



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**ACTUALIZACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA
DE VAGINOSIS BACTERIANA Y VULVOVAGINITIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: PATRICIA MUÑOZ AGUILAR
PROFESOR GUÍA: Mg. Cs. T.M PAULINA ABACA CASTILLO

TALCA-CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

ÍNDICE

Contenidos	Página
1. RESUMEN.....	7
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. OBJETIVOS.....	10
3.1 Objetivo General.....	10
3.2 Objetivos Específicos	10
4. METODOLOGÍA.....	11
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
5.1 Vagina y microbiota vaginal.....	12
5.2 Infecciones vaginales.....	14
5.3Vaginosis bacteriana.....	16
5.3.1 Agentes etiológicos.....	18
<i>Gardnerella vaginalis</i>	18
<i>Mobiluncus spp.</i>	19
<i>Mycoplasma spp.</i>	20
<i>Ureaplasma spp.</i>	23
<i>Prevotella spp.</i>	24
<i>Atopobium vaginae</i>	25
BVAB1, BVAB2 y BVAB3.....	26
5.3.2 Manifestaciones clínicas.....	27
5.3.3 Complicaciones obstétricas.....	28
5.3.4 Factores de riesgo	29
5.3.5 Diagnóstico.....	29
5.3.6 Tratamiento.....	33

Contenidos	Página
5.4 Vulvovaginitis.....	38
5.4.1 Vaginitis aeróbica.....	41
<i>Streptococcus agalactiae</i>	42
5.4.1.1 Diagnóstico.....	44
5.4.1.2 Tratamiento.....	45
5.4.2 Vaginitis por <i>Trichomonas vaginalis</i>	47
5.4.2.1 Manifestaciones clínicas.....	49
5.4.2.2 Complicaciones obstétricas	49
5.4.2.3 Diagnóstico.....	51
5.4.2.4 Tratamiento.....	53
5.4.3. Vulvovaginitis candidiásica.....	55
5.4.3.1 Manifestaciones clínicas.....	57
5.4.3.2 Complicaciones obstétricas.....	58
5.4.3.3 Diagnóstico.....	59
5.4.3.4 Tratamiento.....	60
6. CONCLUSIÓN.....	64
7. REFERENCIAS.....	65

ÍNDICE DE TABLAS

Contenidos	Página
Tabla 1: FACTORES DE RIESGO EN COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS	28
Tabla 2: INTERPRETACIÓN EN TINCIÓN GRAM DEL CONTENIDO VAGINAL SEGÚN CRITERIO DE NUGENT.....	32
Tabla 3: TRATAMIENTO DE VAGINOSIS BACTERIANA.....	34
Tabla 4: TRATAMIENTO DE VAGINOSIS BACTERIANA EN EMBARAZADAS.....	35
Tabla 5: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS VAGINITIS.....	40
Tabla 6: FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS NEONATAL POR EGB.....	44
Tabla 7: TRATAMIENTO DE VAGINITIS AERÓBICA POR EGB.....	45
Tabla 8: ANTIBIÓTICOS PARA PROFILAXIS INTRAPARTO DE LA ENFERMEDAD NEONATAL POR EGB.....	46
Tabla 9: TRATAMIENTO DE VAGINITIS POR <i>T. VAGINALIS</i>	53
Tabla 10: CLASIFICACIÓN DE VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA.....	57
Tabla 11: TRATAMIENTO DE VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA.....	61
Tabla 12: TRATAMIENTO VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA EN EMBARAZADAS.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Contenidos	Página
Figura 1: MICROORGANISMOS PRESENTES EN LA VAGINA DE MUJERES SANAS.....	14
Figura 2: ESQUEMA DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE VAGINOSIS BACTERIANA.....	30
Figura 3: ESQUEMA DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE VAGINOSIS BACTERIANA.....	31
Figura 4: ESQUEMA DE PREVENCIÓN PARA LA ENFERMEDAD NEONATAL POR ESTREPTOCOCO GRUPO B.....	47

1. RESUMEN

La microbiota vaginal está compuesta por un conjunto de microorganismos que se encuentran en equilibrio el cual es muy frágil y cuando se pierde provoca infecciones, las que son motivos de frecuentes consultas ginecológicas.

Dentro de los microorganismos que forman parte de la microbiota vaginal, están los Lactobacilos que tienen como función acidificar el pH de la vagina. La composición y el pH varían a lo largo de los años y dependen de diferentes factores como, genética, origen étnico, embarazo, menopausia, factores medioambientales y conductuales como actividad sexual, higiene íntima, aplicación de ciertos productos, etc.

La microbiota vaginal tiene variadas funciones, una de ellas es defender al organismo contra infecciones y proporcionar un ambiente favorable para el embarazo. Un desequilibrio (disbiosis) puede ser la causa de múltiples enfermedades, una de las más frecuentes la vaginosis bacteriana, y existe también la vaginitis; candidiasis vaginal y tricomoniasis. Todas estas con signos y síntomas característicos como flujos y olores anormales, picazón, irritabilidad y enrojecimiento.

La siguiente revisión bibliográfica está enfocada en dos patologías causadas por infecciones vaginales; la vaginosis bacteriana, con diferentes agentes etiológicos que la producen: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Atopobium vaginae*. Y la otra es vulvovaginitis o vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis* y *Candida albicans*. Cada una de ellas con sus diferentes características de tratamiento y diagnóstico.

2. INTRODUCCIÓN

Existe un equilibrio de los microorganismos presentes en nuestro organismo que lo mantiene en condiciones normales y éstos tienen la capacidad de desarrollar sus funciones para conservar al individuo aparentemente sano y adaptándose de manera positiva a los cambios que puedan ocurrir. Sin embargo, dicho equilibrio puede verse afectado por la presencia de microorganismos patógenos que no pueden ser neutralizados de manera oportuna, generando incomodidades en el ser humano que derivan a la asistencia de consultas médicas.

La vagina es una cavidad que se conserva en condiciones de humedad, a un pH ácido (4,0 a 4,5). El metabolismo fermentativo de estas bacterias que forman parte de la microbiota vaginal genera ácidos orgánicos y peróxido de hidrógeno, que eliminarán a los contaminantes intestinales y controlarán la proliferación excesiva de *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros patógenos potenciales. El control es tan eficaz que en el 70% de las mujeres sanas solo se aíslan lactobacilos de su vagina ^[1].

Existe una serie de factores que pueden alterar el ecosistema, como los relacionados con la conducta sexual, promiscuidad, ausencia de protección de barrera, el uso de antimicrobianos, los cambios naturales del ciclo menstrual, la aplicación o uso de duchas vaginales, tampones y cremas, los hábitos higiénicos, entre otros, originando así las infecciones cervicovaginales.

La alteración de la microbiota vaginal resulta del conjunto de interacciones en que se ven involucrada la virulencia del microorganismo causal, el dominio numérico y la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero [2]. Desde el punto de vista microbiológico, la infección cérvico-vaginal ha sido definida por la presencia de Vaginosis bacteriana sintomática, vaginitis aeróbica, vaginitis por *Trichomonas vaginalis*, vulvovaginitis micótica, infecciones cervicales y Micoplasmas genitales [3].

La vaginosis bacteriana (VB) es una infección causada por una cantidad excesiva de ciertas bacterias que cambian el equilibrio normal de las bacterias en la vagina [4]. Las mujeres en edad fértil tienen más probabilidades de desarrollar vaginosis bacteriana; sin embargo, esta infección puede afectar a mujeres de cualquier edad, con variaciones según la población estudiada [5,6]. Las principales bacterias detectadas en mujeres con vaginosis bacteriana son *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, así como *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Sneathia* y *Clostridiales spp.* Las especies de *Fusobacterium* y *Atopobium vaginae* también son comunes [7].

La vulvovaginitis se define como la inflamación de la vulva y de la vagina. La etiología en su mayoría es secundaria a una infección. Los principales agentes etiológicos son: *Candida albicans*, *Gardenerella vaginalis* y *Trichomonas vaginalis* [8].

Existe otro tipo de vaginitis, conocida como vaginitis atrófica o atrofia vaginal, que no está relacionada a algún microorganismo. Es el adelgazamiento, la sequedad y la inflamación de las paredes vaginales debido a una menor cantidad de estrógeno. La atrofia vaginal a menudo se produce después de la menopausia [9].

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Conocer los principales aspectos patogénicos, diagnóstico y tratamiento de vaginosis bacteriana y vulvovaginitis.

3.2 Objetivos Específicos

- Describir los diferentes tipos de agentes etiológicos causales de vaginosis bacteriana y vulvovaginitis.
- Describir las manifestaciones clínicas y complicaciones producidas por cada agente etiológico.
- Conocer el diagnóstico que se realiza en vaginosis bacteriana y en vulvovaginitis con determinado microorganismo.
- Conocer el tratamiento que se utiliza para vaginosis bacteriana y vulvovaginitis asociada a un microorganismo.

4. METODOLOGÍA

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática, que trata de una investigación secundaria revisando la información científica sobre un determinado tema y la sintetiza, se realiza una búsqueda estructurada y explícita. Para esto se utilizó principalmente la base científica PubMed, además de los documentos oficiales del Ministerio de Salud en Chile, la página de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), entre artículos originales encontrados en la web y algunas revisiones. Se buscó información en todo el repertorio del conocimiento científico actual. Se utilizó términos de búsqueda como “Vaginosis bacteriana”, “Vulvovaginitis”, “Vaginitis por *Trichomonas vaginalis*”, “Candidiasis Vulvovaginal”. La búsqueda de “Vaginitis, Vaginosis” resultó en 37249 artículos, de los cuales se limitó a los últimos 10 años, pero igual se utilizó estudios de años anteriores.

En relación con los aspectos éticos, no fue necesario la utilización de un consentimiento informado ni la aprobación de un comité de ética por parte de la Universidad, debido a que la revisión sistemática se basa en búsqueda y recopilación de datos e información de estudios previos.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 Vagina y microbiota vaginal

La mucosa vaginal saludable de las mujeres en edad reproductiva está compuesta por un epitelio escamoso estratificado de varias capas que descansa sobre una lámina propia. El epitelio experimenta diferenciación y contiene varias capas o " estratos" distintos: la capa basal mitóticamente activa ("estrato basal"), la capa superbasal y una capa superficial de células cornificadas aplanadas ("estrato córneo") [10].

El epitelio escamoso estratificado vaginal humano tiene una gran área de superficie (hasta 360 cm²), y es la primera superficie de la mucosa en contacto con patógenos de transmisión sexual. Sin embargo, el epitelio vaginal sano generalmente frena las infecciones invasivas. En contraste, el endocervix, un epitelio cilíndrico simple que presenta un área de superficie mucho más pequeña es un sitio frecuente de infecciones por varios patógenos de transmisión sexual, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma genitalium* y cepas oncogénicas del virus del papiloma humano [10].

La microbiota vaginal es un complejo ecosistema compuesto (Figura 1), entre otras cosas, por más de 200 especies bacterianas, entre las que predominan los lactobacilos que

acidifican la vagina ^[11]. La microbiota saludable del tracto genital inferior en mujeres consiste predominantemente en *Lactobacillus spp.*, Siendo *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus iners* la especie más prevalente. En general se acepta que estas bacterias forman una línea de defensa crítica contra patógenos potenciales. La relación simbiótica entre los lactobacilos vaginales y su huésped humano está modulada por las hormonas que circulan en el cuerpo de una mujer, que estimulan el epitelio vaginal para producir glucógeno. Los lactobacilos vaginales metabolizan el glucógeno secretado por el epitelio vaginal, que a su vez produce ácido láctico, que es en gran parte responsable de que el pH vaginal normal sea ácido (<4 - 5). El ambiente ácido de una vagina saludable no es permisivo para el crecimiento de muchos patógenos potenciales. Además, se cree que los lactobacilos vaginales rechazan los patógenos mediante la exclusión competitiva a través de la posible formación de biopelículas, y a través de la producción de antimicrobianos como el peróxido de hidrógeno y sustancias similares a las bacteriocinas ^[12].

Su composición y su pH varían a lo largo de los años y dependen de los genes, el origen étnico, el embarazo, la menopausia así como de factores medioambientales y conductuales (relaciones sexuales, higiene íntima, etc.). La microbiota vaginal tiene varias funciones, especialmente la de defender el organismo contra las infecciones y asegurar un entorno favorable para el embarazo. Un desequilibrio de la microbiota vaginal (disbiosis) puede dar lugar a varias enfermedades: infecciones vaginales, micosis, etc., con algunos síntomas característicos: picazón, irritación, flujo y olores anormales ^[11].

