

Revisión de tema

Vaginosis bacteriana por *Gardnerella vaginalis*: Nuevas enseñanzas desde la ecología molecular

Bacterial vaginosis by *Gardnerella vaginalis*: New lessons from molecular ecology

Andrés Zúñiga^{1,a,b}, Fabián Tobar-Tosse^{2,a}

1. Biólogo énfasis en Genética, Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
 2. Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
b. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Andrés Zúñiga

<http://orcid.org/0000-0002-0494-205X>

Departamento de Ciencias Básicas de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali
E-mail: azuniga@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 febrero del 2015.

ACEPTADO: 6 de abril de 2015.

RESUMEN

La vaginosis bacteriana (VB), es la afección vaginal más frecuente en las mujeres en edad reproductiva generada por un desbalance en el ecosistema vaginal que ocasiona complicaciones severas para la salud reproductiva. Existen hipótesis de origen biológico que relacionan la presencia de organismos como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella sp.*, *Atopobium vaginae* como la causa más frecuente relacionada con la vaginosis, los cuales logran desplazar poblacionalmente microorganismos con capacidad protectora del epitelio vaginal como *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus jensenii*. En la actualidad y de acuerdo a la OMS, la vaginosis bacteriana estaría implicada en alteraciones durante el embarazo como parto pre término, bajo peso al nacer, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas (RPM), endometritis post parto, entre otras. En los últimos años, con base estudios apoyados en datos de patrones moleculares, así como tecnología de análisis de genomas, surge una visión mucho más completa de condiciones ecológicas y agentes participantes en la vaginosis bacteriana.

Palabras clave: Vaginosis bacteriana, complicaciones en el embarazo, genómica de patógenos, *Gardnerella vaginalis*, transferencia genético horizontal.

ABSTRACT

Bacterial vaginosis (BV) is the most common vaginal condition in women of reproductive age generated due to an imbalance in the vaginal ecosystem that causes severe reproductive health complications. There are biological origin hypothesis linking the presence of organisms such as *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella sp.*, *Atopobium vaginae* as the most common cause related vaginosis, which manage to replace the microorganisms population with protective abilities within the vaginal epithelium as *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus jensenii*. At present, and according to WHO, bacterial vaginosis would be involved in disturbances during pregnancy and preterm delivery, low birth weight, chorioamnionitis, premature rupture of membranes (PROM), postpartum endometritis, among others. In recent years, based on data from molecular studies based on molecular patterns and genome analysis technology, a much more broaden picture of environmental conditions and agents involved in bacterial vaginosis has arise.

Key words: Bacterial vaginosis, pregnancy complications, genomics of pathogens, *Gardnerella vaginalis*, horizontal gene transfer.

Zúñiga A, Tobar-Tosse F. Vaginosis bacteriana por *Gardnerella vaginalis*: Nuevas enseñanzas desde la ecología molecular. *Salutem Scientia Spiritus* 2015; 1(1):29-36.

INTRODUCCIÓN

Ecología de los Ecosistema Microbianos

A principios de la década pasada, se acuñó el término microbioma para intentar describir la gran variedad de organismos pertenecientes a la microbiota humana, muchos de los cuales hasta el advenimiento de nuevas tecnologías independientes de cultivo no podían ser detectados por métodos tradicionales¹⁻³. A pesar del desarrollo tecnológico a la fecha, se han subestimado poblaciones importantes de microorganismos para el ser humano, muchos de ellos con alto potencial patogénico. El microbioma es un término que comprende la diversidad o conjunto de microorganismos en un sistema ecológico, ya sea patogénico, simbiótico o comensal que ocupe un determinado sistema o hábitat³.

Es por esto que si deseamos entender las relaciones ecológicas de microorganismos asociados a un hábitat determinado, determinar su composición y abundancia en el tiempo es un proceso necesario. Con base en los adelantos técnicos de secuenciación de genomas bacterianos especialmente en el último lustro, nuestra comprensión del verdadero papel de toda la microbiota que convive con el ser humano ha cambiado de manera radical⁴.

Tras el inicio del proyecto del microbioma humano (MPH), entendemos que más que organismos a combatir, somos hospederos para comunidades microbianas que co-evolucionan con nosotros. De hecho, desde nuestro nacimiento la microbiota nos acompaña con hasta 10 veces el número de nuestras células y un genoma colectivo o “metagenoma” que excede nuestro genoma en términos de contenido genético hasta 100 veces más que el nuestro⁵. En la actualidad los estudios del microbioma humano están produciendo grandes bases de datos de secuencias parciales de genes 16S rDNA de organismos procariotas que colonizan varios lugares del cuerpo humano (i.e. Microbioma oral, microbioma de la piel, microbioma intestinal, microbioma

vaginal)^{6,7}. La búsqueda metagenómica de comunidades microbianas evita la necesidad de aislar y cultivar especies individuales, permitiendo la asociación de poblaciones bacterianas con ambientes específicos o condiciones de salud, y facilitando el descubrimiento de nuevos taxones bacterianos⁸. En la actualidad la evidencia con base en bioinformática y biología molecular revela como las comunidades microbianas influyen de manera notoria la salud y calidad de vida del ser humano⁹.

