

Revisión de la literatura

Estado actual del viroma vaginal humano y su relación con vaginosis bacteriana y VIH: Una revisión de la literatura.

Current status of the human vaginal virome and its relationship with bacterial vaginosis and HIV: A review of the literature.

Catalina Herrera-Echeverry^{1,a}, Marianella Insandar-Paz^{1,a}, Jorge-Steven Montealegre-Arturo^{1,a},
Andrés Zúñiga^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Biólogo, Magister en Ciencias Básicas Médicas, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jorge Steven Montealegre Arturo
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5155-0254>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: stemonart@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 15 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 23 de octubre de 2021.

RESUMEN

Actualmente, el microbioma humano ha sido un área de interés en investigación por su gran diversidad y dinamismo. El auge que ha tenido su caracterización ha generado la necesidad de subclasificarlo según su taxonomía en diversas regiones del cuerpo humano. La caracterización del viroma del tracto reproductor femenino es un área de estudio actualmente creciente que plantea relaciones diversas que establecen mecanismos poco conocidos de enfermedad; por lo cual, es necesario comenzar a identificar la dinámica, los agentes involucrados y su relación con el dúo salud-enfermedad en enfermedades de alta prevalencia como la vaginosis bacteriana y el VIH. El objetivo de este artículo fue hacer una revisión de la literatura acerca de las asociaciones entre el viroma vaginal humano, la vaginosis bacteriana y el VIH.

Palabras clave: VIH, viroma, microbiota vaginal, microbioma vaginal, viroma vaginal, vaginosis bacteriana, virus, tracto genital femenino.

ABSTRACT

Currently, the human microbiome has been an area of interest in investigation because of its great diversity and dynamism. The rise in the characterization of the microbiome has generated the necessity to subclassify it according to its taxonomy in the different human body regions. The characterization of the virome of the female reproductive tract has become an area of investigation that is growing and that raises different possible mechanisms for diseases that are unknown. In consequence, it is necessary to start identifying the agents involved, their dynamics, and the relation they have with high prevalence diseases like bacterial vaginosis and HIV. Therefore, the purpose of this article was to do a literature review about associations between human vaginal virome, bacterial vaginosis and HIV.

Key words: HIV, virome, vaginal microbiota, vaginal microbiome, vaginal virome, bacterial vaginosis, virus, female genital tract .

Herrera-Echeverry C, Insandar-Paz M, Montealegre-Arturo JS, Zúñiga A. Estado actual del viroma vaginal humano y su relación con vaginosis bacteriana y VIH: Una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):79-87.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El microbioma humano ha tenido gran auge en los últimos años por su gran diversidad y su compleja relación con la homeostasis del cuerpo humano, por lo que la comunidad científica se ha interesado cada vez más en caracterizar los microorganismos que son componentes clave en la simbiosis de los múltiples microbios con el cuerpo humano. Estas investigaciones se han enfocado en establecer patrones de cambio dentro de los componentes de la microbiota que generan tanto a corto como largo plazo cambios relacionados al proceso del desarrollo de enfermedades, en especial las infecciosas.¹

Microbiota vaginal y vaginosis bacteriana

Los avances en la tecnología han permitido estudiar a fondo el microbioma, siendo este uno de los que ha presentado grandes hallazgos recientemente el microbioma vaginal, caracterizado como un ecosistema complejo y dinámico, compuesto por diversos phylum de bacterias, hongos y familias virales,² las cuales trabajan en conjunto formando una relación simbiótica con el cuerpo para generar procesos de metabolismo, defensa y reproducción que ayudan en su correcto funcionamiento.³ La alteración de estos componentes se encuentra dado, entre otros, por factores no modificables como la edad, la raza, fluctuaciones hormonales y modificables como, por ejemplo, la anticoncepción hormonal, el comportamiento sexual, las duchas vaginales y el tabaquismo.⁴ Estos factores contribuyen a la alteración de la homeostasis de la flora vaginal normal, generando cambios principalmente del microbioma bacteriano, donde se presenta una disbiosis caracterizada por una disminución de lactobacillus y un sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios, siendo la disbiosis que más común se presenta: la vaginosis bacteriana.⁵

Hasta hace muy poco (10 años) el conocimiento que se tenía del microbioma vaginal dependía de conocimiento biológico generado por técnicas clásicas de tipificación microbiológica por detección casi siempre de patógenos.⁶ Las pruebas clásicas de presencia de bacterias del epitelio vaginal se generaba por métodos como las pruebas de Amsel y Nugent, que cuantificaban características morfolticas y de percepción a nivel subjetivo (olor a pescado), pero que fue cambiando al integrar la identificación de morfortipos de y el conteo de los mismos.⁷

En general el microbioma vaginal experiment un cambio notable en su concepción como ente biológico con el nacimiento de las tecnologías masivas de secuenciación.⁸ Inicialmente con la técnica de PCR, se pudieron rastrear las toxinas a nivel proteico que reafirmaban los postulados de Koch.⁹ Acto seguido, se emplearon análisis de PCR por secuenciamiento profundo (*Deep Sequencing*) para el gen 16S ribosomal¹⁰ para lograr un muestreo más amplio de los microorganismos del epitelio vaginal.