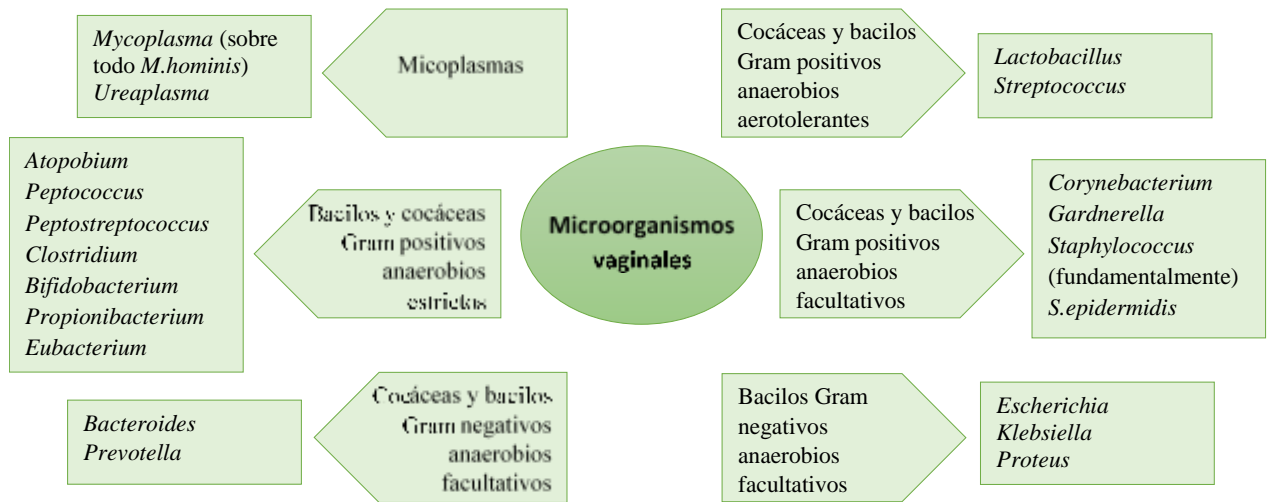


Figura 1: MICROORGANISMOS PRESENTES EN LA VAGINA DE MUJERES SANAS

Fuente: Elaboración propia ^[12,35].

5.2 Infecciones vaginales

La población microbiana de la vagina es muy heterogénea y se ve influida en gran medida por diversos factores hormonales. Las recién nacidas están colonizadas ya por lactobacilos desde su nacimiento, los cuales predominan durante aproximadamente 6 semanas. Después de ese período, los valores de estrógenos maternos han disminuido y la flora vaginal se modifica e incluye estafilococos, estreptococos y miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Cuando en la pubertad se inicia la producción de estrógenos, se produce otro cambio de la flora microbiana. Los lactobacilos reaparecen como microorganismos predominantes y se aíslan también muchas otras bacterias, como estafilococos (*S. aureus* con una frecuencia menor que las especies coagulasa-negativo), estreptococos (incluido el *Streptococcus agalactiae*), *Enterococcus*, *Gardnerella*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y diversas bacterias anaerobias. Se registra un

número significativo de casos cuando se altera el equilibrio de la flora bacteriana vaginal, lo que ocasiona una disminución del número de lactobacilos y un aumento de *Mobiluncus* y *Gardnerella*. *Trichomonas vaginalis*, *C. albicans* y *Candida glabrata* constituyen agentes etiológicos destacados de vaginitis. Aunque se considera que el virus herpes simple y el virus del papiloma no forman parte de la flora normal del aparato genitourinario, pueden provocar infecciones persistentes ^[13].

Se piensa que las bacterias que habitan la vagina humana son la primera línea de defensa contra las infecciones vaginales como resultado tanto de la exclusión competitiva como del exterminio directo de otros microorganismos patógenos. Las alteraciones de la flora vaginal normal se han vinculado por mucho tiempo a la enfermedad pélvica inflamatoria, abortos espontáneos y prematuridad. Recientemente ha habido un enorme crecimiento en la comprensión del ecosistema vaginal, aunque las interacciones entre el huésped, el ambiente externo y las comunidades bacterianas son muy complejas ^[14].

Las infecciones vaginales constituyen un motivo frecuente de consulta en atención primaria en todo el mundo. Su importancia se debe a que disminuyen la calidad de vida, favorecen el contagio de infecciones de transmisión sexual (ITS) bacterianas y virales y predisponen a enfermedad inflamatoria pélvica, parto prematuro (PP) e infección neonatal. El diagnóstico clínico de estos procesos infecciosos es fundamental para establecer una terapia, pero éste se orienta fundamentalmente a reconocer las etiologías más frecuentes: vaginosis bacteriana (VB), candidiasis vulvo-vaginal (CVV) y tricomoniasis. La presentación clínica de las infecciones vaginales no es siempre característica y con frecuencia se presentan co-infecciones. Por otra parte, en los últimos años se han descrito nuevas causas de infección vaginal como la vaginitis aeróbica (VA) y la microbiota intermedia (MI), cuya prevalencia es escasamente conocida ya que requieren el apoyo del laboratorio para su

diagnóstico. Las infecciones vaginales son generalmente el resultado de alteraciones de la microbiota vaginal, donde la microbiota normal lactobacilar es sustituida por una proliferación de otras bacterias comensales ^[15].

5.3 Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana (VB) es la causa más frecuente de flujo vaginal anormal en mujeres en edad fértil. Puede tener un gran impacto en la calidad de vida y el bienestar psicológico si es frecuente y fuertemente sintomático. Los más afectados sufren una descarga ofensiva que huele a pescado que se repite con frecuencia, a menudo en la época de la menstruación ^[9]. Durante el flujo menstrual, el pH aumenta y el número de lactobacilos disminuye, con un aumento concomitante en el número de otras especies anaeróbicas y facultativas normalmente presentes como parte del microbioma vaginal. Tras el cese del flujo menstrual, el pH disminuye y los números de lactobacilos aumentan, con una reducción concomitante en el número de otros organismos facultativos y anaerobios presentes ^[10].

La VB, que se caracteriza por un cambio dramático en la microflora vaginal, ocurre cuando las especies de *Lactobacillus spp.* en la vagina son reemplazadas por altas concentraciones de bacterias anaeróbicas. Los Lactobacilos que normalmente están presentes en la vagina ayudan a mantener un pH ácido al producir ácido láctico a partir de glucógeno. Este ambiente ácido inhibe el crecimiento de otras bacterias que normalmente se encuentran en niveles bajos en la vagina. La disminución en los lactobacilos comensales (especialmente *Lactobacillus crispatus*, que puede producir más ácido láctico que otros *Lactobacillus spp.*) Se asocia con un aumento del pH vaginal y un crecimiento excesivo de anaerobios

facultativos, incluyendo *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.* y *Ureaplasma spp.* ^[11,14]. Las principales bacterias detectadas en mujeres con vaginosis bacteriana son *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Las especies de *Fusobacterium* y *Atopobium vaginae* también son comunes ^[13].

Los pacientes con VB tienen un biofilm denso, que consiste en una matriz de polisacáridos, proteínas, ADN extracelular y bacterias incrustadas, que está fuertemente adherida a la superficie epitelial vaginal. Las bacterias que residen dentro de un biofilm gozan de una protección relativa contra los agentes antimicrobianos y el sistema inmunitario del huésped, así como una alta resistencia a los factores de defensa producidos por lactobacilos (como el ácido láctico, el peróxido de hidrógeno y las bacteriocinas), que pueden deberse en parte a las diferencias en la expresión génica. Por lo tanto, las infecciones que involucran biopelículas, como la VB, son difíciles de eliminar y con frecuencia tienen altas tasas de recurrencia ^[11].

La VB es una enfermedad prevalente. Su frecuencia en nuestro medio varía dependiendo del grupo estudiado:

Embarazadas normales: 26%

Rotura prematura de membranas de pretérmino: 35%

Parto prematuro con membranas intactas: 43%

Pielonefritis aguda del embarazo: 32% ^[16].

5.3.1 Agentes etiológicos

Gardnerella vaginalis

Gardnerella vaginalis fue aislada por primera vez por Leopold en 1953. Un año más tarde, Gardner y Duker asociaron vaginitis bacteriana inespecífica y se llamó *Haemophilus vaginalis*. Más tarde se clasificó en el género *Corynebacterium* en función de los requisitos metabólicos y las reacciones de tinción de Gram. Luego de análisis adicionales, respaldados por hibridación de ADN-ADN, se colocó en su propio género, *Gardnerella*. *Gardnerella* está en la familia *Bifidobacteriaceae*. Las células son pequeñas, no móviles, no encapsuladas, no formadoras de esporas, barras pleomórficas con dimensiones promedio de 0.4 por 1.0 a 1.5 μm . Tras la tinción de Gram, pueden aparecer variables Gram debido a una capa delgada de peptidoglicano. La superficie celular de *G. vaginalis* está cubierta de fimbrias, que son responsables de la unión de *G. vaginalis* a las células epiteliales vaginales ^[17].

Se ha prestado mucha atención a los posibles factores de virulencia que podrían dilucidar el potencial patológico y el posible papel de *G. vaginalis* o los biotipos específicos de *G. vaginalis* en la VB ^[17]. *G. vaginalis* produce una toxina formadora de poros, la vaginolisina, que solo puede afectar a las células humanas. La vaginolisina es una citolisina dependiente del colesterol que inicia cascadas de señalización complejas que inducen la lisis de las células diana y permiten la virulencia de *Gardnerella*. Además, las actividades de las enzimas proteasa y sialidasa acompañan típicamente a esta bacteria. *Gardnerella* tiene los factores de virulencia necesarios para adherirse al epitelio huésped, lo que le permite competir con *Lactobacilli* para dominar con éxito el ambiente vaginal ^[18]. La capacidad de

G. vaginalis para adherirse a las células epiteliales vaginales proporciona el andamiaje para la formación de biopelículas y para que otras bacterias distintivas de BV como *Atopobium vaginae* se establezcan en esta biopelícula ^[17].

Gardnerella vaginalis no es parte de la flora vaginal normal adquirida al nacer, sino que se transmite a través de la actividad sexual con una pareja infectada. Aunque existe una serie de estudios que explican la presencia de VB en mujeres que aún no han iniciado su vida sexual ^[10,14]. Tiene los factores de virulencia necesarios para adherirse al epitelio vaginal del huésped y competir con éxito con la flora vaginal normal para dominar. La infección con *G. vaginalis* produce un aumento del pH y una reducción del potencial de reducción-oxidación (redox), lo que favorece un mayor crecimiento de los anaerobios del huésped y la supresión de los lactobacilos ^[14].

Mobiluncus spp.

Aislada inicialmente por Curtis en 1913 a partir de las secreciones vaginales de una mujer con una endometritis post parto. En 1984 sería identificado como *Mobiluncus* y que sería señalado como uno de los agentes involucrados con la etiología de las VB ^[19,20].

Las bacterias *Mobiluncus* son organismos móviles, anaeróbicos, de crecimiento lento y exigentes que requieren un medio enriquecido que contenga suero de conejo o caballo o carbohidratos fermentables como la maltosa o el glucógeno para el crecimiento. El género

contiene dos especies, *M. curtisii*, que comprende varillas curvas cortas Gram-variables o Gram-negativo, y *M. mulieris*, que comprende barras largas, rectas o ligeramente curvas Gram-negativo. *M. curtisii* se divide en dos subespecies, *M. curtisii subsp. curtisii* y *M. curtisii subsp. Holmesii*. Las bacterias *Mobiluncus* producen ácido málico y trimetilamina, que se ha asociado con irritación vaginal y mal olor asociado con VB ^[17].

Su potencial patogénico está dado por una toxina citotóxica, capaz de desprender monocapas celulares o inducir la pérdida de cilios en células cultivadas de oviducto, aunque la excreción de esta toxina parece ser leve, su efecto parece potenciarse por el hecho de que la bacteria coloniza el epitelio adhiriéndose a él posiblemente mediante su flagelo. Se refleja en la causalidad de abscesos umbilicales, en mamas, en cuero cabelludo de neonatos, en heridas quirúrgicas, en membranas corioalantoideas y en septicemias, además, se asocia con ruptura de membranas, parto prematuro y prematuridad ^[21].

Mycoplasma spp.

Las bacterias del género *Mycoplasma* (familia *Mycoplasmataceae*, orden *Mycoplasmatales*) pertenecen a la clase *Mollicutes* (“piel blanda”) y representan un grupo de microorganismos complejos, sofisticados y únicos por su naturaleza entre los procariotas, que durante largo tiempo han constituido, y aún constituyen, un enigma para los microbiólogos ^[22]. Se adquieren al inicio de la actividad sexual. Luego pasan a integrar la microbiota comensal. Son patógenos oportunistas.

M. hominis se aísla en el 60% de mujeres con VB y en 10 a 15% de mujeres con microbiota normal ^[16].

El grupo de microorganismos denominados “micoplasmas genitales”, por su localización en las mucosas del tracto urogenital, incluye las especies, *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* (con sus dos biovariedades: *U. parvum* y *U. urealyticum*) y *M. genitalium*. Otras especies que también se localizan en el tracto urogenital son *M. penetrans*, *M. spermatophilum* y *M. fermentans* ^[22].

Mycoplasma hominis se aisló en 1937 del tracto genital humano, 17 años después fue seguido por *Ureaplasma urealyticum* y 27 años después por *Mycoplasma genitalium* ^[23]. La colonización por *M. hominis* en la VB, alcanza recuentos de hasta 10.000 veces mayores que en mujeres sin VB y algunos autores consideran que después de las 24 semanas de gestación, la colonización por *M. hominis* constituye un factor de riesgo del parto pretérmino ^[22].

Dado que carecen de una pared celular, no se pueden visualizar a través de la tinción de Gram y, por lo tanto, se omiten si la detección se basa únicamente en la tinción de Gram. Dos de las siete especies de *Mycoplasma*, *M. hominis* y *M. genitalium*, han sido aisladas del tracto genital de las mujeres. Se ha encontrado que *M. genitalium* tiene un papel en causar cervicitis sintomática o uretritis, mientras que *M. hominis* se asocia con la presencia de VB ^[17].

