

**CURSO
VIRTUAL**

**INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL
UN ENFOQUE PRÁCTICO A
UN PROBLEMA COMPLEJO**

MÓDULO 2

AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA

GARDNERELLA VAGINALIS

MÓDULO 2

AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA GARDNERELLA VAGINALIS

Elaborado por.

Dra. Maryi Viviana Estrada Bonilla M.D., MsC. Epidemiología | Dr. Carlos E. Pérez Díaz, M.D. Infectólogo

AGENTE CAUSAL: DEFINICIÓN Y MICROBIOLOGÍA

Gardnerella vaginalis es un cocobacilo anaeróbico no formador de esporas, no móvil, facultativo (1) que tiene pared celular gram positiva que consiste principalmente de aminoácidos como alanina, ácido glutámico, glicina, lisina y ácido aspártico (2). Aunque la pared celular es gram positiva en sus características ultra-estructurales y composición química, *G. vaginalis* tiñe como gram variable o gram negativa dado que su pared es muy delgada (1), incapaz de retener los agregados de yodo cristal violeta (2). Su superficie está cubierta con fimbrias que son responsables de la unión a células epiteliales vaginales (3).

G. vaginalis se considera un organismo fastidioso, que requiere un medio complejo para crecer y lo hace mejor en presencia de CO₂(3). Es catalasa, oxidasa y β-glucosidasa negativo. Es positivo para actividad α-glicosidasa y para β-hemólisis de sangre humana pero no de oveja(3). Forma colonias circulares pequeñas grisáceas en agar chocolate y en agar de sangre humana. La bacteria tiene los factores de virulencia necesarios para adherirse al epitelio del huésped, lo que le permite competir con los lactobacilos por la predominancia en el ambiente vaginal(1). Si se utilizan medios de cultivo sensibles o técnicas de amplificación molecular, hasta un 50% de mujeres asintomáticas con pH vaginal normal y una tinción de Gram normal en su flujo vaginal se confirman como colonizadas con *G. vaginalis* (4).

Se considera parte de la flora vaginal normal, que usualmente tiene predominio de *Lactobacillus* spp, pero cuando organismos como *Gardnerella* empiezan a tener sobrecrecimiento y a ser las especies dominantes, esto conlleva a vaginosis bacteriana

(VB)(1). La VB se caracteriza por la presencia de células clave, que son células epiteliales del cérvix cubiertas de bacterias tipo bacilo (1), como se ve en la siguiente imagen:

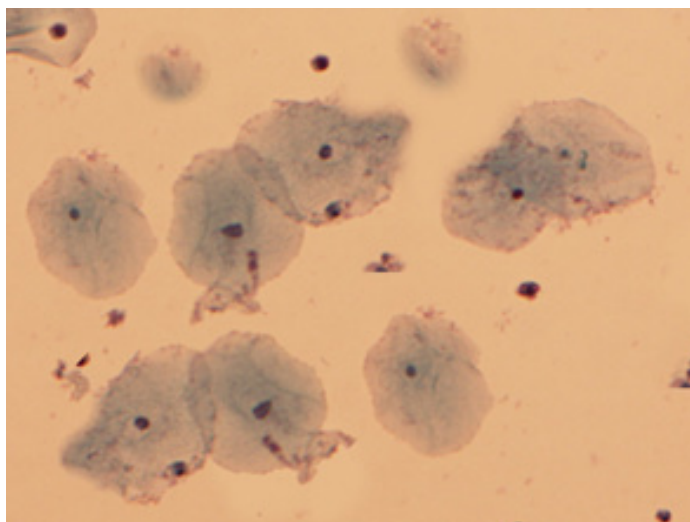


FIGURA 1.

Células clave, características de la infección por *G. vaginalis*. Cortesía de S Bhimji MD. StatPearls. Tomado de: (1)

En 1953, Leopold, un capitán del ejército de EEUU, fue el primero que aisló y describió una bacteria pequeña, no mótil, no encapsulada, en forma de bacilo de hisopados de mujeres con cervicitis y hombres con prostatitis. En 1955, Gardner y Dukes aislaron el microorganismo de mujeres con infecciones vaginales inespecíficas y la nombraron inicialmente *Haemophilus vaginalis*, con un cambio de nombre a *Gardnerella* por estudios bioquímica y

de hibridación de ADN realizados por Greenwood y Pickett en 1980, que confirmaron que no correspondía a este género (2).

