.; O'Sullivan, M. J.; Chen, B.; Schenken, R.; Johnson, S. R., Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005, 105, (5 Pt 1), 1063-73.
41. Palacios, S.; Mejía, A.; Neyro, J. L., Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015, 18 Suppl 1, 23-9.
42. Sturdee, D. W.; Panay, N., Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010, 13, (6), 509-22.
43. Del Pup, L., Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20, (18), 3934-3944.
44. Berga, S. L., Profile of ospemifene in the breast. *Reprod Sci* 2013, 20, (10), 1130-6.
45. Lilue, M.; Palacios, S.; Del Carmen Pingarrón Santofimia, M., Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and a history of breast cancer: case studies. *Drugs Context* 2020, 9.
46. Apperloo, M.; Midden, M.; van der Stege, J.; Wouda, J.; Hoek, A.; Weijmar Schultz, W., Vaginal application of testosterone: A study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med* 2006, 3, (3), 541-9.
47. Fernandes, T.; Pedro, A. O.; Baccaro, L. F.; Costa-Paiva, L. H., Hormonal, metabolic, and endometrial safety of testosterone vaginal cream versus estrogens for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2018, 25, (6), 641-647.
48. Simon, J. A.; Goldstein, I.; Kim, N. N.; Davis, S. R.; Kellogg-Spadt, S.; Lowenstein, L.; Pinkerton, J. V.; Stuenkel, C. A.; Traish, A. M.; Archer, D. F.; Bachmann, G.; Goldstein, A. T.; Nappi, R. E.; Vignozzi, L., The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018, 25, (7), 837-847.
49. Archer, D. F.; Labrie, F.; Bouchard, C.; Portman, D. J.; Koltun, W.; Cusan, L.; Labrie, C.; Côté, I.; Lavoie, L.; Martel, C.; Balse, J., Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015, 22, (9), 950-63.

50. Labrie, F.; Archer, D. F.; Koltun, W.; Vachon, A.; Young, D.; Frenette, L.; Portman, D.; Montesino, M.; Côté, I.; Parent, J.; Lavoie, L.; AB, B. S.; Martel, C.; Vaillancourt, M.; Balsler, J.; Moynour, É., Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2018, 25, (11), 1339-1353.
51. Sussman, T. A.; Kruse, M. L.; Thacker, H. L.; Abraham, J., Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract* 2019, 15, (7), 363-370.
52. Bretas, T. L. B.; Issa, M. C. A.; Fialho, S.; Villar, E. A. G.; Velarde, L. G. C.; Pérez-López, F. R., Vaginal collagen I and III changes after carbon dioxide laser application in postmenopausal women with the genitourinary syndrome: a pilot study. *Climacteric* 2022, 25, (2), 186-194.
53. Sarmiento, A. C.; Fernandes, F. S.; Marconi, C.; Giraldo, P. C.; Eleutério-Júnior, J.; Crispim, J. C.; Gonçalves, A. K., Impact of microablative fractional radiofrequency on the vaginal health, microbiota, and cellularity of postmenopausal women. *Clinics (Sao Paulo)* 2020, 75, e1750.
54. Salvatore, S.; Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Zacharakis, D.; Pantaleo, G.; Candiani, M.; Athanasiou, S., CO<sub>2</sub> laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric* 2021, 24, (2), 187-193.
55. Preti, M.; Vieira-Baptista, P.; Digesu, G. A.; Bretschneider, C. E.; Damaser, M.; Demirkesen, O.; Heller, D. S.; Mangir, N.; Marchitelli, C.; Mourad, S.; Moyall-Barracco, M.; Peremateu, S.; Taylor, V.; Tarcán, T.; De, E. J. B.; Stockdale, C. K., The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis* 2019, 23, (2), 151-160.
56. Cruz, V. L.; Steiner, M. L.; Pompei, L. M.; Strufaldi, R.; Fonseca, F. L. A.; Santiago, L. H. S.; Wajsfeld, T.; Fernandes, C. E., Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser compared with topical estril in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018, 25, (1), 21-28.
57. Li, F. G.; Maheux-Lacroix, S.; Deans, R.; Nesbitt-Hawes, E.; Budden, A.; Nguyen, K.; Lim, C. Y.; Song, S.; McCormack, L.; Lyons, S. D.; Segelov, E.; Abbott, J. A., Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021, 326, (14), 1381-1389.
58. Mackova, K.; Mazzer, A. M.; Mori Da Cunha, M.; Hajkova Hympanova, L.; Urbankova, I.; Kastelein, A. W.; Vodegel, E.; Vander Linden, K.; Fehervary, H.; Guler, Z.; Roovers, J. P.; Krofta, L.; Verhaeghe, J.; Deprest, J., Vaginal Er:YAG laser application in the menopausal ewe model: a randomised estrogen and sham-controlled trial. *Bjog* 2021, 128, (6), 1087-1096.
59. Page, A. S.; Verbakel, J. Y.; Verhaeghe, J.; Latul, Y. P.; Housmans, S.; Deprest, J., Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *Bjog* 2022.
60. Pérez-López, F. R.; Varikasuvu, S. R., Vulvovaginal atrophy management with a laser: the placebo effect or the conditioning Pavlov reflex. *Climacteric* 2022, 25, (4), 323-326.
61. Juhász, M. L. W.; Korta, D. Z.; Mesinkovska, N. A., Vaginal Rejuvenation: A Retrospective Review of Lasers and Radiofrequency Devices. *Dermatol Surg* 2021, 47, (4), 489-494.
62. Pitsouni, E.; Grigoriadis, T.; Douskos, A.; Kyriakidou, M.; Falagas, M. E.; Athanasiou, S., Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018, 229, 45-56.
63. Vieira-Baptista, P., Better studies needed on LASER use in urinary incontinence. *Bjog* 2020, 127, (11), 1347.
64. Mercier, J.; Morin, M.; Zaki, D.; Reichetzer, B.; Lemieux, M. C.; Khalifé, S.; Dumoulin, C., Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019, 125, 57-62.
65. Capobianco, G.; Donolo, E.; Borghero, G.; Dessole, F.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Effects of intravaginal estril and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012, 285, (2), 397-403.
66. Capobianco, G.; Wenger, J. M.; Meloni, G. B.; Dessole, M.; Cherchi, P. L.; Dessole, S., Triple therapy with Lactobacilli acidophilus, estril plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289, (3), 601-8.
67. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol* 2016, 127, (3), e93-e96.
68. Cold, S.; Cold, F.; Jensen, M. B.; Cronin-Fenton, D.; Christiansen, P.; Ejlersen, B., Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2022, 114, (10), 1347-1354.
69. Pavlović, R. T.; Janković, S. M.; Milovanović, J. R.; Stefanović, S. M.; Folić, M. M.; Milovanović, O. Z.; Mamilapalli, C.; Milosavljević, M. N., The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019, 19, (6), e731-e740.
70. Sánchez-Rovira, P.; Hirschberg, A. L.; Gil-Gil, M.; Bermejo-De Las Heras, B.; Nieto-Magro, C., A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estril Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist* 2020, 25, (12), e1846-1854.

71. Hirschberg, A. L.; Sánchez-Rovira, P.; Presa-Lorite, J.; Campos-Delgado, M.; Gil-Gil, M.; Lidbrink, E.; Suárez-Almarza, J.; Nieto-Magro, C., Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2020, 27, (5), 526-534.
72. Jain, A. L.; Jamy, O.; Mullins, J.; Usman, R. M.; Hare, F.; Valasareddy, P.; Chaudhry, A.; Ryder, J.; Smith, J. R.; Miller, E.; Ranganath, H.; Schwartzberg, L.; Stepanski, E.; Walker, M.; Gatwood, J.; Vidal, G. A., Usefulness of patient-reported outcomes to assess the effectiveness of topical hormonal therapy for gynecologic symptoms after antihormonal treatment for breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020, 33, (3), 331-335.
73. Melisko, M. E.; Goldman, M. E.; Hwang, J.; De Luca, A.; Fang, S.; Esserman, L. J.; Chien, A. J.; Park, J. W.; Rugo, H. S., Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 313-319.
74. Barton, D. L.; Sloan, J. A.; Shuster, L. T.; Gill, P.; Griffin, P.; Flynn, K.; Terstriep, S. A.; Rana, F. N.; Dockter, T.; Atherton, P. J.; Tsai, M.; Sturtz, K.; Lafky, J. M.; Riepl, M.; Thielen, J.; Loprinzi, C. L., Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). *Support Care Cancer* 2018, 26, (2), 643-650.
75. Reeder-Hayes, K.; Muss, H. B., Vaginal Estrogens and Aromatase Inhibitors: How Safe Is Safe Enough? *JAMA Oncol* 2017, 3, (3), 305-306.





# VAGINITIS EN NIÑAS

(orden alfabético)

Libby Edwards  
Gayle Fischer  
Caroline Oliveira  
Henrique Soares

# 9

## 9.1

### Introducción

La vulvovaginitis es el problema ginecológico más común en las mujeres prepuberales. Muchos proveedores clasifican la vaginitis bajo el título general de vulvovaginitis e incluyen las causas de la vulvitis. La mayoría de las causas de vaginitis son diferentes de las causas de vulvitis, que son principalmente enfermedades de la piel. La vulvitis no es infrecuente en los niños y puede deberse a afecciones dermatológicas como la dermatitis que puede producir descamación y llanto, la psoriasis y el liquen escleroso (LE) que pueden confundirse con la secreción o flujo.

Esta sección aborda la vaginitis, que es poco común en la mujer prepuberales y, a excepción de las causas infecciosas, hay poca investigación y datos. Aunque la mayoría de los padres y el personal médico piensan que el flujo vaginal y la vaginitis son de origen infeccioso, especialmente la levadura, estos son casi inexistentes en el niño sano, y se deben considerar otras etiologías además de la infección.

## 9.2

### La vagina en la niña prepuberal

#### El vestíbulo

El eritema del vestíbulo es común en las niñas y, en ausencia de síntomas, no tiene importancia. Si hay flujo asociado, se debe considerar la vaginitis. La incontinencia en los niños, especialmente en los bebés, está lejos de ser infrecuente, causando que la pérdida de orina y heces se confunda con el flujo vaginal. La acumulación de orina y heces en el vestíbulo puede provocar disuria e irritación. Esto puede ser el resultado de una postura miccional anormal.<sup>1</sup>

#### El himen

Con muy raras excepciones, todas las niñas nacen con un himen, cuya forma y apariencia son muy variables.