M. hominis es componente de la microbiota de VB, produce signos inflamatorios y se asocia con parto prematuro. *M. genitalium* se ha asociado con cervicitis mucopurulenta y no se ha demostrado que su detección en la vagina de la mujer embarazada se relacione con parto prematuro [16].

Mientras que *M. genitalium* es un patógeno reconocido de transmisión sexual en varones y mujeres, *M. spermatophilum*, especie muy infrecuente, no parece presentar ninguna implicación clínica. *M. penetrans*, especie capaz de invadir activamente diversos tipos de células, presenta una estricta asociación con individuos infectados por el VIH y aunque en la actualidad se desconoce el tipo de implicación clínica, se sugiere un papel de cofactor en la progresión de la enfermedad por su contribución en el deterioro del sistema inmunitario. *M. fermentans*, especie directamente relacionada con el SIDA y localizada en los órganos sólidos de estos pacientes [22].

La mayoría de las infecciones por micoplasmas se limitan a las superficies mucosas, donde se encuentran en estrecha relación y adheridos a las células epiteliales del hospedador. Algunas especies como *M. genitalium* y *M. penetrans* poseen orgánulos para la adherencia especiales que facilitan la citoadherencia y la penetración celular, mientras que las proteínas de citoadherencia de *M. hominis* y *Ureaplasma spp.* no están organizadas en orgánulos específicos. En *M. hominis* se han descrito proteínas de citoadherencia que incluyen dos polipéptidos de superficie, P50 y P100 que favorecen la adherencia a las células eucariotas. También posee otra proteína superficial, llamada antígeno variable asociado a la adherencia (Vaa), que favorece la diseminación de una célula a otra y es altamente inmunogénica [22].

Pruebas significativas de los estudios clínicos y experimentales apoyan el papel de *Mycoplasma* y *M. hominis* en la patogénesis de la desregulación inmune asociada a VB [26]. El tratamiento de la infección por *Mycoplasma hominis* durante el embarazo es clindamicina una dosis de 300 mg oral cada 6 horas por 7 días. Este microorganismo presenta resistencia ante macrólidos [16].

Ureaplasma spp.

Ureaplasma está en la clase *Mollicutes*. Son anaerobios facultativos y se replican de forma parasitaria [17]. *Ureaplasma spp.* tiene un antígeno de múltiples bandas (MB), que es inmunogénico, presenta una elevada variabilidad *in vitro*, y puede estar relacionado con la respuesta inflamatoria del hospedador [22].

Una revisión de Patel y Nyirjesy revela que *U. urealyticum* se detecta en mujeres con y sin BV y que no parece haber una asociación entre esta especie en particular y VB [24]. Sin embargo, *U. urealyticum* expresa actividad hemolítica y secreta enzimas, incluidas la elastasa y la proteasa IgA, que reducen la inmunidad de la mucosa, así como la fosfolipasa C y la ureasa, que hidrolizan la urea al amoníaco citotóxico [25], todo lo cual puede precipitar los síntomas y la patogénesis de VB. Se ha encontrado que *U. urealyticum* induce la producción de citocinas proinflamatorias en células epiteliales cervicales y vaginales y en macrófagos, lo que sugiere el potencial de este organismo para contribuir al entorno inmunitario vaginal alterado de la VB [17].

La colonización por *Ureaplasmas* en mujeres con VB varía entre 40% y 80%. *Ureaplasma spp* no produce signos/síntomas de infección vaginal ó cervical. Su aislamiento a nivel vaginal se relaciona con parto prematuro. La infección intraamniótica por esta bacteria se asocia con enfermedad crónica pulmonar en niños prematuros menores de 1500 g de peso al nacer. Pero su aislamiento en líquido amniótico produce menor resultado adverso perinatal que otras bacterias. El tratamiento de la infección por *Ureaplasma spp* en embarazadas es eritromicina (base): 500 mg oral cada 6 horas por 7 días. Presenta resistencia a clindamicina.

Para el diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* se utiliza habitualmente el cultivo. Las muestras de secreción vaginal tienen un mejor rendimiento que las del endocervix y se transportan en medio buffer sacarosa fosfato (2SP). El cultivo de los micoplasmas genitales incluye una combinación de caldos diferenciales y agar A7. La PCR con alta sensibilidad y especificidad se usa en muestras respiratorias de prematuros. *M. genitalium* crece lentamente en cultivos y se prefiere la PCR como método diagnóstico^[16].

Prevotella spp.

Las especies de *Prevotella* son bacterias Gram negativo anaerobias del filo *Bacteroidetes*, que también incluye los géneros clínicamente importantes *Bacteroides* y *Porphyromonas*^[27]. Estos géneros incluyen especies no pigmentadas (*Prevotella*) y pigmentadas en negro (*Prevotella* y *Porphyromonas*). Numerosos estudios han detectado estas bacterias por tinción de Gram, cultivo y / o técnicas moleculares en prácticamente todas las mujeres con y sin BV^[17]. Las cepas de *Prevotella* son clásicamente consideradas bacterias

comensales debido a su amplia presencia en el cuerpo humano sano y su rara participación en infecciones ^[27].

Las especies de *Prevotella* son capaces de producir poliaminas durante la actividad metabólica normal. Estas aminas pueden aumentar el pH vaginal, lo que a su vez puede aumentar el crecimiento de otros anaerobios asociados con VB. Se demostró que la producción de amoníaco por *Prevotella* aumenta el crecimiento de *G. vaginalis*, que a su vez produce aminoácidos que fueron utilizados por *Prevotella* en una relación sinérgica ^[17]. Además de estas poliaminas, las especies de *Prevotella* como *P. bivia* y *P. disiens* producen colagenasa y fibrinolisisina, que pueden degradar la superficie de la mucosa y promover el desprendimiento de células epiteliales vaginales, y sialidasa y prolidasas, que conducen al desprendimiento vaginal ^[25].

Atopobium vaginae

Pertenece a la familia *Coriobacteriaceae* y está compuesta por tres especies: *A. minutum*, *A. parvulum*, y *A. rimae*. Se pueden diferenciar por pruebas bioquímicas y electroforesis de proteínas de la célula completa ^[28].

A. vaginae se asoció por primera vez con VB en 2004 ^[29]. Las bacterias de *A. vaginae* son cocáceas anaerobios, pequeños, alargados, grampositivos, que se producen individualmente, en pares o en cadenas cortas. Esta morfología celular variable puede

explicar cómo *A. vaginae* puede ser camuflada por otros organismos y pasada por alto en el diagnóstico de tinción de Gram. Su naturaleza fastidiosa y su lento crecimiento pueden dilucidar por qué no se detecta fácilmente en estudios de cultivo. El principal producto metabólico es el ácido láctico. La susceptibilidad al metronidazol es variable y algunas cepas han demostrado ser resistentes a metronidazol ^[17,28].

Se ha demostrado que *A. vaginae* y *G. vaginalis* están presentes en 78% a 96% de las muestras de BV, en contraste con 5% a 10% de las muestras de flora normal. El análisis de la composición y la organización estructural de la biopelícula adherida a la mucosa vaginal en sujetos con VB mostró que en el 70% de las muestras, *A. vaginae* estaba presente y representaba del 1 al 40% de la masa de la película. La asociación de *A. vaginae* con la formación de biopelículas junto con la resistencia al metronidazol puede explicar los fracasos terapéuticos y las recurrencias de VB ^[17]. Además, *A. vaginae* se ha asociado positivamente con el flujo vaginal típico de BV, un pH elevado y la presencia de células indicadoras. También se describió que las altas cargas vaginales de *A. vaginae* en combinación con *G. vaginalis* se asocian con aborto tardío y prematuridad ^[30].

BVAB1, BVAB2 y BVAB3

En 2005, Fredricks et al. describieron tres nuevas bacterias que se detectaron en el fluido vaginal de mujeres con VB mediante PCR y se confirmaron mediante FISH ^[31]. Sus secuencias del gen 16S rRNA no estaban estrechamente relacionadas con las de ninguna bacteria conocida y se denominaron bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana (BVAB). Hasta la fecha, existen tres grupos de estas bacterias, denominadas BVAB1, BVAB2 y

BVAB3, todas en el orden de *Clostridiales* y, más específicamente, en el filo *Clostridium*. Estas bacterias se han observado microscópicamente en los frotis vaginales de mujeres con VB que se adhieren a las células epiteliales vaginales, asemejándose a las células indicadoras que son características de VB ^[17].

BVAB1 se asocia con una prueba de olor positiva, que posiblemente indique la producción de poliaminas por esta bacteria ^[32]. Estas aminas pueden incluir putrescina, cadaverina y trimetilamina y pueden aumentar el pH vaginal y promover el crecimiento de otras bacterias anaeróbicas. BVAB1 está fuertemente asociado con BVAB3 y *Prevotella*, lo que indica que BVAB1 puede requerir metabolitos particulares producidos por estos taxones para facilitar el crecimiento o viceversa, lo que representa una codependencia o una relación sinérgica entre estas bacterias ^[17].

5.3.2 Manifestaciones clínicas

La inflamación de la vagina generalmente se presenta con un repertorio limitado de síntomas y puede asociarse con dolor, picazón, sensación de ardor, incomodidad y flujo vaginal con o sin mediadores inflamatorios demostrables ^[17]. La mayoría de las mujeres con vaginosis bacteriana se presentan con una queja de flujo vaginal maloliente. A menudo, esto se vuelve más pronunciado después de las relaciones sexuales. La descarga es típicamente delgada y gris o blanca. Los síntomas adicionales pueden incluir disuria, dispareunia y prurito vaginal, sin embargo, muchas mujeres afectadas pueden ser asintomáticas ^[18,33].

5.3.3 Complicaciones obstétricas

La importancia de la VB en el embarazo es su asociación con parto prematuro. Las mujeres con VB tienen 2 a 3 veces más riesgo de desarrollar un parto prematuro e infecciones puerperales. Las bacterias asociadas a VB, *Prevotella*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus* producen mucinasas que degradan el moco cervical. Se facilita el ataque por colagenasas, elastasas, IgA proteasas, producidas por *F. nucleatum* u otros bacilos Gram (-) anaerobios y *Mobiluncus*, con la pérdida de la barrera mucosa y acción directa sobre las membranas ovulares favoreciendo su rotura. Al mismo tiempo favorece la adherencia, colonización y multiplicación bacteriana. Sin embargo, el desarrollo de estas complicaciones se concentra en mujeres con factores de riesgo (Ovalle y cols.) (Tabla 1) ^[16].

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO EN COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Factores de riesgo en complicaciones obstétricas
<ul style="list-style-type: none">• Parto prematuro previo.• Historia de abortos de segundo trimestre.• Historia de infecciones del tracto urinario o bacteriuria asintomática.• Episodios repetidos de infección cervicovaginal (3 o más).• Diabetes pre o gestacional.

Fuente: Elaboración propia ^[16].

5.3.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la vaginosis bacteriana incluyen la ducha vaginal, múltiples parejas sexuales, el uso reciente de antibióticos, fumar cigarrillos y el uso de un dispositivo intrauterino. Las mujeres afroamericanas y mexicoamericanas tienen una mayor prevalencia de VB en comparación con las mujeres blancas. Tener una pareja sexual femenina aumenta el riesgo de vaginosis bacteriana en un 60%; es importante tener en cuenta que la vaginosis bacteriana en sí misma no es una ITS. Además, la vaginosis bacteriana puede estar presente en pacientes que nunca han tenido relaciones sexuales ^[18,33]. El factor de riesgo más importante para el incidente de VB es una nueva pareja sexual, y para la VB recurrente o persistente es el sexo con la misma pareja ^[34]. Las mujeres con VB también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir infecciones de transmisión sexual, como la clamidia, la gonorrea, el virus del herpes simple tipo 2 y el VIH. Además, la VB se asocia con parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto espontáneo, endometritis posparto y enfermedad inflamatoria pélvica ^[33].

5.3.5 Diagnóstico

Dentro de la Guía Perinatal del año 2015, del Programa Nacional de la Mujer, Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, se describe el diagnóstico de vaginosis bacteriana, tanto un diagnóstico clínico, como el diagnóstico definitivo de esta afección (Figura 2 y 3).

La forma más simple para diagnosticar la vaginosis bacteriana es la utilización de 2 o más de los siguientes criterios clínicos (Amsel) (Figura 2). El diagnóstico definitivo de VB se realiza mediante la tinción de Gram de secreciones vaginales. Este método se basa en cuantificar tres morfotipos bacterianos (Figura 3). Se utiliza una escala de 1 a 10. Cuando el valor calculado es de 7 o más, se establece el diagnóstico de vaginosis bacteriana (criterios de Nugent) [16].

