

INFECCIONES EN VARONES POR *GARDNERELLA VAGINALIS* - REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Recibido:

Aceptado:

María Virginia Pinzón Fernández*, Liliana Caldas Arias**,
Luisa Fernanda Botero Gutiérrez***

Resumen

Introducción: *Gardnerella vaginalis* ha sido aislada de orina, semen, descarga uretral, hisopos endouretrales, rectales y del prepucio, en algunos casos asociada a manifestaciones clínicas; se han descrito uretritis y balanopostitis con diversos porcentajes. Los hallazgos en frotis rectal, semen y prepucio deben interpretarse cuidadosamente para otorgarles significado clínico. Ha quedado demostrado que el hombre la adquiere de sus parejas sexuales y en su forma cohesiva. **Objetivo:** Explorar el papel patógeno de *G. vaginalis* como causa de infección en los hombres. **Método:** La estrategia de búsqueda se realizó en: PubMed/ Medline, Scopus Cochrane Library, SciELO Lilacs, Redalyc; Google Scholar con proveedores como: EBSCO y tesauros MeSH y DeCS. **Resultados:** Las diferentes publicaciones indicaron detección de *G. vaginalis* en muestras uretrales con reportes desde 1,5 %, 4,2% hasta 14% con manifestaciones clínicas de uretritis. Otros reportes indican 4,5 %, 5 %, 6,3 %, 7,2 % y 14,5 % sin uretritis. Dos estudios de infecciones del tracto urinario presentan porcentajes de 30,8 % y 67 % de *G. vaginalis* en hombres con síntomas urinarios. *G vaginalis* se reporta en frotis rectal, semen e hisopados del prepucio, pero sin clara atribución de etiología patógena. **Conclusión:** Es recomendable la búsqueda de *G. vaginalis* en hombres con uretritis no gonocócica, balanopostitis, e infecciones del tracto urinario por su probable significado patógeno, mientras que su papel en semen en pacientes con infertilidad y en el frotis rectal, requiere más estudios de investigación.

Palabras clave: *Gardnerella vaginalis*, hombres, infección del tracto urinario, infertilidad masculina, uretritis.

* Profesora titular de la Universidad del Cauca, Ph.D.(c). Magíster en Salud Pública. Especialista en Educación Multicultural. Bacterióloga. Directora del Grupo de Investigación en Salud, Universidad del Cauca, Colombia. Correo: mpinzon@unicauca.edu.co

** Profesora titular de la Universidad del Cauca. Magíster en Microbiología. Especialista en Microbiología. Bacterióloga. Grupo de Investigación en Salud, Universidad del Cauca, Colombia. Correo: lcaldas@unicauca.edu.co

*** Estudiante de enfermería, Semillero de Investigación en Salud, Universidad del Cauca, Colombia. Correo: bluisa@unicauca.edu.co

GARDNERELLA VAGINALIS INFECTION IN MALE PATIENTS – BIBLIOGRAPHIC REVIEW

María Virginia Pinzón Fernández*, Liliana Caldas Arias**,
Luisa Fernanda Botero Gutiérrez***

Abstract

Introduction: *Gardnerella vaginalis* has been isolated from urine, semen, urethral discharge, and endourethral, rectal, and foreskin swabs, in some cases associated with clinical manifestations. Urethritis and balanoposthitis have been described in different percentages. Rectal swab, semen, and foreskin findings must be carefully interpreted for clinical significance. It has been demonstrated that man acquires it from her sexual partners in its cohesive form. **Objective:** To explore the role of *G. vaginalis* as a cause of infections in men. **Method:** Bibliography was searched through PubMed/ Medline, Scopus Cochrane Library, SciELO Lilacs, Redalyc; Google Scholar, and providers like EBSCO and thesauros MeSH y DeCS. **Results:** Several publications show the detection of *G. vaginalis* in urethral samples with reports of 1,5%, 4,2%, even 14% of urethritis. Some other reports show a 4,5%, 5%, 6,3%, 7,2% and 14,5% without urethritis. Two studies of urinary tract infections show a 30,8% and 67% of *G. vaginalis* in men with urinary symptoms. *G. vaginalis* is reported in rectal smears, semen, and foreskin swabs but without clear attribution of pathogenic etiology. **Conclusion:** The search for *G. vaginalis* in men with non-gonococcal urethritis, balanoposthitis, or urinary tract infections is recommended due to its probable pathogenic significance, while its role in patients with infertility and rectal smears requires further investigation, due to the presence in semen.