Al nacer, como resultado de la exposición al estrógeno materno, el himen se engrosa, volviendo a una delgada membrana translúcida durante los próximos dos años de vida.

En algunos casos, el himen puede ser imperforado, lo que requiere tratamiento quirúrgico en la pubertad.<sup>2</sup>

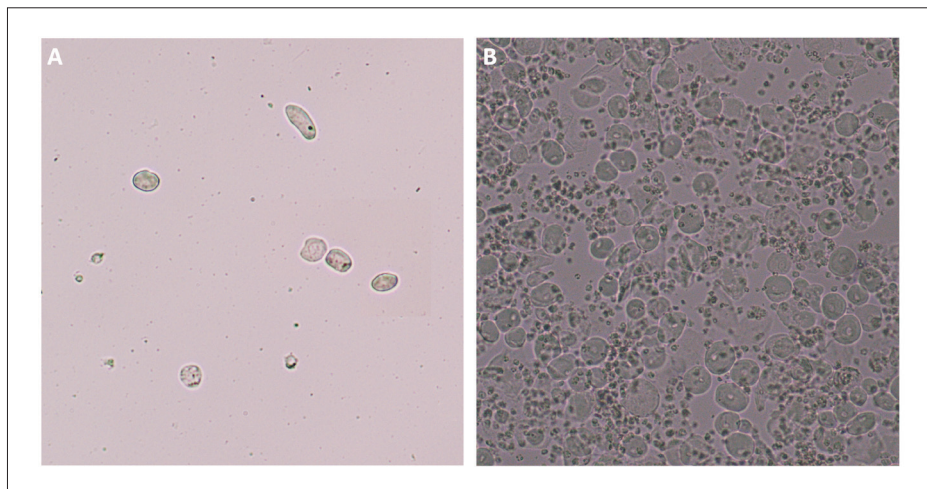
## La vagina y el flujo vaginal

Los datos sobre la vagina normal en las niñas son limitados. Sin embargo, como en los adultos, las crestas y columnas vaginales son variantes normales. Las bandas fibrosas periuretrales y perihiminales pueden formar un bolsillo a ambos lados de la uretra o el himen.

La línea vestibular es una variante normal descrita como un área avascular del vestíbulo posterior que aparece pálida y puede confundirse con cicatrices.

En el útero, el epitelio vaginal del feto es estimulado por hormonas maternas que atraviesan la placenta hacia la circulación fetal. Después del parto, estos niveles hormonales disminuyen rápidamente y se puede observar una secreción mucoide espesa, de color blanco grisáceo, de la vagina de la recién nacida. El alta generalmente se resuelve en 10 días. En algunas niñas, la secreción de la vagina está teñida de sangre o incluso es muy sanguinolenta. Esta es una respuesta endometrial fisiológica a la caída de estrógenos maternos después del nacimiento.<sup>3</sup>

La longitud normal de la vagina en una recién nacida es de 4 cm con un cuello uterino largo que es más grande que el cuerpo uterino. En la infancia, la longitud vaginal aumenta a unos 8 cm. En la recién nacida, un frotis de bóveda vaginal muestra células epiteliales poligonales y en una niña prepuberal las células epiteliales son redondas (células parabasales).<sup>4,8</sup> (Figura 9.1)



**Figura 9.1** Microscopía en fresco (200x) de la vagina de una niña prepuberal.

A– Presencia exclusiva de células parabasales; lactobacilos ausentes

B– Presencia de inflamación en un caso de vaginitis bacteriana

Los lactobacilos suelen estar ausentes de la vagina prepupal, y el pH suele ser más alto que en las mujeres adultas.

La falta de estrógenos en las niñas prepúberes produce diferencias notables en comparación con la microbiota vaginal normal de las mujeres postpúberes y, por extensión, con los organismos que producen vaginitis en los niños.<sup>9</sup> Las bacterias normales en la vagina prepupal incluyen microorganismos entéricos como *Difteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Proteus spp.* y *Escherichia coli*, así como los de origen respiratorio como el *Streptococcus* del grupo A y otros estreptococos, *Haemophilus influenzae*, y *Klebsiella spp.*<sup>10</sup>

Otros microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Candida spp.* se encuentran a veces en niñas asintomáticas.<sup>10</sup> En general, los datos sobre organismos vaginales normales y patógenos en niños prepúberes no se han categorizado según la edad o la etapa de Tanner. Los efectos del estrógeno comienzan a ocurrir alrededor de los siete años de edad, por lo que agrupar todas las edades es menos que ideal.<sup>11</sup>

En la niña prepupal hay flujo vaginal mínimo. Sin embargo, un flujo verdoso o lechoso delgado e inofensiva que no está asociada con síntomas o inflamación clínicamente obvia es común e inofensivo.

A medida que se acerca la pubertad, hasta tres años antes de la menarca, una secreción lechosa es normal, el pH se vuelve más bajo y aparecen lactobacilos y *Gardnerella spp.*<sup>11-15</sup>

## 9.3

### Cómo realizar un examen vaginal en una niña

Existe literatura con recomendaciones para realizar un examen genital en una niña y todas enfatizan la importancia de crear un ambiente no amenazante y técnicas de distracción para ganarse la confianza de la niña y de los padres. Cada médico tendrá su propio método para facilitar esto. Las niñas pequeñas pueden sentirse más cómodas permaneciendo en el regazo de su cuidador, pero se deben ofrecer opciones de hacer esto o acostarse en la mesa de examen.

A las niñas prepúberes a menudo se les ha dicho que no dejen que nadie mire sus genitales, por lo que la excepción de un examen médico debe ser explicada por sus padres antes y durante la consulta.

Los adolescentes a menudo se sienten muy avergonzados por cualquier tipo de examen genital, por lo que se recomienda preservar su modestia y pedir a los parientes varones que abandonen la habitación.

La posición más recomendada es de rodilla prona al pecho y la visualización del vestíbulo se puede facilitar tirando suavemente de los labios mayores hacia afuera y hacia arriba.

Se recomienda la posición supina con las piernas en posición de rana para visualizar la abertura vaginal, sin embargo, si el niño no está relajado, la contracción de los músculos perineal y glúteo puede dificultar el examen.

En algunos casos, si es necesario examinar la parte superior de la vagina en un niño (es decir, si se sospecha un tumor o cuerpo extraño), se recomienda un examen bajo anestesia general.<sup>1,16,17</sup>

## 9.4

### Pruebas para detectar infección

Si se sospecha una infección estreptocócica o por *H. influenzae*, se puede usar un hisopo humedecido con solución salina para tomar una muestra del introito. Aunque intentar tomar un hisopo vaginal es desagradable para una niña pequeña, en estos casos es necesario.

Si hay una secreción verde espesa y/o se sospecha abuso sexual, es necesaria una muestra vaginal para descartar *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*. La muestra se puede tomar usando un catéter delgado y una jeringa en lugar de insertar un hisopo. Se puede considerar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en orina en lugar de una muestra vaginal.

## 9.5

### Secreción vaginal

La presencia de secreción en ausencia de síntomas no suele ser motivo de preocupación y no debe dar lugar a una investigación adicional.

Aunque la candidiasis y la vaginosis bacteriana (VB) son las causas más comunes de flujo vaginal agudo o prurito en un adulto, estas son causas raras de síntomas vulvovaginales en niñas. De hecho, en algunos casos, lo que puede percibirse como secreción puede tener otras causas (es decir, un uréter ectópico o una malformación linfática).<sup>11-15</sup>

**TABLA 9.1** Etiologías de flujo vaginal en niñas

Fisiológico
Cuerpo extraño
Infección: Estreptococos del grupo A, <i>H. influenzae</i>
Malformación linfática
Ureter ectópico
Fístula
Vaginosis bacteriana (muy rara)
Líquen plano (muy raro)

# Secreción vaginal debido a una infección

## Vaginitis bacteriana

### Introducción

La vaginitis bacteriana (que no debe confundirse con la VB) es una causa poco común de síntomas vulvovaginales en la niña prepúber. Sin embargo, la vagina delgada, frágil y no estrogenizada de las niñas prepúberes, la proximidad de la vagina a la piel perianal colonizada con organismos entéricos y los hábitos de higiene de los niños pequeños proporcionan un ambiente fértil para la infección bacteriana de la vagina en comparación con la de las mujeres adolescentes y adultas bien estrogenizadas.

### Prevalencia

La prevalencia de la vaginitis bacteriana prepuberal es desconocida en parte porque muchos microorganismos que colonizan la vagina de las niñas son sólo ocasionalmente patógenos, y las niñas asintomáticas ocasionalmente exhiben cultivos positivos para estas bacterias. Estas cuestiones impiden diagnósticos claros y, por lo tanto, los pocos datos disponibles sobre la prevalencia son de mala calidad.

### Etiología y fisiopatología

Las causas más comunes de vaginitis sintomática en la infancia son *S. pyogenes*, *Streptococcus* del grupo B (*S. agalactiae*), *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Shigella spp.*

### Factores de riesgo

Se cree que los factores de riesgo para la vaginitis bacteriana incluyen una higiene perineal deficiente, limpiarse de atrás hacia adelante, la presencia de cuerpos extraños y el abuso sexual.



**Figura 9.2** Enrojecimiento vulvar y perianal en una niña con vaginitis bacteriana (*S. pyogenes*)

### Signos y síntomas

Los síntomas más frecuentes de la vaginitis bacteriana incluyen prurito vulvar, dolor, olor y disuria. El enrojecimiento del introito y, a menudo, las membranas mucosas modificadas de la vulva, así como un flujo vaginal amarillo o incluso verde, son los signos más comunes. (Figura 9.2)

A veces, la secreción también puede describirse como manchas amarillas / marrones de la ropa interior. El sangrado vaginal ocurre en una minoría de niñas.

## **Diagnóstico**

Existe una superposición considerable entre colonizadores y patógenos, por lo que no se recomienda un diagnóstico de vaginitis bacteriana solo por cultivo. Los cultivos deben realizarse en el contexto de la inflamación clínica y los síntomas, teniendo en cuenta que el introito deficiente en estrógenos a menudo es normalmente sorprendentemente eritematoso.