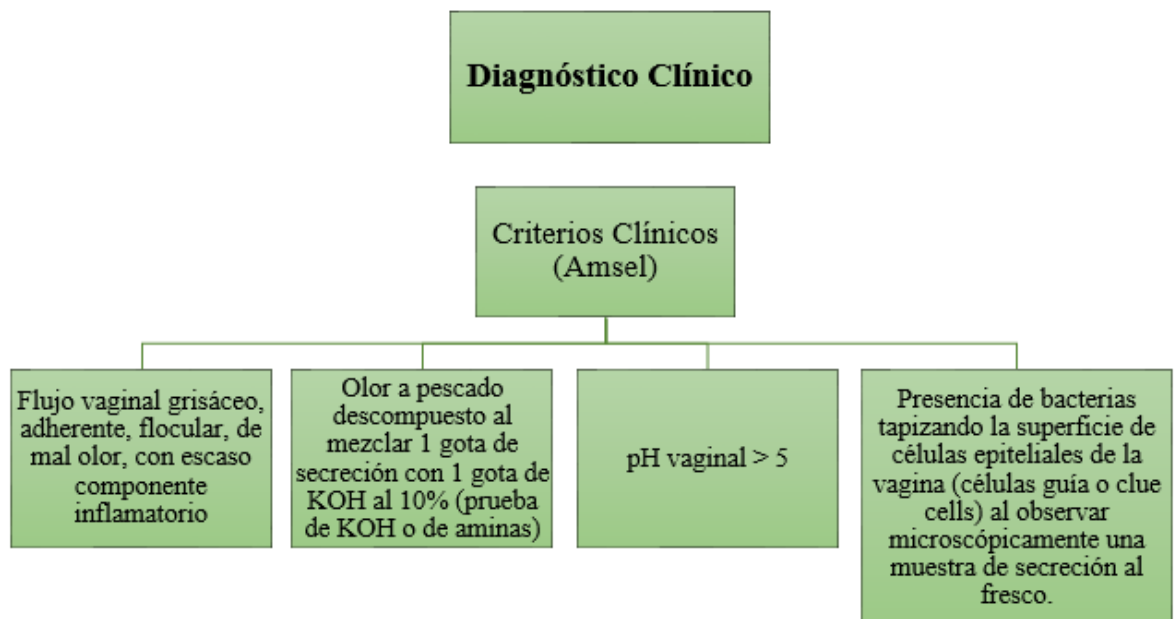


Figura 2: ESQUEMA DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE VAGINOSIS BACTERIANA

Fuente: Elaboración propia [16].

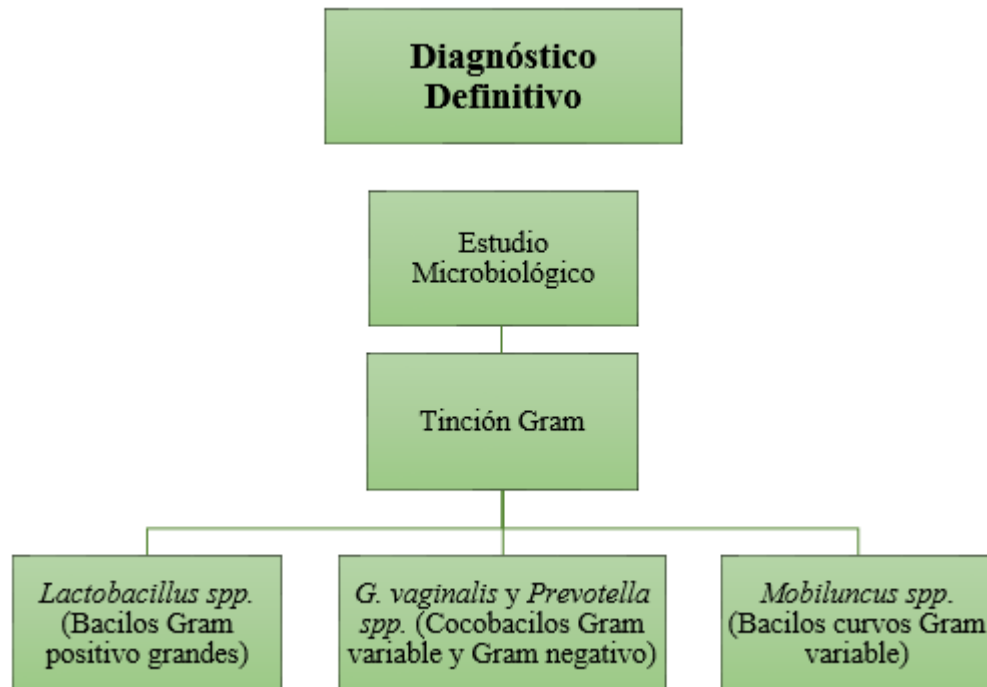


Figura 3: ESQUEMA DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE VAGINOSIS BACTERIANA

Fuente: Elaboración propia ^[16].

Nugent et al., desarrollaron un criterio normativo para interpretar la coloración de Gram asignando un puntaje de 1 a 10, teniendo en cuenta la presencia y cantidad de cuatro morfotipos (Figura 3) ^[21].

Éstas son clasificadas en una escala de 1-4 (1+ es < 1 célula por campo, 2+ es entre 1-5 células por campo, 3+ es 6-30 células por campo, y 4+ es >30 células por campo.) (Tabla 2). Con este sistema, a *Lactobacillus* y *Bacteroides/Gardnerella* se les asignan puntos entre 0-4, pero a *Mobiluncus* sólo se le clasifica entre 0-2. El puntaje total obtenido es usado y clasificado como sigue:

Normal: 0-3

Recuento intermedio de bacterias: 4-6

Vaginosis Bacteriana: 7-10 ^[35].

TABLA 2: INTERPRETACIÓN EN TINCIÓN GRAM DEL CONTENIDO VAGINAL SEGÚN CRITERIO DE NUGENT

Morfortipos en Tinción Gram	Valoración (Células por campo)				
	0	1	2	3	4
Bacilos Gram positivo grandes (<i>Lactobacillus spp.</i>)	> 30	5 - 30	1 - 4	< 1	0
Cocobacilos Gram variable y Gram negativo (<i>G. vaginalis/Prevotella spp.</i>)	0	< 1	1 - 4	5 - 30	> 30
Bacilos curvos Gram variable (<i>Mobiluncus spp.</i>)	0	1 - 4	5 - 30	/	/

Fuente: Modificado de Pradenas A. et al. 2014 ^[35].

Si se usan criterios clínicos para definir la infección, la sensibilidad informada varía de 62 a 100 por ciento ^[7].

La tinción de Gram es el estándar de oro para el diagnóstico de VB y se ha utilizado en laboratorios desde 1965. Los tipos principales de ensayos moleculares comerciales

disponibles en los Estados Unidos para el diagnóstico de VB son los ensayos directos de sonda de ADN y de amplificación de ácido nucleico [36].

Otras pruebas, incluyendo Affirm VP III (Becton Dickinson, Sparks, MD), una prueba de sonda de hibridación de ADN para concentraciones altas de *G. vaginalis* y la prueba OSOM BV Blue (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA), que detecta la actividad de la sialidasa del fluido vaginal, tiene características de rendimiento aceptables en comparación con la tinción de Gram. Aunque se dispone de una prueba de tarjeta de prolineaminopeptidasa para la detección de pH elevado y trimetilamina, tiene una sensibilidad y especificidad bajas y, por lo tanto, no se recomienda. La PCR se ha utilizado en entornos de investigación para la detección de una variedad de organismos asociados con VB, pero la evaluación de su utilidad clínica todavía está en curso. La detección de organismos específicos podría ser predictiva de BV por PCR. Se necesita una validación adicional antes de poder recomendar estas pruebas para diagnosticar la VB. Cultivo de *G. vaginalis* no se recomienda como herramienta de diagnóstico porque no es específica. Las pruebas de Papanicolaou cervical no tienen utilidad clínica para el diagnóstico de VB debido a su baja sensibilidad y especificidad [4].

5.3.6 Tratamiento

El tratamiento es recomendado para mujeres con síntomas (Tabla 3). Los beneficios establecidos de la terapia en mujeres no embarazadas son aliviar los síntomas vaginales y los signos de infección. Otros beneficios potenciales para el tratamiento incluyen la reducción

del riesgo de adquirir *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, HIV y herpes simplex tipo 2 ^[4].

TABLA 3: TRATAMIENTO DE VAGINOSIS BACTERIANA

Regímenes Recomendados	Regímenes Alternativos
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días • Metronidazol gel 0,75%, un aplicador completo (5 g) por vía intravaginal, una vez al día durante 5 días • Crema de clindamicina al 2%, un aplicador completo (5 g) por vía intravaginal a la hora de acostarse por 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> • Tinidazol 2 g por vía oral una vez al día durante 2 días o Tinidazol 1 g por vía oral una vez al día durante 5 días • Clindamicina 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días • Óvulos de clindamicina 100 mg por vía intravaginal una vez a la hora de acostarse durante 3 días

Fuente: Modificado de CDC, 2015 ^[4].

Se prefiere la crema de clindamicina intravaginal en caso de alergia o intolerancia al metronidazol o tinidazol. El gel de metronidazol intravaginal puede considerarse para mujeres que no son alérgicas al metronidazol pero que no toleran el metronidazol oral. Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con nitroimidazoles. Para reducir la posibilidad de una reacción similar a la del disulfiram, la abstinencia del consumo de alcohol debe continuar durante las 24 horas posteriores a la finalización del metronidazol o las 72 horas posteriores a la finalización del tinidazol ^[4].

En embarazadas las mujeres sin factores de riesgo (Tabla 1), debieran tratarse para mejorar su sintomatología vaginal. Las mujeres con factores de riesgo (Tabla 1), deben tratarse por vía oral porque es posible que el tratamiento, especialmente con clindamicina, reduzca la tasa de partos prematuros, si es iniciado antes de las 20 semanas (Tabla 4)^[16].

TABLA 4: TRATAMIENTO DE VB EN EMBARAZADAS

Mujeres con factores de riesgo	Mujeres sin factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sistémico oral con metronidazol (250-500 mg c/8-12 horas por 7 días) o Clindamicina (300 mg cada 8 horas por 7 días) • No se requiere tratamiento de la pareja • Salvo excepciones, la desaparición de la sintomatología puede ser considerada suficiente como índice de curación terapéutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento local con metronidazol (óvulos vaginales de 500 mg al día, por 1 semana) o clindamicina (crema vaginal, 1 aplicación por 1 semana u oral *) • No se requiere tratamiento de la pareja

Fuente: Modificado de Guía Perinatal, Ministerio de Salud, Chile, 2015^[16].

* Durante el primer trimestre, el tratamiento puede realizarse primariamente con clindamicina, pero existe un acuerdo creciente de que el metronidazol también puede administrarse en forma segura.

El tamizaje universal para VB durante el embarazo se recomienda sólo en mujeres con antecedente de parto prematuro espontáneo. El tamizaje de VB en mujeres asintomáticas y sin factores de riesgo no se recomienda, ya que su tratamiento no se asocia con un mejor resultado perinatal. Sí es recomendado realizar, si es posible, en mujeres con antecedente de parto prematuro, puesto que el tratamiento en estas mujeres reduce el riesgo de prematuridad [16].

Aunque el metronidazol atraviesa la placenta, no se ha encontrado evidencia de teratogenicidad o efectos mutagénicos en lactantes en múltiples estudios transversales y de cohorte de mujeres embarazadas. Los datos sugieren que la terapia con metronidazol plantea un bajo riesgo en el embarazo [4].

El metronidazol se secreta en la leche materna. Con la terapia oral materna, los bebés amamantados reciben metronidazol en dosis inferiores a las usadas para tratar infecciones en bebés. Aunque varias series de casos informados no encontraron evidencia de efectos adversos asociados con el metronidazol en lactantes amamantados, algunos médicos recomiendan aplazar la lactancia materna durante 12 a 24 horas después del tratamiento materno con una dosis única de metronidazol de 2 g [4].

No existe evidencia en adolescentes sobre uso de lactobacilos como tratamiento o prevención de vaginosis bacteriana, no así en población adulta en que escasos estudios han reportado algún beneficio [8].

Los datos de los ensayos clínicos indican que la respuesta de una mujer a la terapia y la probabilidad de recaída o recurrencia no se ven afectadas por el tratamiento de su (s) pareja (s) sexual (es). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento de rutina de las parejas sexuales [4].

El secnidazol, un agente de nitroimidazol con una larga vida media, se aprobó en septiembre de 2017 como una terapia oral de dosis única para el tratamiento de VB en mujeres adultas. Se suministra como un paquete de gránulos de 2 g (tomados sin tener en cuenta el tiempo de las comidas) que debe esparcirse sobre compota de manzana, yogurt o pudín y se debe consumir por completo en 30 minutos. Se debe aconsejar a los pacientes que no mastiquen ni trituren los gránulos. Aunque el secnidazol no debe disolverse en líquido, puede tomarse un vaso de agua después de la administración para ayudar a tragar. Las reacciones adversas más comunes al secnidazol son dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea y disgeusia. Aunque no hubo resultados de desarrollo adversos en los estudios de reproducción animal, los datos sobre el uso de secnidazol en mujeres embarazadas son limitados, y el riesgo asociado con el fármaco de resultados de desarrollo en humanos es desconocido [37,38].

Existe un estudio de análisis conceptual de un posible tratamiento para la vaginosis bacteriana que consiste en el trasplante de microbiota vaginal (VMT). Antes de confirmar la eficacia de VMT, se necesitan estudios para determinar la seguridad de esta técnica. Si este procedimiento resulta en la restauración de la microbiota vaginal beneficiosa se debe investigar. El índice clínico y la composición microbiana vaginal de los receptores deben ser monitoreados, ya que la microbiota vaginal y la inmunidad de cada persona son únicas, por lo tanto, es necesario monitorear estos índices para garantizar la efectividad de la VMT [39].

5.4 Vulvovaginitis

Se define vulvovaginitis como la inflamación de la vulva y de la vagina. Muchas veces la consulta es tardía, las molestias causan inseguridad e incomodidad en la paciente, y en adolescentes que han iniciado actividad sexual, el cursar con un episodio de vulvovaginitis aumenta el riesgo de contraer una infección de transmisión sexual. Los principales agentes etiológicos son: *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis* ^[40].