Un ejemplo de esta influencia se observa en el tracto gastrointestinal, donde la composición taxonómica de esa comunidad microbiana puede ayudar a determinar que la propensión a portar ciertos grupos de microorganismos es un indicador a desarrollar obesidad¹⁰. Otro ejemplo en cuanto a composición de microbiota no menos importante, es el tracto vaginal. Este ambiente se ha encontrado que fluctúa en composición en mujeres con vaginosis bacteriana (VB), debido a que los cambios en los tipos y proporciones de la diversidad bacteriana varían a medida que el ecosistema vaginal cambia de un estado saludable a uno alterado¹¹.

Vaginosis Bacteriana y *Gardnerella vaginalis*

La vaginosis bacteriana (VB) es la afección vaginal más común en mujeres en edad reproductiva. Consiste en un desbalance en el ecosistema vaginal, debido a un cambio de la flora bacteriana de la vagina, donde la población predominante pasa de lactobacilos, hacia una colonización de microorganismos (bacterias anaeróbicas principalmente) tales como *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, *Prevotella sp* y uno identificado más recientemente el *Atopobium vaginae*, entre otros microorganismos gram negativos¹².

La relación simbiótica existente entre lactobacilos vaginales y los ciclos hormonales en las mujeres estimulan el epitelio vaginal a producir glucógeno el cual a

su vez es metabolizado a ácido láctico, responsable del característico pH menor de 4.5 y relacionado con el concepto de que un ambiente ácido no permite el crecimiento de patógenos potenciales^{13,14}. De igual manera se conoce que una forma de excluir patógenos por parte de los lactobacilos es formar biopelículas¹⁵ así como también la producción de peróxido de hidrógeno y sustancias bacteriocinas¹⁶.

A pesar de que se reconocen varias especies bacterianas asociadas con VB¹⁷, los estudios de las características de la VB asociados a ambientes clínicos, bioquímicos o propios de la biología del hospedero, aún no son concluyentes. Sin embargo, *G. vaginalis* fue la primera bacteria en ser asociada directamente con la sintomatología de la VB¹⁸. Los estudios realizados muestran que el ambiente propicio de la VB incluye la formación de biopelículas relacionadas con la sintomatología de la enfermedad. De las bacterias productoras de las mismas, *G. vaginalis* es la bacteria predominante en dichas formaciones¹⁹.

Por lo general las mujeres con VB pueden presentar flujo vaginal anormal de color blanco o grisáceo con un olor peculiar y desagradable. *G. vaginalis* promueve la producción de succinato, el cual ayuda a la proliferación de bacterias, las cuales a su vez generan aminopeptidasas que son descarboxiladas a compuestos diaminas. De éstas, la trimetilalanina, la putrecina y cadaverina ayudan a generar el olor típico a pescado presente en el flujo vaginal de en las pacientes. Este síntoma se torna más evidente post-coito ya que tras la eyacuación, el ambiente se alcaliniza lo que promueve la liberación de aminas volátiles reforzando el olor típico a pescado²⁰. En algunas mujeres también se manifiestan otros síntomas como disuria y picazón²¹.

Mecanismos de patogenia

Los pasos iniciales de la infección por *G. vaginalis*, incluyen adherencia del microorganismo al hospedero, producción de sustancias citotóxicas y formación de

biopelículas²². Los principales factores de virulencia encontrados en *G. vaginalis* incluyen la producción de vaginolisina, una toxina citolisina dependiente de colesterol que promueve la formación de un poro membranal a través de la unión a la proteína CD59 reguladora del sistema de complemento humano. Esta citolisina promueve la unión de *G. vaginalis* al tejido epitelial del hospedero²³. Una vez lograda la adherencia de la bacteria al hospedero, la formación de biopelícula es indispensable para su supervivencia.

Para la formación de las biopelículas, *G. vaginalis* codifica la proteína sialidasa, una proteína que aumenta la producción de biopelículas a través de la actividad de la mucinasa²⁴. Aunque *G. vaginalis* se encuentra en mujeres embarazadas sanas y en no embarazadas, la evidencia científica sugiere que uno de los mecanismos por el cual *G. vaginalis* promueve alteraciones del embarazo, se relaciona con la liberación de proteasas, y otras proteínas que ayudan a reducir la integridad del tapón cervical²⁵.

