

ARTÍCULO ORIGINAL

Microbiota vaginal en la menopausia: relevancia de la identificación de las especies de *Lactobacillus*

Vaginal microbiota in menopause: Relevance of identifying Lactobacillus species.

Perazzi, Beatriz Elizabeth^{1,2,*}; Navas Álvarez, Cynthia Araceli³; Román, María Agustina³; Reyes, Ana Paula^{1,2}; Ledinic, Antonella Belén³; Payalef, Sandra Noemí^{1,2}; Puñal, Agustina Paula³; Maldonado, Verónica Andrea³; Losada, Mirta Olga^{1,2}; Gómez Cherey, Juan Facundo³; Ortiz, Javier Enrique³

¹Laboratorio de Bacteriología Clínica, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

²Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³División Ginecología, Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*Contacto: Perazzi, Beatriz Elizabeth. Lavalleja 2726 (1824), Lanús Oeste. beatrizperazzi@gmail.com

Resumen

Objetivos: Analizar la prevalencia de desbalance del contenido vaginal, vaginosis bacteriana (VB), candidiasis, tricomonosis, vaginitis microbiana inespecífica (VMI), y caracterizar la microbiota lactobacilar en pacientes menopáusicas, comparadas con premenopáusicas. **Métodos:** A través de un estudio consecutivo, prospectivo y transversal, estudiamos pacientes pre y posmenopáusicas mediante examen clínico, estudio de balance del contenido vaginal y cultivo. La identificación de lactobacilos se realizó por MALDI-TOF. **Resultados:** Se analizaron 2180 pacientes divididas en: grupo 1 (G1 - n=477) y grupo 2 (G2 - n=1703). La prevalencia de desbalance fue para G1: 23,1% (110/477) y para G2: 40,9% (697/1703) ($p < 0,01$). G1 presentó mayor prevalencia de *Lactobacillus gasseri* (60,7% versus 34,1%; $p < 0,01$), menor prevalencia de *L. crispatus* (17,6% versus 31,1%; $p < 0,01$) y de *L. jensenii* (10,6% versus 24,6%; $p < 0,01$). VB fue más prevalente en G2 (33,9% - 577/1703) que en G1 (20,1% - 96/477) ($p < 0,01$). VMI fue más prevalente en G1 (8,4% - 40/477) que en G2 (3,4% - 58/1703) ($p < 0,01$). Las etiologías más prevalentes de VMI en G1 fueron *Streptococcus agalactiae* (17,5% - 7/40), *Escherichia coli* (12,5% - 5/40) y *Staphylococcus aureus* (12,5% - 5/40). **Conclusiones:** VMI fue la entidad con mayor prevalencia en menopáusicas. Se observó elevado porcentaje de menopáusicas con microbiota lactobacilar. *L. gasseri* fue la especie predominante, relacionada con disfunción vaginal por su escaso rol protector y por disminución de *L. crispatus* y *L. jensenii*, que predispondría a VMI.

Palabras clave: menopausia, microbiota, enfermedad vaginal, *Lactobacillus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*.

Abstract

Objectives: To analyze the prevalence of vaginal content unbalance, bacterial vaginosis (BV), candidiasis, trichomoniasis, and nonspecific microbial vaginitis (NMV), and to characterize the lactobacillary microbiota in menopausal patients compared to premenopausal women. **Methods:** A consecutive, prospective, and cross-sectional study was performed. Pre- and postmenopausal patients were examined through clinical examination, vaginal content balance assessment, and culture. Lactobacilli were identified using MALDI-TOF. **Results:** A total of 2,180 patients were analyzed and divided into two groups: Group 1 (G1 - n=477) and Group 2 (G2 - n=1,703). The prevalence of unbalance was: G1 (23.1% - 110/477) and G2 (40.9% - 697/1703) ($p < 0.01$). G1 showed a higher prevalence of *Lactobacillus gasseri* (60.7% vs. 34.1%; $p < 0.01$) and a lower prevalence of *L. crispatus* (17.6% vs. 31.1%; $p < 0.01$) and *L. jensenii* (10.6% vs. 24.6%; $p < 0.01$). BV was more prevalent in G2 (33.9% - 577/1703) than in G1 (20.1% - 96/477) ($p < 0.01$). NMV was more prevalent in G1 (8.4% - 40/477) than in G2 (3.4% - 58/1703) ($p < 0.01$). The most prevalent NMV etiologies in G1 were *Streptococcus agalactiae* (17.5% - 7/40), *Escherichia coli* (12.5% - 5/40), and *Staphylococcus aureus* (12.5% - 5/40). **Conclusions:** NMV was the most prevalent entity among menopausal women. A high percentage of menopausal women showed a lactobacillary microbiota. *L. gasseri* was the predominant species, associated with vaginal dysfunction due to its limited protective role and the decreased presence of *L. crispatus* and *L. jensenii*, which may predispose to NMV.

