



Enfermedades Infecciosas: *Series de Especialidad Clínica*

El microbioma vaginal y su relación con el comportamiento, la salud sexual y las enfermedades de transmisión sexual

Felicia M. T. Lewis, MD, Kyle T. Bernstein, PhD, MsC, y Sevgi O. Aral, PhD, MS

La microbiota vaginal posee gran importancia en el mantenimiento de la salud vaginal y en la protección del huésped contra la enfermedad. Los avances recientes en las técnicas moleculares y en la informática permiten a los investigadores explorar en detalle la composición microbiana y comparar la estructura de las comunidades microbianas vaginales con sus repercusiones en la conducta y salud, particularmente con la adquisición y transmisión de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y resultados deficientes en el parto. Se ha encontrado que la flora vaginal se agrupa en un número limitado de comunidades, aunque la estructura de la comunidad es dinámica. Ciertos tipos de comunidades están más asociados a resultados reproductivos deficientes y ETS; las comunidades dominadas por las especies de *Lactobacillus*, particularmente *Lactobacillus crispatus*, están más relacionadas con la salud vaginal. Los factores modificables y no modificables están fuertemente asociados a la composición de la comunidad, e incluyen comportamiento, raza o etnia, e higiene. En esta revisión, describimos el avance de la ciencia respecto al conocimiento del microbioma vaginal y su relación con el comportamiento, la salud sexual y las ETS, incluyendo determinantes del microbioma que van más allá de un nivel individual.

(Obstet Gynecol 2017;129:643–54)

DOI: 10.1097/AOG.0000000000001932

De la División de Prevención de Enfermedades de Transmisión Sexual, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, y el Departamento de Salud Pública de Filadelfia, Filadelfia, Pensilvania.

Las conclusiones, hallazgos y opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la posición oficial del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU. ni de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades.

Reconocimiento de educación médica continua disponible para este artículo en <http://links.lww.com/AOG/A933>.

Cada autor ha indicado que él o ella han cumplido con los requisitos de autoría para la revista.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: Felicia M. T. Lewis, MD, Medical Epidemiologist, Philadelphia Department of Public Health/Centers for Disease Control and Prevention, 500 S Broad Street, Philadelphia, PA 19146; email: Felicia.lewis@phila.gov.

Declaración Financiera

Los autores no informaron de conflicto potencial de interés alguno.

© 2017 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Todos los derechos reservados.

ISSN: 0029-7844/ 17

Los seres humanos somos una amalgama de nuestras propias células y de las células de nuestros microorganismos residentes. El número relativamente pequeño de genes de codificación de proteínas genéticas humanas encontradas por el Proyecto del Genoma Humano, aproximadamente 20,000, similar al número de genes del platelminto *Caenorhabditis elegans*, no toma en cuenta los genomas de los microorganismos mutualistas que nos habitan y que se estima superan a los nuestros en 10 a 1.^{1,2} Las comunidades microbianas específicas y complejas, denominadas *microbiota*, y su material genético colectivo, denominado *microbioma*, difieren enormemente entre los sitios del cuerpo como entre individuos.³ Existe un creciente número de evidencias, gracias al uso de métodos de laboratorio y estadísticos que utilizan tecnología de secuenciación de ADN y ARN de alto rendimiento en lugar de métodos dependientes de cultivos para identificar comunidades de microorganismos, que demuestran el enorme efecto del microbioma sobre el metabolismo y la susceptibilidad a la enfermedad de la huésped.^{1,4}

Se piensa que las bacterias que habitan la vagina humana son la primera línea de defensa contra las infecciones vaginales como resultado tanto de la exclusión competitiva⁵ como del exterminio directo⁶⁻⁸ de otros microorganismos patógenos. Las alteraciones de la flora vaginal normal se han vinculado por mucho tiempo a la enfermedad pélvica inflamatoria,⁹ abortos espontáneos,¹⁰ y prematuridad.¹¹ Recientemente ha habido un enorme crecimiento en la comprensión del ecosistema vaginal, aunque las interacciones entre el huésped, el ambiente externo y las comunidades bacterianas son muy complejas.¹² El objetivo de esta revisión es describir el avance actual de la ciencia en relación con el microbioma vaginal, la salud sexual y las enfermedades de transmisión sexual (ETS).

[Las referencias para esta revisión se identificaron a través de búsquedas realizadas entre enero de 2015 y octubre de 2016, de todos los artículos publicados en inglés en Google Scholar, EMBASE y PubMed, usando términos de búsqueda como "microbioma vaginal", "disbiosis", "vaginosis bacteriana" y "microbioma de ITS". Se incluyeron artículos y revisiones relacionados evaluados por expertos. Las fechas de publicación no se limitaron a revisar plenamente la literatura disponible sobre ETS, comportamiento y microbioma vaginal; también se realizaron búsquedas ascendentes usando las referencias de los artículos seleccionados. Para fines de esta revisión, el término "vaginosis bacteriana" o "VB" se utiliza cuando se habla de la investigación sobre la vaginosis bacteriana de acuerdo al diagnóstico según los criterios de Amsel o Nugent. "Disbiosis vaginal" se refiere a cualquier condición en la que se altera la flora vaginal, sea o no sintomática o esté o no definida como vaginosis bacteriana. "Tipo de condición comunitaria", o "CST" por sus siglas en inglés, se utiliza al analizar la investigación molecular que clasifica a los organismos vaginales dentro de estos microbiomas agrupados.

LAS COMUNIDADES BACTERIANAS VAGINALES SE AGRUPAN EN TIPOS PERO SON DINÁMICAS

La ecología vaginal depende de las interacciones del ambiente vaginal y de los tipos relativamente limitados de flora, particularmente *Lactobacillus* spp. Los métodos independientes del cultivo han demostrado que las comunidades bacterianas vaginales se agrupan entre tres a nueve grupos discretos, la mayoría de los cuales están dominados por lactobacilos.¹²⁻¹⁴ Un método ampliamente utilizado para clasificar los datos de secuenciación fue descrito por Ravel y colaboradores,¹⁵ quienes usaron técnicas de secuenciación molecular de nueva generación para caracterizar la microbiota vaginal de 396 mujeres norteamericanas asintomáticas de cuatro grupos étnicos. Los autores encontraron que las comunidades vaginales en estas mujeres se agrupaban en cinco microbiomas vaginales principales, que denominaron *tipos de condición comunitaria*. Cuatro de estos tipos de condición comunitaria, encontrados en el 73% de las mujeres sometidas a la prueba, estaban dominados por diferentes especies de *Lactobacillus* (*Lactobacillus crispatus*, CST I; *Lactobacillus gasseri*, CST II; *Lactobacillus iners*, CST III; y *Lactobacillus jensenii*, CST V). El 27% restante de las comunidades (CST IV) era heterogéneo y se caracterizaba por una mayor proporción de bacterias anaerobias obligadas, incluyendo *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella* spp. y otras.¹⁵ En algunos estudios se ha subdividido el tipo IV de condición comunitaria en los subtipos IV-A y IV-B; ambos heterogéneos en composición, pero conteniendo el CST IV-B menos lactobacilos y más grupos taxonómicos bacterianos anaerobios que incluyen *Gardnerella*, *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Sneathia* spp. y otros organismos asociados a la vaginosis bacteriana. Muchos estudios también han confirmado el importante hallazgo de que 20–30% de las mujeres en cualquier momento dado tienen un microbioma diverso deficiente en *Lactobacillus*, que históricamente no se ha considerado saludable.^{5,8,15,16}