Investigaciones con la metaloproteína de matriz 8 (MMP)-8, asocia los cambios en el ecosistema vaginal con el aumento en la concentración de diversas bacterias cuya presencia, por ejemplo en mujeres sin VB, incrementa la probabilidad de migración bacteriana hacia el tracto vaginal superior, donde los procesos inflamatorios interfieren con el desarrollo normal del embarazo y del desarrollo fetal, lo que aumenta la posibilidad de parto prematuro²⁶.

Los estudios de la diversidad de las comunidades microbianas relacionadas con la VB sugieren que la presencia de un solo agente etiológico puede ser necesaria para la condición. Para algunos estudios recientes, la diversidad bacteriana revela sobre todo la presencia de *G. vaginalis* y *Atopobium vaginae*, con la formación de biopelículas que se asocian a la VB²². En efecto, para algunos estudios sólo la presencia de estos dos microorganismos en gran cantidad genera hasta un 95% de

sensibilidad y especificidad 99%, como marcadores predictores de VB²⁷. Junto con los estudios anteriores, varias técnicas moleculares como PCR en tiempo real y establecimiento de variedad de microorganismos por detección metagenómica del gen ribosomal 16S han permitido identificar bacterias anaeróbicas fastidiosas también asociadas con VB^{12,28-31}, incluyendo bacterias asociadas a vaginosis bacterianas (BAVB) 1, 2 y 3 tipo clostridias, productoras de ácido láctico del género *Leptotrichia* y *Sneathia* y bacterias no cultivables del género *Megasphaera* filotipo tipo I¹². La categoría de Organismo Candidato de Vaginosis Bacteriana (OC-VB) se ha explorado desde los estudios iniciales de las BAVB. En especial, se ha intentado encontrar un organismo que sirva de marcador inequívoco de la VB. Hasta ahora, la mejor asociación de candidatos OC-VB, se ha establecido entre bacterias BAVB2 y el género *Megasphaera* filotipo 1.

Friedricks *et al* en 2005 realizaron el primer estudio que mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad de 91.3% para predicción de VB¹². Estos mismos autores recientemente exploraron de nuevo candidatos para OC-VB, encontrando una asociación más directa ahora con transmisión sexual, en el cual, en un grupo de 8 organismos OC-VB, cuatro fueron asociados estrechamente con VB. En esta investigación se observó que la mayoría de OC-VB estaban ausentes cuando se examinaban mujeres con poca o nula actividad sexual, sugiriendo un modelo de transmisión sexual para OC-VB³².

Epidemiología de VB

La VB es una condición bastante prevalente, ocurriendo hasta en un 30% de la población³³. Es la causa más común de afección vaginal que existe. Aproximadamente entre un 4-15% de las adolescentes con vida sexual activa pueden cursar con esta enfermedad; en mujeres embarazadas se ha detectado una cifra del 25% y en mujeres con enfermedades de transmisión sexual (ETS) entre un 30 y 37%³⁴.

Un estudio realizado por el Centro de Enfermedades y Controles (CDC) en Estados Unidos entre 2001-2004, muestra cifras de prevalencia muy variadas por etnia y raza. Del número total de participantes, la prevalencia de VB fue del 29.2% correspondiente a 21 millones de mujeres. De esta cifra, sólo el 15.7% reportó síntomas relacionados con VB. Entre las etnias, la prevalencia fue de: 51.4% para mujeres negras de origen no-hispánico; 31.9% para mexicanas-americanas; 23.3% para mujeres blancas no-hispánicas. A pesar de que la VB se asocia con pobreza, tabaquismo, índice de masa corporal elevado y haber tenido un compañero sexual, en el modelo multivariado diseñado para este estudio con un tamaño de muestra grande, 4696 pacientes, la VB sólo se correlacionó como positiva para; raza/etnia, incrementar el número de compañeros sexuales durante la vida, incrementar el uso de duchas vaginales, bajo nivel escolar e inversamente asociada con el uso actual de anticonceptivos³⁵. También se conocen estudios donde 84% de las mujeres con VB no reportaron síntomas. Esta condición se ha asociado con contagio sexual de patógenos, así como con una mayor frecuencia en algunas razas como las descritas previamente¹².

De las alteraciones del embarazo asociadas a la vaginosis bacteriana en la actualidad, el parto pretérmino es la condición patológica más común asociada a VB. Esta condición es la principal causa de mortalidad neonatal y la frecuencia de este acontecimiento fluctúa entre el 5 y el 12% en países desarrollados y del 40% en países en vías de desarrollo. Entre los principales factores de riesgo para el parto pretermino está el antecedente de un parto pretermino anterior y el diagnóstico por VB, asociada con corioamnionitis³⁶. En el año 2000, se realizó un ensayo clínico donde no se logró probar la reducción del riesgo de parto pretermino, en mujeres embarazadas tratadas con antibioterapia con vaginosis bacteriana asintomática³⁷.