Esta es la primera aproximación a lo que se podría considerar como el primer estudio que muestra por presencia basada en un marcador taxonómico que las relaciones a nivel del tracto vaginal y las respuestas fisiológicas e inmunes del mismo, dependen de la interacción conjunta de un grupo de microorganismos. Aproximadamente en 2010, un lustro después, y con base en *High throughput technologies*, secuenciamiento masivo, se logra un panorama de tipos de estado de comunidad (CSTs o *Community State Types* por sus siglas en inglés) que permitió clasificar los organismos bacterianos presentes en la vagina humana. Los CSTs son considerados hasta en la actualidad la aproximación más cenida a la definición y variación taxonómica de las especies bacterianas que habitan la vagina humana.¹¹ La ampliación sobre CSTs será ampliada luego en este artículo. Sin embargo, investigaciones actuales, permiten una aproximación diferente, sobre todo cuando se trata de cómo afecta el microbioma vaginal la respuesta en mujeres con parto pretérmino.¹²

El cambio fundamental que ha generado el estudio del microbioma vaginal radica en que la mera presencia de organismos como *Gardnerella vaginalis*, no es suficiente como factor concluyente para la vaginosis bacteriana. Al tratarse de una enfermedad poli-microbiana, las interacciones genómicas que ocasionan una respuesta a nivel sistémico-inmune, son difíciles de desenredar, pues los patrones de expresión tienden a ocultarse en mujeres asintomáticas donde la disbiosis no se manifiesta a pesar de que la variación taxonómica del CST IV, en donde se encuentran la mayoría de los microorganismos con propensión a generar disbiosis.¹¹

VIH

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa la enfermedad denominada con el mismo nombre, se conoce que el ataque a las células del sistema inmunológico, que posteriormente conlleva a la fase del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), generan un estado de susceptibilidad en el huésped que lo predispone a diversas infecciones a nivel sistémico y que puede variar teniendo en cuenta el tiempo en la historia natural de la enfermedad y las características propias de cada individuo.^{13,14}

A nivel del tracto genital femenino, se ha encontrado que los cambios generados por la alteración del sistema inmunológico se relaciona con modificaciones a nivel de la microbiota que se asocia con el aumento en la aparición de enfermedades de etiología variada, en el caso de infecciones producidas por hongos como la candidiasis vulvovaginal, cuya aparición tiene una relación importante con la sospecha de la alteración inmune y enfermedades de etiología bacteriana como la vaginosis bacteriana, producto de la disbiosis de lactobacilos. En esta condición, se han encontrado tasas más altas en comparación con mujeres VIH negativo, y mayor probabilidad de aparición de enfermedad pélvica infla-

matoria (EPI) y en el caso de infecciones de etiología viral como el aumento en las manifestaciones por el virus herpes simple y virus del papiloma humano, y por tanto mayor probabilidad de desarrollo de cáncer.¹⁴⁻¹⁷

Es importante mencionar que estas alteraciones inmunes generan cambios dinámicos en la microbiota vaginal, donde la detección de nuevas especies, aumento o disminución de los nichos y su relación con otras especies y reinos, también predisponen a infecciones particulares, como el caso de especies virales que guardan relación con la aparición de vaginosis bacteriana.¹⁸

Viroma vaginal

Dentro del microbioma humano existe un componente viral, el cual es denominado como el viroma humano o el metagenoma viral.¹⁹ Este se define como la colección de todos los virus que se encuentran en un ambiente en particular, por lo cual dentro del cuerpo humano se debe considerar la presencia de más de un viroma; ya que, diferentes espacios y tractos en el cuerpo alberga diversas comunidades y familias virales.²⁰ La colección total de virus que se encuentran en el tracto reproductor femenino es lo que se conoce como el viroma vaginal,²¹ este está compuesto principalmente por dos grupos de virus, que son los eucariotas y los procariotas.²⁰

La investigación metagenómica a nivel del tracto genital femenino tras el proyecto del microbioma humano ha identificado dentro del grupo de los virus eucariotas algunas familias que se consideran las principales. Para los virus que son bicatenarios; las familias que se encuentran con mayor frecuencia dentro del tracto vaginal, son; *Papillomaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae* y *Polyomaviridae*; en cuanto a los virus de tipo monocatenarios la familia más representativa fue *Anelloviridae*.¹⁸ Los virus de tipo procariota han sido menos estudiados a nivel de la metagenómica, sin embargo, se conoce que en el tracto reproductor femenino los Bacteriofagos son los que están más presentes. Estos bacteriófagos pueden ser líticos o lisogénicos, de acuerdo con la capacidad que tengan para lisar la célula una vez han insertado el material genético viral.²¹ Los fagos han sido caracterizados como parte del viroma gracias a la presencia de la información genética viral en especies bacterianas que son características a nivel genital.¹⁸