Keywords: Menopause, Microbiota, Vaginal Disease, *Lactobacillus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*.

Introducción

La vagina y las comunidades bacterianas que allí residen son un ejemplo de ecosistema finamente equilibrado. El huésped proporciona beneficios a las comunidades bacterianas en forma de nutrientes, de los cuales algunos provienen de las células descamadas y otros, de secreciones glandulares. Las comunidades bacterianas juegan un papel protector contra infecciones del tracto genital inferior, como vaginosis bacteriana (VB), candidiasis, infecciones de transmisión sexual (ITS) e infecciones del tracto urinario (ITU)¹.

La microbiota vaginal está dominada por el género *Lactobacillus* en edad reproductiva. *L. crispatus* es la especie más protectora y junto con *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. iners* conforman las 4 especies más frecuentes en la colonización vaginal. Estos microorganismos contribuyen a la homeostasis vaginal mediante mecanismos que previenen la colonización e infección por otros patógenos que compiten tanto por nutrientes biodisponibles como por la adherencia al epitelio vaginal, la liberación de ácido láctico, peróxido de hidrógeno, ácidos grasos de cadena corta y bacteriocinas².

Sin embargo, la microbiota no es constante durante la vida de la mujer, ya que está relacionada directamente con el nivel estrogénico³.

Se sabe que la menopausia es un período que está marcado por el final de la función ovárica, lo que se traduce en la depleción de ovocitos, niveles séricos elevados de hormona foliculostimulante, niveles más bajos de estrógeno y el cese permanente de la menstruación^{4,5}. En las pacientes menopáusicas, lo más frecuente es encontrar una disminución de *Lactobacillus* spp. secundaria a una disminución de estrógenos, que controlan la maduración y proliferación epitelial vaginal y la acumulación de glucógeno necesario para el crecimiento y mantenimiento de la microbiota lactobacilar⁶.

La disminución de las tasas de colonización por *Lactobacillus* y la alteración de las especies dominantes (sustitución de *L. crispatus*) conducen a un pH vaginal más elevado y, consecuentemente, a una mayor predisposición a infec-

ciones del tracto genitourinario⁷. En contraste con lo que sucede en las mujeres premenopáusicas, los bacilos Gram-negativos y los cocos Gram-positivos son los organismos más comunes hallados en la vagina⁸. Waetjen *et al.*⁹ observaron que los microorganismos aerobios más frecuentemente encontrados en la microbiota vaginal de pacientes menopáusicas fueron *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus anginosus*, *Corynebacterium* spp., *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, el cultivo del contenido vaginal como única herramienta de evaluación puede prestarse a confusión e indicar que una microbiota vaginal habitual en la menopausia (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos) se interprete como patógena¹⁰. Por ello, la evaluación de extendidos con coloración de Gram y May-Grunwald Giemsa prolongado puede ser útil, aunque deben diferenciarse dos condiciones principales: presencia de reacción inflamatoria vaginal (RIV) y ausencia de la misma (colonización)¹¹. La metodología microscópica del balance del contenido vaginal (BACOVA) integra la evaluación de la microbiota vaginal por medio de la estimación del valor numérico (VN) y se constituye junto con la RIV como los indicadores más importantes para estudiar la disfunción vaginal¹².

Los objetivos del trabajo fueron: 1) Analizar las características epidemiológicas de pacientes menopáusicas, comparadas con un grupo control (premenopáusicas); 2) Evaluar el desbalance del contenido vaginal mediante estados vaginales básicos (EVB) por metodología BACOVA en pacientes menopáusicas comparadas con un grupo control (premenopáusicas); 3) Caracterizar la microbiota lactobacilar en pacientes de ambos grupos; 4) Determinar la prevalencia de VB, candidiasis, tricomonosis y vaginitis microbiana inespecífica (VMI) en ambos grupos.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio consecutivo, prospectivo,

Tabla I. Estados vaginales básicos de balance versus desbalance en pacientes menopáusicas comparados con el grupo control.