Los resultados del cultivo que muestran un crecimiento puro de un patógeno potencial en lugar de una flora mixta tienen más probabilidades de representar una verdadera infección, y una respuesta positiva al tratamiento confirma el diagnóstico. En general, la mayoría de las vaginitis bacterianas están asociadas con patógenos respiratorios.<sup>10,18</sup> *S.pyogenes* es, por lejos, la causa más común de vaginitis bacteriana infantil, y a menudo acompaña o sigue a la faringitis estreptocócica. *H. influenza* anteriormente era otra causa relevante, pero el creciente número de niños vacunados contra este microorganismo probablemente ha resultado en una disminución de la prevalencia de vaginitis bacteriana por *H. influenza*. *K. pneumoniae* y *S. aureus*, también pueden causar vaginitis bacteriana.<sup>10,18,19</sup> Los organismos entéricos, especialmente *E. coli* y *Enterococcus spp.*, se encuentran con mayor frecuencia en cultivos de niños con síntomas de vaginitis en comparación con los controles, pero su papel puede ser difícil de establecer.<sup>19,20</sup> Del mismo modo, *Shigella spp.* y *Yersinia spp.* rara vez se encuentran.

En raras ocasiones, las pruebas producen *N. gonorrhoeae* como causa de vaginitis purulenta. Es probable que estas niñas hayan sido abusadas sexualmente; cualquier preocupación por el abuso sexual debe impulsar estudios moleculares para la gonorrea, la clamidia y las tricomonas como causas de la vaginitis; Ciertamente, debe haber pruebas de detección de otras enfermedades de transmisión sexual y referencias apropiadas para estas niñas. Sin embargo, la mitad o más niñas con síntomas y signos de vaginitis no muestran patógenos reconocidos en el cultivo y se etiquetan como "vulvovaginitis inespecífica".<sup>21,22</sup> Se deben considerar diagnósticos alternativos. Por ejemplo, las dermatosis como eccema LS y dermatitis de contacto irritativa pueden producir prurito, dolor y exudado superficial que puede imitar la vaginitis. También se pueden considerar las infecciones del tracto urinario.

## **Tratamiento**

El manejo de la vaginitis bacteriana sintomática consiste en antibióticos orales elegidos en función de los resultados del cultivo, así como asesoramiento sobre la atención local. El uso de un emoliente suave como la vaselina a menudo proporciona cierta comodidad, especialmente si se usa generosamente como una barrera protectora antes de orinar. Limpiar de atrás hacia adelante, particularmente en niñas con organismos entéricos en cultivo, irritantes en la piel delicada (incluidas las cremas medicadas) y la limpieza excesiva que conduce a la piel inflamada pueden desempeñar un papel en el desarrollo de vaginitis bacteriana en algunas niñas, por lo que no se recomiendan.

La vaginitis bacteriana puede ser recurrente. Además de garantizar que se haya abordado y seguido la atención local, estas niñas deben ser evaluados para detectar factores de com-

plicación, como cuerpos extraños vaginales o enfermedades de la piel acompañantes como LS, dermatitis de contacto irritante o eccema que aumenta el riesgo de infección secundaria. Cuando los organismos entéricos se encuentran frecuentemente y se ha abordado la higiene perineal, se debe considerar el raro caso de una fístula entérica.

## **Oxiuros/lombrices**

### **Introducción**

Aunque a menudo se reconoce como una causa común de síntomas perianales en niños pequeños, los oxiuros también pueden migrar de los intestinos a la vagina para poner huevos. La infección ocurre cuando los huevos se ingieren a través de dedos contaminados. Rascarse el área transfiere los huevos debajo de las uñas. Luego, los huevos ingeridos perpetúan el ciclo.<sup>23</sup>

### **Etiología y fisiopatología**

Los oxiuros (*Enterobius vermicularis*) son parásitos intestinales comunes.

### **Prevalencia**

Los oxiuros son comunes, particularmente en condiciones de hacinamiento con poca higiene personal.<sup>24</sup>

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo incluyen condiciones de hacinamiento, falta de higiene y climas cálidos y tropicales.

### **Signos y síntomas**

Estos gusanos se asemejan a cuerdas cortas de hilo blanco y causan inflamación de la frágil mucosa vaginal poco estrogenizada de las niñas. Por lo general, las niñas presentan prurito, irritación y, a menudo, enrojecimiento y dermatitis de la piel perianal, así como dolor abdominal a veces y trastornos del sueño. Cuando ocurre vaginitis, hay eritema del introito y un flujo vaginal purulento.<sup>23</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza mediante la visualización directa de los gusanos en el borde anal, generalmente por la noche, o por la identificación de gusanos microscópicamente; La cinta se presiona contra el borde anal cuando el niño se despierta por la mañana, y luego se fija la cinta a un portaobjetos de vidrio para microscopía.<sup>25</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento consiste en mebendazol, pamoato de pirantel o albendazol. Cualquiera de estos medicamentos se administra en una dosis, que luego se repite dos semanas después.<sup>26</sup> Sin embargo, es importante saber que estos medicamentos no inactivan los huevos del parásito. Un ungüento tópico de corticosteroides de baja potencia (es decir, desonida al 0,05% o hidro-

cortisona 2,5%) aplicado a las áreas de inflamación puede acelerar la resolución de los síntomas de prurito y dolor. Todos los miembros del hogar deben ser tratados, y es importante educar cuidadosamente al paciente con respecto a los medios de transmisión y lavado de manos.<sup>25,27</sup>

## Candidiasis

La terapia antimicótica tópica es una estrategia de manejo empírico común para el tratamiento de cualquier secreción vulvovaginal, prurito o irritación. Sin embargo, una vez que una niña se queda sin pañales, cualquier alivio es casi siempre de las propiedades emolientes del vehículo, en lugar de la actividad antifúngica del medicamento.<sup>19,28</sup>

Las levaduras son una causa rara de vaginitis en niñas prepúberes, a pesar del cultivo positivo de *C. albicans* a partir de muestras genitales (no necesariamente vaginales) reportadas en hasta el 5% de los niños asintomáticos.<sup>10</sup> La vagina no estrogenizada es un ambiente hostil para el crecimiento de levaduras, y a menos que un niño esté inmunodeprimido, obeso, con pañales, diabético y rara vez siga antibióticos, la probabilidad de candidiasis es excepcional. No es raro que, en niñas mayores, inmediatamente prepúberes, la candidiasis vulvovaginal florida pueda presentarse antes del inicio de la menstruación debido al aumento fisiológico del estrógeno. La menstruación generalmente sigue en semanas o meses.

Cuando se sospecha candidiasis, su presencia debe confirmarse mediante cultivo, microscopía o pruebas moleculares, y se deben buscar factores predisponentes subyacentes.

En el raro caso de candidiasis vaginal en una niña, está indicado fluconazol oral, con ungüento tópico de nistatina como un medicamento menos irritante para la afectación vulvar.

## Vaginosis bacteriana

La VB es generalmente una enfermedad de las mujeres postpuberales. A pesar de la ausencia de datos de prevalencia en niños, se cree que la VB es rara.

Datos recientes reportan cultivos vaginales / introitales de niñas prepúberes que producen bacterias asociadas con esta afección. Se encontró que casi el 14% de las niñas asintomáticas tenían *Gardnerella spp.* vaginal, una de las bacterias involucradas en el desarrollo de VB.<sup>10</sup> Aunque controvertido, algunos datos limitados han demostrado que estos organismos son más comunes en niñas abusadas sexualmente. En caso de un diagnóstico confirmado de VB en una niña, se debe investigar un historial de abuso sexual.<sup>10</sup> Sin embargo, la presencia de *Gardnerella spp.* por sí sola no es sinónimo de VB. Al igual que con la VB, la falta de lactobacilos y el pH elevado son normales en los niños debido a la falta de estrógeno y no son útiles para el diagnóstico en esta población.

Si se necesita tratamiento, se recomienda metronidazol oral o clindamicina, ya que la terapia intravaginal es inadecuada.

## Otras infecciones que producen vaginitis

Hay varias infecciones sistémicas que a veces producen una vaginitis purulenta. Estos incluyen la varicela, que es extremadamente rara en los países que se vacunan contra ella. Las erosiones vaginales de vesículas mucosas de corta duración producen inflamación, que predispone a la



infección por *S. pyogenes*, otra causa común de vaginitis bacteriana en niñas.<sup>29</sup> Por lo tanto, la vaginitis asociada con la varicela debe someterse a cultivo bacteriano y tratamiento antibiótico cuando se identifican patógenos bacterianos. El sarampión, las infecciones de las vías respiratorias superiores y las infecciones gastrointestinales a veces se asocian con vaginitis.

<b>TABLA 9.2 Causas infecciosas de secreción vaginal y abordaje terapéutico</b>	
<b>Diagnóstico</b>	<b>Tratamiento</b>
<i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i>	Penicilina 250 mg, 2 a 3 veces al día Amoxicilina 50 mg/kg una vez al día (máximo 1 g) Cefalexina 20 mg/kg dos veces al día (máximo 500 mg por dosis) Cefalexina 7 mg/kg/dosis 3 veces al día (dosis máxima 300 mg) No se ha estudiado la duración del tratamiento para la vaginitis en niñas
<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E.coli</i> y todas las demás causas de vaginitis bacteriana.	Según prueba de sensibilidad del cultivo
Vaginosis bacteriana	Clindamicina 5-7 mg/kg dos veces al día durante 7 días (dosis máxima diaria 300 mg) Metronidazol 15-25 mg/kg/día dividido en tres dosis; dosis máxima de 2 g durante 7 días
Oxíuros	Mebendazol 100 mg en dosis única, repetida a las 3 semanas en niños mayores de 2 años Pamoato de pirantel 1 mg/kg en dosis única, máximo 1 g; repetir la dosis después de 2 semanas Albendazol 400 mg en dosis única; repetir la dosis después de 2 semanas
Candidiasis	Confirmación por microscopía, cultivo o pruebas moleculares Fluconazol 12 mg/kg en dosis única; Se puede repetir al cabo de 3 días pomada de nistatina 3 veces al día en caso de afectación vulvar.
Infecciones sistémicas que causan vaginitis	Identificación y manejo de infección sistémica.

## Cuerpos extraños vaginales

### Introducción

Una causa clásica de secreción persistente en las niñas y sangrado vaginal prepuberal es un cuerpo extraño en la vagina. El sangrado en tal situación puede ir acompañado de dolor pélvico y una secreción maloliente.<sup>30</sup>

### Etiología y fisiopatología

Aunque la gama de objetos que encuentran su camino en la vagina de una niña prepúber puede ser notable, el papel higiénico es el hallazgo más común. Se producen juguetes, artículos para el hogar como imperdibles y tapas de bolígrafos. Los cuerpos extraños más dañinos son las baterías, que pueden producir úlceras, cicatrices, incrustarse en las paredes vaginales y causar fístulas.<sup>31,32</sup>

### Prevalencia

Se desconoce la frecuencia de cuerpos extraños vaginales.