Además del parto pretérmino, la VB también puede desencadenar una serie de

complicaciones en mujeres embarazadas, como corioamnionitis, ruptura prematura de membranas, endometritis posparto, infecciones del tracto urinario alto y otras patologías ginecológicas³⁷. Entre ellas, una de las más importantes; la enfermedad pélvica inflamatoria, puede generar infertilidad en la mujer, así como también, puede aumentar la probabilidad de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)³³. En 2008, se realizó una revisión del rol de las ETS con la adquisición de VIH. Se estimó que la VB se asocia con un aumento del 40% ; de igual manera con el riesgo de contraer VIH³⁸. *G. vaginalis*, está presente en el 95% de las pacientes que cursan con vaginosis bacteriana, su adquisición aumenta con el acto sexual y algunos contactos sexuales que no impliquen necesariamente la penetración (el sexo oral y la masturbación también se han visto asociados). Debido a la facilidad en la colonización por *G. vaginalis*, el déficit de *Lactobacillus* aún es característico de esta patología³⁹.

En Colombia, de las pacientes que consultan por flujo vaginal, un 40% de ellas se asocian con síntomas de vaginosis bacteriana. En una serie de estudios se concluyó que la prevalencia es del 10-40% ya sean sintomáticas o asintomáticas⁴⁰. Para algunos estudios realizados en nuestro país, se concluye que la condición más común es la vulvovaginitis (24%)⁴¹. En nuestro contexto, existen muy pocos estudios acerca de las cifras de vaginosis bacteriana. De 3421 reportes de citología cervicovaginal entre junio de 1993 y Febrero de 1994, a través del examen de Amsel⁴² se encontró la presencia de *G. vaginalis* en 723 de éstos informes. De manera llamativa y coincidiendo con patrones descritos previamente en esta revisión, existe una alta frecuencia de *G. vaginalis* en mujeres sanas por muestras en cervix y flujo vaginal. Similar a reportes anteriores, *G. vaginalis* fue el agente patógeno más frecuente encontrado en los reportes citológicos, con un 95% de frecuencia, mientras que un 5% restante se asocio al virus del papiloma humano, hongos y *Trichomonas*³³.

Criterios de evaluación de vaginosis bacteriana: El enfoque clásico y el molecular

Desde inicios de la década de los ochentas, los criterios clínicos de Amsel que incluyen; la prueba de KOH para detección de aminas, presencia de células clave, pH mayor de 4.5 y el característico flujo vaginal homogéneo⁴² se han usado para detectar la vaginosis bacteriana. Sin embargo, entre un 50% y 80% de las mujeres pueden ser asintomáticas para la condición, por lo cual desde el inicio de los noventa un grupo de criterios más preciso, los criterios de Nugent, más de carácter microbiológico, han permitido una mejor identificación de las bacterias causantes de vaginosis^{12,43}.

Aunque no se puede descartar la relación entre la presencia de patógenos y la vaginosis bacteriana, hallazgos recientes muestran un panorama donde solo la presencia del patógeno no es suficiente para causar la VB. Sin embargo, coincidiendo con datos previos, se ha detectado que el crecimiento exacerbado de las poblaciones diferentes a los lactobacilos, de 10 a 100 veces por encima de las poblaciones normales vaginales, eleva de manera marcada la aparición de la vaginosis^{44,45}.

EL MICROBIOMA VAGINAL HUMANO

La vagina humana y las comunidades que conviven en este ambiente son un ejemplo de una asociación mutualista delicada y balanceada. En esta relación, el hospedero le genera beneficios a las comunidades microbianas en forma de nutrientes necesarios para promover el crecimiento bacteriano⁹. Algunos de los nutrientes requeridos son derivados de células desprendidas del tejido epitelial vaginal, mientras otros resultan de secreciones glandulares. Las comunidades bacterianas nativas a su vez, juegan un papel protector en prevenir la colonización del hospedero por organismos potencialmente patógenos, incluyendo los responsables de la VB sintomática, infecciones por levadu-

ras, enfermedades de transmisión sexual (ETS), e infecciones del tracto urinario^{46,47}.

