

Vaginosis bacteriana: una infección polimicrobiana. Una revisión narrativa

Bacterial vaginosis: a polymicrobial infection. A narrative review

José Núñez-Troconis

RESUMEN

La vaginosis bacteriana (VB) es el síndrome microbiológico que afecta con mayor frecuencia a las mujeres en edad fértil. La vaginosis bacteriana se caracteriza por un cambio en la flora vaginal, de una dominada por Lactobacillus a una polimicrobiana. Los estudios que utilizan métodos de cultivo tradicionales han demostrado que las mujeres con vaginosis bacteriana tienen pérdida de Lactobacillus vaginales y un crecimiento excesivo concomitante de bacterias anaeróbicas y facultativas. Asimismo, las técnicas de biología molecular han permitido identificar una serie de bacterias implicadas en la vaginosis bacteriana; sin embargo, los diferentes métodos utilizados no han logrado establecer una etiología precisa y consistente en las mujeres con vaginosis bacteriana. El objetivo de esta revisión narrativa fue evaluar las bacterias más importantes identificadas que intervienen en el origen, el desarrollo y el mantenimiento de la VB, así como analizar los posibles modelos que permiten su desarrollo y los pasos que conducen a su aparición.

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, *Gardnerella vaginalis*, etiopatogenia, desarrollo

SUMMARY

Bacterial vaginosis (BV) is the most common microbiological syndrome affecting women of childbearing age. Bacterial vaginosis is characterized by a shift in the vaginal flora from a Lactobacillus-dominated flora to a polymicrobial flora. Studies using traditional culture methods have shown that women with bacterial vaginosis have a loss of Lactobacillus vaginales and a concomitant overgrowth of anaerobic and facultative bacteria. Molecular biology techniques have also identified several bacteria implicated in bacterial vaginosis. However, the various methods used to study bacterial vaginosis have failed to reveal a precise and consistent etiology in women with the condition. This narrative review aimed to evaluate bacteria implicated in the origin, development, and maintenance of BV, and to analyze possible models underlying its development and the steps leading to its emergence.

Keywords: Bacterial vaginosis, *Gardnerella vaginalis*, etiopathogenesis, development

INTRODUCCIÓN

La vaginosis bacteriana (VB) es la causa de vaginitis más frecuente, en un 40-50% de los casos, seguida de la vaginitis vulvo-vaginal, que representa entre el 20 y el 25%, y de la vaginitis por *Trichomonas vaginalis*, que representa

ORCID:

[0000-0002-5334-7265](https://orcid.org/0000-0002-5334-7265)

***Correspondencia:** José Núñez-Troconis. E-mail: jtnunezt@gmail.com

Recibido: 16 de agosto 2025

Aceptado: 30 de junio 2026

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia. Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina No. XXXVII. Miembro Emérito de la Academia de Medicina del Zulia

entre el 15 y el 20% de los casos de vaginitis. La vaginitis no infecciosa representa entre el 5 y el 10% de los casos de vaginitis (1). La prevalencia de la VB varía ampliamente de un país a otro, incluso entre las distintas regiones de cada país. A pesar de esto, se ha estimado que oscila entre el 8% y el 75% (2-5), pudiendo ocurrir en cualquier grupo etario, aunque con mayor frecuencia en la etapa reproductiva de la mujer. Peebles y col. (4), en 2019, reportan que la prevalencia a nivel global era de 23% a 29%; la prevalencia de la VB por continente y áreas fue: Europa: 22,8%, Asia Central: 22,8%, Asia del Este y el Pacífico: 24,2%, Latinoamérica y el Caribe: 24,2%, África Sub-Sáhara: 24,6%, Oriente Medio: 25,1%, África del Norte: 25,1%, Norteamérica: 27,4%, Sur de Asia: 28,7%.

La vaginosis bacteriana se considera actualmente un síndrome clínico ampliamente estudiado desde hace más de 70 años. El síndrome originalmente descrito incluía varios síntomas de inflamación de las mucosas, como flujo vaginal, prurito y ardor, enrojecimiento e hinchazón, pero se asociaba con ausencia de exudado leucocitario; por lo tanto, para distinguirlo de la vaginitis clásica, se lo denominó vaginosis y se define como un síndrome polimicrobiano que involucra múltiples bacterias anaeróbicas facultativas y estrictas (6). Este síndrome se ha asociado con una amplia gama de problemas de salud tales como partos prematuros, enfermedad inflamatoria pélvica, mayor susceptibilidad a la infección por VIH y otros problemas de salud crónicos. En conjunto, estas complicaciones constituyen una queja extraordinariamente común entre las mujeres en edad fértil, ya que el parto prematuro por sí solo afecta a más del 10 % de los embarazos (7,8). Bitew y col. (9) define la VB como una situación que ocurre cuando los lactobacilos son reemplazados por el crecimiento excesivo de bacterias anaerobias, principalmente *G. vaginalis* (Gv), *Mobiluncus* spp. y otras bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *enterococos* y *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B). La lista de posibles agentes continúa ampliándose e incluye miembros de varios géneros, entre ellos *Atopobium*,

Prevotella, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mycoplasma* y organismos recientemente clasificados genéticamente como Clostridiales (bacterias asociadas a BV 1 (BVAB1 a BVAB3) (8,9)).

La inflamación de la vagina suele manifestarse con un repertorio limitado de síntomas, como dolor, prurito, malestar y flujo vaginal. Estos síntomas inflamatorios suelen presentarse con cambios o alteraciones hormonales o infecciones por microorganismos como la *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* y *Cándida* spp. Cuando está presente uno de estos patógenos, se diagnostica la vaginitis y, generalmente, se denomina según el agente infeccioso causante de los síntomas (es decir, gonorrea, tricomoniasis o candidiasis vaginal). Sin embargo, cuando los cambios no específicos de la microbiota vaginal se asocian con los síntomas mencionados previamente, resulta más difícil establecer una terminología descriptiva significativa (8).

El objetivo de esta revisión narrativa fue evaluar las bacterias identificadas como las más importantes en el origen, el desarrollo y el mantenimiento de la VB, así como analizar los posibles modelos que favorecen su desarrollo y los pasos que conducen a su aparición.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión narrativa tuvo como propósito analizar los estudios más recientes y relevantes sobre la composición, la etiopatogenia y las principales teorías acerca del origen y el desarrollo de la vaginosis bacteriana. Se revisaron publicaciones en español e inglés. Siguiendo las guías PRISMA, se efectuó una búsqueda sistemática en línea en PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase, Web of Science, Google Scholar y The Cochrane Library para artículos originales en inglés; y en SciELO, LATI, Index Medicus, Redalyc y Google Scholar para artículos originales en español.

La estrategia de búsqueda incluyó las palabras clave *vaginosis bacteriana*, *Gardnerella vaginalis*,

etiopatogenia y composición, complementadas con términos como *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *cocos anaeróbicos*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana*, así como *modelos y teorías de origen*.

Se incluyeron únicamente artículos publicados en revistas médicas indexadas. Se excluyeron las publicaciones sin acceso electrónico, las cartas al editor, los reportes de casos, los estudios sin grupo control y los resúmenes de congresos. Se revisaron artículos publicados desde 1970 hasta enero de 2025, incorporándose también trabajos más antiguos por su relevancia histórica y su valor conceptual para el tema.

La búsqueda electrónica, la selección, la evaluación crítica y el análisis de las publicaciones fueron realizados por el autor.

Bacterias asociadas con la vaginosis bacteriana y su papel en su etiología

Datcu (10) señala que la VB no puede atribuirse a una única especie bacteriana y que su comprensión exige considerar las interacciones microbianas y su relación dinámica con el huésped humano. Numerosos estudios han demostrado una asociación consistente entre la VB y la presencia simultánea de diversos géneros y especies bacterianas. La complejidad y variabilidad de la microbiota vaginal dificultan establecer de manera directa qué microorganismos actúan como verdaderos patógenos en este contexto. La integración de técnicas moleculares con métodos de cultivo ha permitido caracterizar con mayor precisión los atributos fenotípicos y genéticos de las especies implicadas, aportando información clave para comprender su papel en la etiopatogenia de la VB (9,10).

La vaginosis bacteriana, es un síndrome polimicrobiano que involucra múltiples bacterias anaerobias facultativas y anaerobias estrictas. Los anaerobios relacionados con la VB (BVAB) que se describen con frecuencia incluyen *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *G.*

vaginalis, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* y *Prevotella* spp (11,12). El uso de técnicas de biología molecular como 16S ARNm (11), PCR en tiempo real (RT-qPCR) (13), electroforesis en gel de gradiente desnaturante (DGGE) y pirosecuenciación 455 (14,15) ha permitido identificar bacterias anaeróbicas no cultivables, tales como BVAB1, BVAB2, BVAB3, *Eggerthella* spp., *Megasphaera* tipo 1, *Leptotrichia* spp., *Atopobium vaginae* y *Sneathia* spp., en mujeres con VB. Estas BVAB pueden tener una relación sinérgica entre sí durante el desarrollo de la VB y también participar en la formación de una biopelícula polimicrobiana, que desempeña un papel importante en la etiología de la VB (16, 17).

Gardnerella vaginalis

Gardnerella vaginalis (Gv) fue aislada por primera vez por Leopold en 1953 (18). Un año después, Gardner y Dukes la asociaron con la vaginitis bacteriana no específica y la denominaron *Haemophilus vaginalis* (19). Posteriormente, se clasificó en el género *Corynebacterium* con base en los requerimientos metabólicos y en las reacciones de tinción de Gram. Después de análisis adicionales, respaldados posteriormente por hibridación ADN-ADN, se determinó y se le asignó el género *Gardnerella* (20). *Gardnerella* pertenece a la familia *Bifidobacteriaceae*. Son bacterias pequeñas, inmóviles, no encapsuladas, no formadoras de esporas, de morfología bacilar pleomórfica, con dimensiones promedio de $0,4 \times 1,0$ a $1,5 \mu\text{m}$. En la tinción de Gram, pueden observarse variaciones según Gram debido a una fina capa de peptidoglicano. Gv es un microorganismo que requiere un medio complejo para crecer y crece mejor en presencia de dióxido de carbono. Las pruebas bioquímicas revelaron que Gv es catalasa-, oxidasa negativa y β -glucosidasa negativa, pero puede fermentar almidón, dextrina, sacarosa, glucosa, fructosa, ribosa, maltosa y rafinosa, pero no ramnosa, melibiosa, manitol ni sorbitol. Algunas cepas también pueden fermentar la xilosa y la trehalosa (21). Asimismo, Gv puede hidrolizar el hipurato, pero no la gelatina ni la esculina. También es positivo para la actividad de la β -glucosidasa y

para la β -hemólisis en sangre humana, pero no en la de oveja (22). La superficie celular de *Gv* está cubierta de fimbrias, responsables de la unión de *Gv* a las células epiteliales vaginales. Aunque la *Gv* puede no crecer a pH 4 (23), puede tolerar un ambiente vaginal con un alto potencial redox y adherirse a las células epiteliales vaginales a pH entre 4 y 5, a diferencia de los anaerobios estrictos de la VB como *Prevotella* spp. (24,25). La *Gardnerella vaginalis* posee varios factores que favorecen su virulencia, entre ellos la formación de biopelículas, bacteriocinas, vaginolisinas, sialidasas y proteasas (8,21,25-27).