Estado de desbalance vs.balance vaginal	Pacientes menopáusicas		Grupo control		OR (p)
	n	%	n	%	
Estado de desbalance	110	23,1	697	40,9	0,4 (<0,01)
Estado de balance	367	76,9	1006	59,1	
Total	477	100	1703	100	

Tabla II. Comparación de microbiota lactobacilar vs. no lactobacilar en ambos grupos de estudio.

Microbiota	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas		OR	p
	n	%	n	%		
Lactobacilar	197	41,3	1073	63	2,41	<0,01
No lactobacilar	280	58,7	630	37		
Total	477	100	1703	100		

descriptivo, de corte transversal. Se examinaron pacientes entre 18 y 88 años, con inicio de relaciones sexuales (IRS), atendidas en la institución.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, y todas las pacientes dieron su consentimiento informado. La población analizada se clasificó en dos grupos: G 1 (Pacientes menopáusicas) y G 2 (Control - pacientes premenopáusicas).

Población

- Criterios de inclusión:
 - Grupo de estudio: pacientes mayores de 18 años, con IRS y cese de ciclos menstruales mayor de un año.
 - Grupo control: pacientes mayores de 18 años, con IRS y ciclos menstruales conservados (premenopáusicas).
- Criterios de exclusión: uso de antibióticos locales o sistémicos 15 días previos al estudio; embarazadas; malformaciones genitales; pacientes en tratamiento con corticoides o quimioterapia; ausencia de abstinencia sexual dentro de las 48 h previas al estudio.

Metodología

En consulta, previa firma del consentimiento informado, se recabaron datos para completar la historia clínica. A todas las pacientes, se les realizó examen clínico y toma de fondo de saco vaginal para estudio de los EVB mediante BACOVA y cultivo.

El estudio microbiológico del contenido vaginal incluyó:

1. Extendidos para coloración de Gram y May-Grunwald Giemsa prolongado.
2. Observación en fresco con 1 ml de solución fisiológica (SF).
3. Determinación de pH de la secreción vaginal.
4. Observación en fresco con 1 ml de KOH al 10% y prueba de aminas.
5. Cultivo en medio líquido (tioglicolato modificado) para *Trichomonas vaginalis*, con incubación de 7 días a 37°C en atmósfera de 5% de CO₂¹³.
6. Cultivo en agar base Columbia con 5% de sangre humana

y en agar Man Rogosa con incubación de 48 h a 37°C en atmósfera de 5% de CO₂, conservando la muestra en medio de Stuart.

La detección de candidiasis se realizó a través de la observación en fresco con SF y con KOH al 10%, por cultivo en agar Sabouraud y agar sangre.

La investigación de *T. vaginalis* se llevó a cabo a través de la observación microscópica directa con SF, la coloración de May-Grunwald Giemsa prolongado y el cultivo en tioglicolato modificado^{14,15}. El diagnóstico de VB se realizó utilizando el criterio de Nugent¹⁴.

El estudio de BACOVA incluyó el análisis morfológico del contenido vaginal en función de la relación del VN y RIV, y se identificaron 5 EVB: microbiota normal (I), microbiota normal más reacción inflamatoria (II), microbiota intermedia (III), VB (IV) y VMI (V)¹².

Para el aislamiento de las distintas especies de lactobacilos, se utilizó el agar sangre y el agar Man Rogosa, y la identificación se realizó mediante espectrometría de masa BDTM Bruker MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por matriz, con detector de iones por tiempo de vuelo), utilizando una base de datos que incluyó más de 90 especies de lactobacilos y considerando un *score* ≥ 1,7 para nivel de especie¹⁶, método validado contra secuenciación del gen ADNr 16S (método de referencia)¹⁷.

Análisis de datos

Para comparar las prevalencias de los EVB y de las especies de lactobacilos, de candidiasis, VB y tricomonosis en los grupos de estudio, se utilizó el test de Chi cuadrado [2], *Odds Ratio* y el test de Fisher. Se consideró significativo un valor de *p* < 0,05. El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics Versión 26.