En observaciones hechas sobre los organismos pertenecientes a las especies claves de las comunidades bacterias, los lactobacilos se tornan fundamentales para entender la microbiota vaginal en mujeres en edad reproductiva. Estos microorganismos benefician al hospedero produciendo ácido láctico como un producto de fermentación que disminuye el pH vaginal de 4.5 a 3.5⁴⁸. Aunque muchas otras especies pertenecen a las comunidades vaginales bacterianas, su papel ecológico y las influencias sobre la dinámica en general del ambiente en el que viven, permanece desconocido⁹. Se piensa que el ecosistema vaginal ha sido moldeado por procesos co-evolutivos entre el hospedero humano y ciertas bacterias “cómplices”; sin embargo, las fuerzas que operan de la selección natural para esta asociación mutualista apenas se están aclarando⁴⁹. Por otro lado, estudios sobre el microbioma vaginal permiten la reevaluación de los datos de la flora del tracto genital, identificando no sólo lactobacilos comunes si no microorganismos previamente no tenidos en cuenta como el *Lactobacillus iners*, el cual puede ayudar al desarrollo de condiciones como la vaginosis bacteriana².

El genoma de *Gardnerella vaginalis* y el microbioma vaginal humano

Considerando que *G. vaginalis* es una especie importante en la progresión de la flora vaginal anormal, sabemos muy poco sobre los elementos del genoma responsables por el comportamiento fisiológico y la diversidad de cepas de *G. vaginalis* aisladas de mujeres positivas para VB. Investigaciones recientes del análisis del genoma de *G. vaginalis* indican que su potencial patogénico se ha subestimado^{50,51}.

Una de las razones fundamentales por la cual, el potencial patogénico de *G. vaginalis* puede haber pasado inadvertido, es la sintomatología confusa de la VB. A pesar de la alta frecuencia de *Gardnerella*

G. vaginalis en mujeres con síntomas de VB, también se encuentra comúnmente en mujeres con flora normal aunque en menor proporción^{32,52}. La probabilidad de encontrar tanto pacientes con síntomas de VB como mujeres asintomáticas con presencia de *G. vaginalis* suscita una controversia acerca los elementos del genoma sobre los cuales se debería direccionar la investigación. La paradoja ecológica resultante podría ser entonces ser explicada por diferencias genómicas entre cepas lo que se traduciría en fenotipos clínicos substancialmente diferentes⁵³. Varios estudios se han realizado intentado caracterizar y clasificar a *G. vaginalis* basados en fenotipos cultivados en laboratorio, sin embargo hasta ahora ninguno de ellos ha demostrado resultados clínicos relevantes^{14,54,55}. Actualmente, este tipo de estudios son dirigidos a comparaciones de un único gen y ensayos de fenotipificación en el laboratorio, los cuales no son suficientes para vigilar la expresión del gran número de genes cuya presencia o ausencia son un factor crucial para determinar el fenotipo de la bacteria⁵⁶.

Hasta el momento, tres estudios de análisis completo de genoma de *G. vaginalis* se han publicado^{50,51,53}. Estas investigaciones permiten vislumbrar diferencias fundamentales en la composición del genoma del microorganismo. Las cepas 317 (ATTC 14019); 594 (ATCC 14018) y 409-05 exhibieron un nivel alto de heterogeneidad y rearrreglos genómicos posiblemente como resultado de eventos de transferencia genético horizontal. A pesar de no superar los 2 mega pares de bases en tamaño, las tres especies mostraron un gran número de genes, que promueven la supervivencia y exclusión de otras bacterias del tracto vaginal⁵¹. Por su parte, las cepas AMD (procedente de un sujeto sano) y 5-1 asociada a una mujer con VB, fueron secuenciadas y anotadas. A pesar de provenir de pacientes con contextos diferentes, se observaron diferencias en el potencial patogénico de ambas cepas. La cepa AMD, a pesar de ser no patogénica, codifica citolisinas casi idénticas a la

cepa 5-1. Ésta última, codifica un grupo de proteínas diferentes para biopelículas así como genes con mayor penetrancia en la producción de adherencia, agregación y formación de biopelículas⁵⁰. En el año 2012 Ahmed *et al* lograron secuenciar 17 genomas de *G. vaginalis*, con lo que se obtuvo la mayor aproximación de composición, agrupación y filogenia para el género⁵³. Con base en la hipótesis del Genoma Distribuido (DGH), este estudio sugiere que los 17 genomas secuenciados en el proyecto se ajustan a condiciones cambiantes como infecciones policlonales, respuesta inmune del hospedero, terapia con antibióticos, etc. adquiriendo genes nuevos de cepas conespecíficas⁵⁷.