En la infancia y pacientes prepuberales la infección comienza en la vulva y se extiende secundariamente a la vagina porque la piel vulvar en prepúberes es más susceptible a irritación por la falta de estrogenización y ausencia del desarrollo de los labios mayores. En cambio, en adolescentes, el compromiso vaginal es primario con extensión secundaria a vulva, especialmente en pacientes que ya han iniciado actividad sexual. También difieren en la etiología, en pacientes prepuberales la etiología es inespecífica hasta en un 75% de los casos (falta o exceso de aseo genital, mala técnica de limpieza, uso de ropa interior sintética, frotamiento, obesidad, uso de irritantes como jabones, shampoo, baños de espuma) y las específicas son secundarias a gérmenes patógenos conocidos entéricos, respiratorios o de transmisión sexual ^[40]. Las vaginitis infecciosas se presentan con síntomas inespecíficos y superponibles a las causadas por otras etiologías. Característicamente producen prurito vaginal y síndrome irritativo miccional, generalmente asociados a leucorrea. En ocasiones pueden provocar dispareunia ^[41].

Existen varios tipos de vaginitis, dependiendo de la causa. Los más comunes son: Vaginitis aeróbica (VA), Vaginitis por *Trichomonas vaginalis* y Vulvovaginitis micótica ^[16].

Existe además otro tipo de vaginitis en el que la causa no es mediada por un microorganismo presente en la vagina. La vaginitis atrófica, donde el endotelio o el revestimiento de la vagina, se adelgaza cuando los niveles de estrógeno disminuyen durante la menopausia, lo que lo hace más propenso a la irritación y la inflamación ^[42]. En la tabla 5 se exponen las principales características de cada una de las etiologías, incluyendo a vaginosis bacteriana y vaginitis atrófica, útiles para el diagnóstico diferencial ^[41].

Tabla 5: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS VAGINITIS

CONDICIONES NORMALES	
Características del flujo vaginal	Blanco o transparente, sin olor
pH vaginal	Mujeres premenopáusicas 4 – 4,5 Mujeres postmenopáusicas o premenáurquicas >4,7
VAGINOSIS BACTERIANA	
Síntomas	Leucorrea, Escaso prurito y síndrome irritativo
Características del flujo vaginal	Maloliente (típico “olor a pescado”): test de aminas positivo, Color amarillo o grisáceo y Consistencia fluida
Exploración física	Generalmente la vulva no está afectada
pH vaginal	> 4,5
VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA	
Características generales	Suele presentarse durante el período premenstrual
Síntomas	Leucorrea escasa, Prurito y dolor
Características del flujo vaginal	Inodoro: test de aminas negativo, Color blanco y Consistencia espesa
Exploración física	Suele afectar a la vulva
pH vaginal	4 – 4,5
TRICOMONIASIS	
Características generales	Suele presentarse durante o inmediatamente después del período menstrual
Síntomas	Ardor, prurito, disuria. A veces asociado a dispareunia y Leucorrea
Características del flujo vaginal	Maloliente: test de aminas negativo, Purulento, color amarillo verdoso y Consistencia espesa
Exploración física	A veces afecta a la vulva. Puede producir cervicitis “en frambuesa”
pH vaginal	5 - 6
VAGINITIS ATRÓFICA	
Síntomas	Sequedad vaginal
Características del flujo vaginal	Maloliente: test de aminas negativo Color blanco-amarillo Consistencia acuosa
Exploración física	Cambios atróficos: Adelgazamiento del epitelio vaginal, Pérdida de elasticidad y Pérdida de las rugosidades
pH	Superior o igual a 5

Fuente: Modificado de Peñas Espinar C. et al. 2014 ^[41].

5.4.1 Vaginitis aeróbica

La vaginitis aeróbica (VA) es el nombre que se le dio en 2002 a una entidad infecciosa vaginal que antes no se reconocía como tal ^[43]. Se caracterizó por primera vez en 2002 como una afección vaginal distinta de la vaginosis bacteriana (VB), que puede requerir un manejo clínico diferente y tener distintos riesgos clínicos. Al igual que la VB, la VA se define por una interrupción en el dominio de *Lactobacillus*, pero se acompaña de cambios inflamatorios más extremos que la VB y la presencia de comensales o patógenos entéricos principalmente aeróbicos ^[44]. Bacterias relacionadas con VA: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ^[16].

Se ha observado VA en 8 a 11% de las mujeres embarazadas y en 5 a 24 % de las mujeres que informaron quejas vaginales ^[44]. La prevalencia de VA varía entre el 7 y el 12% y, por lo tanto, es menos frecuente que la VB. Aunque todavía no se ha diagnosticado en gran parte, muchos investigadores y clínicos lo tienen cada vez más en cuenta como una causa de vaginitis sintomática ^[43].

En ciertos casos, la AV se asocia con más inflamación genital, mayor número de leucocitos visibles en los frotis vaginales, con mayor actividad para los patógenos [denominados "leucocitos tóxicos"]. Las mujeres con AV tienden a tener mucosa vaginal más delgada que las que tienen BV, con un mayor número de células intermedias y parabasales en frotis vaginales, lo que indica un aumento de la rotación y descamación de las capas de células epiteliales superficiales ^[44].

Streptococcus agalactiae

El estreptococo grupo B (EGB) es una bacteria Gram positivo de alta frecuencia. Coloniza frecuentemente el tubo digestivo distal y el aparato genital inferior de la mujer ^[17].

La infección conatal por Estreptococo Grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en los recién nacidos, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo. EGB pertenece al grupo de estreptococo que corresponde al grupo B de Lancefield, según el patrón de hemólisis que estos presentan. El grupo B es aerobio facultativo, Gram positivo, diplococo que se agrupa en cadenas ^[35].

La importancia de la colonización del tracto genital inferior femenino por EGB durante el embarazo es la asociación con infección grave (sepsis neonatal, neumonía congénita-connatal). La sepsis neonatal por EGB tiene una prevalencia de 1-3 por mil recién nacidos vivos en la población general y de un 14 por mil en las mujeres colonizadas. Esta cifra aumenta a un 41 por mil, si además la mujer posee factores de riesgo (Tabla 6). Si el recién nacido desarrolla una sepsis neonatal (bacteremia, neumonía o meningitis), su riesgo de morir (letalidad) es de 5-15%, mientras que alrededor de un 20% de los sobrevivientes desarrollará secuelas neurológicas.

El 95% de las infecciones invasoras en Europa y Norteamérica son producidas por los serotipos Ia, Ib, III y V. En Chile por los serotipos Ia II y III. Los factores de virulencia

del EGB participantes en la infección invasiva son adhesinas, b-hemolisina (b-h/c) (inhibida por el surfactante pulmonar) y el pigmento carotenóideo. La carencia de anticuerpos anticapsulares maternos y la inexistencia de surfactante pulmonar en la primera mitad de la gestación, explican la gravedad de la infección (neumonía congénita), cuando se presenta a esta edad gestacional. Además del riesgo neonatal, el EGB se ha asociado con bacteriuria asintomática, infección intrauterina, parto prematuro, muerte perinatal, aborto de segundo trimestre e infecciones puerperales ^[16].

El recién nacido se coloniza con EGB a través de dos vías: una ascendente o *in utero*, y la otra al momento del parto. Sin mediar acción, la tasa de transmisión vertical de una madre colonizada a su hijo es alrededor de 50% y aquellos recién nacidos cuyas madres tienen una colonización importante o bien factores de riesgo tienen mayor riesgo de desarrollar una infección invasiva de comienzo temprano ^[35].

Un 1-3% de los recién nacidos de mujeres colonizadas desarrollará infección neonatal clínica. Si la bacteria se localiza en el líquido amniótico, el riesgo de sepsis neonatal puede alcanzar hasta un 50%. En general, la epidemiología de la infección perinatal por EGB no parece ser diferente en nuestro país, lo que significa que alrededor de 800 niños son afectados anualmente, con 50- 150 muertes neonatales atribuibles al EGB ^[16].

Tabla 6: FACTORES DE RIESGO DE SEPSIS NEONATAL POR EGB

Factores de riesgo de contraer sepsis neonatal por <i>S. agalactiae</i>
- Recién nacido previo con enfermedad por EGB
- Bacteriuria por EGB en este embarazo
- Parto antes de las 37 semanas
- Temperatura intraparto > 38°C
- Membranas rotas por más de 16-18 h

Fuente: Elaboración propia ^[16].

5.4.1.1 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza tomando un cultivo selectivo (el más utilizado es el cultivo de Todd- Hewitt) en el tercio inferior de la vagina y región ano-perineal. La toma de la muestra no necesita de la colocación de un espéculo. Recordar que la mujer portadora es habitualmente asintomática y no debe esperarse la presencia de flujo vaginal. La toma de la muestra debe realizarse a las 35-37 semanas si la norma local utiliza el cultivo como método de pesquisa del EGB. Cuando se utilizan medios selectivos, la prevalencia de portación vagino-rectal por estreptococo grupo B en nuestro medio es de 20% (5-40% en otros países) a las 35 semanas de embarazo. En las embarazadas con factores de riesgo (Tabla 6) se recomienda toma de muestra a las 15 (para evitar el aborto), 28 (para evitar el parto prematuro) y 35-37 semanas (para evitar la infección perinatal). Los test rápidos no se recomiendan en la actualidad dada su baja sensibilidad. ^[16].

5.4.1.2 Tratamiento

Manejo en mujeres con vaginitis bacteriana por EGB

Los fármacos de elección son ampicilina y clindamicina vía oral. El tratamiento depende de la condición de riesgo (Tabla 6) de la mujer (Tabla 7).

Tabla 7: TRATAMIENTO DE VAGINITIS AERÓBICA POR EGB

Mujeres con factores de riesgo	Mujeres sin factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento sistémico oral con ampicilina (500 mg cada 6 horas x 7 días) o clindamicina (300 mg cada 8 horas x 7 días), asociado con tratamiento local con clindamicina (crema vaginal, 1 aplicación por 1 semana).• No se requiere tratamiento de la pareja.• Solicitar cultivo y Gram de control.	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento sistémico oral con ampicilina (500 mg cada 6 horas x 7 días) o local con clindamicina (crema vaginal, 1 aplicación por 1 semana).• No se requiere tratamiento de la pareja.

Fuente: Modificado de Guía Perinatal, Ministerio de Salud, Chile, 2015 ^[16].

El tratamiento intraparto de las mujeres portadoras de *S. agalactiae*, disminuye el riesgo de sepsis neonatal por EGB, por lo que debe tratarse a todas las mujeres portadoras o con factores de riesgo de sepsis neonatal por EGB. Reduce significativamente (40-80%) la probabilidad de que el recién nacido desarrolle la enfermedad. La CDC ha emanado

sugerencias para prevenir esta enfermedad, centrando sus propósitos en la utilización de a) sólo factores de riesgo o b) agregar a éstos la realización de un cultivo vaginal entre las 35 y 37 semanas (Figura 4). ^[16].

Cada servicio debe evaluar la factibilidad de realizar cultivos para EGB. De no ser posible, el manejo puede basarse exclusivamente en la presencia de factores de riesgo, los que están presentes en un 70% de los niños que desarrollan la enfermedad y en un 25% del total de partos. ^[16].

La administración de antibióticos para la profilaxis intraparto de la enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B, se muestra a continuación (Tabla 8) en orden de preferencia.

Tabla 8: ANTIBIÓTICOS PARA PROFILAXIS INTRAPARTO DE LA ENFERMEDAD NEONATAL POR EGB

Régimen Sugerido
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina sódica 5 ml endovenoso, luego 2 ml cada 4 horas, hasta la resolución del parto. • Ampicilina 2 gr endovenoso, luego 1 gr cada 4 horas, hasta la resolución del parto.
Régimen Alternativo
<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 900 mg endovenoso cada 8 horas, hasta la resolución del parto. • Eritromicina 500 mg endovenoso cada 6 horas, hasta la resolución del parto.

Fuente: Elaboración propia ^[16].