En 2005, Swidsinski et al. Encontraron que *G. vaginalis* forma un biofilm denso con otros grupos bacterianos en la capa adherente del epitelio vaginal, lo que es una característica prominente de la VB. Unos años después se demostró que *G. vaginalis* tiene el mayor potencial de virulencia y una mayor habilidad para formar un biofilm que otras especies bacterianas aisladas de pacientes con VB(2). Aunque *G. vaginalis* no se considera contagiosa, el rol de su transmisibilidad aún no se entiende del todo. La transmisión de esta durante el contacto sexual puede alterar el balance natural de la flora vaginal, llevando a VB (1).

El hecho de la *G. vaginalis* puede estar presente en la flora vaginal normal, sin iniciar la formación del biofilm asociado a VB, llevo a proponer que existen cepas de la bacteria que no poseen la misma virulencia que las que se asocian con VB, y esto puede ser el resultado de distintas subespecies e incluso especies de *Gardnerella* (2).

La primera evidencia de esta diversidad se obtuvo del trabajo de Piot. et al en 1984, que desarrolló un esquema reproducible para identificar biotipos de *G. vaginalis* basado en reacciones para lipasa, hidrólisis de hipurato y β -galactosidasa con la identificación de 8 biotipos, sin embargo, sin observar una diferencia significativa en pacientes con y sin VB. Benito et. al en 1986 usaron un esquema modificado que además de las 3 pruebas anteriores usaba fermentación de carbohidratos e identificaron 17 biotipos, siendo 6 de estos más frecuentes en mujeres con VB. Unos años después, Briselden y Hillier en 1990 demostraron que los biotipos positivos para lipasa (biotipos 1 al 4) predominan en mujeres con vaginitis no específica. Así mismo, sugirieron que la presencia de *G. vaginalis* después del tratamiento no está asociado a fallas en este sino con la adquisición de un nuevo biotipo de *G. vaginalis* como resultado de reinfección (2).

La diversidad de *G. vaginalis* también se ha demostrado con estudios genómicos, como el realizado por Harwich et. al en 2010 con la secuenciación de genomas de cepas de *G. vaginalis*

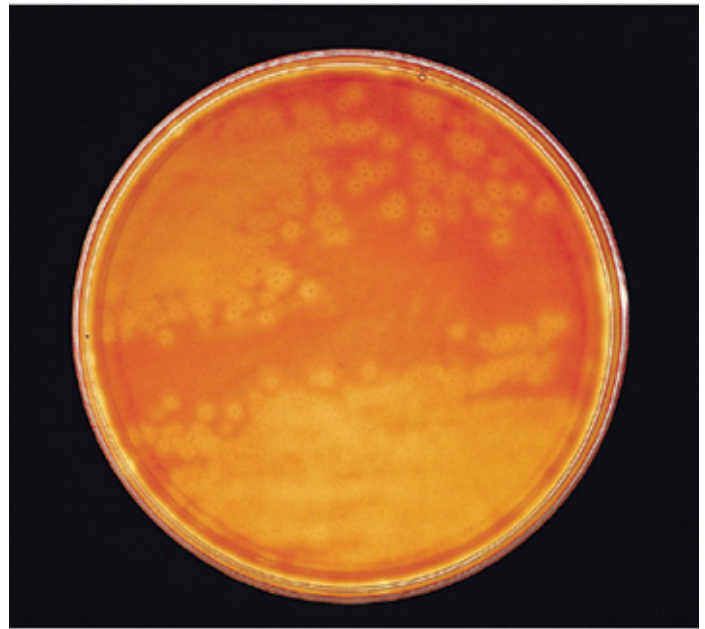


FIGURA 2.

Plato con 2 capas con medio de cultivo de sangre humana incubado en una atmósfera con CO₂ al 5% por 3 días, mostrando hemólisis alrededor de colonias de *G. vaginalis*. Tomado de (4)

de mujeres saludables y uno de una mujer con VB, con análisis comparativo que indicó disparidades en el potencial virulento de las dos cepas, con una diferente variante del gen de la proteína asociada a biofilm (BAP – biofilm-associated protein) que demostró mayor adherencia, agregación y formación de biofilm (2).