La investigación posterior sobre el microbioma vaginal usando estudios de diseño longitudinal ha mostrado que las comunidades vaginales son dinámicas y capaces de cambios rápidos, aunque en muchas mujeres el microbioma es bastante estable.^{13,17-21} Existe evidencia de que los cambios del microbioma vaginal de una condición comunitaria a otra puede ser preferente; es decir, que un tipo de condición comunitaria dado tiende a hacer transición sólo a ciertos otros.^{11,16} La evidencia emergente parece mostrar que el CST I tiende a ser más estable y a promover la estabilidad de la comunidad vaginal,^{8,11,13,16} mientras que el CST IV parece tener transiciones frecuentes a muchas otras condiciones.¹¹

Existe evidencia significativa que indica actualmente que un microbioma dominado por especies de *Lactobacillus* distintas a *L. iners* es óptimo para la salud vaginal.^{13,22} Los estudios recientes han mostrado que la presencia de lactobacilos vaginales, especialmente *L. crispatus*, está fuertemente correlacionada con la ausencia de vaginosis bacteriana.^{11,18,21,23} Se ha observado que el ácido láctico inhibe el crecimiento de bacterias patógenas en la vagina;^{17,22} además, los lactobacilos importantes para la salud vaginal elaboran el desinfectante H₂O₂, moléculas antimicrobianas, y bacteriocinas. Estas bacteriocinas pueden destruir patógenos urogenitales in vitro bajo diversas condiciones²⁴ y el ácido láctico puede actuar como agente antimicrobiano más allá de mantener un pH altamente ácido, alterando las membranas celulares bacterianas y estimulando la inmunidad del huésped en presencia del lipopolisacárido bacteriano.²² Resulta interesante que las comunidades microbianas vaginales sanas, aunque diversas, que se observan en una minoría de mujeres estén dominadas por grupos taxonómicos que también producen ácido láctico;²⁵ la conservación de la producción de ácido láctico en todas las comunidades vaginales sanas puede indicar que su presencia es clave para mantener una función vaginal saludable.⁸

Los diferentes isómeros del ácido láctico también pueden tener papeles específicos en la vagina humana: el ácido L-láctico, que es producido tanto por bacterias como por células epiteliales vaginales, activa ciertas células inmunitarias y puede inducir a las células epiteliales vaginales a liberar citocinas proinflamatorias.²⁶ El papel del ácido D-láctico (producido casi exclusivamente por bacterias) es menos conocido; sin embargo, la proporción de ácido L- respecto a D-láctico puede modular la expresión de moléculas de señalización de la huésped y afectar el riesgo de parto pretérmino relacionado con infección.²⁶

DETERMINANTES DEL MICROBIOMA VAGINAL

Durante más de un siglo se ha sabido que la alteración de las especies vaginales de *Lactobacillus* puede dar lugar a vaginosis bacteriana, una afección a menudo sintomática en la que se pierden lactobacilos vaginales y concomitantemente incrementan las bacterias anaeróbicas.¹³ Las diferencias en la composición de la microbiota vaginal, incluyendo cambios temporales en una misma persona, son casi seguramente causadas por una complicada interacción entre las características de la huésped, el medio ambiente, y el comportamiento, que no está completamente entendida (Fig. 1). Sin embargo, una serie de factores modificables y no modificables han mostrado afectar el microbioma vaginal.

Raza o Grupo Étnico

La prevalencia de la vaginosis bacteriana varía según el grupo étnico en prácticamente todas las poblaciones estudiadas hasta la fecha.²⁷ La adquisición de vaginosis bacteriana en los Estados Unidos se ha asociado durante mucho tiempo a la raza negra²⁷⁻³⁰; esta asociación ha mostrado persistir incluso después del ajuste por prácticas sexuales y otros factores de confusión.²⁸⁻³¹ La prevalencia de vaginosis bacteriana en el Reino Unido y Canadá fue más alta entre las afrocaribeñas y las poblaciones aborígenes, respectivamente; mientras que en España y China, la etnia gitana y tibetana tuvieron mayor prevalencia, respectivamente.²⁷ Curiosamente, todos estos grupos representan una población minoritaria dentro del país estudiado.

Los estudios más recientes del microbioma vaginal de mujeres negras y blancas nacidas en Estados Unidos muestran una diferencia significativa en la microbiota entre los dos grupos, teniendo las mujeres negras una mayor diversidad microbiana y menor probabilidad de colonización por lactobacilos que las mujeres blancas.^{15,31} Múltiples estudios realizados en varios países del África subsahariana han mostrado una proporción mucho menor de mujeres con comunidades vaginales dominadas por *L. crispatus* en comparación con mujeres de ascendencia europea o asiática.^{15,31,32} Más bien, las

comunidades de las mujeres africanas estaban dominadas por *L iners* y una mezcla variable de bacterias anaerobias facultativas.³²⁻³⁴ La composición de los microbiomas se asoció significativamente con el origen étnico en un estudio holandés donde las mujeres de ascendencia africana tuvieron la mayor prevalencia de agrupaciones dominadas por *Gardnerella vaginalis* o disbiosis (Borgdorff H. *The vaginal microbiome of women residing in Amsterdam: association with ethnicity*. Congreso Mundial de VIH/ITS, Brisbane, Australia, 2015). Las diferencias por raza o etnia persistieron también después del ajuste en algunos de estos estudios.^{28,31}

Existe evidencia de que la variación genética de la huésped, que a veces puede correlacionarse con la raza o la etnia, puede afectar la composición del microbioma: un gran estudio que utilizó datos metagenómicos del Proyecto del Microbioma Humano ha encontrado múltiples asociaciones entre los genes clave de la huésped relacionados con la inmunidad y la abundancia de grupos taxonómicos microbianos específicos en cuatro diferentes sitios del cuerpo, aunque no se incluyó la vagina.³⁵