El creciente interés para la investigación en el campo del viroma vaginal corresponde a las nuevas relaciones que se están demostrando en los diferentes estudios, frente al posible rol que tienen las familias virales y los cambios que pueden ocurrir en las especies de estas familias, en aspectos como la respuesta inmune de la zona, la defensa de la mucosa vaginal e incluso la modulación de los componentes del microbioma vaginal.²⁰ Conociendo la potencial influencia que tiene una enfermedad como el VIH sobre la composición del viroma vaginal, y por tanto la influencia

que puede generar sobre la composición de la microbiota vaginal en general, y teniendo en cuenta que la vaginosis bacteriana es una enfermedad común tanto en mujeres sanas como con VIH, se fundamenta la importancia de revisar la literatura actual con el fin de identificar los posibles agentes virales del tracto genital de una mujer con VIH que presenten un rol en la aparición de la vaginosis. El objetivo de este artículo fue hacer una revisión de la literatura acerca de las asociaciones entre el viroma vaginal humano, la vaginosis bacteriana y el VIH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la primera exploración para este artículo de revisión, se trabajó con Pubmed del Instituto de Ciencia y Tecnología (NCBI). Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), se utiliza como un recurso bibliográfico pródigo, dado que comprende una de las bases de datos más grandes en cuanto a investigación en salud. El proceso inició con base en los términos generados con base en términos MESH, dado que los criterios de búsqueda se basan en términos tipo *Medical Subject Headings*; que permiten establecer un vocabulario controlado integral en ciencias de la vida y permiten generar una jerarquía. Para el presente trabajo, el primer paso en minería de datos, incluyó; Microbiota, comunidad microbiana, composición de comunidad microbiana, microbioma, viroma.

Para la segunda parte de la búsqueda de la información, la información recabada en la primera fase se decantó con base en la literatura relacionada al viroma. Para esta parte, se tuvo en cuenta, bases de datos en Science Direct y Google académico. En la última fase de la exploración, se accedieron a revistas médicas, donde se seleccionaron los artículos que guardan relación con el objetivo propuesto. La búsqueda se realizó sin restricción de tiempo respecto al año de publicación, aunque se trató para los términos de *keywords*, utilizar información no superior a cinco años. Para lo que es el contexto histórico del artículo, se tuvo en cuenta un rango más amplio de tiempo. El 95% de la información usada correspondió a literatura científica en inglés. Se tuvo un 5% en consideración para el idioma español. Dichos rangos de tiempo se formularon debido a que el tipo de información recabada, es limitada pero actualmente creciente.

RESULTADOS

Microbiota y disbiosis vaginal

La microbiota vaginal está compuesta por diversos microorganismos: hongos, virus y bacterias que pueden ser tanto aerobias como anaerobias (Algunos mencionados en la Tabla 1 y 2), que generan una interacción huésped-microbiota permitiendo mantener una homeostasis de la flora vaginal normal. Las principales bacterias implicadas en el mantenimiento de esta homeostasis son las especies de *Lactobacillus* siendo las más comunes en mujeres

en edad reproductiva *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y *L. iners*.² Los lactobacillus actúan fermentando los carbohidratos que permite la producción de ácido láctico, ácidos grasos, entre otros, que junto con un menor aporte por parte de otras bacterias contribuyen al establecimiento de un microambiente el cual mantiene el pH vaginal entre 3,5 y 4,5, adicionalmente, también actúan produciendo bacteriocinas que inhiben el crecimiento de otros microorganismos, mediante exclusión competitiva y produciendo peróxido de hidrógeno que protege la microbiota de microorganismos dañinos.^{2,17,22,23}

Clínicamente, la vaginosis bacteriana se diagnostica con la presencia de tres de los cuatro criterios de Amsel: flujo vaginal adherente, homogéneo y cremoso que recubre la pared vaginal, elevación del pH vaginal (>4,5), test de aminas positivo y presencia de células clave.^{25,26} La adquisición de vaginosis bacteriana ha sido asociada a complicaciones como parto pretérmino, corioamnionitis, enfermedad pélvica inflamatoria y adquisición de infecciones de transmisión sexual como clamidia, gonorrea, herpes simple tipo 2 y VIH.²

En general, la vaginosis bacteriana (VB) se entiende como una condición de disbiosis caracterizada por el reemplazo de lactobacilos vaginales por microorganismos predominantemente anaeróbicos tales como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides spp.* entre otros.^{27,28}

La disbiosis vaginal se asocia a una sintomatología compleja, frecuente y crónica descrita como disbiosis vaginal.²⁹ Como se mencion  previamente, los factores epidemiológicos de riesgo importantes para VB son: la etnia, (con una alta tendencia a recrudescimiento de síntomas en la raza negra), estatus socioeconómico, consumo de cigarrillo, duchas vaginales, tratamiento de antibióticos (para otras condiciones), primera relación sexual (muy temprano), y/o múltiples compañeros sexuales.³⁰⁻³² La VB es considerada como la condición alterada más prevalente del tracto genital inferior en mujeres de edad reproductiva en todo el mundo. Los estudios de las comunidades microbianas de la vagina^{33,34} han asociado la disbiosis vaginal, como marcador de infertilidad y parto pretérmino,^{34,35} generando el interés de estudiar los mecanismos o procesos que conducen a esta alteración.