Estudios más recientes como el de Castro et. al en 2015, basados en la presencia de factores de virulencia asociados a la formación de biofilm específicamente: adhesión inicial y efecto citotóxico, acumulación de biofilm, susceptibilidad a antibióticos y niveles de transcripción de vaginolisina y sialidasa, concluyeron que las cepas asociadas con VB fueron más virulentas que las no asociadas con VB, con mayor habilidad de adherirse a células epiteliales y mayor puntaje de citotoxicidad (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología a nivel global de la infección por *G. vaginalis* está incluida dentro de los estudios que han evaluado la prevalencia de la VB en general, teniendo en cuenta que aquí influyen también el otro gran rango de microorganismos anaerobios y facultativos que tienen que ver con el desarrollo de VB. En cuanto a la prevalencia específica de *G. vaginalis* son varios los estudios que se han hecho comparando la distribución de las distintas cepas de la bacteria entre pacientes con y sin VB, como los que se comentaron en la sección previa.

Algunos estudios han detectado *G. vaginalis* en hasta 50% de mujeres incluso sin síntomas de VB. Por esto se ha presumido que la bacteria hace parte de la flora vaginal normal. Adicionalmente la VB es la infección vaginal más común en mujeres en edad reproductiva y se estima que sucede del 5% al 70% de las mujeres. *G. vaginalis* ha sido consistentemente aislada como el patógeno clave en la VB, sugiriendo una prevalencia total alta de *Gardnerella* en esta población (1). La VB es más común en mujeres afroamericanas comparadas con caucásicas (1).

Factores de riesgo

Los factores asociados con el desarrollo de VB y no únicamente con la infección por *G. vaginalis* aún están por aclararse del todo, pero hasta el momento incluyen múltiples parejas sexuales y/o actividad sexual frecuente, uso regular de duchas vaginales (que pueden eliminar los lactobacilos vaginales), sexo con otra mujer, no uso de preservativo y tener un compañero sin circuncisión. Las mujeres con déficit de *Lactobacillus spp.* productores de H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) también son más propensas a adquirir VB (4). Otros factores son los baños frecuentes en tina, un nuevo compañero sexual, uso de productos de higiene intravaginales, edad joven en la primera experiencia sexual, uso de anticonceptivos orales en lugar de condón y en trabajadores sexuales (1,2,5).

Otros factores de riesgo que han sido asociados con VB aunque en menor grado incluyen: historia de embarazo, tabaquismo y tratamiento antibiótico y algunos factores epidemiológicos más asociados a

población minoritaria como estrato socioeconómico y estrés psicosocial, factores nutricionales y nivel de educación (2). En cuanto a la relación de la infección por *G. vaginalis* y en general de la VB como una ETS, esta ha sido una hipótesis que aún no ha sido universalmente aceptada, sin embargo, existe evidencia que refuerza esta relación, como la detección de la *Gardnerella* en compañeros masculinos de mujeres con VB, así como biotipos formadores de biofilm similares entre compañeros (3).

PATOGÉNESIS

La relación causal de la *G. vaginalis* con la VB no es única, sino que hace parte del conjunto de múltiples microorganismos que se han asociado con la entidad, que se han clasificado en una gran variedad de comunidades conformadas por diversos microbios que actúan de manera sinérgica resultando en los mismos síntomas (6). En este contexto, la patogénesis de la infección por *G. vaginalis* se ampliará en el capítulo de VB como parte del Síndrome de flujo vaginal.

Sin embargo, muchas cualidades de la *G. vaginalis* incluyendo la formación de biofilm, actividades metabólicas, absorción por células epiteliales e inmunidad alterada del huésped, pueden contribuir a la diversidad y supervivencia de la microbiota asociada a VB y su resiliencia al tratamiento (3). De estos, existen ciertos factores de virulencia característicos de *G. vaginalis* que explican su rol en la patogénesis de la VB, que se resumen a continuación:

TABLA 1. RESUMEN DE FACTORES DE VIRULENCIA DE *G. VAGINALIS* Y SU ROL EN LA VB. ADAPTADO DE (3,7)