Resultados

Se analizaron los datos de 2180 pacientes, divididos en dos grupos: G 1 (n=477): pacientes menopáusicas y G 2

Tabla III. Especies de *Lactobacillus* en pacientes con levaduras, comparadas con el grupo control.

Especies de <i>Lactobacillus</i>	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas (grupo control)		OR	p
	n	%	n	%		
<i>L. gasseri</i>	51	60	168	34,1	2,89	<0,01
<i>L. crispatus</i>	15	17,6	153	31,1	0,47	<0,01
<i>L. jensenii</i>	9	10,6	121	24,6	0,36	<0,01
<i>L. iners</i>	6	7,1	32	6,5	1,09	0,4
<i>L. salivarium</i>	2	2,4	2	0,4	5,9	0,06
<i>L. paracasei</i>	1	1,2	2	0,4	2,92	0,38
<i>L. rhamnosus</i>	1	1,2	1	0,2	5,84	0,27
<i>L. fermentum</i>	0	0	2	0,4	NS	NS
<i>L. jhannonii</i>	0	0	1	0,2	NS	NS
<i>L. ultunensis</i>	0	0,0	2	0,4	NS	NS
<i>L. vaginalis</i>	0	0,0	7	1,4	NS	NS
<i>L. acidophilus</i>	0	0,0	1	0,2	NS	NS
Total	85	100	492	100		

(n=1703): pacientes premenopáusicas (grupo control).

La edad promedio de las pacientes del grupo 1 fue de 58,9 (\pm 9,9) y en el grupo 2, 32,8 (\pm 11) ($p < 0,01$).

Las pruebas realizadas durante la toma de la muestra fueron: pH: grupo 1: 5,4 (\pm 0,95); grupo 2: 4,9 (\pm 0,85) ($p < 0,01$); porcentaje de test de aminas positivo: grupo 1: 13,4% [64/477]; grupo 2: 23,7% [404/1703] ($p < 0,01$).

La prevalencia de desbalance vaginal (EVB III, IV y V) fue: en el grupo 1: 23,1% [110/477] y en el grupo 2: 40,9% [697/1703 - OR 0,4 - $p < 0,01$] (Tabla I).

Si bien se observó una mayor prevalencia de microbiota lactobacilar en el grupo 2: 63% [1073/1703] que en el grupo 1: 41,3% [197/477 - OR 2,41 - $p < 0,01$], cabe destacar que las pacientes del grupo 1 mostraron elevada prevalencia de microbiota lactobacilar, a pesar del déficit estrogénico (Tabla II). Se caracterizaron por cultivo las especies de lactobacilos de 577 pacientes (G 1: 85 - G 2: 492).

En relación con las especies de lactobacilos, en el grupo 1 se observó una mayor prevalencia de *L. gasseri* (60% - 51/85) que en el grupo 2 (34,1% - 168/492 - $p < 0,01$). En contraposición, en el grupo 1, se detectó disminución de la prevalencia de *L. crispatus* (17,6% - 15/85) y *L. jensenii* (10,6% - 9/85) respecto del grupo 2 [*L. crispatus*: 31,1% - 153/492 - $p < 0,01$; *L. jensenii*: 24,5% - 121/492 - $p < 0,01$] (Tabla III).

Se detectó mayor prevalencia de VB en el grupo 2: 33,9% [577/1703] respecto del grupo 1: 20,1% [96/477 - OR 0,49 - $p < 0,01$] (Tabla IV).

No se observaron diferencias significativas en las prevalencias de candidiasis y tricomonosis entre ambos grupos (p : 0,46 y p : 0,5, respectivamente) (Tablas IV).

Se observó mayor prevalencia de VMI en el grupo 1: 8,4% [40/477] respecto del grupo 2: 3,4% [58/1703 - OR 2,6 - $p < 0,01$] (Tabla IV).

Tabla IV. Determinación de la prevalencia de VB, candidiasis, tricomonosis y VMI en ambos grupos.