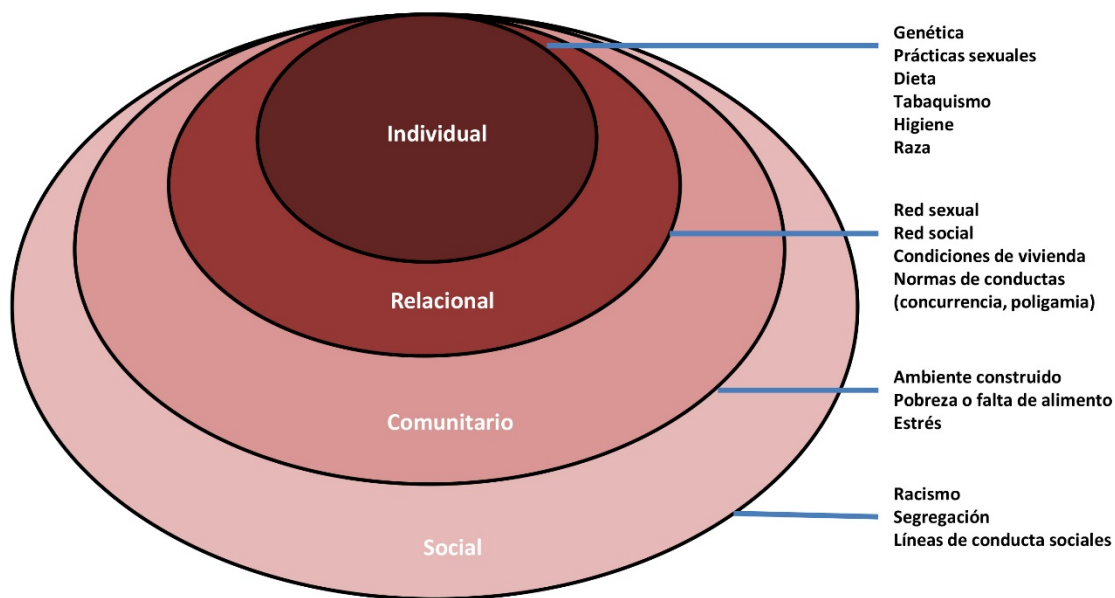


Fig.1. Marco socioecológico para los determinantes del microbioma vaginal. Los determinantes individuales y de relación asociados a diferencias en el microbioma han sido bien estudiados, y es posible que la investigación que está surgiendo muestre que los factores a nivel comunitario puedan también moldear la composición del microbioma. Los elementos sociales que se plantean como influencia en la prevalencia de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) tales como la segregación, racismo, y otras líneas de conducta a nivel social pueden también determinar el microbioma. La investigación dirigida al papel de esferas más altas de influencia sobre el microbioma podrá identificar factores de riesgo modificables que se puedan abordar. Modificado de Scribner R, Theall KP, Simonsen N, Robinson W; National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. HIV risk and the alcohol environment. Disponible en: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh333/179-183.htm>. Obtenido el 4 de enero de 2017.

Lewis. *Vaginal Microbiome, Behavior, and STDs*. *Obstet Gynecol* 2017.

Hormonas Sexuales y Anticonceptivos Hormonales

Los efectos de las hormonas sexuales sobre la microbiota vaginal no son del todo conocidos; sin embargo, el estrógeno parece desempeñar un papel importante en la promoción del crecimiento de los lactobacilos al estimular la acumulación de glucógeno en la mucosa vaginal.^{36,37} Se cree que los niveles altos de estrógeno contribuyen al aumento de la predominancia de *Lactobacillus* spp y a la estabilidad de la microbiota que se observa en las embarazadas sanas.²⁰ En contraste, se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas que no están en tratamiento hormonal tienen niveles de glucógeno libre significativamente más bajos y niveles y diversidad de *Lactobacillus* spp más bajos, en comparación con

las que usan terapia hormonal.³⁸ Por otra parte, la menstruación puede estar asociada a una alteración significativa de la microbiota, aunque esto puede depender del tipo de comunidad.^{16,21}

Es importante destacar que ciertas clases de anticonceptivos hormonales pueden alterar la microbiota vaginal. Existe una asociación consistente entre el uso de anticonceptivos orales y una disminución de la vaginosis bacteriana prevalente.^{29,39,40} Algunos estudios han demostrado una disminución de la vaginosis bacteriana prevalente en mujeres que usan acetato de medroxiprogesterona de depósito inyectable o en implante;⁴⁰ sin embargo, también se ha observado que el acetato de medroxiprogesterona de depósito disminuye los lactobacilos vaginales^{39,41} y está asociado en algunos estudios a un aumento del riesgo de adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), posiblemente en parte mediado por los efectos de la microbiota en la inflamación cervicovaginal.⁴² Sin embargo, una revisión sistemática y un metaanálisis reciente demostraron una fuerte asociación negativa entre cualquier anticoncepción hormonal, independientemente del tipo (excluyendo los dispositivos intrauterinos), y la vaginosis bacteriana prevalente, incidente, o recurrente⁴³.

Comportamiento Sexual

Se ha debatido acerca de si la vaginosis bacteriana puede clasificarse como una ETS en lugar de una condición asociada a la actividad sexual; sin embargo, la preponderancia de la evidencia demuestra que la vaginosis bacteriana se puede transmitir sexualmente de las mujeres a sus parejas masculinas y femeninas.^{44,45} Los estudios epidemiológicos han asociado consistentemente la vaginosis bacteriana con factores de riesgo relacionados con ETS.^{44,46} El coito vaginal más frecuente se asocia con un mayor riesgo de vaginosis bacteriana.³⁰ Muchos estudios asocian fuertemente las parejas masculinas múltiples, nuevas, o numerosas con la vaginosis bacteriana.^{34,44} El sexo reciente sin protección, evidenciado por la presencia de antígeno específico de la próstata en el fluido vaginal, se ha asociado a un riesgo mayor del doble de vaginosis bacteriana⁴⁷ y vaginosis bacteriana recurrente⁴⁸ y está negativamente asociado a la presencia y concentración de especies sanas de *Lactobacillus*.³⁴ Además, existe una asociación significativa entre la vaginosis bacteriana y parejas sexuales femeninas,²⁹ porque las mujeres que tienen sexo con mujeres parecen estar en mayor riesgo en comparación con las mujeres que tienen relaciones sexuales solamente con hombres.^{29,46} Existe una fuerte asociación inversa entre la vaginosis bacteriana y el uso de condón.⁴⁴ En un estudio, las bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana se detectaron más comúnmente en la orina y el surco coronal de hombres con ETS asintomáticas que en hombres sanos.⁴⁹ Finalmente, tanto la vaginosis bacteriana diagnosticada por los criterios de Nugent⁵⁰ como con la detección de anaerobios asociados a vaginosis bacteriana²⁹ son mucho menos frecuentes en mujeres sexualmente inexpertas que en mujeres sexualmente experimentadas.

Los datos acerca de la influencia de prácticas sexuales específicas sobre la vaginosis bacteriana son relativamente pocos: en un estudio, el coito vaginal inmediatamente después del coito anal receptivo se asoció a vaginosis bacteriana;³⁰ otros estudios demostraron una asociación entre sexo oral receptivo y vaginosis bacteriana.⁴⁶ El aumento de la detección y copias de genes de *G vaginalis* en la cavidad oral entre mujeres que tienen relaciones sexuales con mujeres con vaginosis bacteriana añade cierta plausibilidad biológica a esta asociación⁵¹; sin embargo, varios otros estudios no han demostrado una asociación con el sexo oral receptivo.⁴⁶ Un estudio ha encontrado una asociación entre vaginosis bacteriana y sexo oral o anal receptivo, mientras varios otros no lo han hecho:⁴⁶ el sexo digital receptivo (ya sea vaginal o anal) no parece estar asociado con vaginosis bacteriana.⁴⁶ Un estudio longitudinal bien diseñado encontró que la vaginosis bacteriana recurrente era casi doblemente probable en las mujeres que tenían la misma pareja antes y después del tratamiento, independientemente de la frecuencia coital.⁵²

La circuncisión masculina puede desempeñar un papel en la transmisión de la vaginosis bacteriana de hombre a mujer al igual que en otras ETS.⁴⁴ Se ha demostrado que la circuncisión disminuye significativamente la carga de bacterias anaerobias (incluyendo las especies asociadas a vaginosis bacteriana) en el surco coronal⁵³ y otros estudios han correlacionado la circuncisión con una disminución de la vaginosis bacteriana entre las parejas femeninas.^{30,54} Un estudio reciente mostró que los hombres incircuncisos con una mayor prevalencia de anaerobios asociados a vaginosis bacteriana en la microbiota del pene tenían significativamente más probabilidades de tener una pareja con una alta

puntuación de Nugent; además, este tipo de microbiota se asoció de manera significativa con tener dos o más parejas extramatrimoniales.⁵⁵

Prácticas Intravaginales

Las duchas vaginales se han asociado durante mucho tiempo con la adquisición de vaginosis bacteriana, y los datos longitudinales sugieren que quienes se aplican duchas tienen un mayor riesgo de vaginosis bacteriana incidente.⁵⁶ Los efectos de otras prácticas intravaginales no están bien estudiados, aunque se ha mostrado que algunas matan las bacterias vaginales y pueden estar más asociadas a la vaginosis bacteriana que otras.^{57,58}

Es probable que los estudios sobre el efecto de las prácticas intravaginales se confundan con el origen étnico y puedan tener un poder estadístico limitado como resultado de la heterogeneidad de las prácticas.^{31,32,34} Debido a que el uso de productos y prácticas intravaginales está ampliamente difundido en muchas culturas, es necesaria una mayor investigación.