## **Signos y síntomas**

El sangrado vaginal es un signo de presentación más común que un flujo vaginal, y en un estudio reciente, los cuerpos extraños fueron, con mucho, la causa más común de sangrado vaginal en 158 niñas prepúberes.<sup>33</sup> Además, a veces ocurre sangrado rectal con un cuerpo extraño vaginal.<sup>34</sup> Cuando los cuerpos extraños vaginales se presentan como una secreción purulenta, esto a menudo se confunde con una vaginitis bacteriana primaria. Sin embargo, a pesar de la mejoría inicial después del tratamiento con antibióticos, la secreción se repite después de la terapia. Otros signos de una vaginitis inflamatoria pueden estar presentes, incluyendo eritema del introito como resultado de una infección secundaria, o simplemente una dermatitis de contacto irritante de las secreciones vaginales purulentas. El cuerpo extraño no identificado puede provocar infección del tracto urinario o dermatosis y, en casos graves, perforación en la cavidad peritoneal o formación de fístulas.<sup>30</sup>

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza mediante la identificación del cuerpo extraño. La vagina a veces se puede visualizar sin instrumentación en una posición rodilla-pecho, y el cuerpo extraño es visto. Ocasionalmente, especialmente cuando el cuerpo extraño es papel higiénico, se identifica y se trata enjuagando la vagina con solución salina.

La ecografía se puede usar para identificar un cuerpo extraño en algunos casos, aunque elementos como el papel higiénico pueden no ser evidentes.<sup>35,36</sup> El metal y algunos otros objetos densos se pueden ver en una radiografía simple. La vagina también se puede examinar, generalmente bajo anestesia general, utilizando un histeroscopio insertado en la vagina.

En raras ocasiones, los cuerpos extraños presentes durante períodos prolongados se han asociado con absceso pélvico, fístulas vesicovaginales, fístulas rectovaginales y estenosis vaginal. Los síntomas en estos casos pueden incluir disuria, incontinencia urinaria y dolor pélvico/abdominal.<sup>37</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento consiste en eliminar el cuerpo extraño. Ocasionalmente, la vagina se puede enjuagar con un catéter urinario suave y el cuerpo extraño se lava con el líquido. Esto es especialmente probable cuando el cuerpo extraño es papel higiénico. Cuando el objeto retenido es una batería, se indica la extracción emergente.

De lo contrario, el cuerpo extraño se extrae bajo anestesia general/sedación consciente.<sup>38</sup>

## **9.6**

### **Dermatosis y dermatitis que afectan a la vagina**

La erupción fija del fármaco, la necrólisis epidérmica tóxica y el eritema multiforme son reacciones cutáneas graves a los medicamentos (SCAR) que afectan la piel y la mucosa. Estas condiciones pueden incluir una vaginitis erosiva severa que puede ser seguida por sinequias vaginales.

El liquen plano es muy raro en los niños, pero ocasionalmente puede causar vaginitis en niñas prepúberes. La afectación de la vulva suele estar también presente.

En la práctica, la vaginitis con secreción rara vez ocurre de forma aislada, ya que la secreción asociada generalmente causa irritación de la piel e inflamación de la vulva.

Los irritantes químicos como el baño de burbujas, los jabones y el cloro en las piscinas pueden causar inflamación del vestíbulo que puede provocar llanto y simular secreción.<sup>4,39</sup>

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
El eritema vestibular es frecuente en niñas y, en ausencia de síntomas, no tiene significado y no es necesario estudiarlo ni tratarlo.	5	D
Es común un flujo lechoso o verdoso, poco espeso y sin olor desagradable, que no se asocia a ningún síntoma o inflamación clínicamente evidente y que es inofensivo en niñas prepúberes, y no requiere estudio ni tratamiento.	5	D
Si es necesario examinar la parte superior de la vagina de una niña, se recomienda realizar el examen bajo anestesia general.	5	D
Si se sospecha una infección estreptocócica o <i>Haemophilus influenzae</i> , se puede utilizar un hisopo humedecido con solución salina para recolectar una muestra del introito.	5	D
En presencia de secreción espesa de color verde y/o sospecha de abuso sexual, es necesario obtener una muestra vaginal para excluir la posibilidad de infecciones de transmisión sexual.	5	D
Si se necesita una muestra vaginal, se puede recolectar con un catéter delgado y una jeringa en lugar de insertar un hisopo.	5	D
No se recomienda diagnosticar la vaginitis bacteriana basándose únicamente en el resultado de cultivo	5	D
El diagnóstico de una infección de transmisión sexual debe dar lugar a una derivación adecuada debido a la sospecha de abuso sexual.	3b	B
El tratamiento de la vaginitis bacteriana sintomática consiste en antibióticos orales seleccionados según los resultados de los cultivos y los consejos de atención locales.	4	C
El tratamiento de los oxiuros consiste en administrar mebendazol, pamoato de pirantel o albendazol a todos los miembros del hogar (una dosis, que se repite dos semanas después).	3a	B
En el raro caso de candidiasis vaginal en una niña, está indicado fluconazol oral.	5	D
En caso de un diagnóstico confirmado de vaginosis bacteriana en una niña, se debe investigar la posibilidad de antecedentes de abuso sexual.	5	D

## Referencias

1. McCann, J.; Wells, R.; Simon, M.; Voris, J., Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics* 1990, 86, (3), 428-39.
2. Abdelrahman, H. M.; Feloney, M. P., Imperforate Hymen. In StatPearls, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: *Treasure Island (FL)*, 2022.
3. Wróblewska-Seniuk, K.; Jarząbek-Bielecka, G.; Kędzia, W., Gynecological Problems in Newborns and Infants. *J Clin Med* 2021, 10, (5).
4. Berenson, A. B., The prepubertal genital exam: what is normal and abnormal. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, 6, (6), 526-30.
5. Pillai, M., Genital findings in prepubertal girls: what can be concluded from an examination? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008, 21, (4), 177-85.
6. Ayson, N.; Starling, S., Normal Examination Findings and Variants. In Handbook of Interpersonal Violence and Abuse Across the Lifespan: A project of the National Partnership to End Interpersonal Violence Across the Lifespan (NPEIV), Geffner, R.; White, J. W.; Hamberger, L. K.; Rosenbaum, A.; Vaughan-Eden, V.; Vieth, V. I., Eds. *Springer International Publishing: Cham*, 2020; pp 1-14.
7. Goff, C. W.; Burke, K. R.; Rickenback, C.; Buebendorf, D. P., Vaginal opening measurement in prepubertal girls. *Am J Dis Child* 1989, 143, (11), 1366-8.
8. Elstein, M., Vaginal cytology of the newborn. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963, 70, 1050-5.
9. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
10. Neyazi, S., Prepubertal vulvovaginitis. *Journal of Nature and Science of Medicine* 2019, 2, (1), 14-22.
11. Xiaoming, W.; Jing, L.; Yuchen, P.; Huili, L.; Miao, Z.; Jing, S., Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021, 40, (6), 1253-1261.
12. Sugar, N. F.; Graham, E. A., Common gynecologic problems in prepubertal girls. *Pediatr Rev* 2006, 27, (6), 213-23.
13. Hayes, L.; Creighton, S. M., Prepubertal vaginal discharge. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2007, 9, (3), 159-163.
14. Hickey, R. J.; Zhou, X.; Settles, M. L.; Erb, J.; Malone, K.; Hansmann, M. A.; Shew, M. L.; Van Der Pol, B.; Fortenberry, J. D.; Forney, L. J., Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *mBio* 2015, 6, (2).
15. Matytsina, L. A.; Greydanus, D. E.; Gurkin, Y. A., Vaginal microbiocoenosis and cytology of prepubertal and adolescent girls: their role in health and disease. *World J Pediatr* 2010, 6, (1), 32-7.
16. Jacobs, A. M.; Alderman, E. M., Gynecologic examination of the prepubertal girl. *Pediatr Rev* 2014, 35, (3), 97-104.
17. Physicians, T. R. A. C. o. Genital examinations in girls and young women: a clinical practice guideline. <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Genital-Examinations-in-Girls-and-Young-Women-A-Clinical-Practice-Guideline.pdf>
18. Kim, H. C.; Lee, M. H.; Hong, S. G., Pediatric Vulvovaginitis: A Study of Clinical and Microbiologic features and the Efficacy of Perineal Hygienic Care. *Korean J Obstet Gynecol* 1999, 42, (12), 2821-2828.
19. Loveless, M.; Myint, O., Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018, 48, 14-27.
20. Gorbachinsky, I.; Sherertz, R.; Russell, G.; Krane, L. S.; Hodges, S. J., Altered perineal microbiome is associated with vulvovaginitis and urinary tract infection in preadolescent girls. *Ther Adv Urol* 2014, 6, (6), 224-9.
21. Jariėnė, K.; Drejerienė, E.; Jaras, A.; Kabašinskienė, A.; Čelkienė, I.; Urbonavičienė, N., Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019, 32, (6), 574-578.
22. Baka, S.; Demeridou, S.; Kaparos, G.; Tsoutsouras, K.; Touloumakos, S.; Dagle, M.; Meretaki, S.; Chasiakou, A.; Koumaki, V.; Tsakris, A., Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis. *Eur J Pediatr* 2022, 181, (12), 4149-4155.
23. Serban, E. D., Perianal infectious dermatitis: An underdiagnosed, unremitting and stubborn condition. *World J Clin Pediatr* 2018, 7, (4), 89-104.
24. Rivero, M. R.; De Angelo, C.; Feliziani, C.; Liang, S.; Tiranti, K.; Salas, M. M.; Salomon, O. D., Enterobiasis and its risk factors in urban, rural and indigenous children of subtropical Argentina. *Parasitology* 2022, 149, (3), 396-406.
25. Bharti, B.; Bharti, S.; Khurana, S., Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Indian J Pediatr* 2018, 85, (11), 1017-1024.
26. Centers for Disease Control and Prevention, Parasites - enterobiasis, <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/treatment.html>
27. Weatherhead, J. E.; Hotez, P. J., Worm Infections in Children. *Pediatr Rev* 2015, 36, (8), 341-52; quiz 353-4.
28. Fischer, G. O., Vulval disease in pre-pubertal girls. *Australas J Dermatol* 2001, 42, (4), 225-34; quiz, 235-6.