Condición vaginal	Pacientes menopáusicas		Pacientes premenopáusicas		OR	p
	n	%	n	%		
VB*	96	20,1	577	33,9	0,49	<0,01
Candidiasis	76	15,9	296	17,4	0,9	0,46
Tricomonosis	19	4	59	3,5	0,2	0,5
VMI**	40	8,4	58	3,4	2,6	<0,01

▶ *VB: vaginosis bacteriana

▶ **VMI: vaginitis microbiana inespecífica

Las etiologías más prevalentes de VMI en el grupo 1 fueron *Streptococcus agalactiae* [17,5% - 7/40] seguido de *Staphylococcus aureus* [12,5% - 5/40] y *Escherichia coli* [12,5% - 5/40] y, en el grupo 2, fueron *Streptococcus agalactiae* [41,4% - 24/58] seguido de *Staphylococcus aureus* [12,1% - 7/58] y *Escherichia coli* [10,4% - 6/58] (Tabla V).

Discusión

La microbiota vaginal normal consiste clásicamente en una diversidad de microorganismos donde las especies de lactobacilos son predominantes y tienen una función preventiva determinante en la protección contra enfermedades urogenitales^{18,19}.

En mujeres menopáusicas, las alteraciones de la microbiota vaginal afectan especialmente la vulnerabilidad en cuanto a infecciones ginecológicas e ITS. Múltiples estudios se han centrado en la microbiota vaginal de mujeres en edad reproductiva, y estudios recientes empezaron a dilucidar los estados dominantes de la comunidad vaginal en mujeres menopáusicas³.

En la menopausia, con la disminución de los niveles estrogénicos, el epitelio vaginal se adelgaza. La disminución de células epiteliales resulta en una menor exfoliación de células hacia la vagina, lo que provoca un aumento del pH vaginal, que marca la transición de una microbiota dominada por *Lactobacillus* hacia una mayor diversidad microbiana²⁰.

En esta investigación, el pH detectado en pacientes menopáusicas fue de 5,4, a diferencia de 4,5 en premenopáusicas. Mirmonsef *et al.*²¹ también registran un valor mayor de pH en

pacientes menopáusicas [4,6 versus 4,0 en premenopáusicas] apoyando la hipótesis de que el estado menopáusico se acompaña de un aumento del pH vaginal.

Las bacterias asociadas a la VB conforman con menor frecuencia la microbiota vaginal de las mujeres menopáusicas respecto de las que se encuentran en edad reproductiva. Blackwell *et al.*²² refieren que el componente anaeróbico es el responsable de la prueba de aminas positiva, prueba que depende del volumen de secreción vaginal y de la concentración de aminas en esta secreción²³. Da Silva *et al.*²⁴ analizaron la prevalencia del test de aminas positivo en pacientes menopáusicas y premenopáusicas y concluyeron que la prevalencia fue de 9,6% y 15,1%, respectivamente, similar a nuestra investigación, que detectó 13,4% versus 23,7%.

Belchior *et al.*²⁵ realizaron un estudio multicéntrico de disfunción vaginal en la Red Nacional de Laboratorios BACOVA de la República Argentina, que incluyó 8324 pacientes, divididas en pacientes premenopáusicas, embarazadas y posmenopáusicas, y hallaron mayor prevalencia de estados de desbalance (EBV III, IV y V) en pacientes premenopáusicas en comparación con las menopáusicas (45,4% versus 38,4%), en concordancia con los resultados de nuestra investigación (40,9% versus 23,1%).

Algunos estudios indican que las mujeres menopáusicas pueden tener cantidades sustanciales de glucógeno y *Lactobacillus*, a pesar del bajo estrógeno²⁶. Es posible que otras hormonas, como la estrona [forma predominante de estrógeno en posmenopáusicas], pudieran afectar los niveles de glucógeno libre²⁷. Zhang *et al.*²⁸ demostraron que

Tabla V. Etiología de las VMI en pacientes menopáusicas comparadas con el control.