Tabaquismo

En múltiples estudios epidemiológicos se ha asociado fuertemente el fumar cigarrillos al aumento de la prevalencia de vaginosis bacteriana, a veces de manera dependiente de la dosis.^{30,59} Varios compuestos resultantes del tabaquismo, uno de los cuales se ha asociado con la inducción de bacteriófagos en los lactobacilos, son detectables en el moco cervical de las fumadoras.⁵⁹ Los datos recientes que usan análisis de secuencia han demostrado una correlación entre el tabaquismo y la disbiosis incluso después de ajustar para otros factores.³¹ Un estudio de 2014 encontró que era significativamente más probable que la microbiota vaginal de las fumadoras tuviera una condición baja de lactobacilos y que había una tendencia significativa de cantidades crecientes de metabolitos del tabaquismo con un alto puntaje de Nugent.⁵⁹

Dieta

Las investigaciones en el microbioma del intestino han demostrado de manera consistente el efecto sorprendente de la dieta sobre la composición y función de la comunidad bacteriana, lo que parece tener una profunda influencia en la salud humana, incluyendo la obesidad y los trastornos metabólicos, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer.⁶⁰ Los efectos proinflamatorios de la alteración de la microbiota intestinal sobre los sistemas distales del cuerpo son cada vez más reconocidos⁶⁰; además, el intestino puede servir como un reservorio extravaginal tanto para los lactobacilos como para las bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana.⁵¹ Las deficiencias subclínicas de hierro y vitamina D en el embarazo se han asociado a un mayor riesgo de vaginosis bacteriana,^{61,62} aunque un amplio estudio longitudinal no encontró asociación entre la vitamina D y la vaginosis bacteriana utilizando la variable estadística de estación.⁶³ Otros análisis realizados en subconjuntos de mujeres de este estudio demostraron una asociación entre el aumento de la grasa en la dieta, mayor carga glicémica y menor densidad nutricional^{64,65} con la vaginosis bacteriana, y una asociación inversa entre la vaginosis bacteriana y una mayor ingesta de folato, vitamina E y calcio.⁶⁴ Además, la carga glicémica se asoció significativamente con la progresión y persistencia de la vaginosis bacteriana.⁶⁵ La vaginosis bacteriana también se ha asociado epidemiológicamente con la obesidad²⁹.

Factores de Riesgo a Nivel de Red: Entorno Edificado, Pobreza y Probabilidad de Parejas de Etnia

Una cantidad limitada de investigaciones sugiere que los determinantes sociales a menudo relacionados con ETS, como el entorno sexual y social, pueden estar asociados a la composición del microbioma. Se ha demostrado que las familias, en particular las parejas sexuales de un hogar, tienen microbiota compartida en los compartimientos fecales y orales.⁶⁶ Los estudios en animales han demostrado que la pertenencia a grupos sociales y el contacto físico frecuente e interacción social entre los individuos se correlacionan con el microbioma compartido del intestino.⁶⁷ La investigación que está surgiendo muestra que la influencia del entorno edificado tiene un efecto sobre la composición de la microbiota humana⁶⁸, así como lo puede tener la influencia del estrés.^{69,70} Una combinación de vecindario insalubre, dieta, condiciones sociales, estrés y otros factores como los que se ven en la pobreza pueden contribuir

a un microbioma vaginal menos saludable de múltiples maneras; la asociación del vecindario con ETS⁷¹ y bajo peso al nacer⁷² resulta fascinante cuando se ve bajo esta luz.

Los parámetros a nivel poblacional afectan la prevalencia de ETS,⁷³ y la estructura de las redes sociales y sexuales puede ser importante para explicar la diferencia de la prevalencia de vaginosis bacteriana entre los diversos grupos étnicos.^{27,74} Aunque la investigación es limitada, existe una fuerte asociación a nivel ecológico entre la prevalencia de concurrencia entre hombres y la prevalencia de vaginosis bacteriana.⁷⁴ La prevalencia de vaginosis bacteriana es mayor en poblaciones minoritarias de diferentes grupos étnicos en múltiples países diferentes; además, las poblaciones con más vaginosis bacteriana también contaban con marcadores de comportamientos sexuales de mayor riesgo que aquellos de la etnia mayoritaria^{27,75}. Otro estudio realizado con datos históricos de Uganda, Estados Unidos y Tailandia demostró que los diferenciales de prevalencia de VIH se alineaban perfectamente con las diferencias en la prevalencia, duración y exposición coital de parejas concurrentes entre hombres.⁷⁶

CONSECUENCIAS DE LA DISBIOSIS

Un microbioma vaginal no saludable, además de su significativo efecto psicosocial en las mujeres sintomáticas,⁷⁷ es un importante factor de riesgo para la adquisición de ETS y las secuelas reproductivas y obstétricas adversas.⁷⁸ La microbiota vaginal cada vez más diversa parece demostrar cada vez menos resiliencia a la alteración y más susceptibilidad a las enfermedades^{8,11,33} (Fig. 2).

Vaginosis Bacteriana y Virus del Herpes Simple

En múltiples estudios transversales y prospectivos se ha vinculado epidemiológicamente la vaginosis bacteriana y el virus del herpes simple (VHS). A nivel poblacional, las puntuaciones de Nugent de 4 o más se asociaron significativamente a un aumento del 32% en VHS-2 concurrente y un aumento de 8% en VHS-1.⁷⁹ En un metaanálisis de 16 estudios transversales, los autores encontraron que las probabilidades agrupadas de vaginosis bacteriana prevalente fueron 60% mayores entre las mujeres VHS-2 positivas en comparación con las VHS-2 negativas.⁸⁰ Cherpes y colaboradores⁸¹ dieron seguimiento a 670 mujeres durante 1 año y encontraron que el diagnóstico de vaginosis bacteriana estaba asociado a un doble riesgo de seroconversión HSV-2. Esta asociación puede ser bidireccional: la infección por VHS-2 se asoció a un mayor riesgo de episodios de vaginosis bacteriana en trabajadoras sexuales en Burkina Faso⁸² y este metaanálisis también demostró un riesgo relativo de 1.55 para la vaginosis bacteriana incidente en mujeres infectadas con VHS-2.⁸⁰ Un estudio reciente encontró que la disbiosis vaginal inducida por antibióticos en ratones dio como resultado un deterioro severo de la protección antiviral contra la infección por VHS-2.⁸³