No hay duda de que *Gv* está asociada a la VB y participa en la formación de la biopelícula polimicrobiana de esta (28,29). Sin embargo, algunas cepas de *Gv* pueden aislarse de la vagina de mujeres “sanas” y de mujeres sexualmente vírgenes y no necesariamente causan VB (30,31). Este fenómeno puede explicarse por una diferencia genética entre cepas comensales y patógenas de la *Gv*, como se ha reportado en varios estudios funcionales y genómicos (21,27,32). Diferentes estudios han confirmado la presencia de *Gv* no solo en mujeres con VB, sino también en mujeres sin VB, tanto mediante técnicas de cultivo convencionales como mediante estudios moleculares (22,34).

Las cepas patógenas muestran mayor citotoxicidad, adherencia y capacidad de formación de biopelículas que las cepas comensales (21,27,34). Asimismo, se ha detectado la *Gv* en parejas masculinas de mujeres con VB (35), y los tipos adherentes de la *Gv* que forman biopelículas se han relacionado en particular con las parejas sexuales, lo que sugiere la posibilidad de transmisión sexual (36).

Se ha prestado mucha atención a los posibles factores de virulencia que podrían dilucidar el potencial patológico y el papel de *Gv* o de biotipos específicos de *Gv* en la VB. Se han identificado posibles factores de virulencia en el genoma de *Gv*, tales como: a) una adhesina similar a la producida por *Mycoplasma* (38); b) *Gv* produce citolisinas que causan la muerte celular al activar la vía de la proteína quinasa en las células epiteliales humanas.

Entre las citolisinas mejor estudiadas se encuentra la vaginolisina, un miembro de la familia de toxinas formadoras de poros dependientes del colesterol que lisan los glóbulos rojos humanos y las células epiteliales vaginales (8,39). *In vivo*, se cree que la actividad citolítica de la vaginolisina aumenta la disponibilidad de nutrientes para *Gv*. Se han detectado anticuerpos IgA contra la vaginolisina, vinculados a la respuesta inmunitaria de la mucosa durante la VB. La *Gardnerella vaginalis* también produce sialidasa, prolidasa y putrescina, que pueden desempeñar un papel en la degradación de factores protectores de la mucosa, como las mucinas, y contribuir a la exfoliación de las células epiteliales vaginales (8,39).

La capacidad de *Gv* de adherirse a las células epiteliales vaginales le permite formar biopelículas y permitir que otras bacterias características de la VB, como *Atopobium vaginae*, formen parte de estas. Se han detectado ambos macroorganismos en biopelículas vaginales y en asociación con células clave, siendo la *Gv* la bacteria dominante en estas biopelículas (8). En las biopelículas de mujeres con BV en las que se ha detectado la *Gv*, se ha observado que estas bacterias toleran concentraciones más altas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y de ácido láctico (AL) (40). La producción de aminas eleva el pH y favorece el crecimiento de otros anaerobios asociados a la VBAB. La formación de biopelículas es clave en el desarrollo de infecciones vaginales, ya que confiere una mayor tolerancia a los antibióticos y resistencia a las defensas inmunitarias del huésped, lo que hace que las enfermedades se vuelvan crónicas y/o recurrentes (8).

La producción de aminas por parte de la *Gv* eleva el pH y favorece el crecimiento de otros anaerobios asociados a la VB. Asimismo, las peptidasas de *Gv* pueden actuar sobre el entorno vaginal rico en proteínas para liberar péptidos y aminoácidos, que, a su vez, estimulan el crecimiento bacteriano y proporcionan los nutrientes necesarios para facilitar el crecimiento y la codependencia de otros organismos relacionados con la VB. Además de contribuir a la formación de biopelículas, a las actividades metabólicas, a la captación de células epiteliales y a la inmunidad

alterada del huésped, la *Gv* puede favorecer la diversidad y la supervivencia de la microbiota asociada a la VB, así como su resistencia a la terapia (41).

Fichorova y col. (42) han reportado que la actividad inflamatoria de *Gv* se ve potenciada sinérgicamente por la coinfección con la *Trichomonas vaginalis* (Tv), el compañero más frecuente de la VB, y especialmente en presencia de los virus de la Tv 1-4, pertenecientes al género *Trichomonasvirus*, que infectan a este protozoario.

Se ha demostrado la asociación de la *Gv* con un entorno inmunológico vaginal alterado (8). Estudios genómicos realizados en muestras de pacientes con *Gv* encontraron niveles elevados de interleucina (IL)-1 β y de otras citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12p70. Asimismo, se observaron algunos efectos inmunosupresores, como niveles reducidos de la proteína 10 (IP-10), inducida por interferón gamma (INF- γ), y de la SLPI (43). La *Gardnerella vaginalis* también es una de las seis especies dominantes identificadas mediante la secuenciación del gen ARNr 16S en la CTS-IVB, caracterizada por niveles cervicovaginales elevados de IL-1 α , IL-1 β , IL-8, TNF- α , INF- γ e IL-10 (44). DiGuilio y col. (45) usando el estudio molecular del gen ARNr 16S, confirmaron que una elevada abundancia de *Gv* combinada con una baja cantidad de *Lactobacillus* puede contribuir al aumento del riesgo de parto prematuro; hay evidencias sólidas que respaldan el papel de *Gv* en la modificación de la inmunidad del huésped y la patogénesis de la VB (8).

La *Gardnerella vaginalis* puede detectarse en ausencia de BV tanto en mujeres vírgenes como en mujeres que ya han tenido actividad sexual, ya sea activa o no (46,47). Estudios han confirmado la presencia de la *Gv* no solo en mujeres con VB sino también en mujeres sin VB, mediante técnicas de cultivo convencionales y estudios moleculares (22,49). Es importante destacar que se ha encontrado *Gv* en parejas masculinas de mujeres con VB (35), y los tipos adherentes de *Gv* que forman biopelículas se han relacionado en particular con parejas sexuales, lo que sugiere la posibilidad de transmisión sexual (36).

Atopobium vaginae

Atopobium vaginae (Av) se asoció por primera vez con la VB en 2004 (49). Son bacterias de tipo cocos anaeróbicos facultativos, pequeñas, alargadas, inmóviles y grampositivas que se encuentran solas, en pares o en cadenas cortas. Esta morfología celular variable puede explicar cómo el Av puede camuflarse y pasar por otro organismo, resultando desapercibido en la tinción de Gram (6,8). En agar sangre, el Av forma colonias muy pequeñas (50). La dificultad para ser cultivado y su crecimiento lento pueden explicar por qué no se detecta fácilmente en los cultivos. El principal producto metabólico es el AL.

En 2004 se reportó por primera vez una asociación entre el Av y la VB (15,50). Ferris y col. (51) en 2004, mediante electroforesis en gel de gradiente desnaturante, detectaron el Av en el 55 % (12/20) de los pacientes con VB, mientras que solo se detectó en el 8,3 % (2/24) de los pacientes sin VB. Ese mismo año, Verstraelen y col. (15) reportaron hallazgos similares mediante la clonación y secuenciación del ARN 16S, y detectaron el Av en el 61,3 % (8/13) de la microbiota vaginal alterada y en el 3,4 % (3/87) de la microbiota vaginal normal. Se sugiere al Av como marcador de una microbiota anormal o alterada. Bradshaw y col. (52), De Backer y col. (53) y Marconi y col. (54) han reportado que el Av está presente en más del 80% de los casos de VB. Las mujeres con Av tienen 2,6 veces [intervalos de confianza del 95 % (IC): 0,6-11,4] y 19,2 veces (IC del 95 %: 3,7 o 98,7) más probabilidades de ser diagnosticadas de presentar una VB de acuerdo a los criterios de Amsel y al sistema de Nugent (56); asimismo, el Av rara vez se detecta en pacientes con VB sin la presencia de la *Gv*; esta coexistencia también se detecta en pacientes con VB recurrente (56,57). Sin embargo, el Av también se encuentra comúnmente en mujeres con microbiota vaginal normal; esto puede explicarse por la diversidad de cepas del Av (58).

El *Atopobium vaginae* se ha detectado mediante PCR en el 96% de las mujeres con VB y solo entre el 12% y el 19% de las que no la presentan (11, 55, 57). Sin embargo, Menard y col. (59). detectaron el Av solo en el 69% de las

muestras de mujeres sin VB, lo que sugiere que la mera detección del *Av* tiene un valor predictivo bajo para el diagnóstico de la VB. No obstante, sus resultados demostraron que la cuantificación del *Av* es un buen predictor, ya que se detectaron niveles más altos en muestras de pacientes con VB positiva. El *Atopobium vaginae* se ha asociado con tres de los cuatro criterios clínicos de Amsel, incluidos el flujo vaginal, el pH elevado y la presencia de células clave (60). Se ha demostrado que el *Av* y la *Gv* están presentes entre el 78% y el 96% de las muestras de VB, en contraste con el 5% al 10% de las muestras de flora normal (57,59). El análisis de la composición y la organización estructural de la biopelícula adherida a la mucosa vaginal en mujeres con VB mostró que en el 70% de las muestras estaba presente el *Av*, que representaba entre el 1 y el 40% de la masa de la biopelícula (62). Onderdonk y col. (8) comentan que la *Gv* es la bacteria predominante en las biopelículas en el 80% de los casos, seguida del *Av*, que contribuye entre el 1% y el 54,1% de la masa de las biopelículas (61,62). Esta biopelícula permite que el *Av* sea resistente al tratamiento con metronidazol, ya que este medicamento no erradica por completo al *Av* presente en la biopelícula; esta resistencia puede explicar por qué el *Av* suele reaparecer en casos de VB recurrente (62,64).

Junto con la *Gv* y la *Prevotella bivia* (*Pb*), el *Av* ha emergido como un potente desencadenante de la inflamación y de las respuestas inmunitarias innatas del epitelio vaginal (42,64-66). El *Atopobium vaginae* activa el factor de transcripción proinflamatorio principal NF- κ B en las células epiteliales cervicovaginales (66). Sin embargo, se han reportado efectos inconsistentes sobre las citocinas como la IL-6 y el TNF- α (68,69). Diferentes estudios han demostrado que el *Av* potencia de forma significativa la expresión de quimiocinas en las células epiteliales vaginales y/o cervicales, incluidas la IL-8 (42,64,65), la MIP-3 (CCL20) (64) y el RANTES (CCL5) (42,64). Fichorova y col. (6) demostraron que, de manera similar a la *Gv*, el *Av* actúa en sinergia con el virus de la Tv y puede ser absorbido por las células epiteliales vaginales, donde mantiene su viabilidad; después del tratamiento con antibióticos, tal vez

encuentre protección frente a la competencia del protozooario u otros organismos vaginales (65). En estudios clínicos, la detección del *Av* en hisopos vaginales se correlacionó con niveles elevados de los mismos mediadores inflamatorios que se asociaron con la *Gv* (43).