Factor de Virulencia	Descripción	Función
Adhesinas	Similares a la producidas por especies de Mycoplasma	<ul style="list-style-type: none"> Adherencia a tejidos humanos
Citolisinas – Vaginolisina	Pertenciente a la familia de toxinas formadoras de porinas dependientes de colesterol	<ul style="list-style-type: none"> Causan muerte celular al activar la vía protein kinasa en las células epiteliales. Lisa glóbulos rojos y células epiteliales vaginales Aumentan la disponibilidad de nutrientes después de la actividad citolítica. Se ha asociado con respuesta de citoquinas proinflamatorias en fluido vaginal, aunque la VB no se asocia con signos clínicos de inflamación como infiltración por leucocitos, dolor, eritema o edema. Se han detectado anticuerpos IgA contra vaginolisina involucrados en la respuesta inmune local en la mucosa en VB.
Sialidasa, prolidasa, putrescina		<ul style="list-style-type: none"> Degradan factores protectores de mucosa como mucinas y pueden contribuir a la exfoliación de células vaginales Rol importante en la abolición de la inflamación Sialidasa → Clivan los residuos terminales de ácido siálico de los sialoglicanos del ambiente vaginal con rol crítico brindando nutrición para bacterias vaginales y revelando sitios de adhesión al epitelio, contribuyendo a la formación del biofilm y a la modulación de la respuesta inmune.
Biofilm	Basado en la habilidad de la <i>G. vaginalis</i> de adherirse a las células epiteliales vaginales y da la posibilidad a otras bacterias asociadas a VB de adherirse.	<ul style="list-style-type: none"> Necesario para el desarrollo de la VB → Confiere mayor tolerancia a antibióticos y resistencia a la respuesta inmune del huésped, llevando a cuadros crónicos o recurrentes.
Peptidasas		<ul style="list-style-type: none"> Liberación de péptidos y aminoácidos, lo que estimula el crecimiento de bacterias y provee los nutrientes necesarios para facilitar el crecimiento y la codependencia de otros organismos asociados a VB.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la infección por *G. vaginalis* corresponden con las que hacen parte de la VB, aunque es importante recordar que esta entidad es polimicrobiana y no se debe a la sola presencia de esta bacteria. Así mismo, debe hacerse énfasis en que los criterios clínicos por si solos no son confiables para el diagnóstico (8) y que hasta el 84% de los casos pueden ser asintomáticos, de acuerdo con algunos estudios. Los síntomas incluyen

una descarga vaginal profusa blanquecina o grisácea con un olor “a pescado” característico (2). En 1983 se propusieron los criterios de Amsel, que aún son el pilar para la determinación de VB en la mayoría de entornos. El diagnóstico de VB se establece con tres de los cuatro signos clínicos presentes:

Criterios de Amsel

Descarga homogénea, no viscosa, lechosa-blanca adherente a las paredes vaginales

pH vaginal > 4,5

Test de aminas positivo (10% KOH)

Presencia de células clave en preparación húmeda

TOMADO Y ADAPTADO DE (8)

G. vaginalis ha mostrado alta sensibilidad (100%) pero baja especificidad (49%) para VB, Se detecta frecuentemente en la ausencia de VB así como en mujeres con y sin experiencia sexual (3). La infección por esta bacteria se ha asociado con 3 de los 4 criterios de Amsel, incluyendo el olor a aminas, aumento del pH y presencia de células clave (3).

Otros de los criterios que se han desarrollado para el diagnóstico de VB es el puntaje Nugent, que utiliza una técnica con tinción de Gram que muestra la ausencia de *Lactobacillus spp.* y de polimorfonucleares con células clave y numerosos cocobacilos o bacilos gram negativos. Este es considerado el Gold Standard para el diagnóstico de VB y se muestra en la siguiente tabla (9):

Puntaje	Morfotipos <i>Lactobacillus</i>	Morfotipos <i>Gardenerella</i>	Morfotipos <i>Mobiluncus</i>
0	>30	0	0
1	5 – 30	<1	1-5
2	1 – 4	1 – 4	
3	<1	5 – 30	>5
4	0	>30	

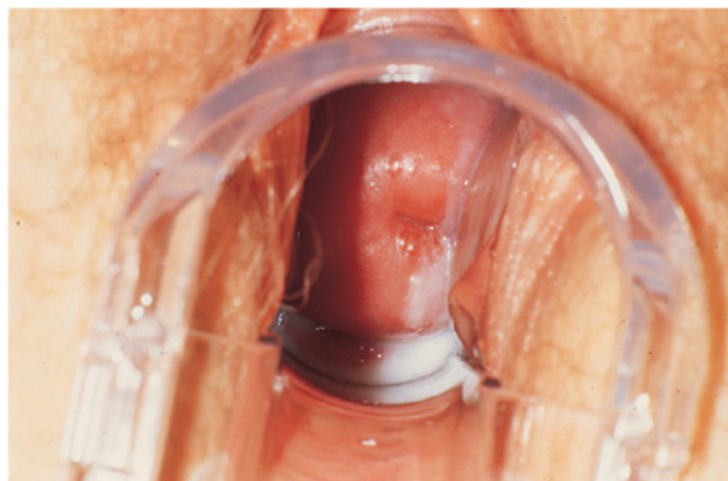


FIGURA 3.