	Pacientes menopáusicas (n: 40)		Pacientes premenopáusicas (n: 58)	
	n	%	n	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	17,5	24	38,7
<i>Escherichia coli</i>	5	12,5	6	9,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	12,5	7	11,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,5	5	8,1
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	2,5	2	3,2
<i>Actinobaculum schaalii</i>	1	2,5	1	1,6
<i>Actinomyces neuii</i>	1	2,5	1	1,6
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	2,5	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,5	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,5	0	0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,5	0	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2,5	0	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	2,5	0	0
<i>Corynebacterium spp</i>	0	0	2	3,2
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	0	0	2	3,2
Otros	11	27,5	8	12,9

la cantidad de ADN total de *Lactobacillus* es menor en las mujeres posmenopáusicas que en las fértiles. Asimismo, dichos autores observaron en pacientes menopáusicas una disminución de *L. crispatus* [18,2% versus 70,6%] y de *L. jensenii* [22,7% versus 40,2%] en comparación con pacientes premenopáusicas. Un estudio sueco examinó la microbiota de mujeres en edad fértil, la comparó con la de menopáusicas y observó que, en las mujeres en edad fértil, predominaba *L. crispatus* en comparación con pacientes menopáusicas ($p < 0,01$)²⁹. Es importante remarcar que el 96% de los aislamientos de *L. crispatus* produce fuertemen-

te agua oxigenada, a diferencia de *L. gasseri*, que no la produce fuertemente³⁰. Además, *L. crispatus* produce niveles más elevados de isómero D-ácido láctico que *L. gasseri*, lo que garantiza un medio vaginal más ácido y mejor actividad antimicrobiana³¹. En este trabajo, se detectó una mayor prevalencia de *L. gasseri* en las pacientes menopáusicas en relación con las premenopáusicas [60% versus 34,1%]. Resultados similares fueron observados por Brotman *et al.*³², quienes evidenciaron una mayor prevalencia de *L. gasseri* en la perimenopausia al comparar con las mujeres premenopáusicas [20,7% versus 3,3%]. *L. gasseri* posee escasa

actividad protectora en comparación con *L. crispatus* en cuanto a un menor perfil antibiopolícula³³, menor producción de agua oxigenada³⁴ y menor capacidad de disminuir el pH³⁵, lo que genera mayor predisposición a VB³⁶.

No se conoce la prevalencia mundial estimada de VB en mujeres posmenopáusicas, ya que existe un conjunto mucho menor de datos en este grupo de edad³⁷. Una revisión sistemática reciente de la literatura y un metaanálisis que incluye 13 estudios (con heterogeneidad significativa entre los estudios y una variabilidad considerable en términos de calidad) encontraron que la prevalencia de VB osciló entre el 2% y el 57% entre las mujeres menopáusicas³⁸. En nuestra cohorte, la prevalencia de VB fue del 20,1%.

En la VMI, al igual que en la VB, se produce una disminución de la microbiota lactobacilar con presencia de RIV, en la que predominan las bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas, a diferencia de la VB. Su firma específica de interleuquina (IL) se caracteriza por un nivel elevado de IL-6 y IL-1 β ^{39, 40}. En nuestra investigación, la VMI predominó más en las pacientes menopáusicas, 8,4% frente a 3,4% en las premenopáusicas ($p < 0,01$).

Donders *et al.*³⁹, utilizando cultivos, identificaron predominantemente *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* y *E. coli*, pero también, *Gardnerella* spp. en mujeres con VMI. En nuestra investigación, en ambos grupos de estudio, el germen más prevalente fue *S. agalactiae* (en menopáusicas: 17,5% y en premenopáusicas: 38,7%).

Un estudio que investigó los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) y su asociación con la microbiota vaginal encontró que el dolor sexual se asoció de forma independiente con CST IV-C1, dominado por *Streptococcus* spp. (OR 2,26 - IC95% 1,20-4,23)⁹.

Baek *et al.*¹⁰ detectaron que *E. coli* fue la etiología más prevalente de VMI en pacientes menopáusicas (17,6%) cuando se las comparó con premenopáusicas (14%), en coincidencia con nuestra investigación, que detectó a *E. coli* como el causante de VMI en pacientes menopáusicas en 12,5% y en premenopáusicas en 6%.

Respecto de *S. aureus*, un estudio holandés que analizó retrospectivamente cultivos bacteriológicos de más de 11000 pacientes durante 10 años evidenció la presencia de *S. aureus* en un 2,6% en las pacientes menopáusicas versus un 0,8% en las premenopáusicas⁴¹, mientras que nuestra investigación detectó 12,5% y 11,3%, respectivamente.

Como conclusiones de este estudio, se destaca que las pacientes menopáusicas presentaron mayor valor de pH y menor proporción de test de aminas positivo que las pacientes premenopáusicas, probablemente debido a la disminución de especies protectoras de *Lactobacillus* que se relacionan con niveles de pH vaginal mayores de 4,5.