Como se mencion  previamente, la caracterización taxonómica del microbioma vaginal, se basa en la expresión de genes de ARNr 16S. Con base en los estudios de Ravel *et al*, 2011, se ha demostrado que existen cinco tipos principales de microbiota vaginal denominados Tipos de Estado Comunitario (CST). Cuatro de estos dominados por *Lactobacillus*: CST-I dominado por *Lactobacillus crispatus*; CST-II por *Lactobacillus gasseri*; CST-III por *Lactobacillus iners*; CST-IV compuesto por comunidades polimicrobianas de anaerobios del género *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* y otros taxones del orden

Tabla 1. Familias bacterianas y fúngicas de la microbiota vaginal normal^{2,3}

Phylum de bacterias	Phylum de hongos
<i>Firmicutes</i>	<i>Ascomycota</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Basidiomycota</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Oomycota</i>
<i>Bacteroides</i>	
<i>Fusobacteria</i>	
<i>Tenericutes</i>	
<i>Chlamydiae</i>	
<i>Synergistetes</i>	
<i>Spirochaetes</i>	
<i>Deinococcus-Thermus</i>	
<i>Bacteroidetes</i>	

Tabla 2. Familias y subfamilias virales de la microbiota vaginal normal^{4,5,13}

Familias virales	Subfamilias virales
<i>Adenoviridae</i>	
<i>Herpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i> <i>Betaherpesvirinae</i> <i>Gammapherpesvirinae</i>
<i>Papillomaviridae</i>	<i>Alphapapillomavirus</i> <i>Betapapillomavirus</i> <i>Gammapapillomavirus</i> Otros <i>papillomavirus</i>
<i>Polyomaviridae</i>	
<i>Poxviridae</i>	
<i>Phycodnaviridae</i>	
<i>Mimiviridae</i>	
<i>Anelloviridae</i>	
<i>Genomoviridae</i>	
Fagos (Virus DNA que infectan procariotas)	<i>Podoviridae</i> <i>Siphoviridae</i> <i>Mioviridae</i> Otros fagos

Tabla 3. Correlaci n entre especies de alphapapillomavirus y los tipos de virus del papiloma humano^{4,28}

<i>Alphapapillomavirus</i> 3	VPH 61, 62, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 102, 114
<i>Alphapapillomavirus</i> 6	VPH 56, 66, 53, 30
<i>Alphapapillomavirus</i> 9	VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67
<i>Alphapapillomavirus</i> 10	VPH 6, 11, 13, 44, 7

Clostridiales y CST-V por *Lactobacillus jensenii*. Los diferentes CST varían según orígenes étnicos y geográficos siendo los CST-I más común en mujeres caucásicas y CST-IV más común en mujeres afroamericanas e hispanas.³⁶

Viroma vaginal

El viroma del cuerpo humano es entendido como el repertorio de todos los virus que se encuentran tanto en la superficie como dentro de las diferentes cavidades del ser humano, en ausencia de sintomatología que indique una infección. En esta categorización están incluidos los virus que causan infecciones de tipo aguda, latente o persistente.³⁷ Para realizar una caracterización más específica los diferentes estudios del viroma se han concentrado en dos grupos, los virus procariotas mejor conocidos como los fagos, y los virus eucariotas.²⁰

Actualmente se estima que un 1% del viroma humano se ha estudiado a el nivel de obtener una descripción de los genomas correspondientes. Inicialmente el estudio metagenómico del tracto genital femenino realizado por diferentes fuentes de literatura concentró sus esfuerzos en la descripción de los virus con DNA y eucariota ya que estos eran más prevalentes dentro de este nicho. El proyecto microbioma humano (HMP por sus siglas en inglés) realizado por el instituto nacional de salud de los Estados Unidos (NIH) describió dentro de la categoría de virus ADN bicatenarios a la familia *Papillomaviridae* la cual es la que está en mayor proporción dentro del tracto genital femenino, encontrando en un 38% de las mujeres participantes del estudio infección por parte de algún tipo de virus perteneciente a esta familia, sea *alphapapillomavirus*, *betapapillomavirus*, *gammapapillomavirus* u otro tipo de *papillomavirus*.^{18,20}