Vaginosis Bacteriana y Virus del Papiloma Humano

La literatura que estudia la relación entre la vaginosis bacteriana y el virus del papiloma humano (VPH) es consistente. Los estudios longitudinales han demostrado una mayor asociación de VPH prevalente e incidente en mujeres tanto con flora intermedia como con vaginosis bacteriana,⁸⁴ un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de VPH prevalente, un aumento en las probabilidades de VPH incidente y desaparición tardía de VPH en mujeres con puntuación de Nugent de 7 o más.⁸⁵ Dos análisis moleculares más recientes encontraron que las mujeres que eran VPH positivas tenían una menor proporción de *Lactobacillus* spp. en comparación con las mujeres con VPH negativo;^{86,87} además, las mujeres con microbiota dominada por *L. gasseri* parecían haber aumentado los índices de desaparición de VPH.⁸⁶ Otros estudios demostraron que la severidad de la displasia intraepitelial estaba significativamente asociada al aumento de la diversidad microbiana vaginal, independientemente de la condición del VPH y demostraron que el tipo de condición comunitaria tenía una relación significativa con el VPH prevalente y que el CST IV-B se asociaba a positividad de VPH (aunque no a un nivel significativo).⁸⁸

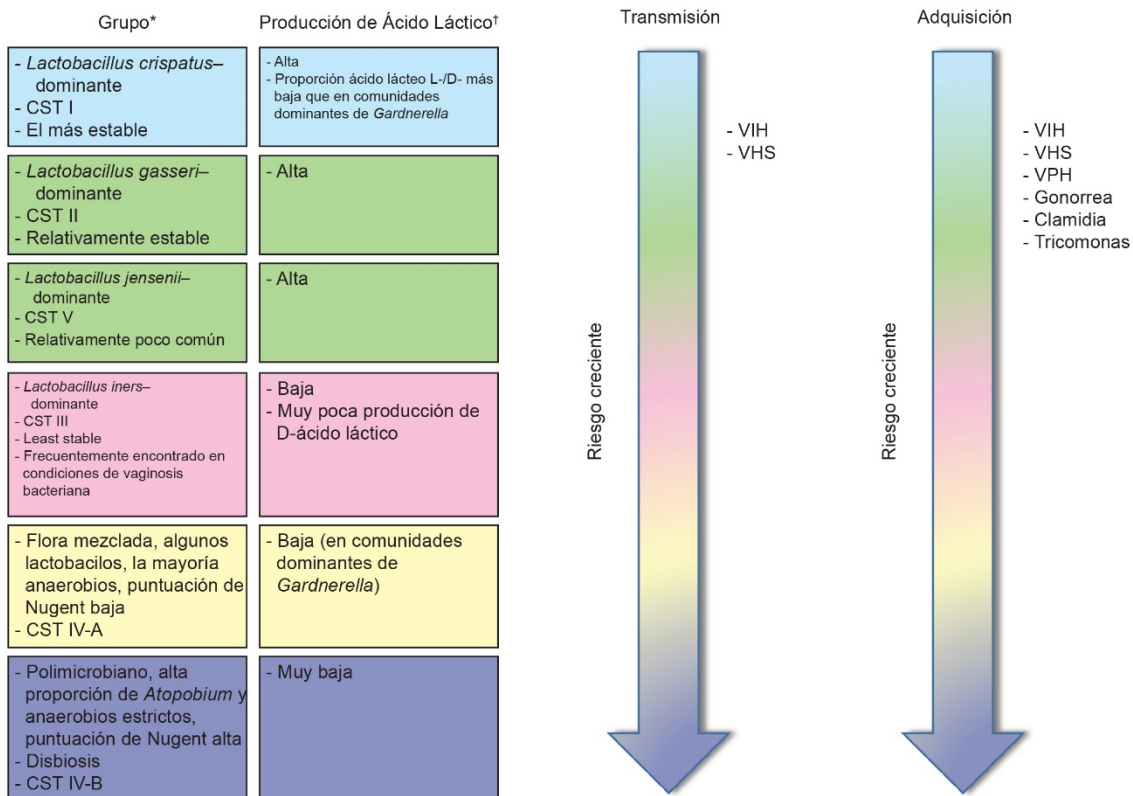


Fig. 2. Comunidades vaginales y riesgo de enfermedades de transmisión sexual (ETS). El riesgo de adquisición y transmisión de ETS aumenta con una creciente diversidad de la flora vaginal y es menor con comunidades en las que domina el *Lactobacillus crispatus*. Los niveles más altos de ácido láctico se han asociado fuertemente a la salud vaginal, y la producción de ácido láctico se conserva en todas las comunidades vaginales saludables. Los isómeros L- y D del ácido láctico pueden tener diferentes funciones dentro del microambiente vaginal, y su proporción puede influenciar la expresión de genes y respuesta inmunitaria de la huésped. CST, tipos de condición comunitaria; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VHS, virus del herpes simple; VPH, virus del papiloma humano. *Datos de las referencias 10 y 19. †Datos de la referencia 10 y las siguientes: Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, LedgerWJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. MBio 2013 Aug 6;4: pii: e00460-13. DOI: 10.1128/mBio.00460-13.

Lewis. Vaginal Microbiome, Behavior, and STDs. Obstet Gynecol 2017.

Vaginosis Bacteriana y Virus de Inmunodeficiencia Humana

Existe evidencia considerable que asocia la disbiosis vaginal con un mayor riesgo de adquisición y transmisión de VIH-1. Un metaanálisis de 23 estudios mostró que la vaginosis bacteriana se asociaba a un aumento del 60% en el riesgo de adquirir VIH-1; esto incluyó cuatro estudios longitudinales que examinaron la infección incidente por VIH-1.⁸⁹ Un modelo de mucosa vaginal demostró que los lactobacilos, en particular *L. crispatus*, suprimían la replicación del VIH-1.⁹⁰ El moco cervicovaginal con altos niveles de ácido D-láctico y un microbioma dominado por *L. crispatus* atrapó efectivamente al VIH-1 de manera significativamente mejor que el moco dominado por otros microorganismos,⁹¹ además de que el ácido láctico en las concentraciones encontradas en la vagina puede inactivar el VIH de manera mucho más potente in vitro que otros ácidos.⁹² Es importante destacar que un estudio reciente entre profesionales del sexo de Ruanda mostró que aquellas con una microbiota dominada por *L. crispatus* tenían prevalencia más baja tanto de VIH como de infecciones de transmisión sexual y que la disbiosis aumentaba el riesgo de contraer VIH y ETS en una relación dosis respuesta; además, significativamente menos mujeres VIH positivas con microbiota dominada por *Lactobacillus* spp. tenían niveles cervicovaginales detectables de VIH-1.³³

Vaginosis Bacteriana y Enfermedades de Transmisión Sexual

Los estudios epidemiológicos han asociado la vaginosis bacteriana a un mayor riesgo de infección tanto por gonorrea como por clamidia.⁷⁸ Los lactobacilos vaginales *in vitro* inhiben el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae*^{93,94} así como de otros patógenos bacterianos.⁹⁵ Un estudio transversal encontró que las puntuaciones de Nugent mayores de 3 estaban relacionadas con un aumento de cuatro veces en el riesgo de infección por gonorrea y un triple aumento en el riesgo de infección por clamidia.⁹⁶ Existen estudios longitudinales bien diseñados que también han demostrado la asociación, siendo el estudio más grande el que muestra un mayor riesgo de clamidia y gonorrea incidente en mujeres con puntuaciones de Nugent superiores a 3.⁹⁷ Un estudio aleatorio mostró que el tratamiento de la vaginosis bacteriana asintomática con metronidazol intravaginal estaba significativamente asociado a una disminución de clamidia incidental en más del triple;⁹⁸ sin embargo, los datos más recientes de un estudio prospectivo aleatorio mostraron que la detección en el hogar y el tratamiento para la vaginosis bacteriana no disminuía la incidencia de clamidia ni de gonorrea.⁹⁹