Examen vaginal de una paciente con vaginosis bacteriana leve. Nótese la descarga lechosa acumulándose debajo del cérvix y la ausencia de inflamación del cérvix o eritema vaginal. Tomado de (4)

En general, los cultivos para *G. vaginalis* no deben usarse para el diagnóstico de VB dado que del 36 – 55% de las mujeres sin VB pueden albergar esta bacteria como parte de su flora vaginal normal. Esta puede aislarse en altas concentraciones – un millón de organismos o copias (usando PCR) por mL de fluido vaginal, incluso en mujeres sin signos ni síntomas de VB(4)

Otros tipos de pruebas incluyen las moleculares, basadas en detección de ácidos nucleicos (NAAT – Nucleic acid amplification test), donde se pueden resaltar los siguientes:

Affirm VP III (Becton Dickinson Sparks, MD)

Prueba de hibridación de *G. vaginalis*, también detecta *Cándida* y *Trichomonas* en flujo vaginal (5).

OSOM BV Blue Test

Detecta la actividad de sialidasa en el flujo vaginal y tiene características de desempeño aceptables en comparación con la tinción de Gram (5).

PCR Cuantitativa

La PCR ha sido usada en entornos de investigación para la detección de una variedad de organismos asociados a VB, pero la evaluación para entornos clínicos aún está por completarse (5). Entre ellos está la PCR cuantitativa (quantitative PCR – qPCR), que tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 93%, mostrando excelente concordancia con los resultados con ambos métodos de referencia para el diagnóstico de VB (2).

PCR múltiplex semi-cuantitativa (BV-PCR)

en comparación con el puntaje Nugent. Con sensibilidad del 92% y especificidad del 96%, siendo una herramienta útil para el diagnóstico de VB no dependiente del observador(2).

FISH (Fluorescence in situ hybridization)

Puede adoptarse fácilmente al puntaje Nugent, pero usando sondas moleculares específicos, con una sensibilidad de 86.6% y especificidad 97.6% (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN HOMBRES

G. vaginalis también puede ser encontrada en las vías urinarias de hombres. Dado que la reacción inflamatoria en VB es prácticamente ausente, la microflora de VB en la mucosa de las vías urinarias en hombres y mujeres usualmente no origina síntomas (8).

En una revisión sistemática de la literatura reciente (10) realizada por PubMed con los MeSH de “*Gardnerella vaginalis*” y “male” se identificaron 21 casos de infecciones por *G. vaginalis* en hombres adultos publicados en reportes de casos individuales, con edades entre 19 y 78 años y edad promedio de 47 años, los cuadros asociados que se reportaron son los siguientes:

Balanitis

Causada por bacterias anaerobias de especies mixtas incluyendo *G. vaginalis*.

Bacteriemia

En hombres con inmunosupresión, uso crónico de alcohol, sondeo uretral, estrechez uretral, urinomas infectados, adenomas de próstata o prostatectomía transuretral. En dos casos de pacientes sin antecedentes, uno de los casos se presentó únicamente con uretritis y en otro solo con urocultivo positivo.

Urolitiasis o nefrolitiasis

Conllevando a pielonefritis y bacteriemia.

Septicemia por *G. vaginalis*

Complicada por endocarditis infecciosa y émbolos sépticos al riñón y cerebro en un paciente sin antecedentes.

7 de los 21 casos tenían algún elemento de enfermedad prostática, apoyando la hipótesis de que la próstata puede servir como posible reservorio de *G. vaginalis*.

TRATAMIENTO

El tratamiento es recomendado para las mujeres con síntomas. Los beneficios establecidos del manejo en mujeres no embarazadas son el alivio de los síntomas y signos de infección vaginal. Otros beneficios potenciales incluyen la reducción del riesgo de adquirir *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, infección por VIH y por herpes simple (2). A continuación se presentan los regímenes de tratamiento recomendados de acuerdo con la guía del CDC de tratamiento de ETS del 2015 (5).

Régimen recomendado

Metronidazol 500 mg cada 12 horas por 7 días

Metronidazol gel 0,75%, un aplicador lleno (5 gr) intravaginal, una vez al día por 5 días

Clindamicina crema 2%, un aplicador lleno (5 gr) intravaginal al momento de acostarse por 7 días

El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con nitroimidazoles. Para reducir la posibilidad de reacción antabuse, la abstinencia debe continuarse por 24 horas después de completar el tratamiento con metronidazol. La clindamicina en crema tiene base oleosa y puede debilitar los condones de látex y diafragmas por 5 días después del uso. Así mismo, las mujeres deben ser aconsejadas acerca de evitar actividad sexual o usar condón de manera consistente y correcta durante el tratamiento.