Prevotella y *Porphyromonas*

Prevotella y *Porphyromonas* son bacilos anaeróbicos, gramnegativos, pleomórficos e inmóviles que anteriormente se clasificaban en el género *Bacteroides*. Estos géneros incluyen especies no pigmentadas (*Prevotella*) y especies pigmentadas de color negro (*Prevotella* y *Porphyromonas*). Diferentes estudios han detectado estas bacterias mediante tinción de Gram, cultivos y/o técnicas moleculares en prácticamente todas las mujeres, tanto con VB como sin VB (12,13,68). La evidencia ha demostrado que *Prevotella* y *Porphyromonas* conforman el “morfotipo *Bacteroides*” utilizado para determinar las puntuaciones de Nugent y que las especies del género *Bacteroides* son raras (12,69). Se ha reportado que las especies *Prevotella bivia* y *Prevotella pigmentada* de negro están asociadas con la VB (12,13).

La *Prevotella* da positiva a la prueba de las aminas (KOH), uno de los criterios diagnósticos de Amsel para *Gv* (se asoció con una prueba de olor positiva, uno de los criterios clínicos de la prueba de Amsel (60)). Una prueba de olor positiva se debe a la producción de poliaminas, incluidas la putrescina, la cadaverina y la trimetilamina. Las especies de *Prevotella* son capaces de producir poliaminas durante su actividad metabólica normal. Estas aminas pueden aumentar el pH vaginal, lo que, a su vez, puede favorecer el crecimiento de otros anaerobios asociados a la VB. También se ha demostrado la producción de amoníaco por *Prevotella*, lo que favorece el crecimiento de *Gv*, que, a su vez, produce aminoácidos que *Prevotella* utiliza en una relación sinérgica entre ambas bacterias (70). También se ha encontrado una relación simbiótica adicional entre *Prevotella* y *Peptostreptococcus anaerobius*, en la que los aminoácidos producidos por *Prevotella* favorecen el crecimiento de *P. anaerobius* (71). Asimismo,

se ha reportado una relación simbiótica entre *Prevotella* y *Peptostreptococcus anaerobius*, en la que los aminoácidos producidos por *Prevotella* favorecen el crecimiento de *P. anaerobius* (72). Además de la producción de aminos, las especies de *Prevotella*, como *P. bivia* y *P. disiens*, producen colagenasa y fibrinolisinasa, que pueden degradar la superficie de la mucosa y promover el desprendimiento de las células epiteliales vaginales; asimismo, producen sialidasas y prolidasas, que favorecen la descamación celular del epitelio vaginal (46). En el ámbito inmunológico, la *P. bivia* parece ser un modificador importante del entorno de la mucosa cérvico-vaginal. En un modelo de células epiteliales *in vitro*, Fichorova y col. (42) demostraron que la *P. bivia* activa el factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B y la producción de MIP-3 α , RANTES e IL-8 (42,64); y puede suprimir estas respuestas inflamatorias frente a *Trichomonas vaginalis* (42). Posteriormente, Doerflinger y col. (66) confirmaron que *P. bivia* aumentó los niveles de MIP-3 α e IL-1 β *in vitro*. Clínicamente, *P. bivia* se ha asociado con niveles cervicovaginales más elevados de IL-1 α e IL-8 (43,72) y con un tipo de comunidad de microbiota cervical más proinflamatoria, con niveles más elevados de IL-1 α , IL-1 β y TNF- α , observados sobre todo en mujeres africanas (44).

Cocos Anaeróbicos

Los cocos grampositivos anaerobios son habitantes comunes de la piel y las mucosas. Hasta la última década, los cocos anaerobios se clasificaban como *Peptostreptococcus* o *Peptococcus*. Sin embargo, debido a la heterogeneidad genética y fenotípica de *Peptostreptococcus*, se han propuesto varios géneros nuevos, entre ellos *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Gallicola*, *Peptoniphilus* y *Anaerococcus* (6).

Tanto mediante cultivos tradicionales como mediante la determinación del ADN, se han detectado estos géneros tanto en mujeres con VB como en aquellas sin VB (3,11-13,46,61). Onderdonk y col. (8) reportaron que la

concentración bacteriana de *Peptostreptococcus* aumenta significativamente a medida que aumenta la puntuación total de Nugent. La concentración bacteriana media de *Peptostreptococcus* aumenta de 4,86 log₁₀ UFC/g en el grupo normal a 7,62 log₁₀ UFC/g en el grupo con VB. El *Peptoniphilus* es una especie productora de butirato, lo cual se asocia con casos persistentes de VB. El *Peptoniphilus* se detectó en el 36 % de las mujeres que experimentaron un fracaso del tratamiento de VB (75); esta bacteria se adhiere a las células epiteliales vaginales, mientras que el *Peptostreptococcus* no lo hace (75,76).

Empleando métodos de biología molecular tales como la amplificación por PCR de genes de ARNr 16S con análisis de clones, ensayos de PCR específicos de bacterias de genes de ARNr 16S, PCR cuantitativa, pirosecuenciación e hibridación *in situ* con fluorescencia, se han detectado dos filotipos similares a *la Megasphaera* que no son cultivables por métodos tradicionales, las cuales, se han denominado tipos 1 y 2 de *Megasphaera*. Estos filotipos se han detectado tanto en mujeres con VB como en aquellas sin VB, pero en concentraciones significativamente más altas en mujeres con VB (11,13,74).

Sneathia (*Leptotrichia*)

Las bacterias *Sneathia* son bacilos largos, gramnegativos e inmóviles que pueden presentar protuberancias bulbosas. Estas bacterias fueron originalmente denominadas *Leptotrichia*, pero basándose en evidencia fenotípica y filogenética, las cepas fueron reclasificadas en el género *Sneathia* en 2012. Estos organismos son exigentes y requieren suero o sangre para crecer. Las colonias que crecen en las placas de agar sangre después de 72 h son planas, tienen 1 mm de diámetro y exhiben actividad alfa-hemolítica. Se han identificado dos especies, *S. sanguinegens* y *S. amnii*, son anaerobios estrictos, aunque *S. amnii* puede tolerar la exposición transitoria al aire y es positiva para la actividad de superóxido dismutasa (21). *S. amnii* es extremadamente exigente, lo que puede explicar por qué no ha sido detectada por técnicas microbiológicas convencionales.

Mediante el empleo de las técnicas de biología molecular, se ha detectado *Sneathia* en muestras vaginales de mujeres con y sin VB, la *S. amnii* se detectó en el 40% de las muestras de la vagina de 736 mujeres que participaron en el Proyecto del Microbioma Humano (8). En este grupo de mujeres, se detectó que la *S. amnii* y la *S. sanguinegens* coexistían en un 70% de ellas. Srinivasan y col. (69) reportaron la presencia de la *S. amnii* en el 78% de las mujeres que asistían a una clínica de ETS, pero fue más común en mujeres con VB que en aquellas sin VB. Asimismo, Fethers y col. (31) encontraron que las especies de *Sneathia* y *Leptotrichia* tenían prevalencias similares en mujeres con y sin VB en un 73% y 74%, respectivamente, y esta prevalencia estaba relacionada con el aumento de la actividad sexual y no con la incidencia de VB, por lo que concluyeron que estos géneros están asociados epidemiológicamente con VB en lugar de estar involucrados en el desarrollo de VB. Sin embargo, no se debe excluir a la *Sneathia* y a la *Leptotrichia* el papel de ellas en la patogénesis de los síntomas y la VB. Srinivasan y col. (3) encontraron que la *S. amnii* se asociaba positivamente con los cuatro criterios clínicos de Amsel: flujo vaginal, mal olor, pH elevado y presencia de células clave. La presencia de las células clave puede estar relacionada con que estas especies bacterianas producen colagenasa y fibrinolisin, capaces de degradar la barrera mucosa y promover el desprendimiento de las células epiteliales vaginales (46).

Estudios *in vitro* han demostrado que la *S. amnii* y la *S. sanguinegens* producen cantidades significativas de IL-1, IL-6, TNF- α e IL-8 (45). Onderdonk y col. (8) mencionan que las *Sneathia* están entre los 6 taxones más prevalentes en los tipos de la comunidad de microbiota (CTS) proinflamatoria, correlacionándose fuertemente con las citocinas proinflamatorias y, con base en esto, Onderdonk y col. (8) mencionan el posible papel de las *Sneathia* en el desarrollo de la VB.

Mobiluncus

Las bacterias de género *Mobiluncus* son microorganismos móviles, anaeróbicos, de

crecimiento lento, que requieren un medio enriquecido con suero de conejo o de caballo, o con carbohidratos fermentables como la maltosa o el glucógeno, para su crecimiento. El género posee dos especies, el *M. curtisii*, un bacilo corto y curvo Gram-variables o Gram-negativos, y el *M. mulieris*, un bacilo largo, recto o ligeramente curvo Gram-negativo. El *M. curtisii* se divide en dos subespecies, el *M. curtisii subsp. curtisii* y *M. curtisii subsp. holmesii* (78). Las bacterias de la especie *Mobiluncus* producen ácido málico y trimetilamina, asociadas con la irritación vaginal y el mal olor de la VB (46).

Roberts y col. (77) detectaron el *Mobiluncus* en el 65 al 85% de las pacientes con VB y en el 5% de mujeres sanas mediante el uso de cultivos con técnicas anaeróbicas estrictas. Estos hallazgos de los cultivos se correspondieron con la observación al microscopio que mostró la presencia del *Mobiluncus* con una prevalencia del 77% (78). Hillier y col. (79) demostraron una sensibilidad del 84% para la detección de *Mobiluncus* en frotis vaginales teñidos con Gram, comparada con el cultivo y las sondas de ADN. Ellos detectaron *Mobiluncus* en el 53% de las pacientes con VB y en el 45% de las pacientes sanas sin VB mediante la visualización de frotis vaginales teñidos con Gram. Un estudio más reciente que utilizó PCR en muestras vaginales reportó la detección de *Mobiluncus* en el 38 % de las mujeres sin VB y en el 84,5 % de las mujeres con VB. El *M. mulieris* fue la especie predominante en las mujeres normales, mientras que el *M. curtisii* se detectó en el 65,3 % de los casos de VB.

Diferentes autores (72,80,81) han reportado una fuerte asociación entre los morfotipos del *Mobiluncus* y los niveles cervicovaginales elevados de sialidasa, pero no así de la IL-1 y de la IL-8. Sin embargo, Anahtar y col. (44), en un estudio en mujeres sudafricanas emplearon la genotipificación de la microbiota cervical con ARNr 16S donde identificaron al *Mobiluncus* entre las especies, que se correlacionaban más fuertemente con niveles cervicovaginales más elevados de citocinas proinflamatorias y, el *M. mulieris*, *in vitro*, aumentó significativamente la producción de la IL-1 α , la IL-1 β , el TNF- α y la IL-8 por parte de las células epiteliales vaginales (44).