29. Hasin, O.; Hazan, G.; Rokney, A.; Dayan, R.; Sagi, O.; Ben-Shimol, S.; Greenberg, D.; Danino, D., Invasive Group A Streptococcus Infection in Children in Southern Israel Before and After the Introduction of Varicella Vaccine. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020, 9, (2), 236-239.
30. Dwiggin, M.; Gomez-Lobo, V., Current review of prepubertal vaginal bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017, 29, (5), 322-327.
31. Nakib, G.; Calcaterra, V.; Pelizzo, G., Longstanding Presence of a Vaginal Foreign Body (Battery): Severe Stenosis in a 13-Year-Old Girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (1), e15-e18.
32. Yanoh, K.; Yonemura, Y., Severe vaginal ulcerations secondary to insertion of an alkaline battery. *J Trauma* 2005, 58, (2), 410-2.
33. Zhang, J.; Zhang, B.; Su, Y.; Guo, S.; Liu, C.; Bai, J.; Xie, X., Prepubertal Vaginal Bleeding: An Inpatient Series from a Single Center in Fujian China. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020, 33, (2), 120-124.
34. Shiryazdi, S. M.; Heiranizadeh, N.; Soltani, H. R., Rectorrhagia and vaginal discharge caused by a vaginal foreign body—a case report and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013, 26, (3), e73-5.
35. Gross, I. T.; Riera, A., Vaginal Foreign Bodies: The Potential Role of Point-of-Care-Ultrasound in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2017, 33, (11), 756-759.
36. Yang, X.; Sun, L.; Ye, J.; Li, X.; Tao, R., Ultrasonography in Detection of Vaginal Foreign Bodies in Girls: A Retrospective Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017, 30, (6), 620-625.
37. Ekinci, S.; Karnak, İ.; Tanyel, F. C.; Çiftçi, A., Prepubertal vaginal discharge: Vaginoscopy to rule out foreign body. *Turk J Pediatr* 2016, 58, (2), 168-171.
38. Ma, W.; Sun, Y. F.; Liu, J. H.; He, D. W.; Lin, T.; Wei, G. H., Vaginal foreign bodies in children: a single-center retrospective 10-year analysis. *Pediatr Surg Int* 2022, 38, (4), 637-641.
39. Berenson, A. B.; Heger, A. H.; Hayes, J. M.; Bailey, R. K.; Emans, S. J., Appearance of the hymen in prepubertal girls. *Pediatrics* 1992, 89, (3), 387-94.



# PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIBIÓTICOS PARA VAGINITIS

(orden alfabético)

Colin MacNeill  
Caroline Mitchell  
Francesco de Seta

# 10

## 10.1 Introducción

De acuerdo con las directrices de consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), un probiótico es un "microorganismo vivo que, cuando se administra en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped".<sup>1</sup> Esta definición excluye los trasplantes microbianos y los cultivos vivos en los alimentos. La misma organización ha proporcionado una definición de prebiótico, que establece: "un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos huéspedes que confieren un beneficio para la salud".<sup>2</sup> Finalmente, un simbiótico se define como "una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustrato (s) utilizados selectivamente por microorganismos huéspedes que confiere un beneficio para la salud del huésped".

La ISAPP divide además los simbióticos en sinérgicos y complementarios. Según la publicación: "Un 'simbiótico sinérgico' es un simbiótico en el que el sustrato está diseñado para ser utilizado selectivamente por los microorganismos coadministrados. Un 'simbiótico complementario' es un simbiótico compuesto por un probiótico combinado con un prebiótico, que está diseñado para atacar microorganismos autóctonos".<sup>3</sup>

Antes de discutir los datos para el uso de los productos en condiciones específicas, primero debemos abordar los datos disponibles (o la falta de ellos) sobre si existe una diferencia en la administración oral frente a la vaginal. Suponemos que para que un producto sea eficaz para la salud vaginal debe llegar a la vagina. La administración vaginal aplica directamente el producto al sitio objetivo. En los pocos estudios que han buscado cepas probióticas en la vagina y el intestino después de la administración oral, las cepas probióticas pudieron cultivarse a partir de la vagina en el 8-75% de las mujeres durante la administración, pero la colonización disminuyó después del cese del uso.<sup>4-8</sup> Sin embargo, solo en uno de los dos estudios que incluyeron un brazo placebo, el probiótico se encontró en el 45% de los participantes.<sup>8</sup> En el único estudio que utilizó avanzado, Métodos de detección molecular, las cepas probióticas rara vez se detectaron en muestras vaginales o fecales.<sup>9</sup>

También debemos reconocer que los probióticos, prebióticos y simbióticos son términos amplios, que abarcan una amplia variedad de productos, y que existe una heterogeneidad significativa en la literatura con respecto a la dosis, la frecuencia de dosificación, la duración y las cepas microbianas específicas, lo que dificulta un resumen completo y consistente de los datos.

## 10.2 Vaginosis bacteriana

### Probióticos

El deseo de usar probióticos en el tratamiento de la vaginosis bacteriana (VB) es alimentado por la alta tasa de recurrencia de VB. Tanto los proveedores como los pacientes buscan desesperadamente algo mejor. Algunos estudios consideran los probióticos como una alternativa a la terapia con antibióticos, mientras que la mayoría de los estudios evalúan el impacto del uso postantibiótico de probióticos para prevenir la recurrencia de la VB. Como se señaló anteriormente, existe una heterogeneidad significativa en las metodologías de los estudios.

Al evaluar los datos disponibles, es importante considerar las dimensiones que un estudio necesitaría tener para probar con confianza que una terapia no es efectiva o no es inferior a un régimen estándar. Al considerar la VB recurrente a uno o seis meses, y dos magnitudes diferentes de reducción en esa tasa, el ensayo aleatorizado más pequeño que habría reclutado un número suficiente de participantes para detectar una reducción del 50% en la recurrencia de la VB a los seis meses sería de al menos 84 mujeres. (Cuadro 10.1) Un estudio aún puede encontrar una diferencia significativa entre los brazos cuando no tiene suficiente poder, pero si no se observan diferencias significativas entre los brazos en un ensayo más pequeño, la conclusión no debe ser que los brazos son estadísticamente equivalentes, sino que el estudio tiene poco poder estadístico y la respuesta sigue siendo desconocida. Además, la duración del seguimiento varía entre los estudios. Para los médicos y los pacientes, la ausencia a largo plazo de recurrencia es el objetivo clínico primario, por lo que nos centraremos en los estudios que tuvieron al menos un mes o más de seguimiento.

**TABLA 10.1** Estimaciones del tamaño de muestra necesario para que un ensayo pueda detectar una diferencia entre la incidencia de referencia y la deseada de vaginosis bacteriana.

Patología	Referencia	Incidencia deseada	Tamaño de la muestra
VB recurrente	30% después de 1 mes	20% después de 1 mes	293 por brazo
		15% después de 1 mes	120 por brazo
VB recurrente	60% después de 6 meses	40% después de 6 meses	97 por brazo
		30% después de 6 meses	42 por brazo

Considerando sólo estudios aleatorizados de más de 85 participantes, con más de un mes de seguimiento, nos quedan 10 estudios: cuatro evaluando un probiótico oral<sup>10-13</sup> y seis que utilizaron una formulación vaginal.<sup>14-19</sup> Tres de los cuatro estudios sobre probióticos orales



trataron primero a los participantes con metronidazol, y todos trataron a las mujeres con un probiótico durante 30-120 días. De los cuatro estudios, uno no tenía especificaciones claras para el análisis primario, lo que sugiere un potencial significativo de sesgo.<sup>12</sup> De los tres restantes, dos mostraron una reducción estadísticamente significativa en la recurrencia de VB en el brazo probiótico: uno con *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-1410, y otro con *L. crispatus* LMG S-29995, *L. brevis* y *L. acidophilus* en proporción de 60%, 20% y 20%, respectivamente.<sup>11</sup> El estudio que no mostró beneficio también utilizó *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14, pero en forma de bebida líquida.<sup>13</sup>

De los seis estudios que cumplieron con los criterios de selección que evaluaron los probióticos vaginales, todos menos uno primero trataron a las participantes con antibióticos y luego administraron el probiótico entre siete días y 11 semanas, aunque algunos incluyeron dosis repetidas intermitentes. Tres estudios mostraron una reducción significativa en la recurrencia de la VB (uno con *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*<sup>19</sup>; uno con *L. Gasseri* y *L. rhamnosus*<sup>17</sup>; y uno con *L. crispatus*<sup>15</sup>), y tres no lo hicieron (los productos incluyeron un tapón impregnado con *L. casei* y *L. fermentum*<sup>16</sup>; *L. acidophilus* solo<sup>14</sup>; o *L. casei* solo<sup>18</sup>).

En 2022, Liu *et al.* incluyeron dieciocho estudios en una revisión; sin embargo, dos de los estudios incluidos informaron el uso de fluconazol, lo que sugiere que no todos los estudios fueron para el tratamiento de la VB.<sup>20</sup> En comparación con los antibióticos aislados, los antibióticos más probióticos disminuyeron significativamente la tasa de recurrencia de la VB y aumentaron la tasa de curación / remisión de la VB a los 1-3 meses. En comparación con placebo, los probióticos disminuyen la tasa de recurrencia de la VB (a los 1-3 meses y el análisis general) y aumentaron la tasa de curación/remisión de la VB (a los 1-3 meses).

En comparación con el tratamiento con probióticos a corto plazo (<1 mes), el tratamiento con probióticos a largo plazo (1-3 meses) produjo resultados beneficiosos y eficacia superiores en el tratamiento de la VB. Además, los probióticos fueron evidentemente más efectivos que el placebo, y los antibióticos más probióticos produjeron mejores resultados que los antibióticos aislados.

En 2021, Tidbury *et al.*, incluyendo 33 estudios para una revisión sistemática, centraron el metanálisis en dos categorías principales: tratamiento y prevención de la VB.<sup>21</sup> Los autores consideraron como principales resultados la eficacia del tratamiento, la curación de la VB, la tasa de recurrencia de la VB, la mejora de la microbiota vaginal y / o los signos y síntomas clínicos. El grupo de tratamiento se clasificó según el tipo de intervención (lactobacilos orales, lactobacilos vaginales, lactobacilos y estriol, lactobacilos suplementarios a antibióticos, lactobacilos y estriol suplementarios a antibióticos, ácido láctico y sacarosa). El grupo de prevención se basó en si la intervención se administró directamente después del tratamiento antibiótico estándar (prevención de la persistencia) o en mujeres actualmente sanas con antecedentes de VB recurrente (prevención de recurrencia).