De la misma manera dentro de la categoría de virus con ADN bicatenario se encuentran las familias *Adenoviridae* con su subfamilia *mastadenovirus*, *Herpesviridae* con las subfamilias *alphaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* y *gammaherpesvirinae* y la familia *Polyomaviridae* con las subfamilias *alphapolyomavirus* y *betapolyomavirus*. En mujeres en embarazo se han descrito familias como *Alloherpesviridae*, *Iridoviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae* y *Poxviridae*. En la categoría de virus ADN monocatenario el HMP describió familias como *Anelloviridae* con las subfamilias *alphatorquevirus* y los *anellovirus* no clasificados y la familia *Genomoviridae* con la subfamilia *gemykibivirus*.¹⁸

Los fagos o virus de tipo procariota se consideran de las entidades que se encuentran en mayor abundancia en el mundo,³⁸ esta familia en su mayoría continúa sin ser explorada a profundidad por la ciencia, pero cada vez más se infiere que poseen un rol crítico en el sostenimiento, la modificación y la regulación de la microbiota y la respuesta inmune que esta produce en la zona del tracto genital femenino.^{20,38} Funcionalmente los fagos se pueden dividir en los que son virulentos y los que son atemperados. Los

que son virulentos tienen la capacidad de infectar a una célula huésped que generalmente es una bacteria e inician un proceso de replicación de su genoma, una vez dentro del huésped hay determinado número de copias del genoma viral, la célula hace lisis y libera todas las copias para continuar con el proceso de infección matando al huésped en el proceso. En comparación, los virus atemperados no realizan un proceso de replicación tan expansivo ya que dependen de su huésped; el genoma de estos virus se integra al genoma bacteriano o se convierte en un plásmido que se replica cada vez que ocurre un proceso de replicación y división en el huésped, realizando de esta manera un proceso pasivo.³⁹

Las familias que componen los virus procariotas de ADN bicatenarios son los *Podoviridae*, *Siphoviridae* y *Myoviridae* con la subfamilia *tevenvirinae* y para los virus de ADN monocatenario se encuentra la familia *Microviridae*. Asociado a estas familias descritas la literatura ha propuesto una serie de profagos funcionales y no funcionales, es decir virus atemperados que se unen a las bacterias del tracto genital femenino y que se evidencian al realizar estudios del genoma de las bacterias tanto en el tracto reproductor como en la orina. Entre estos tipos de profagos se encuentran aquellos que infectan cepas de *Lactobacillus* como *L. Crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. plantarum* o aquellos que están en relación con procesos patológicos como lo son los profagos que infectan a *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* del grupo B y la especie *enterococcus*.¹⁸

Relación entre la microbiota vaginal y el VIH

Como se ha discutido previamente, la vaginosis bacteriana es producto de la disbiosis de la microbiota vaginal, especialmente asociada a una disminución en la población de especies de lactobacilos, en donde se encuentra una sobrepoblación de especies bacterianas anaerobias, donde se incluyen *Gardnerella*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Atopobium vaginae*, entre otras. Sin embargo, existe información limitada sobre el rol de los patógenos virales y su relación con la aparición de dicha enfermedad.²³

Actualmente, se sabe que la vaginosis bacteriana (VB) ocasiona diversos cambios en la dinámica de la microbiota vaginal que generan predisposición a la enfermedad del VIH, aunque no hay una explicación claramente definida, se sabe que dentro de los procesos que desencadena dicha predisposición se encuentra el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, alteración de la integridad de barrera celular, el aumento de la cantidad de células diana y así mismo favorecer la diseminación viral. Otro factor asociado a la predisposición de las pacientes con VB respecto al VIH, es la presencia de un factor inductor de VIH (HIF), el cual produce un aumento de la replicación del VIH-1 en las células T y monocitos. En general, se ha estimado un riesgo de 1,5 veces mayor riesgo de contraer dicha enfermedad en pacientes con VB respecto a mujeres con microbiota normal.^{40,41}

Estudios realizados en pacientes con diagnóstico de VIH reportan ciertos cambios a nivel de la composición del viroma del tracto genital femenino. En la literatura se describen cinco familias virales que tuvieron mayor prevalencia al realizar el análisis metagenómico de la microbiota femenina, siendo estas la familia *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Polyomaviridae*, *Herpesviridae* y *Genomoviridae*.⁴² El estudio realizado por Keshini Devakandan para la Universidad de British Columbia presenta una caracterización metagenómica del viroma vaginal de mujeres VIH positivas, que aporta los siguientes resultados: El viroma vaginal continúa siendo dominado por la familia *papillomaviridae*, con mayor presencia de las especies *alphapapillomavirus* 3,6, 9 y 10 dentro del viroma. Una vez se realiza un análisis suprimiendo el dominio de la familia previamente se encontr una composición dominada por familias como *Herpesviridae*, *Phycodnaviridae* y fagos como *Siphoviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae*, así como otras especies de fagos aún no clasificadas.³