Mycoplasma y *Ureaplasma*

El *Mycoplasma* y el *Ureaplasma* pertenecen a los *Mollicutes*, son anaerobios facultativos y se replican de manera parasitaria. Puesto que carecen de pared celular, no se pueden visualizar mediante la tinción de Gram y, por lo tanto, no se detectan con esta técnica (8). En el tracto genital de las mujeres se han aislado dos de las siete especies de *Mycoplasma*: *M. hominis* y *M. genitalium*. El *M. genitalium* parece desempeñar un papel en la cervicitis o la uretritis sintomática, mientras que el *M. hominis* se asocia con la presencia de VB (84). El *M. hominis* por medio de métodos de cultivo, se ha detectado en el 24 al 75 % de los casos de VB y en el 13 al 22 % de las mujeres sin VB (80) y, con el uso de la PCR arrojó resultados similares (8). Keane y col. (83) encontraron la presencia del *M. hominis* en el 53 % de las mujeres con VB y cero presencias en mujeres sanas. De manera similar, un estudio de Taylor-Robinson y Rosenstein (84) demostró que el *M. hominis* estaba presente en bajas cantidades en la vagina sana, pero su concentración se incrementó en un factor de 10.000 en mujeres con VB. Además, con el uso de estudios de PCR cuantitativo se ha encontrado que las mujeres con VB tienen mayores cantidades de *M. hominis* (85).

Hillier y col. (86) encontraron una prevalencia de *U. urealyticum* en mujeres embarazadas con VB del 92 %, frente al 78 % en embarazadas con flora normal. Keane y col. (83) reportaron resultados sobre la presencia de *U. urealyticum*: 65 % en mujeres con VB frente al 48 % en mujeres sin VB; sin embargo, la diferencia no fue significativa. Patel y Nyirjesy (82) mencionan que el *U. urealyticum* se detecta en mujeres con y sin VB y que no parece haber una asociación entre esta especie y la VB. Sin embargo, el *U. urealyticum* tiene 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 a amoníaco citotóxico (46). Todo esto puede precipitar los síntomas y la patogénesis de la VB.

También se ha observado que *U. urealyticum* induce la producción de citocinas proinflamatorias en las células epiteliales cervicales y vaginales

(87) y en los macrófagos (88), lo que sugiere el potencial de este organismo para contribuir al entorno inmunológico vaginal alterado de la VB. Asimismo, existen evidencias significativas provenientes de estudios clínicos y experimentales que respaldan el papel de *Mycoplasma* y de *M. hominis* en la patogénesis de la disregulación inmunológica asociada a la VB (89).

Bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana (BVAB)

En 2005, Fredricks y col. (11) describieron tres nuevas bacterias detectadas en secreción vaginal de mujeres con VB mediante PCR y confirmadas mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). Las secuencias del gen ARNr 16S no se relacionaban estrechamente con las de ninguna bacteria conocida y se denominaron bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana (BVAB). Hasta la fecha, se han identificado tres grupos de estas bacterias, denominados BVAB1, BVAB2 y BVAB3, todos ellos pertenecientes al orden *Clostridiales* y, más específicamente, al filo *Clostridium*. Se ha observado microscópicamente que estas bacterias, en frotis vaginales de mujeres con VB, están adheridas a células epiteliales vaginales, similares a las células clave de la VB. El estudio de los frotis vaginales mediante FISH mostró que las BVAB1 son bastoncillos delgados y curvos; las BVAB2, bastoncillos más cortos y gruesos; y las BVAB3, bastoncillos largos con forma de lanceta. Un estudio más detallado de BVAB1 mediante microscopía electrónica reveló que esta bacteria era mucho más corta y delgada que *M. curtisii*, que presenta bastoncillos de forma curva similares (11,74). A pesar de que la BVAB1 es morfológicamente parecida al *Mobiluncus*, solo comparte el 80 % de la secuencia de oligonucleótidos; estudios de PCR cuantitativa específica de especie, pirosecuenciación y FISH mostraron que la BVAB1, y no el *Mobiluncus*, es la bacteria curva y con forma de bastón dominante visualizada en frotis teñidos con Gram (73,92). Asimismo, la concentración media de ADN de la BVAB1 fue mayor que la del ADN de *Mobiluncus* en estas mujeres. La BVAB1 se ha detectado en mujeres con BV entre el 89 % y el 100 %, mientras

que la BVAB2 se ha detectado en el 89% de las pacientes con VB (11,68). Zozaya-Hinchliffe y col. (13) no encontraron asociación entre la presencia de la BVAB1 y un diagnóstico clínico de VB; sin embargo, la concentración de la BVAB1 fue significativamente mayor en las muestras de VB. La BVAB3 junto con la *S. sanguinegens* se detectaron en el 90% de los casos de VB (91).

La BVAB1 está asociada con una prueba de olor positiva, lo que indica la producción de poliaminas por esta bacteria tales como la putrescina, la cadaverina y la trimetilamina, las cuales pueden aumentar el pH vaginal y promover el crecimiento de otras bacterias anaeróbicas (74). La BVAB1 está fuertemente asociada con la BVAB3 y *Prevotella*, lo que sugiere que la BVAB1 puede requerir metabolitos específicos producidos por estas bacterias para facilitar su crecimiento, o viceversa, lo que indica una codependencia o una relación sinérgica o simbiótica entre ellas.

La BVAB1 y la BVAB2 no se han podido aislar mediante cultivos convencionales, pero la BVAB3 sí, lo que ha permitido estudiarla bioquímicamente. Se ha propuesto el nombre de *Mageeibacillus indolicus* para la BVAB3. Este organismo se describe como un anaerobio obligado; es un bacilo grampositivo de crecimiento lento, inmóvil y no formador de esporas. *M. indolicus* es un asacrolito, indol positivo, ureasa negativa y negativo para la hidrólisis de esculina y de gelatina, así como para la actividad de lecitinasa y de lipasa (10,92). Sin embargo, el papel de la BVAB1, la BVAB2 y la BVAB3/ *M. indolicus* en la fisiopatología de la vaginosis bacteriana sigue siendo poco claro. Aunque se ha avanzado en la caracterización bioquímica de *M. indolicus* gracias a su capacidad de cultivo, la contribución específica de estas bacterias a la modulación de la inmunidad del huésped aún no ha sido suficientemente investigada (8). Del mismo modo, no se ha confirmado su participación directa en la formación de la biopelícula polimicrobiana característica de la VB, lo cual es un aspecto crucial para comprender la persistencia y la recurrencia del trastorno. En consecuencia, el papel preciso de las BVAB en la etiología, el mantenimiento y la severidad de la VB permanece

insuficientemente dilucidado, lo que subraya la necesidad de estudios funcionales y ecológicos más profundos (6).

Otras bacterias relacionadas con la VB

Además de las bacterias mencionadas previamente, otras relacionadas con la VB pueden contribuir a su desarrollo, como *Anaerococcus* spp. y *Bacteroides* spp. (*B. levii*, *B. ureolyticus*), *Dialister* spp., *Eggerthella* spp., *Fingoldia* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Leptotrichia* spp., *Megasphaera* spp., *Peptococcus* spp. *Peptoniphilus* spp., *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. Prevotii*, *P. tetradius*), *Prevotella* spp. (*P. amnii*, *P. bivia*, *P. buccalis*, *P. corporis*, *P. disiens*), *Streptococcus* (*S. acidominimus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. morbillorum*, *S. mutans*, *S. sanguis II*) y *Methanobrevibacter smithii* (12,13,60). Esta lista de bacterias asociadas con VB puede ampliarse mediante técnicas de biología molecular (95).

Estas bacterias pueden contribuir en el desarrollo de la VB con la producción de aminoácidos, productos metabólicos: tales como ácidos grasos no volátiles (VFA), ácidos grasos no volátiles (NVFA) y poliaminas y enzimas.

Etiopatogenia

La vaginosis bacteriana (VB), también denominada vaginitis asociada a Gv, es la causa más frecuente de flujo vaginal a nivel mundial. Diversos autores la describen como una infección polimicrobiana o una disbiosis vaginal caracterizada por el predominio de múltiples bacterias anaerobias estrictas y facultativas (6,11,12,86,94,95). Muzny y col. (97) han señalado que hasta 300 especies bacterianas pueden estar presentes en el contexto de la VB. Entre los microorganismos más comúnmente asociados se incluyen *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae* (Av), especies de *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Leptotrichia*/ *Sneathia*, *Megasphaera* y diversas bacterias del orden *Clostridiales*. Aunque en un principio se consideró que Gv era el único agente etiológico,

esta hipótesis no ha sido confirmada de manera definitiva (35). No obstante, se ha demostrado que *Gv* constituye entre el 60% y el 95% de la biopelícula característica de la VB, mientras que *A. vaginae* puede representar entre el 15% y el 40% de dicha estructura; los lactobacilos (LBs), en contraste, se reducen a proporciones que oscilan entre el 0,01% y el 5% (29). Estas alteraciones microbianas también muestran variaciones étnicas: la mayor prevalencia de VB en mujeres afroamericanas podría relacionarse con diferencias en la composición de su microbioma vaginal, ya que presentan con mayor frecuencia comunidades dominadas por *Gv* y otras bacterias asociadas a la VB, incluso en condiciones de aparente salud (95).

A pesar de más de seis décadas de investigación, la etiología de la VB continúa siendo imprecisa y motivo de debate, por lo que permanece sin definirse con claridad (5,95,96). Sin embargo, se reconoce que la VB se caracteriza por una marcada disminución de lactobacilos y un incremento de bacterias anaerobias como *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *A. vaginae*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia* y nuevas bacterias del orden Clostridiales, entre ellas las BVAB, además de otros anaerobios previamente mencionados (89,90,97,98). Este desequilibrio microbiano constituye el eje central de la disbiosis que define la VB y explica su complejidad clínica, diagnóstica y terapéutica.

Se han propuesto numerosos modelos y teorías para explicar la etiopatogenia de la VB, pero el mecanismo exacto de su desencadenamiento sigue siendo controvertido (35). Actualmente, se proponen tres modelos conceptuales principales para la etiología de la VB: 1. El modelo de patógeno primario; 2. El modelo de depleción de *Lactobacillus* (LB); 3. El modelo polimicrobiano (48,74,95). Estos modelos comparten características como la reducción de los lactobacilos, la exposición y el crecimiento excesivo de *Gv* y de bacterias relacionadas con BV, y el aumento del pH vaginal (49, 75, 97).