En el mismo año, Muñoz-Barreno *et al.* informaron un total de 57 ensayos controlados aleatorios (ECA), que compararon la efectividad de los tratamientos de VB con diferentes dosis de antibióticos y / o probióticos a través de la administración oral y local.<sup>22</sup> Las puntuaciones P más altas (una puntuación que estima los tamaños del efecto de las comparaciones de

tratamientos por pares) en la tasa de curación clínica se obtuvieron mediante: (1) una terapia combinada de tratamiento probiótico local, antibiótico vaginal y oral (5-nitroimidazol y clindamicina, respectivamente) ( $P$ -score = 0,92); (2) una terapia combinada de administración oral de 5-nitroimidazol y tratamiento probiótico (puntuación  $P$ = 0,82); y (3) una terapia combinada de administración local de 5-nitroimidazol y tratamiento probiótico oral ( $P$ -score = 0,68). Finalmente, las terapias combinadas sugirieron una reducción de la concentración óptima de antibióticos, y los tratamientos de doble fase de antibióticos indicaron un incremento de las tasas de curación clínica en la VB<sup>22</sup>.

En 2020, Jeng *et al.* intentaron aclarar la eficacia de los probióticos en el tratamiento de infecciones vaginales comunes en mujeres no embarazadas, incluida la candidiasis vulvovaginal (CVV), VB e infección mixta (VB más CVV). En conclusión, los autores enfatizaron el concepto de que los probióticos como complemento de los tratamientos farmacológicos convencionales son efectivos a corto plazo para el tratamiento de infecciones vaginales comunes en mujeres adultas no embarazadas.<sup>23</sup> Sin embargo, la evidencia de alta calidad para la efectividad de los probióticos solos en infecciones vaginales recurrentes o curativas es limitada.

En 2019, dos estudios informaron que los regímenes probióticos son seguros y pueden exhibir un efecto beneficioso a corto y largo plazo sobre el tratamiento de la VB, pero actualmente no hay pruebas sólidas de que la monoterapia con probióticos sea más efectiva que los antibióticos tradicionales.<sup>24,25</sup>

## Probióticos para la vaginosis bacteriana en el embarazo

El fracaso del tratamiento con antibióticos en mujeres embarazadas con VB para reducir el riesgo de parto prematuro ha llevado a los investigadores a postular que el trastorno biológico causal subyacente puede ser la ausencia de *Lactobacillus spp.* Los primeros ensayos que asignaron al azar a pacientes a probióticos orales o placebo fueron culpados por tratar con una cepa o número inapropiado de especies de lactobacilos, una dosis, duración o vía de administración de probióticos inadecuadas, o si el probiótico administrado se identificó en la microbiota vaginal.

Husain *et al.*<sup>26</sup> buscaron determinar si un probiótico oral diario que contuviera *L. rhamnosus* y *L. reuteri* (cada uno a  $2,5 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias [UFC] por dosis) colonizaría la vagina y reduciría la incidencia de VB. Asignaron al azar a 304 mujeres del este de Londres entre las 9 y 14 semanas de edad gestacional a probióticos o placebo desde el ingreso hasta el parto. El resultado primario fue la tasa de VB a las 18-20 semanas según la puntuación de Nugent. A las 18-20 semanas, la VB estaba presente en el 15% del grupo probiótico y en el 9% del grupo placebo, lo que no fue estadísticamente significativo. Concluyeron que el probiótico oral utilizado en el estudio no redujo la incidencia de VB en mujeres embarazadas. El ensayo no tuvo poder estadístico suficiente para detectar un cambio en el riesgo de parto prematuro.

Yang *et al.*<sup>27</sup> también investigaron si las puntuaciones anormales de Nugent en el embarazo podrían normalizarse mediante un enfoque probiótico. Asignaron al azar a 86 sujetos

asintomáticos menores de 17 semanas de gestación a *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 orales dos veces al día (cada uno a 2,5 x 10<sup>9</sup> UFC por dosis) o placebo durante 12 semanas y evaluaron la microbiota vaginal, citoquinas y quimiocinas a las 26 y 35 semanas. No hubo una reducción significativa en la puntuación de Nugent, el índice de diversidad de Shannon o en las citocinas a las 28 o 35 semanas en ninguno de los brazos.

## Prebióticos y simbióticos

En un ensayo aleatorizado de 100 mujeres con VB, Hakimi *et al.* informaron que el uso simultáneo de un gel vaginal prebiótico diario que contenía 2% de extracto de trébol rojo, 10% de inulina y 10% de fructooligosacáridos mejoró la eficacia del metronidazol oral para el tratamiento VB en comparación con un gel placebo (76 vs. 30%,  $p=0.012$  curación según los criterios de Amsel y puntuación Nugent a los 10 días).<sup>2</sup>

La aleatorización a una formulación simbiótica oral que contiene *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y lactoferrina (una glicoproteína que se encuentra en el moco cervical), se asoció con una tasa menor de recurrencia de VB a los seis meses en personas con VB recurrente en comparación con placebo (29 vs. 58%,  $p<0.05$ ).<sup>29,30</sup> Se han realizado varios estudios con una formulación vaginal simbiótica vaginal de *L. rhamnosus* y lactosa, aunque muchos de estos estudios no fueron cegados.<sup>31</sup>

Nasioudis *et al.* propusieron la restauración de la dominancia de *Lactobacillus spp.* requiere la restauración de factores inmunes innatos como la lactoferrina que se dirigen a las bacterias anaeróbicas y la disponibilidad de nutrientes que favorecen la proliferación de lactobacilos.<sup>32</sup> Basándose en la capacidad de la lactoferrina para secuestrar el hierro requerido por las bacterias anaeróbicas, Miranda *et al.* revisaron los datos recopilados respectivamente de todas las pacientes consecutivas con antecedentes de parto prematuro que dieron positivo para VB antes de las 13 semanas y administraron lactoferrina vaginal 300 mg diarios durante 21 días.<sup>33</sup> El resultado primario fue el parto prematuro (<37 semanas) en aquellos a los que se les administró lactoferrina en comparación con pacientes similares que no recibieron lactoferrina. Encontraron que aquellos a los que se les administró lactoferrina tenían una tasa de nacimientos prematuros significativamente menor (25 vs. 44.6%,  $p=0.02$ ). No se informaron eventos adversos. Debido a que el estudio no fue aleatorizado y carece de resultados microbiológicos, en este momento no recomendamos el tratamiento vaginal con lactoferrina.<sup>34</sup>

## Recomendaciones clínicas

En general, los resultados a menudo no son comparables entre los estudios debido a las diferencias en especies, cepas, dosis y vía de administración. Además, tras la revisión crítica existe un alto riesgo de sesgo en muchos artículos. Aunque todavía no hay pruebas suficientes para que estas alternativas formen parte de las recomendaciones formales de tratamiento, puede haber algún beneficio significativo para algunos pacientes, sin efectos adversos significativos informados. Esto los convierte en una opción atractiva, a pesar de no haber probado, para pacientes con VB recurrente y refractaria y puede considerarse en un

entorno clínico. Se deben considerar varias variables (como las especies de *Lactobacillus* y la concentración, la formulación, la vía de administración, el tiempo y las fases del tratamiento).

Las controversias no resueltas incluyen si los probióticos disminuyen con mayor éxito la tasa de recurrencia de la VB en un período corto (un mes) frente a largo plazo (tres meses) y si deben usarse después del tratamiento antibiótico estándar (prevención de la persistencia) o pueden ser tomados por mujeres actualmente sanas con antecedentes de VB recurrente (prevención de recurrencia), y si es necesario repetir la dosis de mantenimiento. Además, hay que tener en cuenta que las formulaciones probióticas suelen ser caras y, si son efectivas, es probable que tengan que usarse durante largos períodos de tiempo.

Basándonos en los estudios de Husain<sup>26</sup>, Yang<sup>27</sup> y Miranda<sup>33</sup>, recomendamos no usar el tratamiento probiótico y simbiótico de la VB en el embarazo hasta que se realicen estudios posteriores que puedan detectar una reducción de los puntos finales del parto prematuro y la corioamnionitis.

## 10.3

### Candidiasis vulvovaginal

#### Probióticos

La idea de que la promoción de la colonización vaginal de lactobacilos para la prevención o el tratamiento de la levadura está respaldada por datos de laboratorio *in vitro* que muestran que muchas especies de *Lactobacillus* inhiben el crecimiento de *Candida spp.*, alteran la expresión de los factores de virulencia de *Candida spp.* o inhiben la transformación hifal que se cree que aumenta la probabilidad de síntomas.<sup>35,36</sup> En modelos de ratón, la aplicación vaginal de lactobacilos disminuye la carga fúngica.<sup>37,38</sup> Sin embargo, en humanos, varios estudios epidemiológicos grandes no han demostrado asociación entre una microbiota dominante de *Lactobacillus* y un menor riesgo de CVV. De hecho, con mayor frecuencia hay una mayor prevalencia de CVV en mujeres con altas proporciones de lactobacilos vaginales.<sup>39-43</sup>

Hay pocos ensayos clínicos aleatorios bien ejecutados de tamaño suficiente en los que basar las recomendaciones para el uso de probióticos para la prevención de la CVV. Solo hay dos ensayos aleatorios con un tamaño de muestra superior a 100. Uno es un ensayo aleatorizado y abierto de un producto vaginal que incluye *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* y *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* utilizado diariamente durante 10 días después de un antimicótico. De las 416 mujeres premenopáusicas incluidas, el 5% del grupo de intervención (antimicótico seguido de probiótico) y el 37% del brazo de antimicótico solo tuvieron un cultivo positivo para *Candida spp.*<sup>30-45</sup> días después del tratamiento antimicótico.<sup>44</sup> El segundo ensayo aleatorizado a 278 mujeres a punto de recibir antibióticos para una infección no ginecológica en un diseño multifactorial con cuatro brazos que compararon probióticos orales y vaginales (oral: *L. rhamnosus*, *B. longum*; vaginales: *L. rhamnosus*, *L. Delbrueckii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*). No hubo efecto preventivo de ninguna formulación frente a placebo (*odds ratio* para la formulación oral 1,06 [0,58-1,94] y la formulación vaginal 1,38 [0,75-2,54]).<sup>45</sup>

Un ensayo aleatorizado más pequeño (N = 48) de un producto oral con *L. acidophilus* y *L. rhamnosus* demostró una tasa significativamente menor de candidiasis sintomática después de tres meses de dosis de mantenimiento.<sup>46</sup> Un estudio ligeramente más grande (N = 95) de un producto administrado por vía vaginal que contiene *L. Gasseri*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* y *P. acidilacti*, utilizado después de un tratamiento antimicótico inicial, no demostraron ninguna reducción en la recurrencia sintomática de CVV un mes después del tratamiento.<sup>47</sup> Se puede encontrar una revisión más exhaustiva de los datos en varias revisiones recientes sobre este tema.<sup>48-50</sup>

## Prebióticos y simbióticos

Un estudio pequeño de 48 mujeres con candidiasis vaginal aguda con cultivo positivo y antecedentes de CVV recurrente asignó al azar a clotrimazol vaginal y un simbiótico oral concurrente que contenía *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y *lactoferrina* o placebo. Los participantes continuaron la dosificación de mantenimiento con el producto del estudio durante 10 días al mes durante seis meses. Tres meses después del tratamiento antimicótico, el grupo simbiótico tuvo tasas más bajas de recurrencia (8,3 vs. 66,7%,  $p < 0,01$ ).<sup>46</sup>

## Recomendaciones clínicas

Debido a la falta de datos de alta calidad para apoyar la eficacia de los probióticos, y la evidencia epidemiológica que muestra correlaciones *in vivo* entre los lactobacilos vaginales y las CVV, no se recomienda el uso de probióticos orales o vaginales para el tratamiento o la prevención de la CVV.