Con base en análisis genómicos comparativos, se encontró que el nivel de diversidad entre las 17 cepas fue muy alta considerando que es una única especie. El grado de diversidad se obtuvo comparando el grado de diversidad interna con 22 especies diferentes de bacterias con genomas en borrador avanzado o secuencias completas del genoma. Los datos revelan una alta diversidad con base en la individualidad de cada genoma de *G. vaginalis*. El tamaño entre las cepas osciló entre 1.491 a 1.716 megas de pares de bases, y el porcentaje GC estuvo entre 41.18 a 43.40%. De manera extraordinaria si se compara con las otras 22 especies bacterianas, las dos últimas medidas presentan una diversidad pronunciada y por parámetro estadístico presentan tres veces más la varianza promedio⁵³. De hecho, con 746 (51.6%) genes comunes entre las 17 cepas, este nivel de diversidad es muy alto, pues sugiere una variación por rearrreglos o inclusión por transferencia horizontal hasta de 48.4%. Utilizando análisis de estructura de grupos con base en métodos de análisis independientes múltiples, como análisis filogenéticos estándar, tamaño del genoma, contenido GC; se observó una tasa muy baja de transferencia genético horizontal entre los grupos de clados. Así, se obtuvieron cuatro clados con niveles homogéneos de variación interna por lo que se puede considerar los 4 clados como

especies individuales⁵³. Las diferencias encontradas en el contenido genómico de *G. vaginalis* pueden ser la base de la diversidad de las características patológicas que se asocia con este microorganismo. Explorar y entender el contenido genómico de *G. vaginalis* es fundamental para entender las diferencias que subyacen en la diversidad de fenotipos clínicos, permitiendo a su vez, prevenir el desequilibrio y el estado patológico asociado a la vaginosis bacteriana.

CONCLUSIONES

Con base en los mecanismos patogénicos mencionados de *G. vaginalis* en la actualidad, la comunión que se establece entre la biología molecular clásica⁵⁸ y las técnicas de secuenciación masiva de genomas bacterianos^{8,59}, la brecha a salvar entre la información que contienen los microorganismos y nuestra respuesta fisiológica, apenas inicia el camino de elucidación. Varios puntos importantes sobre las características asociadas al genoma de *G. vaginalis* y la posibilidad de realizar rearrreglos de su genoma surgen con base en los estudios a nivel genómico de este microorganismo:

- A nivel de especie el potencial de virulencia del genoma de *G. vaginalis* revela una divergencia significativa y a nivel *in vitro* se percibe una disparidad en el potencial de virulencia de algunas cepas. Medidas como citotoxicidad con base en citolisinas codificadas difieren en mujeres portadoras asintomáticas y portadoras con síntomas de VB. En éstas últimas los genes asociados a proteínas de biopelículas demostraron una mayor adherencia, agregación y formación de biopelículas²². De manera complementaria a este mecanismo de patogenicidad, se encontró que es necesario para algunas cepas, que su genoma codifique proteínas de adhesión para establecer contacto directo entre las bacterias en estado de biopelículas y el tejido epitelial del hospedero⁵⁰.

- Los genomas de varias cepas de *G. vaginalis* muestran rearrreglos genómicos importantes con base en elementos genéticos móviles y transferencia genético horizontal. A parte de los genes codificados para biopeptidólisis, varias cepas de *G. vaginalis* demuestran un alto potencial patogénico al codificar proteínas que les permiten excluir otros colonizadores vaginales⁶⁰. (i.e. toxinas bacteriocidas que incluyen enzimas para la degradación de mucina)⁵¹.
- La mayoría de las cepas secuenciadas de *G. vaginalis* exhiben un grado de diversidad y rearrreglos genómicos marcadamente alto⁶¹. Estos datos se lograron al comparar varias medidas de variación de genomas con al menos 22 especies de patógenos cuyos genomas se han anotado en su gran mayoría. Los genomas de *G. vaginalis* varían hasta en 225 millones de pares de bases. Los 746 genes comunes a todas las especies analizadas solo cuentan por el 27% del supragenoma de esta especie, por lo que la clasificación filogenética de las cepas analizadas dan cuenta de 4 grupos genéticamente aislados. Finalmente también se ha identificado recombinación homóloga frecuente al interior de los clados pero no entre los grupos identificados. Se sugiere entonces que la estructura genómica de *G. vaginalis* incluye grupos y clados de organismos no recombinantes con distintos juegos de genes y propiedades genómicas, lo que a su vez le confiere propiedades ecológicas distintas y únicas⁵³.

Los estudios genómicos encuentran aún resistencia por cuanto su aplicación se torna compleja respecto a la gran cantidad de variables a aclarar en el panorama poblacional. Sin embargo, es innegable la contundencia de los datos genómicos a probar por biología molecular experimental. Los datos genómicos continúan generando relaciones no previstas y los estudios por ginecología obstétrica de

alto nivel ahora respaldados por análisis metagenómicos serios de poblaciones y pacientes^{62,63}, obligan a investigadores de siempre y nuevos a replantear y expandir sus hipótesis de cómo mediante medicina translacional, condiciones patológicas como el parto prematuro y su relación con la VB a través de la presencia de *G. vaginalis*, entre otras condiciones patológicas de la mujer gestante, pueda disminuir en la actualidad con la consecuencia médica que siempre esperamos; mayores índices poblaciones de supervivencia maternal e infantil.