1. El modelo de patógeno primario

Este modelo se originó a partir del estudio clásico de Gardner y Dukes (10) en 1955, en el cual se aisló *Haemophilus vaginalis* —posteriormente reclasificado como *Gardnerella vaginalis*— en una paciente, proponiéndose entonces como el único agente etiológico de la VB. Estudios posteriores confirmaron la presencia de *Gv* en hasta el 96 % de los casos en el fluido vaginal de mujeres con VB (60,75). Según este modelo, la introducción o transmisión sexual de *Gv* al entorno vaginal genera una microbiota intermedia caracterizada por una reducción significativa de LBs, lo que disminuye el potencial redox vaginal, eleva el pH y favorece el crecimiento excesivo de bacterias anaerobias (6,92). En 2014, Schwebke y col. (36) propusieron una versión ampliada de este modelo, planteando que la *Gv* es el organismo clave en la etiología de la VB y que no forma parte de la microbiota vaginal normal, sino que se introduce mediante la actividad sexual. Estos autores señalan que la *Gv* puede persistir en la uretra y en el semen masculino, facilitando su transmisión a parejas femeninas. De acuerdo con el modelo del patógeno primario, *Gv* tolera inicialmente un ambiente vaginal con alto potencial redox y un pH entre 4 y 5, se adhiere al epitelio vaginal (24,99,100), forma biopelículas (24), produce sustancias antagonistas que desplazan a los LBs (103) y genera aminoácidos y cetoácidos que favorecen el crecimiento de anaerobios asociados a la VB, contribuyendo así al establecimiento de una microbiota vaginal intermedia (MVI) (102). El crecimiento excesivo de esta MVI —que incluye especies como *Prevotella bivia*— eleva el pH vaginal por encima de 4,5. Aminoácidos como la arginina actúan como precursores para la producción de amoníaco y poliaminas (putrescina, cadaverina y tiramina) (103,104), las cuales estimulan aún más el crecimiento de *Gv* y de otros BVAB, consolidando la microbiota característica de este trastorno (70,71,99). Sin embargo, este modelo presenta limitaciones importantes. *Gv* se detecta con frecuencia en la microbiota

vaginal de mujeres sin VB (105) e incluso en mujeres vírgenes (31), lo que sugiere que puede comportarse como un comensal en determinadas mujeres sin inducir disbiosis (31,34). En este contexto, Ravel y col. (106) describieron en 2011 cinco tipos de comunidades microbianas vaginales (CSTs), basadas en la abundancia y composición bacteriana durante la etapa reproductiva. La CST-IV, subdividida en CST-IV-A y CST-IV-B, agrupa comunidades con baja presencia de lactobacilos: la CST-IV-A incluye géneros como *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Finegoldia* y *Streptococcus*; mientras que la CST-IV-B incluye *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* y diversas *Clostridiales* (106–109). Kalia y col. (109) señalan que aún es debatible si la CST-IV representa un estado normal o un estado asintomático de VB. No obstante, otros autores (107,108) advierten que la composición de los CSTs por sí sola no constituye un indicador suficiente de disbiosis, ya que la función ecológica y la estabilidad de la comunidad también desempeñan un papel determinante.

2. El modelo de depleción de *Lactobacillus*

En 1997, Pavlova y col. (110) propusieron que la reducción de los LBs vaginales inducida por factores externos puede elevar el pH vaginal por encima de 4,5 y, en consecuencia, favorecer el crecimiento excesivo de bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana (VB). Se ha demostrado que los LBs desempeñan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis vaginal mediante diversos mecanismos complementarios. Uno de los más relevantes es la producción de ácido láctico (AL), que preserva la acidez vaginal y modula la respuesta inmunológica local (93,113,114). El AL estimula la producción del receptor antagonista de la interleucina-1 (IL1RA) por el epitelio vaginal, inhibe mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES y MIP3- α (115), y favorece la liberación de TGF- β , un regulador clave de la respuesta antiviral (114). Además, la exposición a polisacáridos bacterianos puede inducir la producción de IL23, lo que activa la respuesta Th17 (115). A nivel intracelular, el

aumento del AL citosólico reduce la síntesis de cAMP y potencia la capacidad autofágica del epitelio vaginal, lo que contribuye a la eliminación de microorganismos y al mantenimiento del equilibrio ecológico (116).

Los LBs también ejercen protección mediante su capacidad de coagregarse con bacterias patógenas, interfiriendo en su crecimiento y limitando su capacidad de colonización (117,118). Asimismo, producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2), bacteriocinas y agentes tensoactivos (30,121). Las cepas productoras de H_2O_2 muestran mayor estabilidad en el ambiente vaginal (120) y ofrecen una protección más eficaz frente a microorganismos indeseables (107,121-123). El efecto bactericida del H_2O_2 se debe a su capacidad oxidante y a la generación de radicales hidroxilo (OH^-), que dañan el ADN bacteriano. Este efecto se potencia por la acción de la mieloperoxidasa y de los haluros, especialmente el cloruro (Cl^-), abundantes en las secreciones biológicas y particularmente concentrados en el moco cervical durante la ovulación (124,125). Eschenbach y col. (122) sugieren que el H_2O_2 producido por los LBs constituye un mecanismo antimicrobiano inespecífico fundamental para preservar la microbiota vaginal normal.

Finalmente, la capacidad de los LBs para formar biopelículas sobre el epitelio vaginal añade una capa adicional de protección, ya que esta estructura actúa como barrera física que dificulta la adhesión y colonización de microorganismos patógenos (118). En conjunto, estos mecanismos explican por qué la pérdida de LBs constituye un punto crítico en el desarrollo de la disbiosis característica de la VB.

Pavlova y col. (126) demostraron *in vitro* que las duchas vaginales (DVs) de higiene pueden afectar la presencia de los LBs, pero no las que contienen ácido acético. Otras causas que modifican la presencia de los LBs en la vagina son el 9-nonoxinol, componente de espermicidas (127), los antibióticos (120) y los bacteriófagos pertenecientes a la familia Bradfield, tipos A y B (128).

El uso frecuente de DVs de higiene no acidificadas frecuentes están significativamente asociadas con la depleción o disminución de los *LB* productores de H_2O_2 (1 DV al mes: OR 1,6; IC del 95%: 1,2-2,1 y 2 veces al mes: OR 2,5; IC del 95%: 1,1-6,0) (120,130) y con la adquisición de VB (DVs por higiene: RR 2,1; IC del 95%: 1,0-4,3; $p=0,05$ y el uso de DVs en los dos meses previos: OR ajustado 2,9; IC del 95%: 1,5-5,6) (125,133). El uso de espermicidas como el nonoxinol-9 también puede reducir los *LB* productores de H_2O_2 , ya que estas cepas de *LB* son más susceptibles al nonoxinol-9 que las no productoras (129). Diferentes autores (130,134) han reportado que la proporción de bacteriófagos lisogénicos es mayor entre las cepas de *LBs* aisladas de pacientes con VB y que algunos de estos pueden volverse virulentos debido a mutaciones genéticas, lo que puede eliminar las cepas de *LBs* en la vagina.

Además, la *Gv*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella* spp. y la BVAB pueden utilizar AL para producir ácidos butíricos, ácido succínico y otros ácidos para modular las respuestas inmunitarias e inhibir la actividad de los lactobacilos restantes (135-137), mientras que *Prevotella amnii*, *Dialister* spp. y *Megasphaera* spp. pueden producir poliaminas, como putrescina y espermidina, para disminuir el exceso de acidez debido al AL (135).

Como se ha mencionado previamente, este modelo de “la depleción de *Lactobacillus*” se basa en que las mujeres son colonizadas por *Lactobacillus* spp. para mantener un ambiente vaginal “saludable”. Esto ha sido confirmado por autores como Gajer y col. (108) y Zhou y col. (136). Estos mismos autores mencionan que otras bacterias productoras de AL, tales como *Atopobium* spp., *Leptotrichia* spp. y *Megasphaera* spp., se encuentran en algunas mujeres que aún mantienen un ambiente vaginal sano, por lo que la presencia de una microbiota vaginal sin *Lactobacillus* spp. no necesariamente causa VB.

3. El modelo de patógeno polimicrobiano

El “modelo de patógeno polimicrobiano” es similar al “modelo de patógeno primario”, pero difiere en que se basa en la exposición sexual a bacterias relacionadas con la VB, incluida *Gv*, tanto en hombres como en mujeres, lo que conduce a una microbiota vaginal directa, al producirse el desplazamiento simultáneo de los *LB* y al desarrollo de la VB sin pasar por una “microbiota intermedia” (99).

La actividad sexual no es el único factor determinante de la aparición de la VB y, como tal, la VB puede clasificarse como una infección asociada a la sexualidad en lugar de una infección de transmisión sexual (137). La acción amortiguadora alcalina del semen disminuye la acidez vaginal (aumento del pH) durante varias horas después de la relación sexual (112); esto, asociado con los efectos del trasudado coital vaginal y del trasudado neurogénico vaginal, podría dar lugar directamente a una condición fisiológica poscoital, es decir, VB, como mecanismo de protección de los espermatozoides eyaculados (139). Esta condición poscoital se caracteriza por la flora “pura” de la *Gv* que reemplaza a los *LB*. Esto sugiere que esta forma polimicrobiana de VB es una autoinfección de la flora fisiológica poscoital de la *Gv*, mezclada con *M. hominis* y bacterias anaeróbicas en casos de acidez vaginal más baja (137).

En este modelo, en oposición al “modelo de patógeno primario”, donde el único patógeno primario es la *Gv*, las bacterias anaeróbicas relacionadas con la VB pueden desplazar a los *LBs* spp. o producir aminoácidos o factores que favorecen la virulencia de ellos (135,140). Según Nagy y col. (103), algunas cepas de *M. curtisii*, *Peptostreptococcus* spp., *P. bivia* y *P. disiens* pueden inhibir el crecimiento de los *LBs*, lo que posiblemente indica la capacidad de los anaerobios asociados a la VB para desplazar a los *LBs*. Igualmente, *Mobiluncus* spp. también pueden producir citotoxinas que dañan las células

epiteliales vaginales de manera similar a las de la *Gv* (83). Además, *P. bivia* y *Bifidobacterium* spp. pueden producir aminoácidos que favorecen el crecimiento de otras bacterias anaerobias, como *Eggerthella lenta* y *Gv* (133). Este modelo se basa en el hecho de que la VB involucra múltiples bacterias anaeróbicas y que la microbiota de la VB es taxonómicamente más diversa que la microbiota vaginal normal (14, 60).

La presencia de una biopelícula polimicrobiana en la VB es evidente: ya no solo contiene *Gv*, sino también una diversidad de bacterias asociadas a la VB, como *Av*, *Bacteroides* spp., *Streptococcus* spp. y *Veillonella* spp. (29). Hardey y col. (140) reportaron una sinergia entre el *Av* y la *Gv* en la formación de una biopelícula en la VB, lo que indica su naturaleza polimicrobiana. Asimismo, los *Mobiluncus* spp., *M. curtisii* y *M. mulieris* también pueden participar en la formación de una biopelícula polimicrobiana de la VB (139,140).

De manera similar a los dos modelos conceptuales mencionados anteriormente, también existe controversia en este modelo. Se requieren más pruebas para demostrar que el desencadenante principal de la VB es, de hecho, un grupo polimicrobiano de bacterias relacionadas con la VB (6).

Bitew y col. (9) definen a la VB como una alteración en el balance de la microflora vaginal donde se produce un incremento del pH vaginal debido a una reducción de los *LBs* spp., en especial las especies que sintetizan o generan H_2O_2 y un aumento en número y tipos de bacterias anaeróbicas y facultativas, es decir, algunos autores se refiere a la VB no como una infección si no como una disbiosis o sea un desbalance en la flora vaginal que puede ocasionar cambios en la actividad normal de la vagina (11, 69,95,141). La *Gardnerella vaginalis* está presente en el 95 al 100% de las VB (12) y, como se pensó originalmente, es la principal causa de las VB (19). Estudios *in vitro* han demostrado que la *Gv* es más virulenta para causar daño en el huésped que las otras bacterias relacionadas o involucradas en la VB; además, su adhesión a las paredes vaginales es mayor y presenta un grado de actividad citotóxica más elevado mediante la producción de

la toxina vaginolisina (16,38,97). La *Gardnerella vaginalis* ha sido hallada en mujeres vírgenes (142), por lo que se considera una enfermedad no exclusivamente de transmisión sexual y no siempre es la bacteria predominante en algunos casos de VB (143), lo que sugiere que la *Gv*, por sí sola, no es suficiente para el desarrollo de la VB.