## 10.4

### Vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria descamativa

#### Probióticos

Un estudio probó la inclusión de un probiótico en su enfoque de la terapia de vaginitis aeróbica (VA). Heczko *et al.* examinaron a mujeres con antecedentes de VB recurrente y las trataron con metronidazol oral y 10 días de probióticos orales que contenían *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. fermentum* (proVag, IBSS, Polonia).<sup>51</sup> En el seguimiento, aquellos con aerobios (VA) o *Gardnerella spp.* resistentes por cultivo recibieron antibióticos dirigidos y fueron aleatorizados a 10 días de la mezcla de probióticos orales o placebo cada mes durante tres meses, con pruebas clínicas y de cultivo cada mes preformadas una semana después de completar el curso probiótico de 10 días.

Los autores afirman que el tiempo hasta la recaída VA fue hasta un 76% ( $p < 0,05$ ) más largo en el grupo probiótico. El estudio de Heczko es difícil de interpretar: los marcadores inflamatorios no se utilizaron para definir los casos de VA ni los resultados, y los resultados medidos (recurrencia de los síntomas o cultivo positivo en las visitas de seguimiento) no distinguen la VB de la VA.

## Prebióticos y simbióticos

Aunque no es estrictamente VA, se pueden obtener conocimientos sobre el enfoque probiótico para corregir la disbiosis y, por lo tanto, prevenir la VA, a partir de estudios de microbiota intermedia (MI). Las mujeres con MI tienen puntuaciones Nugent de 4 a 6, están en gran parte desprovistas de lactobacilos pero no tienen VB; a menudo se encuentran con irritación y secreción con prurito, y muchos pasarán a tener VA. Los pacientes con MI están en riesgo de las mismas secuelas que aquellos con VA. Russo *et al.* aleatorizaron a 40 pacientes con prurito, irritación, secreción y MI al producto simbiótico oral que contenía *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y 50 mg de lactoferrina bovina una vez al día durante 15 días.

La evaluación al final del tratamiento encontró significativamente menos prurito y secreción ( $p < 0,001$ ), normalización simbiótica intragrupo de la puntuación de Nugent ( $p = 0,0004$ ) y reducción de la puntuación de Nugent en el brazo simbiótico frente a placebo ( $p = 0,0110$ ). La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real demostró que los lactobacilos aumentaron significativamente después de 15 días del simbiótico, sin embargo, los datos sobre la durabilidad de este hallazgo no están disponibles.<sup>29</sup>

## Recomendaciones clínicas

Hay pocos datos sobre los cuales basar las recomendaciones clínicas, por lo que abordaremos esto de manera similar a la VB. Para los pacientes que tienen síntomas refractarios y han fracasado en la terapia estándar, puede haber plausibilidad biológica de que un probiótico o simbiótico que contenga lactoferrina podría ser útil.

## 10.5

### Tricomoniasis

#### Probióticos

*Trichomonas vaginalis* es el protozoo patógeno más común en humanos en países industrializados. El tratamiento con 5-nitroimidazol es el único tratamiento efectivo, sin embargo, las infecciones recurrentes son comunes, en algunas ocasiones debido a la reinfección, en otras debido a la resistencia a los antibióticos. La resistencia al metronidazol ocurre en hasta el 10% de los casos de *trichomonas vaginales*.

La coinfección por *T. vaginalis* con VB es una ocurrencia frecuente. En este contexto, la efectividad del metronidazol en el tratamiento de la tricomoniasis puede reducirse y explicarse en parte por la disminución del potencial redox encontrado en los sujetos con VB.<sup>52,53</sup> La evidencia *in vitro* sugiere que la adición de un probiótico a la terapia con metronidazol aumenta la tasa de curación del metronidazol: Sgibnev *et al.* encontraron que el cultivo de bacterias oportunistas con lactobacilos de origen humano, o sobrenadantes LCR35 de *L. rhamnosus* que contienen peróxido de hidrógeno, ácido láctico y surfactantes, aumentaron la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias oportunistas.<sup>54</sup> Los autores postulan que la administración vaginal de lactobacilos podría mejorar la sensibilidad *in vivo* de *T. vaginalis* al metronidazol.

En un ensayo clínico bien realizado, Sgibnev *et al.* aleatorizaron a 90 pacientes con *T. vaginalis* y VB que fracasaron en la terapia previa para recibir metronidazol 500 mg dos veces al día y *L. rhamnosus* CR35 vaginal o placebo vaginal dos veces durante siete días, luego continuar con el probiótico vaginal dos veces al día durante siete días más.<sup>55</sup> Los síntomas, el pH, el potencial redox, la puntuación nugent y la presencia de *T. vaginalis* se evaluaron antes del inicio del tratamiento y en el 4º, 8º y 15º día de tratamiento.

Los autores informan que las mujeres en el brazo de tratamiento encontraron síntomas mejoría sintomática significativa significativamente, confirmados por el examen vaginal, y una disminución significativa en la tasa de cultivo positivo de *T. vaginalis* (6.8 vs. 47.6%) al completar el metronidazol. A medida que el pH disminuyó y el potencial redox aumentó más intensamente en el brazo probiótico, los autores atribuyen la tasa de curación mejorada a un aumento en la efectividad del metronidazol secundario a los cambios fisicoquímicos inducidos por este probiótico en presencia de VB.

## Prebióticos y simbióticos

No se han realizado ensayos clínicos para probar la eficacia de numerosos extractos alimentarios, marinos y medicinales que muestran una fuerte actividad anti-tricomona *in vitro*. Si la actividad *in vitro* se traduce en actividad *in vivo* y clínica, estos extractos podrían proporcionar nuevas estrategias para combatir las tricomonas resistentes.<sup>56</sup>

## Recomendaciones clínicas

Cuando *T. vaginalis* es refractaria a la terapia, y cuando la VB está presente, se puede considerar la terapia probiótica auxiliar.

## 10.6 Conclusión

Es biológicamente plausible que los probióticos, prebióticos y simbióticos puedan mejorar el tratamiento y la prevención de la VB, especialmente en los casos que son refractarios a la terapia antibiótica estándar. Sin embargo, no hay consenso sobre la especie, la dosis, la formulación, la vía de administración o la duración del tratamiento apropiadas. Dado el gasto de bolsillo de muchos de estos productos, recomendamos precaución al recomendar su uso y hacer un seguimiento para evaluar la eficacia.

## Recomendaciones

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
No se recomienda la monoterapia con probióticos para la vaginosis bacteriana.	2a	B
No existe ninguna recomendación para el uso profiláctico de probióticos o prebióticos durante el embarazo.	3b	B
No existe ningún beneficio con el uso de probióticos en mujeres con candidiasis vulvovaginal.	2a	B
En casos refractarios de vaginitis aeróbica/vaginitis inflamatoria, se puede intentar utilizar un probiótico o un simbiótico que contenga lactoferrina.	4	C
En la tricomoniasis refractaria asociada con vaginosis bacteriana, se pueden agregar probióticos a los regímenes de tratamiento.	4	C

## Referencias

- Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G. R.; Merenstein, D. J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R. B.; Flint, H. J.; Salminen, S.; Calder, P. C.; Sanders, M. E., Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11, (8), 506-14.
- Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Sanders, M. E.; Prescott, S. L.; Reimer, R. A.; Salminen, S. J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K. S.; Cani, P. D.; Verbeke, K.; Reid, G., Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017, 14, (8), 491-502.
- Swanson, K. S.; Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Reimer, R. A.; Reid, G.; Verbeke, K.; Scott, K. P.; Holscher, H. D.; Azad, M. B.; Delzenne, N. M.; Sanders, M. E., The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020, 17, (11), 687-701.
- Koirala, R.; Gargari, G.; Arioli, S.; Taverniti, V.; Fiore, W.; Grossi, E.; Anelli, G. M.; Cetini, I.; Guglielmetti, S., Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol* 2020, 96, (6).
- Strus, M.; Chmielarczyk, A.; Kochan, P.; Adamski, P.; Chelmicki, Z.; Chelmicki, A.; Palucha, A.; Heczko, P. B., Studies on the effects of probiotic *Lactobacillus* mixture given orally on vaginal and rectal colonization and on parameters of vaginal health in women with intermediate vaginal flora. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 163, (2), 210-5.
- Bohbot, J. M.; Cardot, J. M., Vaginal impact of the oral administration of total freeze-dried culture of LCR 35 in healthy women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012, 2012, 503648.
- Houng, H. S.; Noon, K. F.; Ou, J. T.; Baron, L. S., Expression of Vi antigen in *Escherichia coli* K-12: characterization of ViaB from *Citrobacter freundii* and identity of ViaA with RcsB. *J Bacteriol* 1992, 174, (18), 5910-5.
- De Alberti, D.; Russo, R.; Terruzzi, F.; Nobile, V.; Ouwehand, A. C., *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta(R) complex: a randomised controlled pilot study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015, 292, (4), 861-7.
- Chen, C.; Hao, L.; Zhang, Z.; Tian, L.; Zhang, X.; Zhu, J.; Jie, Z.; Tong, X.; Xiao, L.; Zhang, T.; Jin, X.; Xu, X.; Yang, H.; Wang, J.; Kristiansen, K.; Jia, H., Cervicovaginal microbiome dynamics after taking oral probiotics. *J Genet Genomics* 2021, 48, (8), 716-726.
- Anukam, K. C.; Osazuwa, E.; Osemene, G. I.; Ehigiagbe, F.; Bruce, A. W.; Reid, G., Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006, 8, (12-13), 2772-6.
- Reznichenko, H.; Henyk, N.; Maliuk, V.; Khyzhnyak, T.; Tynna, Y.; Filipiuk, I.; Veresniuk, N.; Zubrytska, L.; Quintens, J.; Richir, K.; Gerasymov, S., Oral Intake of *Lactobacilli* Can Be Helpful in Symptomatic Bacterial Vaginosis: A Randomized Clinical Study. *J Low Genit Tract Dis* 2020, 24, (3), 284-289.