Vaginosis Bacteriana y Tricomonas

La infección por *Trichomonas vaginalis* se ha asociado estrechamente a la vaginosis bacteriana.⁹⁷ En la Encuesta Nacional de Salud y Exámenes Médicos de 2001-2004, se presentó concurrencia en aproximadamente la mitad de las mujeres infectadas con *T vaginalis*.¹⁰⁰ La *T vaginalis* altera el pH vaginal, se ha vinculado a niveles más bajos de lactobacilos vaginales saludables y se ha asociado positivamente a un aumento en la puntuación de Nugent.¹⁰¹ La evidencia *in vitro* indica que la presencia de *T vaginalis* reduce los lactobacilos asociados al epitelio pero no las especies asociadas a la vaginosis bacteriana.¹⁰² Recientes análisis longitudinales han demostrado que una puntuación de Nugent mayor a 3 se relaciona con un riesgo significativamente mayor de adquirir *T vaginalis*.¹⁰³ Son escasos los estudios de *T vaginalis* y microbioma que utilicen técnicas de secuenciación; sin embargo, un estudio encontró que el CST-IV se asociaba significativamente a la detección de *T vaginalis*.¹⁰⁴ Además, la *T vaginalis* y la vaginosis bacteriana se relacionan independientemente con el aumento de la propagación vaginal del VIH-1, y su concurrencia se ha asociado a probabilidades grandemente aumentadas de propagación vaginal.¹⁰⁵

Vaginosis Bacteriana y Enfermedad Inflamatoria Pélvica

Existe cierta duda sobre si la vaginosis bacteriana puede causar enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) o si la asociación epidemiológica entre ellas es el resultado del aumento de riesgo atribuible a la vaginosis bacteriana para la adquisición de ETS.⁹ Aunque se asocia típicamente a infección por gonorrea y clamidia, se ha mostrado que la EIP ocurre frecuentemente en ausencia de ETS conocida y puede ser de etiología multimicrobiana.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Los organismos anaeróbicos que se encuentran en muchos casos de salpingitis y endometritis agudas son a menudo organismos asociados a vaginosis bacteriana.¹⁰⁸ Un gran estudio longitudinal de cohorte encontró que el transporte vaginal de organismos asociados a la vaginosis bacteriana estaba relacionado con un doble aumento en el riesgo de EIP incidente.¹⁰⁹ Otro estudio no demostró asociación entre la EIP incidente y la portación de vaginosis bacteriana en los 6 meses previos; sin embargo, el denso crecimiento de bastoncillos gram-negativos anaeróbicos y pigmentados estaba significativamente asociado a EIP.⁹ La detección de organismos similares se asoció en otro estudio a un aumento de más de cuatro veces de riesgo de EIP; otros anaerobios o puntuaciones Nugent de 7-10 también se relacionaron significativamente con EIP.¹⁰⁸ Un estudio molecular pequeño de pacientes con y sin, encontró ADN de bacterias asociadas a vaginosis bacteriana y especies no caracterizadas en la mayoría de las muestras viables de los casos, pero no lo encontró en las pacientes de control. Además, sólo una muestra de los casos fue positiva para las ETS bacterianas.

La colonización bacteriana del cuello uterino superior y del útero puede ser fisiológica;¹¹⁰ sin embargo, un estudio demostró que al menos una especie bacteriana se encontraba el 95% del tiempo en el cuello uterino superior y el útero de las mujeres sin endometritis que se someten a histerectomía en condiciones benignas, y que la composición bacteriana variaba significativamente por raza.¹¹¹ Aún no se conoce si esto refleja contaminación vaginal o verdaderos organismos comensales del tracto superior.¹¹¹

Vaginosis Bacteriana y Parto Pretérmino

La vaginosis bacteriana se ha asociado durante mucho tiempo a repercusiones adversas en el parto, aunque el mecanismo por el cual la disbiosis afecta el embarazo permanece poco claro¹¹² y ciertos organismos pueden afectar los resultados del embarazo de forma diferente en diferentes edades gestacionales.¹⁰ Los estudios moleculares han mostrado consistentemente que el embarazo está asociado a una disminución de la diversidad microbiana, dominancia de *Lactobacillus* spp., y mayor estabilidad de las comunidades vaginales.^{11,20,113} En otros estudios se ha asociado el trabajo de parto pretérmino con comunidades vaginales diversas;^{11,114} además, en un estudio longitudinal, ninguna mujer con parto a término tenía CST IV-B.²⁰ En una gran cohorte de mujeres embarazadas con flora vaginal intermedia, la ausencia de lactobacilos se asoció significativamente a parto pretérmino.¹¹⁵

VACÍOS Y PRIORIDADES DE LA INVESTIGACIÓN

Las comunidades microbianas vaginales son fundamentales para la salud vaginal. El avance en este campo es extremadamente rápido; sin embargo, persisten importantes vacíos en la investigación. Uno de los más importantes puede ser la influencia de factores de riesgo a nivel de red y comunitario en el microbioma vaginal. Dada la importancia de la estructura de las redes sexuales para la transmisión y la prevalencia de ETS,¹¹⁶ es probable que estos factores sean igualmente importantes para la composición y la transmisión de la microbiota vaginal y la prevalencia de la vaginosis bacteriana. En particular, sería importante realizar estudios longitudinales más detallados sobre el efecto del traslape y la duración de las parejas concurrentes sobre la microbiota vaginal. Dados los diferentes patrones de formación y mantenimiento de las parejas sexuales en diferentes poblaciones y culturas,^{27,117} dichos estudios podrían contribuir enormemente a explicar las diferencias raciales vistas de manera consistente en la microbiota vaginal. Además, una investigación más profunda sobre el efecto en el orden de los actos sexuales y la frecuencia coital sobre la composición de la microbiota podría proporcionar consejos prácticos de reducción de riesgo para las mujeres.

Se necesitan tratamientos más eficaces para la vaginosis bacteriana, ya que las tasas de curación actuales oscilan entre 50 y 80% después del tratamiento con metronidazol y la recurrencia es muy común.¹¹⁸ Debería estudiarse más a fondo el papel de la alteración de la película biológica¹¹⁹ y la administración de probióticos¹²⁰ para lograr una mejor curación y prevención de la infección recurrente, aunque la eficacia de diferentes combinaciones o cepas de especies probióticas en el restablecimiento de la flora vaginal es un área de investigación activa.²² El tratamiento de las parejas sexuales de mujeres con vaginosis bacteriana recurrente no ha disminuido la recurrencia en varios estudios controlados aleatorios; sin embargo, esto puede ser el resultado de las limitaciones del diseño del estudio y de un tratamiento inefectivo. Igualmente, es necesaria más investigación sobre la eficacia del tratamiento de las parejas sexuales.²²

Dado que se ha demostrado que las cesáreas afectan significativamente la composición del microbioma intestinal, puede ser importante la investigación sobre el efecto del modo de nacimiento en el establecimiento y el mantenimiento de un microbioma vaginal sano. Si las recién nacidas por cesárea están en riesgo de resultados sexuales o reproductivos no saludables como consecuencia de la colonización no saludable o inadecuada de la vagina neonatal, se podrían idear estrategias para reponer la flora vaginal necesaria para mejorar las repercusiones en la salud. Esto se ha explorado recientemente en un estudio del microbioma del intestino de neonatos nacidos por cesárea.¹²²

Finalmente, aunque los microorganismos que habitan la vagina han sido bastante bien caracterizados, es importante comprender mejor sus interacciones metabólicas. Varios estudios han comenzado a dilucidar la funcionalidad del microbioma;¹²³ la evaluación adicional de la transcripción proteica tanto de los microorganismos como del huésped ayudará a llenar los vacíos en el conocimiento sobre la patogenia de las interacciones entre la disbiosis, los microorganismos, y el huésped que conducen a resultados clínicos adversos, y a la evaluación de intervenciones que intenten mantener o restaurar un entorno vaginal saludable.