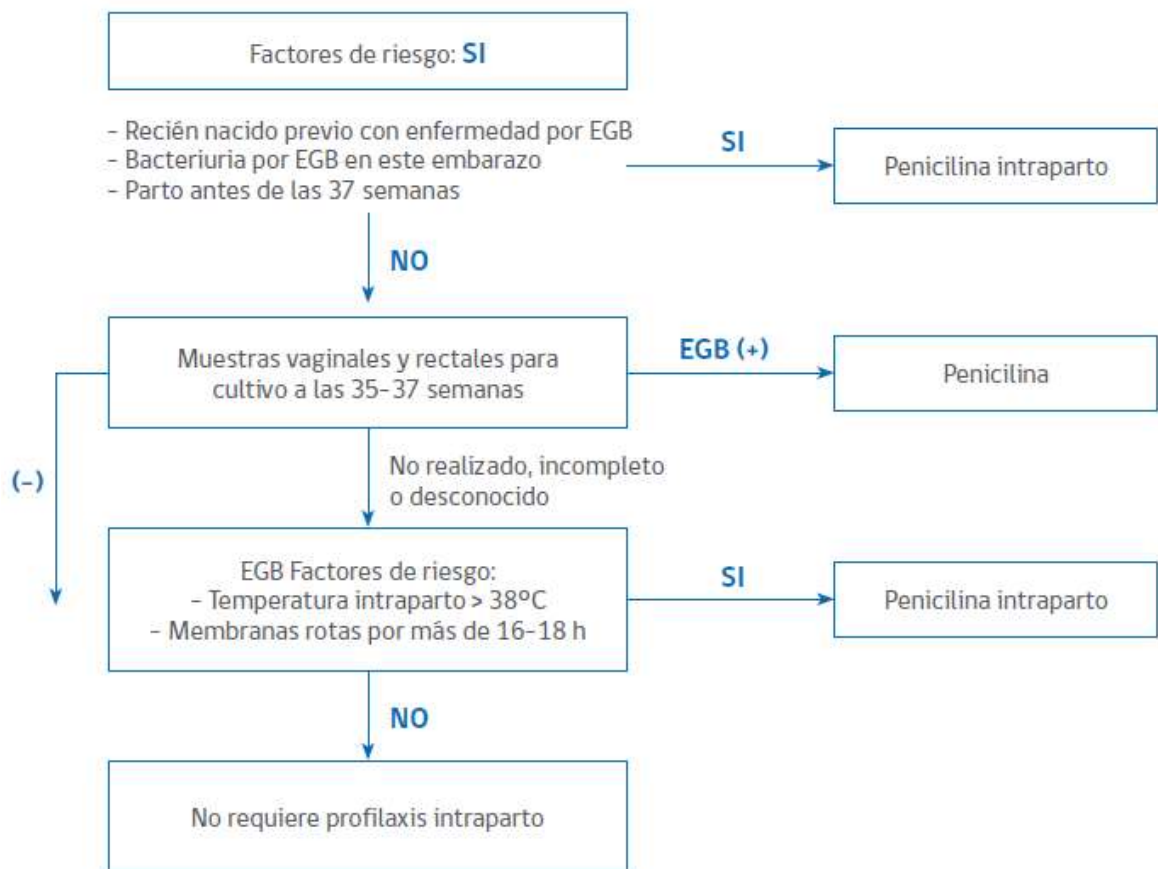


Figura 4: ESQUEMA DE PREVENCIÓN PARA LA ENFERMEDAD NEONATAL POR ESTREPTOCOCO GRUPO B

Fuente: Guía Perinatal, Ministerio de Salud, Chile, 2015 [16].

5.4.2 Vaginitis por *Trichomonas vaginalis*

T. vaginalis fue identificado hace más de 150 años (en 1836), por Donné, cuando visualizó microorganismos móviles en el fluido vaginal de mujeres con síntomas de infección [45].

Trichomona vaginalis es un protozoo flagelado unicelular de transmisión exclusivamente sexual, sin embargo, en algunas ocasiones la infección podría transmitirse por fómites, artículos de baño (toallas, esponjas húmedas) y juguetes sexuales, aunque este mecanismo de contagio está limitado por la labilidad de este parásito ^[40].

Trichomona vaginalis es típicamente piriforme pero ocasionalmente de forma ameboide, extracelular al epitelio de la vía genitourinaria con un estilo de vida principalmente aneróbico. El organismo individual es de 10 a 20 μm de largo y de 2 a 14 μm de ancho. Cuatro flagelos sobresalen de la porción anterior de la célula y un flagelo se extiende hacia atrás hasta la mitad del organismo, formando una membrana ondulada. *Trichomonas vaginalis* es un parásito obligado altamente depredador que fagocita a las bacterias, las células epiteliales vaginales y los eritrocitos y es ingerido por los macrófagos. Utiliza los carbohidratos como su principal fuente de energía a través del metabolismo fermentativo en condiciones aeróbicas y anaeróbicas. El tiempo de incubación es generalmente entre 4 y 28 días ^[46].

Trichomonas vaginalis infecta principalmente el epitelio escamoso del tracto genital. Reside en el tracto genital inferior femenino y en la uretra y la próstata masculinas, donde se replica por fisión binaria. Se transmite entre los humanos, su único anfitrión conocido, principalmente por las relaciones sexuales. La infección puede persistir durante largos períodos, posiblemente meses o incluso años, en mujeres, pero generalmente persiste menos de 10 días en los hombres ^[46]. La vaginitis por *Trichomonas vaginalis* tiene una frecuencia que oscila entre el 10 y 20% ^[16].

5.4.2.1 Manifestaciones clínicas

T. vaginalis puede encontrarse en la vagina en forma asintomática. Puede infectar el aparato genitourinario de hombres y mujeres. En la mujer causa un cuadro vaginal inflamatorio caracterizado por flujo vaginal verdoso, ardor, prurito y disuria ^[16]. La trichomoniasis suele ser asintomática en hombres. Algunos infectados tienen síntomas de uretritis, epididimitis o prostatitis. Pero comúnmente actúa como portador sano transmitiendo la infección. Sin embargo, la mayoría de las personas infectadas (70% -85%) tienen síntomas mínimos o ningún síntoma, y las infecciones no tratadas pueden durar de meses a años. La infección por *T. vaginalis* se asocia con un aumento del riesgo de dos a tres veces mayor de contraer VIH ^[4].

El pH vaginal normal es de 4.5, pero con la infección de *T. vaginalis* esto aumenta considerablemente, a menudo hasta > 5 . *Coplitis macularis* o cérvix de fresa se observa en aproximadamente el 5% de las mujeres, aunque con la colposcopia aumenta a casi el 50%. Otras complicaciones incluyen la infección de los anexos, endometrio y glándulas de Skene y Bartholin ^[46].

5.4.2.2 Complicaciones obstétricas

La *Trichomonas vaginalis* (TV) puede encontrarse en la vagina en forma asintomática, en una proporción de embarazadas (10 %). Las complicaciones obstétricas

asociadas a la infección por TV son parto prematuro y bajo peso de nacimiento. Existe asociación significativa, entre infección por TV sola o asociada con vaginosis bacteriana y *C. trachomatis* con parto prematuro y niños con bajo peso al nacer, especialmente en la población negra, donde TV es más prevalente. La TV se ha aislado desde el líquido amniótico, desconociéndose con certeza su papel patógeno en estas circunstancias ^[16].

Se desconoce la prevalencia de infección neonatal con *T. vaginalis*. Se propone que el modo de transmisión ocurra a través del contacto directo con el tracto genital materno durante el parto o el contacto entre el neonato y los fluidos maternos infectados después del parto. Se ha planteado la hipótesis de que la ruptura prematura de las membranas fetales promueve la transmisión de *T. vaginalis*, porque la exposición prolongada a la flora vaginal aumenta la posibilidad de colonización neonatal e infección por estos organismos. Algunos informes han demostrado la presencia de *T. vaginalis* en el tracto respiratorio de los recién nacidos. La mayoría de los casos documentados de tricomoniasis neonatal incluyen las infecciones vaginales o urinarias y la parasitosis se diagnostica en el recién nacido de 5 a 28 días después del nacimiento. Existe un alto riesgo de desarrollar infecciones urinarias o vaginales por *T. vaginalis* en los recién nacidos debido a la influencia del estrógeno materno, que permanece en un nivel alto en el neonato durante cuatro a seis semanas después del nacimiento. Bajo la influencia del estrógeno materno alto, el medio vaginal de las féminas recién nacidas tiene más depósitos de glucógeno y un epitelio más grueso que el encontrado en niños mayores, lo que aumenta la susceptibilidad a la infección por *T. vaginalis* durante el periodo neonatal.

Según Jenny et al. la identificación de agentes de transmisión sexual, incluyendo *T. vaginalis* en niños más allá del período neonatal fuertemente sugiere el abuso sexual, y cada caso requiere una atención especial.

Las infecciones del tracto genitourinario son una de las causas del parto prematuro. Se cree que aproximadamente el 40% de los nacimientos prematuros espontáneos son causados por una infección. Muchos autores han confirmado la relación de *T. vaginalis* con el parto prematuro. Las citoquinas (IL-1 β), IL-6) y las prostaglandinas (PGE2 y PGE2a) pueden inducir las contracciones uterinas, que se liberan después de la infección por *T. vaginalis* ^[47].

5.4.2.3 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza ante la presencia de: Descarga vaginal purulenta, verdosa o cremosa, ardor, dolor vaginal, prurito y disuria, eritema vaginal, cérvix inflamatorio y observación de *T. vaginalis* en el examen al fresco o Pap, según guía perinatal del Ministerio de Salud en Chile ^[16].

El examen microscópico de una preparación húmeda de secreciones genitales sigue siendo el método más común para la detección de *T. vaginalis* debido a su conveniencia y bajo costo. Sin embargo, la sensibilidad de este método tradicional es de 60 a 70% y disminuye hasta en un 20% en la hora posterior a la recolección ^[4,47].

El cultivo en caldo de líquido vaginal requiere el uso de un medio especializado, como el medio de Diamond o Trichosel. Desafortunadamente, esta prueba de diagnóstico tiene diferentes inconvenientes: se limita a los laboratorios con acceso al medio de cultivo y una incubadora y tiene un retraso de hasta 7 días para la identificación de *T. vaginalis* ^[48].

El cultivo se consideró el método estándar de oro para diagnosticar la infección por *T. vaginalis* antes de que los métodos de detección molecular estuvieran disponibles. El cultivo tiene una sensibilidad de 75% a 96% y una especificidad de hasta el 100%. En las mujeres, las secreciones vaginales son el tipo de muestra preferido para el cultivo. En los hombres, las muestras de cultivo requieren una torunda uretral, sedimento de orina y / o semen. Para mejorar el rendimiento, se pueden usar múltiples muestras de hombres para inocular un solo cultivo ^[4].

Las pruebas aprobadas por la FDA para detectar *T. vaginalis* en las secreciones vaginales incluyen la prueba rápida OSOM Trichomonas Rapid Test (Sekisui Diagnostics, Framingham, MA), una prueba de detección de antígeno que utiliza tecnología de varilla de flujo inmunocromatográfica capilar que se puede realizar en el punto de atención y el Affirm VP III (Becton Dickinson, Sparks, MD), una prueba de sonda de hibridación de ADN que evalúa *T. vaginalis*. Los resultados de la prueba rápida OSOM Trichomonas están disponibles en aproximadamente 10 minutos, con una sensibilidad del 82% al 95% y una especificidad del 97% al 100%. Los resultados del Affirm VP III están disponibles en 45 minutos. La sensibilidad y la especificidad son 63% y 99,9%, respectivamente. Ni la prueba OSOM ni la prueba Affirm VP III están aprobadas por la FDA para su uso con muestras obtenidas de hombres ^[4].

Hoy en día, hay nuevas opciones de diagnóstico disponibles ^[48]. Las pruebas de amplificación de ácido nucleico NAAT (por sus siglas en inglés) disponibles en el mercado han sido validadas para mujeres asintomáticas y sintomáticas y son pruebas altamente sensibles que se pueden usar en múltiples tipos de muestras, incluidas las muestras urinarias, uretrales, vaginales y endocervicales ^[45].

En un estudio realizado por Muzny C.A et al. los resultados mostraron que la NAAT detectó infecciones en mujeres a una tasa que fue 1.3 veces mayor que la detección de monturas húmedas. En resumen, la detección de *T. vaginalis* por NAAT, incluso en pacientes asintomáticos, debería resultar en un mejor control y tratamiento de la infección por *T. vaginalis* ^[49].

5.4.2.4 Tratamiento

El tratamiento reduce los síntomas y signos de infección por *T. vaginalis* y puede reducir la transmisión. Los nitroimidazoles son la única clase de medicamentos antimicrobianos que se sabe que son efectivos contra las infecciones por *T. vaginalis*. De estos fármacos, la FDA ha aprobado el metronidazol y el tinidazol (Tabla 9) para el tratamiento oral o parenteral de la tricomoniasis ^[4].

Tabla 9: TRATAMIENTO DE VAGINITIS POR *T. VAGINALIS*

Régimen Recomendado	Régimen Alternativo
<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 2g vía oral en dosis única • Tinidazol 2g vía oral en dosis única 	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500mg vía oral dos veces al día durante 7 días

Fuente: Modificado de CDC, 2015 ^[4].

Se aconseja tratamiento a la pareja y abstinencia sexual durante el tratamiento ^[16].

Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento con nitroimidazoles. Para reducir la posibilidad de una reacción similar a la del disulfiram, la abstinencia del consumo de alcohol debe continuar durante las 24 horas posteriores a la finalización del metronidazol o las 72 horas posteriores a la finalización del tinidazol.

Debido a la alta tasa de reinfección entre las mujeres tratadas por tricomoniasis (17% en 3 meses, estudio de Peterman T. et al.), se recomienda repetir la prueba de *T. vaginalis* para todas las mujeres sexualmente activas dentro de los 3 meses posteriores al tratamiento inicial, independientemente de si las parejas sexuales fueron tratadas. Si bien se piensa que la mayoría de las infecciones recurrentes por *T. vaginalis* son el resultado de la reinfección, algunas infecciones pueden atribuirse a la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia al metronidazol ocurre en el 4% -10% de los casos de tricomoniasis vaginal, y la resistencia al tinidazol en el 1% ^[4].

El uso de metronidazol durante el primer trimestre del embarazo no se ha asociado con anomalías fetales. Alternativa, clotrimazol óvulos de 100 mg por 6 días. El tratamiento de la TV no reduce el riesgo de parto prematuro, incluso puede incrementar la incidencia de parto prematuro. Se postula que la muerte del parásito liberaría gran respuesta inflamatoria y un virus de RNA, albergado en la *T. vaginalis*, que aumentaría el parto prematuro. El tamizaje y tratamiento de la tricomoniasis asintomática no se recomienda, por no relacionarse con parto prematuro ^[16]. Las mujeres pueden ser tratadas con 2 g de metronidazol en una dosis única en cualquier etapa del embarazo ^[4].