12. Vujic, G.; Jajac Knez, A.; Despot Stefanovic, V.; Kuzmic Vrbancic, V., Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013, 168, (1), 75-9.
13. Zhang, Y.; Lyu, J.; Ge, L.; Huang, L.; Peng, Z.; Liang, Y.; Zhang, X.; Fan, S., Probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 669901.
14. Bradshaw, C. S.; Pirotta, M.; De Guingand, D.; Hocking, J. S.; Morton, A. N.; Garland, S. M.; Fehler, G.; Morrow, A.; Walker, S.; Vodstrcil, L. A.; Fairley, C. K., Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS One* 2012, 7, (4), e34540.
15. Cohen, C. R.; Wierzbicki, M. R.; French, A. L.; Morris, S.; Newmann, S.; Reno, H.; Green, L.; Miller, S.; Powell, J.; Parks, T.; Hemmerling, A., Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med* 2020, 382, (20), 1906-1915.
16. Eriksson, K.; Carlsson, B.; Forsum, U.; Larsson, P. G., A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, (1), 42-6.
17. Larsson, P. G.; Stray-Pedersen, B.; Rytting, K. R.; Larsen, S., Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health* 2008, 8, 3.
18. Petricevic, L.; Witt, A., The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008, 115, (11), 1369-74.
19. Ya, W.; Reifer, C.; Miller, L. E., Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 203, (2), 120 e1-6.
20. Liu, H. F.; Yi, N., A systematic review and meta-analysis on the efficacy of probiotics for bacterial vaginosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022, 26, (1), 90-98.
21. Tidbury, F. D.; Langhart, A.; Weidlinger, S.; Stute, P., Non-antibiotic treatment of bacterial vaginosis-a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021, 303, (1), 37-45.
22. Munoz-Barreno, A.; Cabezas-Mera, F.; Tejera, E.; Machado, A., Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021, 10, (8).
23. Jeng, H. S.; Yan, T. R.; Chen, J. Y., Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2020, 20, (4), 3749-3765.
24. Wang, Z.; He, Y.; Zheng, Y., Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16, (20).
25. Chen, X.; Lu, Y.; Chen, T.; Li, R., The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 631972.
26. Husain, S.; Allotey, J.; Drymoussi, Z.; Wilks, M.; Fernandez-Felix, B. M.; Whiley, A.; Dodds, J.; Thangaratnam, S.; McCourt, C.; Prosdoci, E. M.; Wade, W. G.; de Tejada, B. M.; Zamora, J.; Khan, K.; Millar, M., Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJog* 2020, 127, (2), 275-284.
27. Yang, S.; Reid, G.; Challis, J. R. G.; Gloor, G. B.; Asztalos, E.; Money, D.; Seney, S.; Bocking, A. D., Effect of Oral Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the Vaginal Microbiota, Cytokines and Chemokines in Pregnant Women. *Nutrients* 2020, 12, (2).
28. Hakimi, S.; Farhan, F.; Farshbaf-Khalili, A.; Dehghan, P.; Javadzadeh, Y.; Abbasalizadeh, S.; Khalvati, B., The effect of probiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 297, (1), 109-116.
29. Russo, R.; Edu, A.; De Seta, F., Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 298, (1), 139-145.
30. Russo, R.; Karadja, E.; De Seta, F., Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes* 2019, 10, (1), 19-26.
31. Baldacci, F.; Baldacci, M.; Bertini, M., *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 + Lactose, A Symbiotic Long-Lasting Vaginal Approach to Improve Women's Health. *Int J Womens Health* 2020, 12, 1099-1104.
32. Nasioudis, D.; Linhares, I. M.; Ledger, W. J.; Witkin, S. S., Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge. *BJog* 2017, 124, (1), 61-69.
33. Miranda, M.; Saccone, G.; Ammendola, A.; Salzano, E.; Iannicelli, M.; De Rosa, R.; Nazzaro, G.; Locci, M., Vaginal lactoferrin in prevention of preterm birth in women with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021, 34, (22), 3704-3708.
34. Vieira-Baptista, P.; De Seta, F.; Verstraelen, H.; Ventolini, G.; Lonnee-Hoffmann, R.; Lev-Sagie, A., The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, (1), 99-104.

35. MacAlpine, J.; Daniel-Ivrad, M.; Liu, Z.; Yano, J.; Revie, N. M.; Todd, R. T.; Stogios, P. J.; Sanchez, H.; O'Meara, T. R.; Tompkins, T. A.; Savchenko, A.; Selmecki, A.; Veri, A. O.; Andes, D. R.; Fidel, P. L., Jr.; Robbins, N.; Nodwell, J.; Whitesell, L.; Cowen, L. E., A small molecule produced by *Lactobacillus* species blocks *Candida albicans* filamentation by inhibiting a DYRK1-family kinase. *Nat Commun* 2021, 12, (1), 6151.
36. Rose Jorgensen, M.; Thestrup Rikvold, P.; Lichtenberg, M.; Ostrup Jensen, P.; Kragelund, C.; Twetman, S., *Lactobacillus rhamnosus* strains of oral and vaginal origin show strong antifungal activity in vitro. *J Oral Microbiol* 2020, 12, (1), 1832832.
37. Jang, S. J.; Lee, K.; Kwon, B.; You, H. J.; Ko, G., Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep* 2019, 9, (1), 8121.
38. De Gregorio, P. R.; Silva, J. A.; Marchesi, A.; Nader-Macias, M. E. F., Anti-*Candida* activity of beneficial vaginal lactobacilli in in vitro assays and in a murine experimental model. *FEMS Yeast Res* 2019, 19, (2).
39. Baeten, J. M.; Hassan, W. M.; Chohan, V.; Richardson, B. A.; Mandaliya, K.; Ndinya-Achola, J. O.; Jaoko, W.; McClelland, R. S., Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect* 2009, 85, (5), 348-53.
40. McClelland, R. S.; Richardson, B. A.; Hassan, W. M.; Graham, S. M.; Kiarie, J.; Baeten, J. M.; Mandaliya, K.; Jaoko, W.; Ndinya-Achola, J. O.; Holmes, K. K., Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. *J Infect Dis* 2009, 199, (12), 1883-90.
41. Cotch, M. F.; Hillier, S. L.; Gibbs, R. S.; Eschenbach, D. A., Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, (2), 374-80.
42. Tortelli, B. A.; Lewis, W. G.; Allsworth, J. E.; Member-Meneh, N.; Foster, L. R.; Reno, H. E.; Peipert, J. F.; Fay, J. C.; Lewis, A. L., Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, (5), 471 e1-471 e9.
43. Brown, S. E.; Schwartz, J. A.; Robinson, C. K.; O'Hanlon, D. E.; Bradford, L. L.; He, X.; Mark, K. S.; Bruno, V. M.; Ravel, J.; Brotman, R. M., The Vaginal Microbiota and Behavioral Factors Associated With Genital *Candida albicans* Detection in Reproductive-Age Women. *Sex Transm Dis* 2019, 46, (11), 753-758.
44. Kovachev, S. M.; Vatcheva-Dobrevska, R. S., Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2015, 7, (1), 38-44.
45. Pirota, M.; Gunn, J.; Chondros, P.; Grover, S.; O'Malley, P.; Hurley, S.; Garland, S., Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004, 329, (7465), 548.
46. Russo, R.; Superti, F.; Karadja, E.; De Setta, F., Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019, 62, (4), 328-335.
47. Ehrstrom, S.; Daroczy, K.; Rylander, E.; Samuelsson, C.; Johannesson, U.; Anzen, B.; Pahlson, C., Lactic acid bacteria colonization and clinical outcome after probiotic supplementation in conventionally treated bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. *Microbes Infect* 2010, 12, (10), 691-9.
48. Van de Wijgert, J.; Verwijs, M. C., Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *Bjog* 2020, 127, (2), 287-299.
49. Xie, H. Y.; Feng, D.; Wei, D. M.; Mei, L.; Chen, H.; Wang, X.; Fang, F., Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 11, CD010496.
50. Shenoy, A.; Gottlieb, A., Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. *Dermatol Ther* 2019, 32, (4), e12970.
51. Heczko, P. B.; Tomusiak, A.; Adamski, P.; Jakimiuk, A. J.; Stefański, G.; Mikołajczyk-Cichońska, A.; Suda-Szczurek, M.; Strus, M., Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health* 2015, 15, 115.
52. Gatski, M.; Martin, D. H.; Levison, J.; Mena, L.; Clark, R. A.; Murphy, M.; Henderson, H.; Schmidt, N.; Kissinger, P., The influence of bacterial vaginosis on the response to *Trichomonas vaginalis* treatment among HIV-infected women. *Sex Transm Infect* 2011, 87, (3), 205-8.
53. Holmes, K. K.; Chen, K. C.; Lipinski, C. M.; Eschenbach, D. A., Vaginal redox potential in bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis). *J Infect Dis* 1985, 152, (2), 379-82.
54. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Influence of Hydrogen Peroxide, Lactic Acid, and Surfactants from Vaginal Lactobacilli on the Antibiotic Sensitivity of Opportunistic Bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2017, 9, (2), 131-141.
55. Sgibnev, A.; Kremleva, E., Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020, 39, (2), 345-351.
56. Friedman, M.; Tam, C. C.; Cheng, L. W.; Land, K. M., Anti-trichomonad activities of different compounds from foods, marine products, and medicinal plants: a review. *BMC Complement Med Ther* 2020, 20, (1), 271.





Beca de estudios sin restricciones:  
**SCYNEXIS**