AGRADECIMIENTOS

A la directora del Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad de Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali, Dra. Paula Margarita Hurtado, por abrir el espacio de investigación para la correlación entre las anomalías congénitas y la etiología molecular por infecciones.

REFERENCIAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 75-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
2. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T-A, Coarfa C, *et al*. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012; 7(6):e36466. DOI: 10.1371/journal.pone.0036466.
3. Lederberg J, McCray AT. Ome Sweet Omics - A Genealogical Treasury of Words | Lister Hill National Center for Biomedical Communications. *Scientist*. 2001; 15(7):8.
4. Loman NJ, Constantinidou C, Chan JZM, Halachev M, Sergeant M, Penn CW, *et al*. High-throughput bacterial genome sequencing: an embarrassment of choice, a world of opportunity. *Nature Reviews Microbiology*. 2012; 599-606. DOI: 10.1038/nrmicro2850.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, *et al*. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164):804-10. DOI: 10.1038/

6. Integrative T. The Integrative Human Microbiome Project: Dynamic Analysis of Microbiome-Host Omics Profiles during Periods of Human Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 16(3):276-89. DOI: 10.1016/j.chom.2014.08.014.
7. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402):207-14. DOI: doi:10.1038/nature11234.
8. Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, Mayer CM, Glascock AL, Brooks JP, *et al*. Species-level classification of the vaginal microbiome. *BMC Genomics*. 2012; 13(Suppl 8):S17. DOI: 10.1186/1471-2164-13-S8-S17.
9. 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.
10. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74(15):4898-909. DOI: 10.1128/AEM.02884-07.
11. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis and anaerobes in obstetric-gynecologic infection. *Clin Infect Dis*. 1993; 16(Suppl 4):S282-7. DOI: 10.1093/clinids/16.Supplement_4.S282.
12. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005; 353(18):1899-911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.
13. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, *et al*. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281(4):589-600. DOI: 10.1007/s00404-009-1318-3.
14. Aroucheva AA, Simoes JA, Behbakht K, Faro S. *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems. *Clin Infect Dis*. 2001; nature06244.