Los regímenes alternativos incluyen tinidazol o clindamicina (oral o intravaginal). Un régimen adicional incluye metronidazol (750 mg de liberación prolongada oral una vez al día por 7 días), sin embargo, datos en el desempeño de este régimen son limitados.

Régimen alternativo

Tinidazol 2 gr oral cada día por 7 días

Tinidazol 1 gr oral cada día por 5 días

Clindamicina 300 mg oral cada 12 horas por 7 días

Clindamicina óvulos 100 mg intravaginal al acostarse por 3 días

MANEJO DE COMPAÑEROS SEXUALES Y SEGUIMIENTO

Datos de ensayos clínicos indican que la respuesta de una mujer al tratamiento y la posibilidad de recaída o recurrencia no se ven afectados por el tratamiento de sus compañeros sexuales, por este motivo, el tratamiento rutinario de los compañeros no se recomienda.

En los casos de infecciones por *G. vaginalis* en hombres descritos en la revisión sistemática de la literatura previa, las opciones de antibiótico incluyeron un gran rango de opciones, desde doxiciclina para los casos de uretritis y en un caso de infección de vías urinarias con absceso perinéfrico. Trimetropin/sulfametoxazol para bacteremia después de RTU; metronidazol, clindamicina y eritromicina en casos de descarga uretral; gentamicina en un caso de septicemia y por último una combinación de ceftazidime, penicilina, minociclina, metronidazol, clindamicina y ampicilina en el caso de bacteremia con absceso pulmonar descrito, entre otros (10).

POBLACIONES ESPECIALES

Infección por VIH

Pacientes con coinfección VB y VIH deben recibir el mismo régimen de tratamiento que aquellas sin infección por VB. Esta suele recurrir en mujeres con VIH, aunque aún no se dispone de datos concluyentes. En la infección concurrente con *T. vaginalis*, la presencia de VB se asoció con una falla temprana del tratamiento con metronidazol en dosis única por lo que en esos casos se recomiendan dosis múltiples de metronidazol (8).

Pacientes embarazadas

El MTZ es un medicamento de clase B y muchos meta-análisis han encontrado que es seguro en todas las fases del embarazo. El TNZ no ha sido evaluado

en mujeres embarazadas y sigue siendo de clase C. El tratamiento con MTZ 2gr es recomendado por el CDC en cualquier momento del embarazo, mientras que la OMS no recomienda el tratamiento en el primer trimestre a no ser que esté indicado como prevención de desenlaces adversos en el nacimiento. En mujeres en lactancia que reciban tratamiento con MTZ, esta se debe suspender durante el tratamiento y de 12 a 24 horas después de la última dosis para reducir la exposición del bebé al fármaco. Para mujeres tratadas con TNZ, la interrupción de la lactancia está recomendada durante el tratamiento y por 3 días después de la última dosis (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kairys N, Garg M. Gardnerella [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 [cited 2021 Mar 3]. p. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459350/>
2. Singh SK. Diagnostics to pathogenomics of sexually transmitted infections. First. Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections. Varanasi, India: Wiley Blackwell; 2018. 1–392 p.
3. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova N. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev. 2016;29(2):223–38.
4. Morse SA, Holmes KK, Ballard RC, Moreland AA. Atlas of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. Fourth. London, UK: Elsevier Saunders; 2010. 1–383 p.
5. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Vol. 64, Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report. 2015. 1–140 p.
6. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2020;19(1):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>
7. Schellenberg JJ, Patterson MH, Hill JE. Gardnerella vaginalis diversity and ecology in relation to vaginal symptoms. Res Microbiol [Internet]. 2017;168(9–10):837–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.011>
8. Bachmann LH. Sexually Transmitted Infections in HIV- Infected Adults and Special Populations. A Clinical Guide. Cham, Switzerland: Springer; 2017. 1–284 p.
9. Leal Passos MR, De Almeida Filho GL, Branco Coelho IC, Moreira LC, Nahn Junior EP, Junior JE. Atlas of Sexually Transmitted Diseases - Clinical Aspects and Differential Diagnosis. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2012. 1–474 p.
10. Bekasiak A, Dammann F, Nader C. A Rare Cause of a Scrotal Abscess due to the Symbiotic Infection of Gardnerella vaginalis and Prevotella bivia in an Adult Male. Pathogens. 2020;9(93):1–9.