El desbalance del contenido vaginal fue mayor en las pacientes premenopáusicas debido a un aumento en la prevalencia de VB en este grupo.

Se detectó un elevado porcentaje de pacientes menopáusicas con microbiota lactobacilar, aun sin terapia de re-

emplazo hormonal. Sin embargo, la especie predominante fue *L. gasseri*, que se relaciona con una predisposición a la disfunción vaginal debido a su escaso rol protector, y se observó disminución de especies protectoras (*L. crispatus* y *L. jensenii*), lo que predispondría a la VMI.

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido financiado por el Proyecto UBACYT-20020150200194BA de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Colaboradores

Los autores colaboraron ejerciendo diferentes roles: Perazzi, Beatriz Elizabeth, Gómez Cherey, Juan Facundo y Ortiz, Javier Enrique diseñaron la investigación; Perazzi, Beatriz Elizabeth, Navas Álvarez, Cynthia Araceli, Román, María Agustina, Reyes, Ana Paula, Ledinic, Antonella Belén, Payalef, Sandra Noemí, Puñal, Agustina Paula, Maldonado, Verónica Andrea, Losada, Mirta Olga y Gómez Cherey, Juan Facundo buscaron y revisaron los datos; Perazzi, Beatriz Elizabeth, Gómez Cherey, Juan Facundo, Ledinic, Antonella Belén, Navas Álvarez, Cynthia Araceli y Román, María Agustina redactaron el artículo. Todos los autores revisaron el manuscrito y aprobaron la versión final.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>
- Gaziano R, Sabbatini S, Monari C. The Interplay between *Candida albicans*, Vaginal Mucosa, Host Immunity and Resident Microbiota in Health and Disease: An Overview and Future Perspectives. *Microorganisms.* 2023;11(5):1211. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051211>.
- Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>.
- Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1-15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
- Wang J, Xu J, Han Q, Chu W, Lu G, Chan WY, et al. Changes in the vaginal microbiota associated with primary ovarian failure. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01918-0>
- Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-63. <https://doi.org/10.1111/JP271694>
- Wang Y, Liu Z, Chen T. Vaginal microbiota: Potential targets for vulvovaginal candidiasis infection. *Heliyon.* 2024;10(5):e27239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27239>
- Nyirjesy P. Postmenopausal vaginitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9(6):480-4. <https://doi.org/10.1007/s11908-007-0073-5>
- Waetjen LE, Crawford SL, Gajer P, Brooks MM, Gold EB, Reed BD, et al. Relationships between the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause symptoms in postmenopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2023;30(11):1073-84. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002263>
- Baek JC, Jo HC, Lee SM, Park JE, Cho IA, Sung JH. Prevalence of Pathogens and Other Microorganisms in Premenopausal and Postmenopausal