T. vaginalis incrementa el riesgo de infección por VIH y su tratamiento permite disminuir la transmisión vertical. El régimen recomendado para mujeres con infección por VIH es metronidazol 500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días ^[4].

5.4.3 Vulvovaginitis candidiásica

La vulvovaginitis por *Candida* es una de las afecciones vulvovaginales más frecuente. Al menos el 75% de las mujeres referirá un cuadro único de candidiasis vulvovaginal y entre 40 y 45% podrá presentar dos o más episodios en su vida. Su agente causal, en el 90% de los casos, corresponde a *Candida albicans*, en cuadros únicos o recurrentes, existiendo además otras especies menos frecuentes causantes de esta afección (*Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*). *C.albicans* es una de las levaduras saprofíticas que puede estar presente en el 25 al 30% de las mujeres sexualmente activas, pudiendo actuar como agente patógeno oportunista en circunstancias especiales cuando se compromete la inmunidad o los mecanismos locales de defensa, entre los que destaca diabetes mellitus, embarazo, obesidad, uso reciente de antibióticos o corticoides, así como cualquier tratamiento inmunosupresor ^[35].

Se estima que la candidiasis vulvovaginal es la segunda causa más común de vaginitis después de la vaginosis bacteriana ^[50]. La forma recurrente de esta micosis, conocida como Candidiasis Vulvovaginal o Vulvovaginitis Candidiásica (CVV) recurrente (CVVR) se define por la presencia de al menos cuatro episodios sintomáticos en un período de doce meses ^[51,52,53], afecta a un pequeño porcentaje de mujeres (<5%). La patogenia de la CVVR es poco conocida, y la mayoría de las mujeres con CVVR no tienen condiciones

predisponentes o subyacentes aparentes. *C. glabrata* y otras especies de *Candida* no *albicans* se observan en el 10% a 20% de las mujeres con CVVR [4].

Una de las características distintivas de *C. albicans* la constituye su naturaleza saprofita y su habilidad de sobrevivir en el hospedero. Es un comensal habitual de las superficies mucosas y, debido a ello, la transición entre su estado comensal a patogénico ocurre en la interfaz entre el hongo y las células epiteliales del tejido mucoso [54]. En el caso de este patógeno, que posee la capacidad de colonizar diferentes tejidos, cobran importancia las características del sitio infectado y los mecanismos de respuesta locales. Durante los procesos de invasión e infección ocurren numerosos eventos transcripcionales relacionados con la morfogénesis, la expresión de moléculas y la manifestación de factores de virulencia [55].

La transición de la faz levaduriforme a la faz hifal ha sido considerada el mayor factor de virulencia de *C. albicans*. Este cambio morfofítico se encuentra regulado por una compleja red de elementos sensores que detectan cambios en el microambiente y que regulan factores de transcripción que codifican para la formación de la hifa, producción de adhesinas, generación de enzimas hidrolíticas y factores asociados a la formación de biopelícula [55]. El mayor conocimiento deriva de experiencias realizadas con cepas que presentan mutaciones por delección o re inserción. Estos estudios demostraron que las adhesinas, en particular la Als3 (*agglutinin-like sequence*) desempeña un rol importante en la patogenia de la CVV al facilitar la adherencia del hongo al epitelio vaginal [55,56].

5.4.3.1 Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos de VVC incluyen prurito, dolor vaginal, dispareunia, disuria externa y flujo vaginal anormal. Ninguno de estos síntomas es específico para VVC. Sobre la base de la presentación clínica, la microbiología, los factores del huésped y la respuesta al tratamiento, la VVC se puede clasificar como no complicada o complicada (Tabla 10). Aproximadamente del 10% al 20% de las mujeres tendrán VVC complicada, lo que requerirá consideraciones diagnósticas y terapéuticas especiales.

Tabla 10: CLASIFICACIÓN DE VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA

VVC No Complicada
<ul style="list-style-type: none">• Esporádica o poco frecuente• Síntomas leves o moderados• Probablemente por <i>Candida albicans</i>• Mujeres no inmunocomprometidas
VVC Complicada
<ul style="list-style-type: none">• Recurrente: 4 o más episodios en 1 año (al menos 3 de estos episodios no asociados al uso de antibióticos)• Síntomas severos• No por <i>Candida albicans</i>• Mujeres con diabetes mellitus mal controlada, condiciones de inmunodepresión (ej.: infección por VIH), debilitamiento o terapia inmunosupresora (ej.: corticosteroides)

Fuente: Modificado de CDC, 2015 ^[4].

5.4.3.2 Complicaciones obstétricas

La infección por hongos afecta frecuentemente a la embarazada, produciendo un cuadro caracterizado por flujo vaginal blanco y prurito intenso. El agente causal más frecuente es la *Candida albicans*, el cual coloniza el 30% de las embarazadas, mientras que la infección sintomática (vulvovaginitis micótica), tiene una frecuencia promedio de un 10-15%.

La infección vaginal por *Candida albicans*, no se asocia con un aumento de las complicaciones obstétricas. Su presencia no está asociada con parto prematuro o rotura de membranas de pretérmino. Infrecuentemente estos microorganismos pueden aislarse desde el líquido amniótico, especialmente en mujeres portadoras de DIU (Dispositivo Intrauterino). En raras ocasiones el recién nacido desarrolla una infección micótica, de preferencia en la piel y cavidad oral ^[16].

Las manifestaciones clínicas de infección en el recién nacido van desde pequeñas infecciones locales de piel o mucosas, como la infección orofaríngea (muguet oral), la más frecuente, hasta cuadros severos de hemorragias o infección sistémica con necrosis de cerebro, corazón, pulmones, riñones y otros órganos nobles, donde el cuadro de candidiasis congénita se manifiesta dentro de las primeras 24 horas de vida y es producto de una infección intrauterina o de una colonización vaginal severa al momento del parto y nacimiento, con mecanismos similares a los agentes involucrados en la infección intraamniótica, que incluyen a la vía hematogena, invasión de membranas e infección ascendente luego de rotura de membranas. La presencia de algún cuerpo extraño intrauterino, como puede ser el cerclaje (variedad de procedimientos en los que se utilizan suturas o cinta sintética para reforzar el

cuello uterino durante el embarazo ^[57]), se asocia como factor de riesgo de candidiasis congénita ^[35].

5.4.3.3 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza ante la presencia de: Flujo vaginal blanco o cremoso, con grumos, prurito muy intenso, eritema vaginal y vulvar. Puede haber lesiones producidas por grataje y sobreinfecciones. Puede aparecer disuria y dispareunia. La Observación microscópica de hongos en una preparación fresca de secreciones vaginales tratada con hidróxido de potasio al 10%, según guía perinatal del Ministerio de Salud en Chile ^[16].

El diagnóstico se puede hacer en una mujer que tiene signos y síntomas de vaginitis: 1) Hacer una preparación húmeda con solución salina, KOH al 10% (sensibilidad 61%; especificidad 77%) o la tinción de Gram del flujo vaginal que muestra levaduras en ciernes, hifas o pseudohifas, o 2) Un cultivo, que arroja un resultado positivo para una especie de *Candida*. El cultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. Se conseguirá mediante el aislamiento de la levadura en agar Sabouraud o medios cromogénicos. La vaginitis se asocia con un pH vaginal normal (<4.5) ^[4,41,52].

Los cultivos vaginales deben obtenerse de mujeres con VVC complicada para confirmar el diagnóstico clínico e identificar especies inusuales, incluidas las especies no albicans. *C. glabrata* no forma pseudohifas o hifas y no se reconoce fácilmente en el microscopio ^[4].

Las pruebas de ADN también pueden ser útiles. Según estudio de Sobel DJ, et al. en pacientes con vaginitis sintomática, Affirm VPIII detectó *Candida* en el 11% de las muestras, mientras que la microscopía lo detectó en solo el 7% ^[58]. Otro estudio, Mulhem E. et al. encontró que Affirm VPIII produjo resultados comparables si la muestra se recoge de flujo vaginal residual del espéculo o se recolecta de la manera tradicional (mediante frotis) ^[59].

Las pruebas de PCR para la levadura no están aprobadas por la FDA ^[4], pero presentan una mayor sensibilidad y especificidad que el cultivo, aunque es una técnica más costosa ^[52].

5.4.3.4 Tratamiento

Las formulaciones tópicas de ciclo corto (es decir, dosis únicas y regímenes de 1 a 3 días) tratan efectivamente la VVC sin complicaciones. Los fármacos azólicos de aplicación tópica son más efectivos que la nistatina. El tratamiento con azoles produce alivio de los síntomas y cultivos negativos en el 80% al 90% de los pacientes que completan la terapia. La tabla 10 muestra los diferentes esquemas de tratamiento aprobados para su uso. ^[4].

Tabla 11: TRATAMIENTO DE VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA

Tratamiento Intravaginal o Tópico		
Agente Antifúngico	Presentación	Dosis
Clotrimazol	1% crema	5 g diario vía intravaginal por 7 a 14 días
	2% crema	5 g diario vía intravaginal durante 3 días
Miconazol	2% crema	5 g diario vía intravaginal durante 7 días
	4% crema	5 g diario vía intravaginal durante 3 días
	100 mg supositorio vaginal	1 diario durante 7 días
	200 mg supositorio vaginal	1 diario durante 3 días
	1,200 mg supositorio vaginal	1 supositorio por 1 día
Tioconazol	6,5% pomada	5 g vía intravaginal, única aplicación
Butoconazol	2% crema (producto bioadhesivo, dosis única)	5 g vía intravaginal en una sola aplicación
Terconazol	0,4 % crema	5 g diarios vía intravaginal por 7 días
	0,8 % crema	5 g diarios vía intravaginal por 3 días
	80 mg supositorio vaginal	1 supositorio diario por 3 días
Tratamiento Oral		
Agente Antifúngico	Presentación	Dosis
Fluconazol	150 mg tableta oral	1 comprimido en dosis única

Fuente: Modificado de CDC, 2015 ^[4].

Las cremas y los supositorios en estos regímenes son a base de aceite y pueden debilitar los condones y diafragmas de látex. Por lo general, el seguimiento no es necesario. Sin embargo, las mujeres en quienes los síntomas persisten o se repiten después del tratamiento de los síntomas iniciales deben recibir instrucciones para regresar a las visitas de seguimiento ^[4].

Cada episodio individual de CVVR causado por *C. albicans* responde bien a la terapia oral o tópica de azol de corta duración. Sin embargo, para mantener el control clínico y micológico, algunos especialistas recomiendan una duración más prolongada de la terapia inicial (por ejemplo, 7 a 14 días de terapia tópica o una dosis oral de 100 mg, 150 mg o 200 mg de fluconazol cada tres días), un total de 3 dosis [día 1, 4 y 7] para intentar la remisión micológica antes de iniciar un régimen antifúngico de mantenimiento ^[4]. El tratamiento de las parejas sexuales se realiza en el caso de vulvovaginitis recurrente o parejas con balanitis clínica. ^[35].

El fluconazol oral (es decir, dosis de 100 mg, 150 mg o 200 mg) por semana durante 6 meses es el régimen de mantenimiento de primera línea. Si este régimen no es factible, también se pueden considerar los tratamientos tópicos que se usan intermitentemente. Las terapias de mantenimiento supresivas son efectivas para reducir el CVVR. Sin embargo, entre el 30% y el 50% de las mujeres tendrán una enfermedad recurrente después de que se suspenda la terapia de mantenimiento. Las mujeres sintomáticas que permanecen positivas a al cultivo a pesar de la terapia de mantenimiento deben manejarse en consulta con un especialista.

La vulvovaginitis grave (es decir, eritema vulvar extenso, edema, excoriación y formación de fisuras) se asocia con tasas de respuesta clínica más bajas en pacientes tratados con cursos cortos de terapia tópica u oral. Se recomienda 7 a 14 días de azol tópico o 150 mg de fluconazol en dos dosis orales secuenciales (segunda dosis 72 horas después de la dosis inicial).

El tratamiento óptimo de las VVC no albicans sigue siendo desconocido. Las opciones incluyen una duración más prolongada de la terapia (7 a 14 días) con un régimen de azol sin fluconazol (oral o tópico) como terapia de primera línea. Si ocurre recurrencia, se recomiendan 600 mg de ácido bórico en una cápsula de gelatina, administrados por vía vaginal una vez al día durante 2 semanas. Este régimen tiene tasas de erradicación clínica y micológica de aproximadamente el 70%. Si los síntomas se repiten, se recomienda la derivación a un especialista^[4].

Para el manejo en embarazadas el tratamiento antifúngico puede ser tópico (intravaginal profundo y sobre la piel vulvar) u oral (Tabla 11). Durante el primer trimestre, preferir clotrimazol, nistatina y miconazol ya que se han utilizado por muchos años, sin que exista evidencia de teratogénesis^[16].

Tabla 11: TRATAMIENTO VULVOVAGINITIS CANDIDIÁSICA EMBARAZADAS

Agente Antifúngico	Presentación	Dosis
Clotrimazol	Óvulo vaginal (100mg)	Durante las noches por 6 días
	2% crema	2 veces al día por 6 días
	Óvulo vaginal (500mg)	1 vez durante la noche
Nistatina	Óvulo vaginal (100.000 UI)	Cada 12 horas por 6 días
	Ungüento	2 veces al día por 6 días
Fluconazol	Cápsula (150mg)	Dosis única
Otras alternativas: miconazol, butoconazol, y otras.		