Familias virales asociadas a disbiosis en VIH

Las mujeres con vaginosis bacteriana presentan alteraciones a nivel del viroma vaginal que generan cambios en la composición de la microbiota dando lugar a la aparición de esta patología por la alteración de los CST de la zona.¹⁸ La investigación realizada por Keshini Devakandan proporciona información sobre la composición del viroma vaginal de las mujeres con vaginosis bacteriana a repetición, donde se identifica un cambio en la composición del viroma vaginal. Los dos grupos virales que se destacan en la composición del viroma de la mujeres con vaginosis bacteriana son el grupo II compuesto por las familias virales la *Papillomaviridae* con el género *Alphapapillomavirus* 3,6,9,10 y14, la familia *Phycodnaviridae* con el género *Coccolithovirus*; de la misma manera que, el grupo III compuesto por familias como la *phycodnaviridae* con el *chlorellavirus*, *papillomaviridae* con el género *alphapapilomavirus* 8 fagos y algunas especies no clasificadas de la familia *siphoviridae*.³

Las subfamilias de papilomavirus previamente mencionados están compuestas por diversos tipos de virus del papiloma humano que en la literatura se han relacionado de manera certera con cambios a nivel del microbioma vaginal, en la Tabla 3 se observan los tipos de HPV que pertenecen a cada especie mencionada.^{18,43}

DISCUSIÓN

Los nichos virales poseen relaciones complejas con el tracto femenino, que hasta el momento no han sido totalmente estudiadas, una de las relaciones que ha tomado importancia es la presencia de VIH y los cambios que genera en el viroma vaginal. En un estudio de mujeres coinfectadas con VIH y VPH fueron identificadas cuatro familias virales: *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Genomoviridae* y *Herpesviridae* dentro de esta población; siendo,

papillomaviridae la de mayor prevalencia en todas las muestras del estudio, especialmente en mujeres con presencia de lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado. Estos cambios reportados sobre la composición viral del tracto genital femenino de las mujeres que tienen VIH expuestos en los resultados se relacionan con cambios en las especies bacterianas, convirtiendo el tracto femenino desde un ambiente de predominancia de *Lactobacillus* cuando no hay enfermedad, hacia comunidades de bacterias estrictamente anaerobias como lo son *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Streptococcus*, entre otros. Al ocurrir cambios sobre las especies virales y bacterianas del tracto genital femenino se favorece el desarrollo de patologías ginecológicas como la vaginosis bacteriana u otras infecciones de transmisión sexual tales como infección por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* en las mujeres seropositivas.⁴⁴

El cambio que ocurre en el viroma vaginal de las mujeres con VIH es discreto y se reconoce principalmente por el aumento en la prevalencia de las cuatro familias virales mencionadas previamente; estas, son las que en la literatura guardan una mayor relación con cambios en la composición de los CST de la zona genital femenina y que posiblemente dan lugar al desarrollo de la vaginosis bacteriana.⁴² La investigación desarrollada por Devakandan (2016) respalda la información obtenida en otras investigaciones al presentar una asociación entre un viroma vaginal compuesto en su mayoría por *alphapapillomavirus* y una mayor diversidad bacteriana con menor dominancia de la especie bacteriana *Lactobacillus* y aumento de las especies de bacterias anaerobias que componen el estado comunitario IV. Es por esto que la mayor expresión de las especies de papillomavirus 3,6,9 y 10 en mujeres tanto con VIH como con vaginosis bacteriana puede constituir una potencial hipótesis sobre el rol que juega esta familia viral en el proceso de salud y enfermedad del tracto genital femenino.³

Las especies anaerobias que componen el CST IV son *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y algunos de los taxones de *Clostridiales*; estas especies se han relacionado en la literatura con un cambio en el pH del tracto genital femenino que facilita la pérdida de la dominancia de los *Lactobacillus*, que funcionan como protectores de la mucosa genital, permitiendo de esta forma que se de la vaginosis bacteriana.⁴⁴ Adicional a esto se ha demostrado que también existe una asociación entre la presencia de las familias virales *Herpesviridae* y *Genomoviridae* con el cambio de CST al tipo IV que está en relación con la vaginosis bacteriana. Debido a que estas dos familias virales hacen parte de las cuatro más presentadas en la composición viral de las mujeres con diagnóstico de VIH, es posible plantearse también una segunda relación entre la variación de las familias virales y la aparición de la vaginosis.⁴² Los datos que soportan estas relaciones, se han logrado utilizando HCA (*Hierarchical Clustering Analysis*), o Análisis Jerárquico de

Agrupamiento, y reafirman lo que se menciona sobre la relación de *Herpesviridae* y CST IV. De hecho, el análisis HCA, revela que existen dos CSTs distintos; CST III (dominado por *Lactobacillus iners*) y la gran proporción de bacterias anaeróbicas del CST IV, que están presentes en un 32% y 68% de muestras en estudios que relacionan el viroma y el bacterioma de mujeres infectadas con HIV/HPV, específicamente con HPV16.⁴²