REFERENCIAS

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* 2007; 449:804–10.
2. NIH Human Microbiome Project. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2015.
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486:207–14.
4. Rhee SK, et al. The human microbiome and the future of medicine. *JAMA* 2015;314:1127–8.
5. Bing M, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and diseases. *Annu Rev Microbiol* 2012;66:371–89.
6. Kaewsrichan J, Peeyananjarassri K, Kongprasertkit J. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:75–83.
7. Ghartey JP, Smith BC, Chen Z, Buckley N, Lo Y, Ratner AJ, et al. *Lactobacillus crispatus* dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against *Escherichia coli*. *PLoS One* 2014;9:e96659.
8. Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol* 2015;6:164.
9. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104:761–9.
10. Nelson DB, Hanlon AL, Wu G, Liu C, Fredricks DN. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Matern Child Health J* 2015;19:2682–7.
11. 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;112:11060–5.
12. 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;1:121–33.
13. van deWijgert 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:e105998.
14. Fredricks DN, Fiedler TL, Mrazek JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353:1899–911.
15. 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):4680–7.
16. 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;4:132ra52.

17. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res* 2012;160:267–82.
18. Jespers V, Menten J, Smet H, Poradosú S, Abdellati S, Verhelst R, et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol* 2012;12:83.
19. Ravel J, Brotman RM, Gajer P, Ma B, Nandy M, Fadrosch DW, et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome* 2013;1:29.
20. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2:4.
21. 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:e10197.
22. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis—striving for long-term cure. *BMC Infect Dis* 2015;15:292.
23. 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.
24. Ruiz FO, Pascual L, Giordano W, Barberis L. Bacteriocins and other bioactive substances of probiotic lactobacilli as biological weapons against *Neisseria gonorrhoeae*. *Pathog Dis* 2015 Feb 11 [epub].
25. Petrova MI, van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol Rev* 2013;37:762–92.
26. Beghini J, Linhares IM, Giraldo PC, Ledger WJ, Witkin SS. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG* 2015; 122:1580–5.
27. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:505–23.
28. Peipart JF, Lapane KL, Allsworth JE, Redding CA, Blume JD, Stein MD. Bacterial vaginosis, race, and sexually transmitted infections: does race modify the association? *Sex Transm Dis* 2008;35:363–7.
29. 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;34:864–9.
30. 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;35:78–83.
31. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* 2014;160:2272–82.

32. Gautam R, Borgdorff H, Jespers V, Francis SC, Verhelst R, Mwaura M, et al. Correlates of the molecular vaginal microbiota composition of African women. *BMC Infect Dis* 2015; 15:86.
33. Borgdorff H, Tsvitshivadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndayisaba GF, et al. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J* 2014;8:1781–93.
34. Jespers C, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis* 2015;15:115.
35. Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol* 2015;16:191.
36. Brotman RM, Ravel J, Bavoi PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine* 2014;32:1543–52.
37. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Burgad D, Landay A, Weber KM, et al. Free glycogen in vaginal fluids is associated with lactobacillus colonization and low vaginal pH. *PLoS One* 2014;9:e102467.
38. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42–50.
39. Achilles SL, Hillier SL. The complexity of contraceptives: understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota. *AIDS* 2013;27(suppl 1):S5–15.
40. Riggs M, Klebanoff M, Nansel T, Zhang J, Schwebke J, Andrews W. Longitudinal association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Sex Transm Dis* 2007;34:954–9.
41. Mitchell CM, McLemore L, Westerberg K, Astronomo R, Smythe K, Gardella C, et al. Long-term effect of depot medroxyprogesterone acetate on vaginal microbiota, epithelial thickness and HIV target cells. *J Infect Dis* 2014;210:651–5.
42. Fichorova RN, Chen PL, Morrison CS, Doncel GF, Mendonca K, Kwok C, et al. The contribution of cervicovaginal infections to the immunomodulatory effects of hormonal contraception. *MBio* 2015;6:e00221–15.
43. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e73055.
44. 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;47:1426–35.
45. Vodstrcil LA, Walker SM, Hocking JS, Law M, Forcey DS, Fehler G, et al. Incident bacterial vaginosis (BV) in women who have sex with women is associated with behaviors that suggest sexual transmission of BV. *Clin Infect Dis* 2015;60:1042–53.

46. Forcey DS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Fairley CK, Law M, McNair RP, et al. Factors associated with bacterial vaginosis among women who have sex with women: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0141905.
47. Jespers V, Crucitti T, Menten J, Verhelst R, Mwaura M, Mandaliya K, et al. Prevalence and correlates of bacterial vaginosis in different sub-populations of women in sub-Saharan Africa: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014;9:e109670.
48. Norris Turner A, Carr Reese P, Snead MC, Fields K, Ervin M, Kourtis AP, et al. Recent biomarker-confirmed unprotected vaginal sex, but not self-reported unprotected sex, is associated with recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis* 2016;43:172–6.
49. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One* 2010;5:e14116.
50. 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:e30633.
51. Marazzo JM, Fiedler TL, Srinivasan S, Thomas KK, Liu C, Ko D, et al. Extravaginal reservoirs of vaginal bacteria as risk factors for incident bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2012;205:1580–8.
52. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Pirodda M, Garland SM, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis* 2013;56:777–86.
53. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Serwadda D, Ravel J, Lester R, et al. Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria. *MBio* 2013;4:e00076.
54. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Nalugoda F, Watya S, et al. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:42.e1–7.
55. Liu CM, Hungate BA, Tobian AA, Ravel J, Prodger JL, Serwadda D, et al. Penile microbiota and female partner bacterial vaginosis in Rakai, Uganda. *MBio* 2014;6:e00589.
56. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Zhang J, et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis—a marginal structural modeling analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:188–96.
57. Low N, Chersich MF, Schmidlin K, Egger M, Francis SC, van de Wijgert JH, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and HIV infection in women: individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2011;8:e1000416.
58. Fashemi B, Delaney ML, Onderdonk AB, Fichorova RN. Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microb Ecol Health Dis* 2013 Feb 25 [eCollection].
59. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosch D, Sharma E, Mongodin EF, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2014;14:471.
60. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330–9.