Otro posible modelo mencionado en el desarrollo de la BV es el de los polimorfismos genéticos en una población. Estos pueden ser factores que contribuyan al desarrollo de VB y de sus complicaciones asociadas (144,145). La investigación sobre polimorfismos genéticos y la VB hasta ahora se ha limitado al sistema inmunológico innato (145); se ha demostrado que los polimorfismos en los genes que codifican 19 componentes del sistema inmunológico innato (como la IL-1b) influyen en la composición bacteriana cuantitativa de la vagina (144). Sin embargo, Turovskiy y col. (145) han señalado que los hallazgos son inconsistentes para establecer una relación entre los polimorfismos genéticos y la VB y mencionan que el papel de los factores intrínsecos del huésped en la etiología de la VB aún no está claro.

Desarrollo de la vaginosis bacteriana

Muzny y col. (98,146,147) proponen varios pasos para el desarrollo de la VB.

1. La transmisión sexual de cepas virulentas de *Gv* puede desplazar a los *LBs* e iniciar la formación de una biopelícula sobre el epitelio vaginal. Una característica distintiva de la VB es precisamente la presencia de una biopelícula polimicrobiana adherida a las células epiteliales, la cual genera un microambiente con gradientes de oxígeno que favorecen la supervivencia y proliferación de bacterias anaerobias y microaerófilas. Se ha observado que esta biopelícula contiene abundantes cantidades de *Gv*, menores proporciones de *Av*, escasos *LBs* y otras especies bacterianas asociadas a la VB (148). Las células epiteliales descamadas recubiertas por esta biopelícula corresponden a las denominadas "células clave".

Las biopelículas polimicrobianas, como la de la VB, se desarrollan mediante la incorporación secuencial de bacterias secundarias una vez que el microorganismo colonizador primario se adhiere a la superficie epitelial. Posteriormente, se establece un sinergismo metabólico y ecológico que permite la maduración y persistencia de la biopelícula (28). La adherencia inicial de *Gv* al epitelio vaginal constituye un paso crítico en el desarrollo de la VB (29,62,149). Muzny y col. (98,146,147) han propuesto que la transmisión sexual de *Gv* puede desplazar a LBs dominantes, como el *Lactobacillus crispatus*, favoreciendo así el inicio de la biopelícula (35).

Como bacteria anaerobia facultativa y microaerófila, *Gv* puede tolerar niveles relativamente altos de óxido-reducción en una microbiota dominada por LBs. Sin embargo, ciertas cepas virulentas de *Gv* son capaces de disminuir el potencial redox vaginal, lo que conduce a una marcada reducción de los LBs y a un incremento de bacterias anaerobias estrictas asociadas a la VB, como *Pb* y *Av*, que normalmente se encuentran en bajas concentraciones (150). Durante este proceso de desplazamiento, *Gv* se adhiere en grandes cantidades al epitelio vaginal y estimula la expansión de su propia biopelícula (151,152).

La biopelícula de *Gv* presenta una notable tolerancia al H_2O_2 y al AL producidos por los LBs, en comparación con las células planctónicas o libres (153). Esta tolerancia confiere protección a las bacterias integradas en la biopelícula, permitiendo su supervivencia en un ambiente hostil. Castro y col. (154) demostraron que las células de la biopelícula de *Gv* modifican significativamente sus perfiles de expresión génica, lo que podría contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana y a la persistencia de la biopelícula, favoreciendo así la recurrencia de la VB.

2. El sinergismo entre cepas virulentas de *Gv* y *Pb* en el epitelio vaginal constituye un mecanismo clave en el desarrollo de la vaginosis bacteriana (VB). Estas cepas desplazan a los

lactobacilos, se adhieren al epitelio en grandes cantidades e inician la formación de la biopelícula característica de la VB (70). Muzny y col. (96) proponen que la interacción entre *Gv* y *Pb* representa un paso decisivo en la progresión de la enfermedad: *Pb* se une a *Gv* en las capas más profundas de la biopelícula, reforzando su estructura y su estabilidad. Cabe destacar que *Pb* es una bacteria comúnmente presente en la microbiota vaginal durante la VB (11). Pybus y Onderdonk (70) demostraron *in vitro* la existencia de una simbiosis metabólica entre la *Gv* y la *Pb*. La proteólisis inducida por la *Gv* libera aminoácidos que sirven como sustrato para el crecimiento de la *Pb*, mientras que el amoníaco producido por la *Pb* a partir de estos aminoácidos estimula el crecimiento de la *Gv*, generando un ciclo de retroalimentación positiva que favorece la expansión de ambas bacterias. Además, se ha observado que la *Pb* potencia la formación de biopelículas iniciada por la *Gv*, aumentando su densidad y complejidad estructural (156). Si esta relación mutualista también ocurre *in vivo*, podría explicar la presencia simultánea de la *Gv* y la *Pb* a altas concentraciones durante la VB (36), así como la notable estabilidad y persistencia de la biopelícula. En este sentido, Castro y col. (154) demostraron que las células de la biopelícula de la *Gv* modifican de manera significativa sus perfiles de expresión génica, lo que podría contribuir al desarrollo de resistencia antimicrobiana y a la recurrencia clínica de la VB.

3. La sialidasa vaginal, producida por bacterias asociadas a la VB, incluidas la *Gv* y la *Pb*, promueve la descomposición de la capa de mucina del epitelio vaginal. Esta enzima vaginal, producida por varias bacterias asociadas a la VB, promueve la descomposición de la capa protectora de moco del epitelio vaginal y conduce a una mayor susceptibilidad a la infección ascendente en el tracto genital femenino. La sialidasa vaginal está altamente correlacionada con la VB (155) y ha sido implicada en múltiples aspectos de las interacciones huésped-patógeno, incluidos la degradación de la barrera mucosa que posiblemente contribuya a la consistencia

y composición del fluido vaginal durante la VB, la adhesión bacteriana y la liberación de fuentes de carbono para facilitar el crecimiento bacteriano. La sialidasa también ejerce efectos inmunomoduladores sobre los receptores de la célula huésped. *Gardnerella vaginalis* y *Pb* producen sialidasa *in vivo* (155) aunque la *Gv* produce mayor cantidad que la *Pb* (Gilbert). Otras especies de *Prevotella*, tales como la *P. oralis* y la *P. loescheii* y el *B. fragilis* también produjeron sialidasa, pero en cantidades mucho menores. Por el contrario, otras bacterias asociadas a la VB, incluidas las especies de *Mobiluncus*, las especies de *Peptostreptococcus* y *M. hominis*, no producen sialidasa. Gilbert y col. (156) menciona que la *Gv* y la *Pb* contribuyen directamente a la patogénesis de la VB.

4. La pérdida de la capa mucosa protectora del epitelio vaginal: Muzny y col. (98) proponen que la pérdida de la capa mucosa protectora o de la biopelícula del epitelio vaginal conduce a una mayor adhesión de otras bacterias asociadas a la VB, incluida la *Av* (155), y a la formación de una biopelícula polimicrobiana relacionada con la VB. El *Atopobium. vaginae* es encontrada muy frecuentemente en la VB y rara vez se presenta en ausencia de la *Gv*, por lo que se considera que esta bacteria forma parte de la patogénesis de la VB (52). El *Atopobium vaginae* se ha encontrado en biopelículas de VB *in vivo*, pero en cantidades menores que las de la *Gv* (149); asimismo, se ha encontrado en forma no adherente o dispersa (138). Hardy y col. (138) han reportado la presencia de la *Gv* y del *Av* en un 82 % y un 54,1 % en biopelículas de VB, respectivamente, y en el 95 % de las muestras con *Av* se acompañaron con *Gv*. Bradshaw y col. (52) mencionan que en la VB recurrente la tasa de presencia de la *Gv* y del *Av* es más elevada. Menard y col. (59) encontraron que la combinación de niveles de ADN de ≥ 109 copias/mL de *Gv* y de ≥ 108 copias/mL de ADN de *Av* tiene el valor predictivo más elevado para hacer el diagnóstico de VB con una sensibilidad del 95 %, una especificidad del 99 %, un valor predictivo positivo del 95 % y un valor predictivo negativo del 99 %. También se ha descubierto que el *Av* estimula u ocasiona una respuesta inmunitaria innata de las células epiteliales vaginales más fuerte que la

Gv, lo que induce una producción localizada de neutrófilos, citocinas y β -defensinas (65); por lo tanto, es un componente importante y fuerte estimulante de la respuesta inmunitaria innata del huésped a la VB. Esta respuesta inmunitaria del huésped puede contribuir a los síntomas, es decir, flujo vaginal y mal olor de la VB; el mal olor vaginal también está vinculado al aumento de los niveles de aminas biógenas vaginales, incluidas la putrescina, la cadaverina y la trimetilamina, producidas por múltiples bacterias asociadas a la VB, y puede mitigar la barrera ácida que favorece a los lactobacilos vaginales (141).

Sin embargo, algunas mujeres con VB son asintomáticas (146,157,158). El cambio de la flora vaginal óptima, compuesta por lactobacilos, es el factor de riesgo biológico asociado al desarrollo de la VB (146), pero no se conoce bien cómo se produce este cambio: ¿se debe a la introducción de uno o varios patógenos o a otros factores que conducen al “sobrecrecimiento” de anaerobios asociados a la VB? Determinar el desencadenante del desarrollo de la VB es crucial para mejorar su tratamiento y su prevención (146).

En 2014, Schwebke y col. (35) presentaron un modelo conceptual para explicar la patogénesis de la VB con *Gv* como patógeno iniciador o clave a través de sus vías metabólicas y su capacidad para formar una biopelícula, reducir el potencial de reducción-oxidación de la microbiota vaginal. Esta alteración provocaría entonces una marcada disminución de los *LBs* y un aumento de otros anaerobios vaginales, adquiridos poco después del nacimiento a partir de fuentes maternas y ambientales (159), que normalmente están presentes en concentraciones muy bajas, lo que conduce a la VB.

Srinivasan y col. (69) han hipotetizado que la VB se debe a un grupo polimicrobiano. Se ha demostrado que las células clave, células epiteliales desprendidas del epitelio de la vagina y el cuello uterino, no solo están cubiertas por la *Gv*, sino también por una serie mixta de anaerobios que conforman la biopelícula del complejo polimicrobiano de la VB. Se cree que este grupo de bacterias favorece la transmisión de la VB

(29). Las células clave se han identificado tanto en hombres como en mujeres (160). Es probable que la VB recurrente o persistente se deba a la persistencia de la biopelícula (61).

CONCLUSIÓN

La vaginosis bacteriana (VB) es el síndrome microbiológico más frecuente en mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por una transición desde una microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus* spp. hacia una comunidad polimicrobiana compleja. A pesar de su alta prevalencia, la VB no puede definirse con precisión mediante ninguno de los métodos diagnósticos disponibles. Aunque los signos y síntomas clínicos son relativamente simples de identificar, los estudios epidemiológicos, microscópicos, de cultivo y, más recientemente, los basados en técnicas de biología molecular, no han logrado establecer una etiología única y consistente aplicable a todas las mujeres afectadas.