- 33(7):1022-7. DOI: 10.1086/323030.
15. Domingue PA, Sadhu K, Costerton JW, Bartlett K, Chow AW. The human vagina: normal flora considered as an in situ tissue-associated, adherent biofilm. *Genitourin Med.* 1991; 67(3):226-31.
 16. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, Shott S, Faro J, Simoes JA, *et al.* Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(2):375-9. DOI: 10.1067/mob.2001.115867
 17. Gilbert NM, Lewis WG, Lewis AL. Clinical features of bacterial vaginosis in a murine model of vaginal infection with *Gardnerella vaginalis*. *PLoS One.* 2013; 8(3):e59539. DOI: 10.1371/journal.pone.0059539.
 18. 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.
 19. Schwebke JR, Muzny C, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: A conceptual model. *J Infect Dis.* 2014; 210(3):338-43. DOI: 10.1093/infdis/jiu089.
 20. Sanches JA, Coyotecatl LL, González LV, Vera L, Rivera JA. Diagnóstico clínico, de laboratorio y tratamiento de la vaginosis por *Gardnerella vaginalis*. *Univ Medica.* 2007;48(4):382-95.
 21. Spence D, Melville C. Vaginal discharge. *BMJ.* 2007; 335(7630):1147-51. DOI: 10.1136/bmj.39378.633287.80.
 22. 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). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.039>
 23. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KLT, Ratner AJ. Functional and phylogenetic characterization of vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol.* 2008; 190(11):3896-903. DOI: 10.1128/JB.01965-07.
 24. Lopes Dos Santos Santiago G, Deschaght P, El Aila N, Kiama TN, Verstraelen H, Jefferson KK, *et al.* *Gardnerella vaginalis* comprises three distinct genotypes of which only two produce sialidase. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(5). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.061>.
 25. Ramos BA, Kanninen TT, Sisti G, Witkin SS. Microorganisms in the Female Genital Tract during Pregnancy: Tolerance versus Pathogenesis. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 1-7.
 26. Rahkonen L, Rutanen EM, Unkila-Kallio L, Nuutila M, Nieminen P, Sorsa T, *et al.* Factors affecting matrix metalloproteinase-8 levels in the vaginal and cervical fluids in the first and second trimester of pregnancy. *Hum Reprod.* 2009; 24(11):2693-702. DOI: 10.1093/humrep/dep284.
 27. Menard J-P, 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. DOI: 10.1086/588661.
 28. 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.* 2004; 150(8):2565-73. DOI: 10.1099/mic.0.26905-0.
 29. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, *et al.* Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J.* 2007; 1(2):121-33. DOI: 10.1038/ismej.2007.12.
 30. 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.
 31. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Oakley BB, Marrazzo JM. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(10):3270-6. DOI: 10.1128/JCM.01272-07.
 32. Fethers K, Twin J, Fairley CK, Fowkes FJI, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0030633.
 33. Monterrosa-Castro A, Blaquicet-Anaya L, Cantillo-Cabarcas J, Muñoz-Marrugo L, Valverde-Farre A. *Gardnerella vaginalis* in reports of cervico-vaginal cytology. *Gac Med Mex.* 2015; 132(2):119-25.
 34. 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.
 35. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, *et al.* The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007; 34(11):864-9. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e318074e565.
 36. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med.* 1988; 319(15):972-8. DOI: 10.1056/NEJM198810133191503.
 37. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jörgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(11):1006-10. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.811103.x.
 38. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS.* 2008; 22(12):1493-501. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283021a37.
 39. 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. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e318156a5d0.
40. Gaitán Duarte H, Rubio Romero JA, Eslava Schmalbach J. Association between the cervico-vaginal inflammatory cytology and the intraepithelial cervical lesion in patients from a Sexual and Reproductive Health Clinic in Bogotá, Colombia, 1999-2003. *Rev Salud Pública*. 2015; 6(3):253-69.
 41. Diaz F, Vasquez ME, Escobar S, Galeano A, Londono M, Pelaez M, *et al*. Vaginitis due to *Gardnerella vaginalis* in a university medical service. *Acta Med Colomb*. 2015; 10(5):197-203.
 42. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74(1):14-22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9).
 43. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(2):297-301.
 44. Forsum U, Holst E, Larsson PG, Vasquez A, Jakobsson T, Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis - A microbiological and immunological enigma. *APMIS*. 2005; 81-90. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x.
 45. St. John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity. *Current HIV/AIDS Reports*. 2007; 22-8. DOI: 10.1007/s11904-007-0004-y.
 46. 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. DOI: 10.1093/clinids/16.Supplement_4.S273.
 47. Sobel JD. Is there a protective role for vaginal flora? *Current Infectious Disease Reports*. 1999; 379-83. DOI: 10.1007/s11908-999-0045-z.
 48. 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. DOI: 10.1086/503780.
 49. Forney LJ, Gajer P, Williams CJ, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, *et al*. Comparison of self-collected and physician-collected vaginal swabs for microbiome analysis. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1741-8. DOI: 10.1128/JCM.01710-09.
 50. Harwich MD, Alves JM, Buck G a, Strauss JF, 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. DOI: 10.1186/1471-2164-11-375.
 51. Yeoman CJ, Yildirim S, Thomas SM, Durkin a S, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0012411
 52. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, Mcculle SL, *et al*. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 Suppl 1:4680-7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
 53. Ahmed A, Earl J, Retchless A, Hillier SL, Rabe LK, Cherpes TL, *et al*. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol*. 2012; 194(15):3922-37. DOI: 10.1128/JB.00056-12..
 54. Moncla BJ, Pryke KM. Oleate lipase activity in *Gardnerella vaginalis* and reconsideration of existing biotype schemes. *BMC Microbiol*. 2009; 9:78. DOI: 10.1186/1471-2180-9-78.
 55. Udayalaxmi J, Bhat GK, Kotigadde S. Biotypes and virulence factors of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis. *Indian J Med Microbiol*. 2015; 29(2):165-8. DOI: 10.4103/0255-0857.81798.
 56. Lawrence JG. Selfish operons and speciation by gene transfer. *Trends Microbiol*. 1997; 5(9):355-9. DOI: 10.1016/S0966-842X(97)01110-4.
 57. Ehrlich GD, Ahmed A, Earl J, Hillier NL, Costerton JW, Stoodley P, *et al*. The distributed genome hypothesis as a rubric for understanding evolution in situ during chronic bacterial biofilm infectious processes. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2010; 269-79. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00704.x.
 58. 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. DOI:10.1186/1471-2164-11-488.
 59. Tyler AD, Smith MI, Silverberg MS. Analyzing the human microbiome: a “how to” guide for physicians. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(7):983-93. DOI: 10.1038/ajg.2014.73.
 60. Menard JP, Mazouni C, Salem-Cherif I, Fenollar F, Raoult D, Boubli L, *et al*. 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.
 61. Ambur OH, Davidsen T, Frye S, Balasingham SV, Lagesen K, Rognes T, *et al*. Genome dynamics in major bacterial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2009; 33(3):453-70. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00173.x.
 62. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, *et al*. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014; 2(1):18. DOI: 10.1186/2049-2618-2-18.
 63. Lamont RF, Sobel JD, Akins R a, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, *et al*. 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.