61. Verstraelen H, Delanghe J, Roelens K, Blot S, Claeys G, Temmerman M. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infect Dis* 2005;5:55.
62. Bodnar LM, Krohn M, Simhan H. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009;139:1157–61.
63. Klebanoff MA, Turner AN. Bacterial vaginosis and season, a proxy for vitamin D status. *Sex Transm Dis* 2014;41:295–9.
64. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu KF, Goldenberg RL, et al. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. *J Nutr* 2007;137:2128–33.
65. ThomaME, Klebanoff MA, Rovner AJ, Nansel TR, Neggers Y, Andrews WW, et al. Bacterial vaginosis is associated with variation in dietary indices. *J Nutr* 2011;141:1698–704.
66. Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife* 2013;2:e00458.
67. Moeller AH, Foerster S, Wilson ML, Pusey AE, Hahn BH, Ochman H. Social behavior shapes the chimpanzee pan-microbiome. *Sci Adv* 2016;2:e1500997.
68. Kembel SW, Jones E, Kline J, Northcutt D, Stenson J, Womack AM, et al. Architectural design influences the diversity and structure of the built environment microbiome. *ISME J* 2012;6:1469–79.
69. Nansel TR, Riggs MA, Yu KF, Andrews WW, Schwebke JR, Klebanoff MA. The association of psychosocial stress and bacterial vaginosis in a longitudinal cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:381–6.
70. Ja_sarevi_c E, Howerton CL, Howard CD, Bale TL. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology* 2015;156:3265–76.
71. Holtgrave DR, Crosby RA. Social capital, poverty, and income inequality as predictors of gonorrhoea, syphilis, chlamydia and AIDS case rates in the United States. *Sex Transm Infect* 2003;79:62–4.
72. Pearl M, Braveman P, Abrams B. The relationship of neighborhood socioeconomic characteristics to birthweight among 5 ethnic groups in California. *Am J Public Health* 2001;91:1808–14.
73. Aral SO, Lipshutz J, Blanchard J. Drivers of STD/HIV epidemiology and the timing and targets of STD/HIV prevention. *Sex Transm Infect* 2007;83(suppl 1):i1–4.
74. Kenyon CR, Colebunders R. Strong association between the prevalence of bacterial vaginosis and male point-concurrency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;172:93–6.
75. Kenyon C, Osbak K. Sexual networks, HIV, race and bacterial vaginosis. *AIDS* 2015;29:641–2.
76. Morris M, Epstein H, Wawer M. Timing is everything: international variations in historical sexual partnership concurrency and HIV prevalence. *PLoS One* 2010;5:e14092.
77. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, McNair R, Mooney-Somers J, Bellhouse C, et al. The burden of bacterial vaginosis: women’s experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013;8:e74378.

78. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest* 2011; 121:4610–7.
79. Allsworth JE, Lewis VA, Peipert JF. Viral sexually transmitted infections and bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Sex Transm Dis* 2008;35:791–6.
80. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;212:8–17.
81. Cherpes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:319–25.
82. Nagot N, Ouedraogo A, Defer MC, Vallo R, Mayaud P, Van de Perre P. Association between bacterial vaginosis and herpes simplex virus type-2 infection: implications for HIV acquisition studies. *Sex Transm Infect* 2007;83:365–8.
83. Oh JE, Kim BC, Chang DH, Kwon M, Lee SY, Kang D, et al. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;116:E762–71.
84. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis* 2005;191:1129–39.
85. King CC, Jamieson DJ, Wiener J, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo AM, et al. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:319460.
86. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis* 2014;210:1723–33.
87. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One* 2013;8:e63514.
88. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 2015;5:16865.
89. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, Adimora AA, Smith JS. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* 2008;22:1493–501.
90. Pyles RB, Vincent KL, Baum MM, Elsom B, Miller AL, Maxwell C, et al. Cultivated vaginal microbiomes alter HIV-1 infection and antiretroviral efficacy in colonized epithelial multilayer cultures. *PLoS One* 2014;9:e93419.
91. Nunn KL, Wang YY, Harit D, Humphrys MS, Ma B, Cone R, et al. Enhanced trapping of HIV-1 by human cervicovaginal mucus is associated with *Lactobacillus crispatus*-dominant microbiota. *MBio* 2015;6:e01084–15.
92. Cone RA. Vaginal microbiota and sexually transmitted infections that may influence transmission of cell-associated HIV. *J Infect Dis* 2014;210(suppl 3):S616–21.
93. Schwebke JR. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases. *J Infect Dis* 2005;192:1315–7.

94. St Amant DC, Valentin-Bon IE, Jerse AE. Inhibition of *Neisseria gonorrhoeae* by lactobacillus species that are commonly isolated from the female genital tract. *Infect Immun* 2002;70:7169–71.
95. Kalyoussef S, Nieves E, Dinerman E, Carpenter C, Shankar V, Oh J, et al. Lactobacillus proteins are associated with the bactericidal activity against *E. coli* of female genital tract secretions. *PLoS One* 2012;7:e49506.
96. Wiesenfeld HC, Hillier SL, KrohnMA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663–8.
97. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, Yu KF, Andrews WW, Zhang J, et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. *J Infect Dis* 2010; 202:1907–15.
98. Schwebke JR, Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic BV to prevent acquisition of STDs. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:517.e1–6.
99. Schwebke JR, Lee JY, Lensing S, Philip SS, Wiesenfeld HC, Seña AC, et al. Home screening for bacterial vaginosis to prevent sexually transmitted diseases. *Clin Infect Dis* 2016;62:531–6.
100. Sutton M, Sternberg M, Koumans EH, McQuillan G, Berman S, Markowitz L. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:1319–26.
101. Mirmonsef P, Krass L, Landay A, Spear GT. The role of bacterial vaginosis and trichomonas in HIV transmission across the female genital tract. *Curr HIV Res* 2012;10:202–10.
102. 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;89:460–6.
103. Balkus JE, Richardson BA, Rabe LK, Taha TE, Mgodi N, Kasaro MP, et al. Bacterial vaginosis and the risk of trichomonas vaginalis acquisition among HIV-1 negative women. *Sex Transm Dis* 2014;41:123–8.
104. Brotman RM, Bradford LL, ConradM, Gajer P, Ault K, Peralta L, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. *Sex Transm Dis* 2012;10:807–12.
105. Fastring DR, Amedee A, Gatski M, Clark RA, Mena LA, Levison J, et al. Co-occurrence of *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis and vaginal shedding of HIV-1 RNA. *Sex Transm Dis* 2014;41:173–9.
106. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1014–14.
107. Jossens MO, Schachter J, Sweet RL. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease of differing microbial etiologies. *Obstet Gynecol* 1994;83:989–97.
108. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004;39:990–5.

109. Ness RB, Kip KE, Hillier SL, Soper DE, Stamm CA, Sweet RL, et al. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:585–90.
110. Hebb JK, Cohen CR, Astete SG, Bukusi EA, Totten PA. Detection of novel organisms associated with salpingitis, by use of 16S rDNA polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 2004;190:2109–20.
111. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril* 2015;104:1351–7.
112. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozi L, Spagnuolo T, Labianca A, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:589–600.
113. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, Kindinger L, Smith A, Angelopoulos N, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 2015;5:8988.
114. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci* 2014;21:32–40.
115. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, et al. Role of lactobacillus species in the intermediate vaginal flora in early pregnancy: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0144181.
116. Hamilton DT, Morris M. The racial disparities in STI in the U.S.: concurrency, STI prevalence, and heterogeneity in partner selection. *Epidemics* 2015;11:56–61.
117. Adimora AA, Schoenbach VJ, Doherty IA. Concurrent sexual partnerships among men in the United States. *Am J Public Health* 2007;97:2230–7.
118. Eschenbach D. Bacterial vaginosis: resistance, recurrence, and/or reinfection? *Clin Infect Dis* 2007;44:220–1.
119. Hardy L, Jespers V, Dahchour N, Mwambarangwe L, Musengamana V, Vaneechoutte M, et al. Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. *PLoS One* 2015;10:e0136658.
120. Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013;36:229–38.
121. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:11971–5.
122. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250–3.
123. Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL, Djukovic D, Hoffman NG, Raftery D, et al. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *MBio* 2015;6. pii: e00204-15.