Las herramientas moleculares han ampliado significativamente la comprensión de la VB, revelando que este síndrome no responde a un único agente causal, sino a un desequilibrio profundo de la microbiota vaginal. En este sentido, la VB puede entenderse como un conjunto de manifestaciones clínicas comunes desencadenadas por diversas especies bacterianas con potencial proinflamatorio, cuya proliferación y actividad están moduladas por la variabilidad individual de la inmunidad innata del huésped.

Con base en la evidencia disponible, la VB se ajusta mejor a la definición de un proceso infeccioso polimicrobiano, dinámico y heterogéneo, en el que participan múltiples especies bacterianas cuya composición y abundancia pueden variar entre pacientes. Por ello, resulta razonable considerar que el término “vaginosis polimicrobiana” describe con mayor precisión la naturaleza del proceso inflamatorio subyacente, sin implicar una etiología uniforme ni un único microorganismo responsable.

Conflicto de Interés: El autor declara que no existe ninguno

Contribuciones: el autor certifica que diseñó y planificó el estudio, buscó y revisó las referencias, analizó la información y, escribió el manuscrito

Soporte Económico: no existió

Inteligencia Artificial: el autor declara que no fue usada en la escritura o soporte del manuscrito

REFERENCIAS

1. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321-329.
2. Murta EF, Silva AO, Silva EA, Adad SJ. Frequency of infectious agents for vaginitis in non- and hysterectomized women. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273(3):152-6.
3. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: A practical review. *JAAPA*. 2017;30(12):15-21.
4. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2019;46(5):304-311.
5. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.
6. Jung HS, Ehlers MM, Lombaard H, Redelinghuys MJ, Kock MM. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43(6):651-667.
7. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013;381:223-234.
8. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223-38.
9. Bitew A, Abebaw Y, Bekele D, Mihret A. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors among Women Complaining of Genital Tract Infection. *Int J Microbiol*. 2017;2017:4919404.

10. Datcu R. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. *Dan Med J*. 2014;61(4):B4830.
11. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1899-911.
12. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2 Pt 2):455-9.
13. Zozaya-Hinchliffe M, Lillis R, Martin DH, Ferris MJ. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1812-9.
14. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010;11:488.
15. Verstraelen H, Verhelst R, Claeys G, Temmerman M, Vaneechoutte M. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of *Atopobium vaginae* with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1130-2.
16. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an *in vitro* biofilm formation model. *J Infect Dis*. 2014;210(4):593-6.
17. Castro J, Cerca N. BV and non-BV-associated *Gardnerella vaginalis* establish similar synergistic interactions with other BV-associated microorganisms in dual-species biofilms. *Anaerobe*. 2015;36:56-9.
18. Leopold S. Heretofore undescribed organism isolated from the genitourinary system. *U S Armed Forces Med J*. 1953;4(2):263-6.
19. Gardner HL, Dukes CD. *Haemophilus vaginalis* vaginitis: a newly defined specific infection previously classified non-specific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1955;69(5):962-76.
20. Piot P, van Dyck E, Goodfellow M, Falkow S. A taxonomic study of *Gardnerella vaginalis* (*Haemophilus vaginalis*) Gardner and Dukes 1955. *J Gen Microbiol*. 1980;119(2):373-96.
21. Harwich MD Jr, Alves JM, Buck GA, Strauss JF 3rd, Patterson JL, Oki AT, et al. Drawing the line between commensal and pathogenic *Gardnerella vaginalis* through genome analysis and virulence studies. *BMC Genomics*. 2010;11:375.
22. van de Wijgert JH, Borgdorff H, Verhelst R, Crucitti T, Francis S, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8):e105998.
23. Breshears LM, Edwards VL, Ravel J, Peterson ML. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015;15:276.
24. Udayalaxmi J, Bhat G, Kotigadde S, Kotian S. Effect of pH on the adherence, surface hydrophobicity and the biofilm formation of *Gardnerella vaginalis*. *J Clin Diagnostic Res* 2012; 6:967-9.
25. Muzny CA, Schwebke JR. *Gardnerella vaginalis*: Still a Prime Suspect in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Apr;15(2):130-5.
26. Udayalaxmi J, Bhat GK, Kotigadde S. Biotypes and virulence factors of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis. *Indian J Med Microbiol*. 2011;29(2):165-8.
27. Yeoman CJ, Yildirim S, Thomas SM, Durkin AS, Torralba M, Sutton G, et al. Comparative genomics of *Gardnerella vaginalis* strains reveals substantial differences in metabolic and virulence potential. *PLoS One*. 2010;5(8):e12411.
28. Machado A, Jefferson KK, Cerca N. Interactions between *Lactobacillus crispatus* and bacterial vaginosis (BV)-associated bacterial species in initial attachment and biofilm formation. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12004-12.
29. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Ladhoff A, Swidsinski S, Hale LP, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):1013-23.
30. Aroutcheva AA, Simoes JA, Faro S. Antimicrobial protein produced by vaginal *Lactobacillus acidophilus* that inhibits *Gardnerella vaginalis*. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(1):33-9.
31. Fethers KA, Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Bradshaw CS. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1426-35.
32. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França Â, Jefferson KK, Cerca N. Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Sci Rep*. 2015;5:11640.
33. Schwebke JR, Desmond R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 2005;32(11):654-8.
34. Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using an *in vitro* biofilm formation model. *J Infect Dis*. 2014;210(4):593-6.

VAGINOSIS BACTERIANA: UNA INFECCIÓN POLIMICROBIANA. UNA REVISIÓN NARRATIVA

35. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014 Aug 1;210(3):338-43.
36. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):256-63.
37. Reddy SP, Rasmussen WG, Baseman JB. Molecular cloning and characterization of an adherence-related operon of *Mycoplasma genitalium*. *J Bacteriol.* 1995;177(20):5943-51.
38. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytotoxin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol* 2008; 190:3896-3903.
39. Cauci S, Culhane JF, Di Santolo M, McCollum K. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolydase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):132.e1-7.
40. Danielsson D, Teigen PK, Moi H. The genital econiche: focus on microbiota and bacterial vaginosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1230:48-58.
41. Thurman AR, Kimble T, Herold B, Mesquita PM, Fichorova RN, Dawood HY, et al. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015;31(11):1139-52.
42. Fichorova RN, Buck OR, Yamamoto HS, Fashemi T, Dawood HY, Fashemi B, et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. *Sex Transm Infect* 2013;89:460-466.
43. Kyongo JK, Crucitti T, Menten J, Hardy L, Cools P, Michiels J, et al. Cross-sectional analysis of selected genital tract immunological markers and molecular vaginal microbiota in sub-Saharan African women, with relevance to HIV risk and prevention. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22:526-538.
44. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965-76.
45. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Sep 1;112(35):11060-5.
46. Africa CW, Nel J, Stemmet M. 2014. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *Int J Environ Res Public Health* 11:6979-7000.
47. Fethers K, Twin J, Fairley CK, Fowkes FJ, Garland SM, Fehler G, et al. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: associations with BV and behavioural practices in sexually-experienced and inexperienced women. *PLoS One.* 2012;7(2):e30633.
48. Schwebke JR, Flynn MS, Rivers CA. Prevalence of *Gardnerella vaginalis* among women with lactobacillus-predominant vaginal flora. *Sex Transm Infect.* 2014;90(1):61-3.
49. 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.* 2004;42(4):1829-31.
50. Rodriguez Jovita M, Collins MD, Sjöden B, Falsen E. Characterization of a novel *Atopobium* isolate from the human vagina: description of *Atopobium vaginae* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1999;49 Pt 4:1573-6.
51. Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL Jr, Martin DH. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole-resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:5.
52. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828-36.
53. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Alqumber MA, Burton JP, Tagg JR, et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. *BMC Microbiol.* 2007;7:115.
54. Marconi C, Cruciani F, Vitali B, Donders GG. Correlation of *Atopobium vaginae* amount with bacterial vaginosis markers. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(2):127-32.
55. Haggerty CL, Totten PA, Ferris M, Martin DH, Hoferka S, Astete SG, et al. Ondondo Clinical characteristics of bacterial vaginosis among women testing positive for fastidious bacteria. *Sex Transm Infect.* 2009;85(4):242-8.
56. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, et al. High recurrence

- rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193(11):1478-86.
57. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, Van Simaey L, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004;4:16.
 58. Mendes-Soares H, Krishnan V, Settles ML, Ravel J, Brown CJ, Forney LJ. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium spp.* *Pathog Dis.* 2015;73(4):ftv020.
 59. Menard JP, Fenollar F, Henry M, Bretelle F, Raoult D. Molecular quantification of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):33-43.
 60. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high-resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012;7:e37818.
 61. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Dörffel Y, Scholze J, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):97.e1-6.
 62. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):86-9.
 63. Mayer BT, Srinivasan S, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN, Schiffer JT. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2015;212(5):793-802.
 64. Fichorova RN, Yamamoto HS, Delaney ML, Onderdonk AB, Doncel GF. Novel vaginal microflora colonization model providing new insight into microbicide mechanism of action. *mBio.* 2011;2:e00168-11.
 65. Libby EK, Pascal KE, Mordechai E, Adelson ME, Trama JP. *Atopobium vaginae* triggers an innate immune response in an *in vitro* model of bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* 2008;10(4):439-46.
 66. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis.* 2014;209:1989-1999.
 67. Eade CR, Diaz C, Wood MP, Anastos K, Patterson BK, Gupta P, et al. Identification and characterization of bacterial vaginosis-associated pathogens using a comprehensive cervical-vaginal epithelial coculture assay. *PLoS One* .2012;7:e50106.
 68. Srinivasan S, Morgan MT, Liu C, Matsen FA, Hoffman NG, Fiedler TL, et al. More than meets the eye: associations of vaginal bacteria with Gram stain morphotypes using molecular phylogenetic analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e78633.
 69. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010;5(4): e10197.
 70. Pybus V, Onderdonk AB. Evidence for a commensal, symbiotic relationship between *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* involving ammonia: potential significance for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 1997;175(2):406-13.
 71. Pybus V, Onderdonk AB. A commensal symbiosis between *Prevotella bivia* and *Peptostreptococcus anaerobius* involves amino acids: potential significance to the pathogenesis of bacterial vaginosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;22(4):317-27.
 72. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis.* 2006;193:556-562.
 73. Onderdonk AB, Zamarchi GR, Rodriguez ML, Hirsch ML, Muñoz A, Kass EH. Qualitative assessment of vaginal microflora during use of tampons of various compositions. *Appl Environ Microbiol.* 1987;53(12):2779-84.
 74. Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008; 2008:750479.
 75. Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, Ringwood K, Fredricks DN. Relationship of specific vaginal bacteria and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women. *Ann Intern Med.* 2008;149(1):20-8.
 76. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology (Reading).* 2010;156(Pt 2):392-399.