Fuente: Elaboración propia^[16].

6. CONCLUSIÓN

Hoy en día existe una alta cantidad de mujeres que asisten a consultas ginecológicas en los centros de salud a causa de infecciones vaginales, las cuales suelen ser más frecuentes y se ven mayormente involucradas mujeres en edad reproductiva.

Se piensa que las bacterias que habitan la vagina humana son la primera línea de defensa contra las infecciones vaginales. Cuando se pierde el equilibrio de los microorganismos que lo mantiene en condiciones normales se puede generar vaginosis bacteriana, la cual ocasiona una serie de signos y síntomas que provoca incomodidades en la mujer. Es fundamental realizar un diagnóstico clínico y diferencial. Existe una serie de factores de riesgo que se deben tener en cuenta para evitar la vaginosis bacteriana. Cabe destacar que puede afectar a todas las mujeres sin distinción de estrato social.

Respecto a la vulvovaginitis, va a depender del microorganismo que se encuentre presente para determinar de que tipo es. Los signos y síntomas que se ocasionan serán característicos para realizar el diagnóstico y la búsqueda del protozoo. La vulvovaginitis por *Trichomonas vaginalis* está asociada a una previa transmisión sexual y puede presentar una mayor frecuencia en mujeres de bajo estrato social.

Tanto para vaginosis bacteriana como para vulvovaginitis es de suma importancia la declaración de las manifestaciones clínicas para hacer el correcto diagnóstico. Las mujeres que las presentan tienen una calidad de vida disminuida, pues impacta de manera negativa en su desempeño social y laboral.

7. REFERENCIAS

1. González-Pedraza Avilés, A., Ortiz Zaragoza, C., Dávila Mendoza, R. and Valencia Gómez, C. Infecciones cervicovaginales más frecuentes: prevalencia y factores de riesgo. [Internet] Scielo.sld.cu. 2006. [Consultado 12 May 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000200007&lng=es.
2. Simoes J.; et al. Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet] 2006 [Consultado 12 May 2019] 94(1):28-32 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16756982/>
3. Ronald, F.; et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* [Internet] 2011 [Consultado 13 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055920/>
4. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) [Internet] 2015. [Consultado 13 Jun 2019] *MMWR*, 64(RR-3). Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vb/stdfact-bacterial-vaginosis-s.htm>
5. MayoClinic. Enfermedades y afecciones: Vaginosis bacteriana. [Internet]. 2017, Jul 29. [Consultado 15 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/bacterial-vaginosis/symptoms-causes/syc-20352279>
6. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2013 [Consultado 15 Jun 2019]; 209(6):505-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659989>
7. J. D Sobel, R. L Barbieri, K. Eckler. Bacterial vaginosis: Clinical manifestations and diagnosis. [Internet] 2019. [Consultado 15 Jun 2019] Disponible en:

<https://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis-clinical-manifestations-and-diagnosis>

8. Cannoni G., Bórquez S. Vulvovaginitis and sexually transmitted infections in adolescence. *Rev. Med. Clin. Condes.* [Internet] 2011 [Consultado 16 Jun 2019]; 22(1) 49 – 57. Disponible en: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/1%20enero/6_Dra_Cannoni-8.pdf
9. MayoClinic. Atrofia vaginal. [Internet] 2018, Abr 24. [Consultado 16 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/vaginal-atrophy/symptoms-causes/syc-20352288>
10. Anderson J, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol.* [Internet] 2014 [Consultado 18 Jun 2019]; 71 (6): 618-623). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661416>
11. Biocodex Microbiota Intitute. Microbiota Vaginal. [Internet] 2017 [Consultado 19 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/vaginal>
12. Y. Turovskiy, K. Sutyak Noll, Chikindas M. The aetiology of bacterial vaginosis. *Journal of Applied Microbiology.* [Internet] 2011, Feb 10. [Consultado 18 Jun 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2672.2011.04977.x>
13. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica.* 7ª ed. Madrid: Elsevier [Internet] 2013 [Consultado 19 Jun 2019]. Disponible en: https://www.academia.edu/28415243/Microbiolog%C3%ADa_M%C3%A9dica_-_Murray
14. Felicia M. T. Lewis, MD, Kyle T. Bernstein, PhD, MsC, y Sevgi O. Aral, PhD, MS. El microbioma vaginal y su relación con el comportamiento, la salud sexual y las enfermedades de transmisión sexual. *Obstet Gynecol.* [Internet] 2017 [Consultado 19 Jun 2019]; 129:643–54. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Apr2017_Translation_Lewis.pdf

15. Villaseca R, Ovalle A, Amaya F, Labra B, Escalona N, Lizana P, et al. Infecciones vaginales en un Centro de Salud Familiar de la Región Metropolitana, Chile. *Rev. chil.infectol.* [Internet] 2015 [Consultado 19 Jun 2019]; 32:30-6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000200005
16. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía Perinatal 2015. Programa Nacional de la Mujer. 1ª ed. [Internet] 2015. [Consultado 20 Jun 2019] Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf
17. Andrew B. Onderdonk, Mary L. Delaney, Raina N. Fichorova. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29(2): 223–238.
18. Kairys N, Garg M. Gardnerella. Books StatPearls. [online] 2019. [Consultado 20 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
19. Hernández F. Gardnerella vaginalis Mobiluncus en la etiología de la vaginosis bacteriana. *Rev costarric cienc méd* [Internet] 1998 [Consultado 20 Jun 2019];19(1-2):107-16. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29481998000100010&lng=es
20. Morales A. et al. Frecuencia de disfunción vaginal (vaginosis/vaginitis) en mujeres en edad fértil, sintomáticas y asintomáticas (MEF) *Obst y Gine LatAm.* [Internet] 2010 [Consultado 20 Jun 2019] ;57(2):74-84.
21. Arnold Rodríguez M, González Lorenzo A, Carbonell Hernández T. Diagnóstico de vaginosis bacteriana. Aspectos clínicos y estudios microbiológicos. *Rev. Méd. Electrón.* [Internet]. 2014 [Consultado: 20 Jun 2019] ;36(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v36n3/tema09.pdf>
22. Acosta B. et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por Mycoplasma spp. y Ureaplasma spp. *Proced en Micro Clínica.* [Internet] 2011. [Consultado 20 Jun 2019] Pag 2,10,11. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia40.pdf>

23. Robinson T. Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. *Res Microbiol.* [Internet] 2017 [Consultado 20 Jun 2019];168(9-10):875-881. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263902>
24. Patel MA, Nyirjesy P. Role of *Mycoplasma* and *ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Curr Infect Dis Rep.* [Internet] 2010 [Consultado 23 Jun 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308549/>
25. África CW., Nel J., Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *Int J Environ Res Public Health.* [Internet] 2014 [Consultado 23 Jun 2019]; 11(7):6979-7000 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014248/>
26. Hasebe A, Mu HH, Cole BC. A potential pathogenic factor from *Mycoplasma hominis* is a TLR2-dependent, macrophage-activating, P50-related adhesin. *Am J Reprod Immunol.* [Internet] 2014 [Consultado 23 Jun 2019]; 72(3):285-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938999/>
27. Madura Larsen J. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* [Internet] 2017 [Consultado 23 Jun 2019]; 151(4): 363–374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506432/>
28. Polatti F. Bacterial vaginosis, *Atopobium vaginae* and nifuratel. *Curr Clin Pharmacol.* [Internet] 2012 [Consultado 23 Jun 2019]; 7 (1): 36-40 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362959/>
29. Burton JP., Devillard E, Cadieux PA, Hammond JA, Reid G. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. *J Clin Microbiol.* [Internet] 2004 [Consultado 23 Jun 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071062/>
30. Mendling W. et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet.* [Internet] 2019 [Consultado 23 Jun 2019]; 300(1): 1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560015/>

31. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* [Internet] 2005 [Consultado 23 Jun 2019]; 353(18):1899-911. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267321/>
32. Srinivasan S. et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One.* [Internet] 2012 [Consultado 25 Jun 2019];7(6): e37818. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22719852/>
33. Sucher A, Khokhani J, Nguyen V. Vaginosis bacteriana: una revisión. *US Pharm.* [Internet] 2018 [Consultado 25 Jun 2019]; 43 (9): 30-33. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/bacterial-vaginosis-a-review>
34. Muzny C. A, Schwebke J, R. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *The Jou of Infec Disea.* [Internet] 2016 [Consultado 25 Jun 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957507/>
35. Pradenas A. M. Infecciones cérvico vaginales y embarazo. *Rev. Med. Clin. Condes.* [Internet] 2014 [Consultado 26 Jun 2019]; 25(6) 925-935. Disponible en: https://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/6%20Nov/12-pradenas.pdf
36. Coleman J. y Gaydos C. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol.* [Internet] 2018 [Consultado 26 Jun 2019]; 56(9): e00342-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113459/>
37. FDA. Solosec (secnidazol) gránulos orales. [Internet] 2017 [Consultado 26 Jun 2019] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209363Orig1s000TOC.cfm
38. Paquete de Solosec (secnidazol). Baltimore, MD: Lupin Pharmaceuticals, Inc; [Internet] 2017 [Consultado 26 Jun 2019] Disponible en: <http://www.lupinpharmaceuticals.com/lupin-launches-solosec-secnidazole-2g-oral-granules-in-the-us.htm>

39. Dongwen Ma, Yidan Chen, Tingtao Chen. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis. *FEMS Microbiol Lett.* [Internet] 2019 [Consultado 26 Jun 2019]; 366(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30715301>
40. Cannoni G., Bórquez S. Vulvovaginitis and sexually transmitted infections in adolescence. *Rev. Med. Clin. Condes.* [Internet] 2011 [Consultado 26 Jun 2019]; 22(1) 49 – 57. Disponible en: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2011/1%20enero/6_Dra_Cannoni-8.pdf
41. Peñas Espinar C., Navarro M.D., Olmo Montes F. J., Muniáin Ezcurraa M. A., Suárez Barrenechea A. I., Protocolo diagnóstico y terapéutico de las vaginitis infecciosas: vulvovaginitis candidiásica, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. *Medicine.* [Internet] 2014 [Consultado 26 Jun 2019]; 11(51):3029-32 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541214707346>
42. Nordqvist C., Causes, symptoms, and treatment of vaginitis. *Medical News Today.* [Internet] 2018. [Consultado 26 May 2019] Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/175101.php>
43. Donders G., Bellen G., Grinceviciene S., Ruban K., Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* [Internet] 2017 [Consultado 26 Jun 2019]; 168 (9-10): 845-858 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28502874>
44. Kaambo E., África C., Chambuso R., Passmore JS. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* [Internet] 2018 [Consultado 26 Jun 2019]; 6:78 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29632854>
45. Bouchemal K., Bories C., Loiseau PM. Strategies for Prevention and Treatment of *Trichomonas vaginalis* Infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet] 2017 [Consultado 26 Jun 2019]; 30:811–825. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/30/3/811.full.pdf>

46. Kissinger Patricia, *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infectious Diseases* [Internet] 2015 [Consultado 26 Jun 2019] 15 : 307. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525749/>
47. Mielczarek E., Blaszkowska J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection*. [Internet] 2016 [Consultado 26 Jun 2019]; 44(4):447-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546373>
48. Van Der Pol B. Clinical and laboratory testing for *Trichomonas vaginalis* infection. *J Clin Microbiol* [Internet] 2016 [Consultado 26 Jun 2019]; 54:7–12. Disponible en: <https://jcm.asm.org/content/jcm/54/1/7.full.pdf>
49. Muzny CA, Blackburn RJ, Sinsky RJ, Austin EL, Schwebke JR. 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* [Internet] 2014 [Consultado 26 Jun 2019]; 59:834 – 841. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu446>
50. Martin JE., Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. [Internet] 2015 [Consultado 28 Jun 2019]; 0815. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360556/>
51. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*. [Internet] 2014 [Consultado 28 Jun 2019]; 122:785–94. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.12994>
52. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet] 2015; 214:15–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164695>
53. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. [Internet] 2007 [Consultado 28 Jun 2019]; 369:1961–71. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673607609179/fulltext>
54. Gutiérrez-Rojas I, Moreno-Sarmiento N, Montoya D. Mecanismos y regulación de la hidrólisis enzimática de celulosa en hongos filamentosos: casos clásicos y nuevos

- modelos. *Rev Iberoam Micol.* [Internet] 2015 [Consultado 28 Jun 2019]; 32:1–12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/>
55. Miró M., Rodríguez E., Vigezzia C., Icely P., Gonzaga de Freitas M., Riera F., Vargas L., Abiega C. Caeiro J. y Sotomayor C. Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. *Rev Iberoam Micol.* [Internet] 2017 [Consultado 28 Jun 2019]; 34(2):65–71 Disponible en: <https://www.elsevier.es>
56. Kumamoto CA, Vines MD. Contributions of hyphae and hypha-co-regulated genes to *Candida albicans* virulence. *Cell Microbiol.* [Internet] 2005 [Consultado 1 Jul 2019]; 7:1546–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207242>
57. MayoClinic. Cerclaje Cervical. [Internet]. 2018 [Consultado 1 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/cervical-cerclage/about/pac-20393435>
58. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 2003 [Consultado 1 Jul 2019]; 189:1297–1300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634557>
59. Mulhem E, Boyanton BL 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.* [Internet] 2014 [Consultado 1 Jul 2019]; 18:344–346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832170>