También es importante destacar con base en los datos encontrados en esta revisión, que a pesar de que las asociaciones entre los CSTs (III y IV)⁴² con *Anelloviridae*, *Herpesviridae* y *Genomoviridae*, los mecanismos involucrados en el establecimiento de dichas relaciones, aún no se dilucidan y por tanto investigaciones que permitan asociar grupos de organismos de CSTs (en especial CST IV) con los mecanismos de virulencia que expresan los organismos de esta comunidad, pueden estar condicionados por la inserción de transposones, intrones y de más elementos móviles genéticos, desde fagos hacia familias anaeróbicas de bacterias del microbioma vaginal.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente es posible que exista una relación entre los cambios que sufre el viroma vaginal cuando se desarrolla VIH y el mayor riesgo a desarrollar vaginosis bacteriana. Sin embargo, el volumen de investigaciones frente al tema aún es bajo y se requieren de un mayor número de estudios para comprobar la asociación definitivamente y para aclarar cuál es rol que tiene el viroma sobre el microbioma.

CONCLUSIONES

Actualmente, el estudio genómico de la microbiota y el viroma vaginal se encuentra en desarrollo por lo cual la información disponible para su caracterización y posibles asociaciones es limitada. Sin embargo, según los resultados expuestos es posible concluir hasta el momento que la familia viral *papillomaviridae* es la que guarda mayor relación con el desarrollo de vaginosis bacteriana. Frente a la población de mujeres en edad reproductiva con VIH es necesario realizar nuevas investigaciones para entender la relación que guardan los cambios virales sobre el proceso fisiopatológico del VIH y así poder establecer la relación entre dicha patología y la vaginosis bacteriana.

Los fagos o virus de tipo procariota se consideran de las entidades que se encuentran en mayor abundancia en el mundo, esta familia en su mayoría continúa sin ser explorada a profundidad por la ciencia, por lo que se plantea un vacío de conocimiento frente al rol de los fagos que son altamente mencionados en la literatura en relación con los cambios que se presentan en la microbiota, pero que hasta el momento no han sido completamente caracterizados. Aunque se han publicado estudios que relacionan el ADN viral con condiciones de disbiosis por bacterias en el microbioma vaginal,²¹ aún se desconoce la relación entre grupos de bacterias

con rol patogénico clasificados según sus mecanismos patogénicos, con la presencia de virus procariotas. Se propone que en el futuro, se pueda realizar un estudio primero a nivel explorativo bioinformático para encontrar las posibles asociaciones entre el bacterioma clasificado como CST IV y los mecanismos de patogenia que estos expresan con las familias de virus procarióticos de doble cadena, con la inserción de elementos genéticos móviles que transponen dichos fagos.

REFERENCIAS

1. Balskus EP. The Human Microbiome. ACS infectious diseases. 2018; 4(1):1-2. DOI:10.1021/acsinfecdis.7b00248
2. Diop K, Dufour J-C, Levasseur A, Fenollar F. Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota. Hum Microbiome J. 2019; 11:100051. DOI: 10.1016/j.humic.2018.11.002
3. Devakandan K. Metagenomic characterization of the vaginal microbiome. University of British Columbia. 2016; DOI: 10.14288/1.0340485
4. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. Obstet Gynecol. 2017; 129(4):643-654. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001932
5. Mora Agüero S de los Á. Microbiota y disbiosis vaginal. Rev.méd. sinerg. 2019; 4(1):3-13. DOI: 10.31434/rms.v4i1.165
6. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based. BJOG. 2011; 118(5):533-49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
7. Schwebke JR, Hillier SL, Sobel JD, McGregor JA, Sweet RL. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 1996; 88(4 Pt 1):573-6. DOI: 10.1016/0029-7844(96)00233-5
8. 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. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228
9. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):2-11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
10. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. Microbes on the human vaginal epithelium. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102(22):7952-7. DOI: 10.1073/pnas.0503236102
11. Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. Annu Rev Microbiol. 2012;66:371-89. DOI: 10.1146/annurev-micro-092611-150157
12. Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, Mayer CM, Glascock AL, Brooks JP, Jefferson KK; Vaginal Microbiome Consortium (additional members), Buck GA. Species-level classification of the vaginal microbiome. BMC Genomics. 2012;13 Suppl 8(Suppl 8):S17. DOI: 10.1186/1471-2164-13-S8-S17
13. Farago D, Triantafilo J, Martí M, Perry N, Quiñones P, Di Silvestre C. VIH/SIDA: definición, significados y vivencias. Revista Chilena