- Women with Vulvovaginal Symptoms: A Retrospective Study in a Single Institute in South Korea. *Medicina* [Kaunas]. 2021;57(6):577. <https://doi.org/10.3390/medicina57060577>
11. De Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, Sarmento ACA, Gonçalves AKS, Eleutério J Jr. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. *Front Reprod Health*. 2022;3:780931. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.780931>
 12. Proyecto BACOVA, Programa PROSAR, Fundación Bioquímica Argentina. Manual de Procedimientos BACOVA 2012. Disponible en: <http://www.fba.org.ar/PROSAR>
 13. Poch F, Levin D, Levin S, Dan M. Modified thioglycolate medium: a simple and reliable means for detection of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol*. 1996;34(10):2630-1. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.10.2630-2631.1996>
 14. Perazzi BE, Menghi CI, Coppolillo EF, Gatta C, Eliseth MC, de Torres RA, et al. Prevalence and comparison of diagnostic methods for *Trichomonas vaginalis* infection in pregnant women in Argentina. *Korean J Parasitol*. 2010;48(1):61-5. <https://doi.org/10.3347/kjp.2010.48.1.61>
 15. 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. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.297-301.1991>
 16. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carrol KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th edition. Washington DC, ASM Press, 2015.
 17. Karas M, Krüger R. Ion formation in MALDI: the cluster ionization mechanism. *Chem Rev*. 2003 ;103(2):427-40. <https://doi.org/10.1021/cr010376a>
 18. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):872-8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70338-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70338-3)
 19. van de Wijgert JHHM. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *PLoS Med*. 2017;14(12):e1002478. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>
 20. Makwana, N., Shah, M., & Chaudhary, M. Vaginal pH as a Diagnostic Tool for Menopause: A Preliminary Analysis. *Journal of mid-life health*. 2020;11(3), 133–36. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_1_20
 21. Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, et al. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2015;22(7):702-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000397>
 22. Blackwell AL, Fox AR, Phillips I, Barlow D. Anaerobic vaginosis (non-specific vaginitis): clinical, microbiological, and therapeutic findings. *Lancet*. 1983;2(8364):1379-82. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90920-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90920-0)
 23. O'Dowd TC, West RR, Winterburn PJ, Hewlins MJ. Evaluación de una prueba diagnóstica rápida para la vaginosis bacteriana. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(4):366-70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09743.x>
 24. da Silva Wanderley M, de Resende Miranda CR, Carneiro de Freitas MJ, Sousa Pessoa AR, Lauand A, Mafra Lima R. Bacterial vaginosis in menopausal women and in women with infertility. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2001;23(10):80-6. <https://doi.org/10.1590/S0100-72022001001000005>
 25. Estevo Belchior S, Fosch S, Yones C, de Torres Puigarnau R, Palaoro L, et al. Estudio multicéntrico de disfunción vaginal de la Red Nacional de Laboratorios BACOVA de la República Argentina: Prevalencia, influencia de factores seleccionados, evaluación clínica y distribución de casos por región; Federación Bioquímica de la Provincia Buenos Aires; Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. 2021;55(Suppl. 1):1-48. <https://www.redalyc.org/journal/535/53570548004/>
 26. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):195-202. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0079-x>
 27. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas*. 2004;47(4):269-75. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.11.009>
 28. Zhang R, Daroczy K, Xiao B, Yu L, Chen R, Liao Q. Qualitative and semiquantitative analysis of *Lactobacillus* species in the vaginas of healthy fertile and postmenopausal Chinese women. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 5):729-39. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.038687-0>
 29. Gustafsson RJ, Ahné S, Jeppsson B, Benoni C, Olsson C, Stjernquist M, Ohlsson B. The *Lactobacillus* flora in vagina and rectum of fertile and postmenopausal healthy Swedish women. *BMC Womens Health*. 2011;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-11-17>
 30. Perazzi B, E, Maldonado V, Losada M, Susuki V, Diaz Altuzarra M, D, Cocucci S, et al. Evaluación mediante los estados vaginales básicos de la disfunción vaginal según diferentes factores de riesgo y caracterización de la microbiota lactobacilar. *Bioquímica y Patología Clínica* [Internet]. 2018;82(1):57-71. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=65173031005>
 31. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, et al. The Cervicovaginal Microbiota-Host Interaction Modulates *Chlamydia trachomatis* Infection. *mBio*. 2019;10(4):e01548-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-19>
 32. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2014;21:450-8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001236>
 33. Parolin C, Croatti V, Giordani B, Vitali B. Vaginal *Lactobacillus* Impair *Candida* Dimorphic Switching and Biofilm Formation. *Microorganisms*. 2022;10(10):2091. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102091>
 34. Song YL, Kato N, Matsumiya Y, Liu CX, Kato H, Watanabe K. Identification of and hydrogen peroxide production by fecal and vaginal lactobacilli isolated from Japanese women and newborn infants. *J Clin Microbiol*. 1999;37(9):3062-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.9.3062-3064.1999>
 35. 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
 36. 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(1):29. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-29>
 37. Van Gerwen OT, Smith SE, Muzny CA. Bacterial Vaginosis in Postmenopausal Women. *Curr Infect Dis Rep*. 2023;25(1):7-15. <https://doi.org/10.1007/s11908-022-00794-1>
 38. Stewart LL, Vodstrcil LA, Coombe J, Bradshaw CS, Hocking JS. Prevalence of bacterial vaginosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Sex Health*. 2022;19(1):17-26. <https://doi.org/10.1071/SH21083>
 39. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1163-70. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x>
 40. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):845-58. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>
 41. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2123-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04265-8>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.