77. Roberts MC, Hillier SL, Schoenknecht FD, Holmes KK. Comparison of Gram stain, DNA probe, and culture for the identification of species of *Mobiluncus* in female genital specimens. *J Infect Dis.* 1985;152(1):74-7.
78. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Oct;4(4):485-502.
79. Hillier SL, Critchlow CW, Stevens CE, Roberts MC, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Microbiological, epidemiological and clinical correlates of vaginal colonisation by *Mobiluncus* species. *Genitourin Med.* 1991;67(1):26-31.
80. Culhane JF, Nyirjesy P, McCollum K, Goldenberg RL, Gelber SE, Cauci S. Variation in vaginal immune parameters and microbial hydrolytic enzymes in bacterial vaginosis positive pregnant women with and without *Mobiluncus* species. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):516-21.
81. 83.- Taylor-Robinson AW, Borriello SP, Taylor-Robinson D. Identification and preliminary characterization of a cytotoxin isolated from *Mobiluncus* spp. *Int J Exp Pathol.* 1993;74(4):357-66.
82. Patel MA, Nyirjesy P. Role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:417-422.
83. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners. *Int J STD AIDS.* 2000;11(6):356-60.
84. Taylor-Robinson D, Rosenstein IJ. Is *Mycoplasma hominis* a vaginal pathogen? *Sex Transm Infect.* 2001;77:302.
85. Sha BE, Chen HY, Wang QJ, Zariffard MR, Cohen MH, Spear GT. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Lactobacillus* spp. for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4607-12.
86. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 1993;16 Suppl 4:S273-81.
87. Peltier MR, Berlin Y, Tee SC, Smulian JC. Does progesterone inhibit bacteria-stimulated interleukin-8 production by lower genital tract epithelial cells? *J Perinat Med.* 2009;37(4):328-33.
88. Li Y-H, Brauner A, Jonsson B, van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, et al. *Ureaplasma urealyticum* induced the production of proinflammatory cytokines by macrophages. *Pediatr Res.* 2000;48:114-119.
89. 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.* 2014;72(3):285-95.
90. Muzny C, Sunesara IR, Griswold ME, Kumar R, Lefkowitz EJ, Mena LA, et al. Association between BVAB1 and high Nugent scores among women with bacterial vaginosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(4):321-3.
91. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2-9.
92. Austin MN, Rabe LK, Srinivasan S, Fredricks DN, Wiesenfeld HC, Hillier SL. *Mageeibacillus indolicus* gen. nov., sp. nov.: a novel bacterium isolated from the female genital tract. *Anaerobe.* 2015; 32:37-42.
93. Xia Q, Cheng L, Zhang H, Sun S, Liu F, Li H, et al. Identification of vaginal bacteria diversity and its association with clinically diagnosed bacterial vaginosis by denaturing gradient gel electrophoresis and correspondence analysis. *Infect Genet Evol.* 2016;44:479-486.
94. Martínez Martínez W. Actualización sobre vaginosis bacteriana. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2013;39(4): 427-441.
95. Muzny CA, Kardas P. A narrative review of current challenges in the diagnosis and management of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2020;47(7):441-446.
96. Muzny CA, Taylor CM, Swords WE, Tamhane A, Chattopadhyay D, Cerca N, et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis.* 2019;220(9):1399-1405.
97. Chernes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):78-83.
98. Muzny CA, Blanchard E, Taylor CM, Aaron KJ, Talluri R, Griswold ME, et al. Identification of key bacteria involved in the induction of incident bacterial vaginosis: a prospective study. *J Infect Dis.* 2018;218(6):966-978.
99. Muzny CA, Schwebke JR. *Gardnerella vaginalis*: still a prime suspect in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(2):130-5.

100. Sobel JD, Schneider J, Kaye D, Levison ME. Adherence of bacteria to vaginal epithelial cells at various times in the menstrual cycle. *Infect Immun*. 1981;32(1):194-7.
101. Nagy E, Petterson M, Mårdh PA. Antibiosis between bacteria isolated from the vagina of women with and without signs of bacterial vaginosis. *APMIS*. 1991;99(8):739-44.
102. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:631972.
103. Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL, Djukovic D, Hoffman NG, Raftery D, et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *mBio*. 2015;6(2):e00204-15.
104. Wolrath H, Forsum U, Larsson PG, Borén H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2001;39(11):4026-31.
105. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7952-7.
106. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7.
107. Kalia, N., Singh, J, Kaur, M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19, 5.
108. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra52.
109. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The Vaginal community state types microbiome-immune network as a key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol*. 2019;10:2451.
110. Pavlova SI, Kiliç AO, Mou SM, Tao L. Phage infection in vaginal lactobacilli: an in vitro study. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997;5(1):36-44.
111. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH, et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1019-1028.
112. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1809-13.
113. Nasioudis D, Beghini J, Bongiovanni AM, Giraldo PC, Linhares IM, et al. α -Amylase in vaginal fluid: association with conditions favorable to dominance of *Lactobacillus*. *Reprod Sci*. 2015;22(11):1393-1398.
114. Mossop H, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Influence of lactic acid on endogenous and viral RNA-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet Gynecol*. 2011;118(4):840-846.
115. Witkin SS, Alvi S, Bongiovanni AM, Linhares IM, Ledger WJ. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011;61(2):153-158.
116. Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, Schrezenmeier J. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN- γ) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(6):694-706.
117. Castro J, Henriques A, Machado A, Henriques M, Jefferson KK, Cerca N. Reciprocal interference between *Lactobacillus spp.* and *Gardnerella vaginalis* on initial adherence to epithelial cells. *Int J Med Sci*. 2013;10(9):1193-8.
118. Boris S, Suárez JE, Barbés C. Characterization of the aggregation-promoting factor from *Lactobacillus gasseri*, a vaginal isolate. *J Appl Microbiol*. 1997;83(4):413-420.
119. Klebanoff SJ3, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorph AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis*. 1991;164(1):94-100.
120. Vallor AC, Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis*. 2001;184(11):1431-1436.
121. Álvarez-Olmos MI, Barousse MM, Rajan L, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, et al. *Vaginal lactobacilli* in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2004;31(7):393-400.
122. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 1989;27(2):251-256.

123. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, Stevens CE, Koutsky LA, Wolner-Hanssen P, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis.* 1996;174(5):1058-63.
124. Klebanoff SJ, Belding ME. Virucidal activity of H₂O₂-generating bacteria: requirement for peroxidase and a halide. *J Infect Dis.* 1974;129(3):345-348.
125. Klebanoff SJ, Waltersdorph AM. Prooxidant activity of transferrin and lactoferrin. *J Exp Med.* 1990;172(5):1293-1303.
126. Pavlova SI, Tao L. In vitro inhibition of commercial douche products against vaginal microflora. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(2):99-104.
127. Hooton TM, Fennell CL, Clark AM, Stamm WE. Nonoxynol-9: differential antibacterial activity and enhancement of bacterial adherence to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis.* 1991;164(6):1216-9.
128. Kiliç AO, Pavlova SI, Alpay S, Kiliç SS, Tao L. Comparative study of vaginal *Lactobacillus* phages isolated from women in the United States and Turkey: prevalence, morphology, host range, and DNA homology. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(1):31-9.
129. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Straw T, Krohn MA. Factors associated with absence of H₂O₂-producing *Lactobacillus* among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2005;191(6):924-9. Erratum in: *J Infect Dis.* 2005;191(10):1785.
130. Ness RB, Hillier SL, Richter HE, Soper DE, Stamm C, McGregor J, et al. Douching in relation to bacterial vaginosis, lactobacilli, and facultative bacteria in the vagina. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):765.
131. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, Jones NM, Wang J; BV Study Group. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health.* 2001;91(10):1664-70.
132. Pavlova SI, Kiliç AO, Mou SM, Tao L. Phage infection in vaginal lactobacilli: an in vitro study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1997;5(1):36-44.
133. Pybus V, Onderdonk AB. The Effect of pH on Growth and Succinate Production by *Prevotella bivia*. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 1996;9(1):19-25.
134. Al-Mushrif S, Eley A, Jones BM. Inhibition of chemotaxis by organic acids from anaerobes may prevent a purulent response in bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2000;49(11):1023-1030.
135. McMillan A, Macklaim JM, Burton JP, Reid G. Adhesion of *Lactobacillus iners* AB-1 to human fibronectin: a key mediator for persistence in the vagina? *Reprod Sci.* 2013;20(7):791-6.
136. Zhou X, Bent SJ, Schneider MG, Davis CC, Islam MR, Forney LJ. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology (Reading).* 2004;150(Pt 8):2565-2573.
137. Leppäluoto PA. Bacterial vaginosis: what is physiological in vaginal bacteriology? An update and opinion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(12):1302-6.
138. Hardy L, Jaspers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V, van de Wijgert J, et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487-491.
139. Costello J, Blaize J, L'Amoreaux WJ, McCoy EC. Ultrastructure of the pathogenic bacteria *Mobiluncus Mulieris*. *MAM.* 2007;13:336-7.
140. De Boer JM, Plantema FH. Ultrastructure of the *in situ* adherence of *Mobiluncus* to vaginal epithelial cells. *Can J Microbiol.* 1988;34(6):757-66.
141. Nelson TM, Borgogna JL, Brotman RM, Ravel J, Walk ST, Yeoman CJ. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Front Physiol.* 2015;6:253.
142. Bump RC, Buesching WJ 3rd. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):935-9.
143. Hickey RJ, Forney LJ. *Gardnerella vaginalis* does not always cause bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1682-3.
144. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):347-54.
145. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol.* 2011;110(5):1105-28.
146. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 1(Suppl 1):S1-5.
147. Muzny CA, Schwebke JR. Biofilms: An underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601-6.
148. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(22):7952-7.
149. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and

- cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. *Microbiology* (Reading). 2010;156(Pt 2):392-399.
150. Castro J, Alves P, Sousa C, Cereija T, França Â, Jefferson KK, et al. Using an *in vitro* biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis *Gardnerella vaginalis* isolates. *Sci Rep*. 2015;5:11640.
 151. Patterson JL, Girerd PH, Karjane NW, Jefferson KK. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):170.e1-7.
 152. Castro, J, França A, Bradwell KR, Serrano MG, Jefferson KK, Cerca N. Comparative transcriptomic analysis of *Gardnerella vaginalis* biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq. *npj Biofilms Microbiomes*. 2017;3:3.
 153. Schauer R. Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 1982;40:131-234.
 154. Castro J, Machado D, Cerca N. Unveiling the role of *Gardnerella vaginalis* in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors. *ISME J*. 2019;13:1306-131.
 155. Briselden AM, Moncla BJ, Stevens CE, Hillier SL. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. *J Clin Microbiol*. 1992;30(3):663-6.
 156. Gilbert NM, Lewis WG, Li G, Sojka DK, Lubin JB, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2019;220(7):1099-1108.
 157. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, Stevens C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(4):819-28.
 158. Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):267-72.
 159. Rotimi VO, Duerden BI. The development of the bacterial flora in normal neonates. *J Med Microbiol*. 1981;14(1):51-62.
 160. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Mendling W, Dörffel Y, Schilling J, Halwani Z, et al. Jiang XF. Infection through structured polymicrobial *Gardnerella* biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol*. 2014;29(5):567-87.