- de Salud Pública. 2018;22(1):21.
14. Sax P, Wood B. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. Uptodate.com. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents>.
 15.  C mo afecta el VIH a las mujeres?. <https://espanol.nichd.nih.gov/>. (2016). Retrieved 2022, from <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/hiv/informacion/mujeres>.
 16. Chehoud C, Stieh DJ, Bailey AG, Laughlin AL, Allen SA, McCotter KL, Sherrill-Mix SA, Hope TJ, Bushman FD. Associations of the vaginal microbiota with HIV infection, bacterial vaginosis, and demographic factors. *AIDS*. 2017; 31(7):895-904. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001421
 17. Villalobos Noren, Ameer Rouyda, Colina Magdary, Hernández Elizabeth. Flora vaginal en pacientes seropositivas y seronegativas del virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2004; 64(3):133-138.
 18. Happel AU, Varsani A, Balle C, Passmore JA, Jaspan H. The Vaginal Virome-Balancing Female Genital Tract Bacteriome, Mucosal Immunity, and Sexual and Reproductive Health Outcomes? *Viruses*. 2020; 12(8):832. DOI: 10.3390/v12080832
 19. Wylie K, Weinstock G, Storch G. Emerging view of the human virome. *Translational research*. 2012; 160(4):283-90. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.03.006
 20. Z rate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human Virome. *Arch Med Res*. 2017; 48(8):701-716. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005. PMID: 29398104
 21. Jakobsen RR, Haahr T, Humaidan P, Jensen JS, Kot WP, Castro-Mejia JL, Deng L, Leser TD, Nielsen DS. Characterization of the Vaginal DNA Virome in Health and Dysbiosis. *Viruses*. 2020; 12(10):1143. DOI: 10.3390/v12101143
 22. O'Callaghan J, O'Toole PW. Lactobacillus: host-microbe relationships. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;358:119-54. DOI: 10.1007/82_2011_187
 23. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JJ. *Infecci n ginecol gica*. Ginecolog a Williams, 4e . McGraw-Hill. 2020.
 24. Bradford LL, Ravel J. The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases. *Virulence*. 2017;8(3):342-51. DOI: 10.1080/21505594.2016.1237332
 25. Bautista, CT, Wurapa, E., Sateren, WB et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Military Med Res*. 2016;3(1):4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5
 26. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis*. 2016; 15;214(suppl_1):S1-5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121.
 27. Forsum U, Holst E, Larsson PG, Vasquez A, Jakobsson T, Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis--a microbiological and immunological enigma. *APMIS*. 2005;113(2):81-90. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x
 28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533-49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
 29. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 ;333(26):1737-42. DOI: 10.1056/NEJM199512283332604
 30. Merchant JS, Oh K, Klerman LV. Douching: a problem for adolescent girls and young women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(8):834-7. DOI: 10.1001/archpedi.153.8.834
 31. Fethers K, Twin J, Fairley CK, Fowkes FJ, Garland SM, Fehler G, Morton AM, Hocking JS, Tabrizi SN, Bradshaw CS. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: associations with BV and behavioural practices in sexually-experienced and inexperienced women. *PLoS One*. 2012;7(2):e30633. DOI: 10.1371/journal.pone.0030633
 32. Verstraelen H, Verhelst R, Vaneechoutte M, Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis*. 2010;10:81. DOI: 10.1186/1471-2334-10-81
 33. 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. DOI: 10.1099/mic.0.034280-0
 34. Menard JP, Mazouni C, Salem-Cherif I, Fenollar F, Raoult D, Boubli L, G merre M, Bretelle F. High vaginal concentrations of Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in women undergoing preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):134-40. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c391d7
 35. Mania-Pramanik J, Kerkar SC, Salvi VS. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? *Int J STD AIDS*. 2009;20(11):778-81. DOI: 10.1258/ijsa.2009.009193. Epub 2009 Oct 15. PMID: 19833694.
 36. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(3):327-336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036
 37. Rascovan N, Duraisamy R, Desnues C. Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals. *Annu Rev Microbiol*. 2016; 70:125-41. DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095431
 38. Blanco-Picazo, P, Fernández-Orth, D, Brown-Jaque, M, Mir  E, Espinal P, Rodríguez L, Muniesa M, Navarro F. Unravelling the consequences of the bacteriophages in human samples. *Scientific Reports*. 2020. 10:6737. DOI: 10.1038/s41598-020-63432-7
 39. Lawrence D, Baldrige MT, Handley SA. Phages and Human Health: More Than Idle Hitchhikers. *Viruses*. 2019. 27;11(7):587. DOI: 10.3390/v11070587
 40. Salas JT, Chang TL. Microbioma en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Clin Lab Med*. 2014; 34 (4): 733-45. DOI: 10.1016 / j.cll.2014.08.005
 41. Eastment MC, McClelland RS. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS*. 2018; 27;32(6):687-698. DOI:

10.1097/QAD.0000000000001768

42. Siqueira JD, Curty G, Xutao D, Hofer CB, Machado ES, Seuánez HN, Soares MA, Delwart E, Soares EA. Composite Analysis of the Virome and Bacteriome of HIV/HPV Co-Infected Women Reveals Proxies for Immunodeficiency. *Viruses*. 2019;11(5):422. DOI: 10.3390/v11050422
43. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013; 445(1-2):232-43. DOI: 10.1016/j.virol.2013.07.018
44. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):266. DOI: 10.3390/ijms20020266