Keywords: *Gardnerella vaginalis*, male infertility, men, urethritis, urinary tract infection.

Introducción

Gardnerella vaginalis (*G. vaginalis*), anteriormente *Haemophilus vaginalis* o *Corynebacterium vaginale*, son pequeños bacilos pleomórficos que van desde gramnegativos a gramvariable. Visualizados por microscopía electrónica, producen una capa exterior de exopolisacárido de tipo floculante o fibrilar que les permite la adherencia a las células epiteliales. *G. vaginalis* puede estar presente en la vagina de dos formas cohesiva o dispersa. La forma cohesiva es cuando se asocia a otra microbiota y genera biopelículas; la planctónica o dispersa no está asociada y de forma solitaria se entremezcla con la microbiota vaginal. Tales biopelículas tienen relevancia en la efectividad de la transmisión por vía sexual, persistencia o recurrencia de la infección, así como la disminución de la sensibilidad a la terapia antimicrobiana (1-3).

La infección por *G. vaginalis* generalmente ocurre en mujeres y constituye un factor de riesgo para parto pretérmino; sin embargo, esta bacteria también se ha aislado en los hombres y ha quedado demostrado con estudios de genotipado entre cepas procedentes de parejas sexuales que *G. vaginalis* se transmite sexualmente y en su forma cohesiva (3-7).

Vaginosis bacteriana (VB) es una enfermedad polimicrobiana dominada por *G. vaginalis* y proliferación de microorganismos anaerobios estrictos o facultativos. *G. vaginalis* puede presentar fuerte adhesión a la superficie de las células epiteliales vaginales, lo cual se denomina *células claves*, fenómeno que constituye uno de los pilares diagnósticos para la

VB. Las células claves se encuentran comúnmente en muestras vaginales, pero también han sido observadas en semen, descarga uretral y muestras de hisopo endouretral de los hombres (1, 10).

Son factores de riesgo para que los hombres se infecten con *G. vaginalis*, tener sexo vaginal sin protección con más de una pareja ocasional, el sexo anal sin protección con una pareja regular en el último mes (8) y la transmisión sexual por vía rectal especialmente entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (9).

G. vaginalis en hombres, se ha encontrado asociada o no a manifestaciones clínicas en muestras de orina, semen, descarga uretral y frotis rectal; también ha sido detectada en casos de uretritis no gonocócica, balanopostitis, infección urinaria con diversos porcentajes y aún está en estudio su papel etiológico en hombres con infertilidad, con bacteriemias asociada a infección urinaria y en casos de proctitis.

Los nuevos datos con respecto al papel potencial de esta bacteria en procesos infecciosos en los hombres hacen de estos microorganismos un desafío de diagnóstico etiológico y de tratamiento en el contexto clínico; de esta manera, el objetivo de esta revisión es explorar el papel patógeno de *G. vaginalis* como causa de infección en los hombres. La terapia en pareja, la prevención, el diagnóstico etiológico y microbiológico deberán tener en cuenta a *G. vaginalis* como uno de los agentes por detectar y tratar oportunamente de acuerdo con

el contexto clínico y epidemiológico de los pacientes.

Método

La presente propuesta es un artículo de revisión descriptiva de tipo documental, que incluyó documentos electrónicos como artículos científicos, artículos de revisión tanto en inglés como en español, en un período comprendido entre 1982 y 2018. Las unidades de análisis fueron todos aquellos documentos sobre el tema. Como criterios de búsqueda se incluyeron los siguientes descriptores: *Gardnerella vaginalis*, hombres, uretritis, infertilidad masculina, infección del tracto urinario, balanopostitis.

Estos descriptores fueron combinados de diversas formas al momento de la exploración con el objetivo de ampliar los criterios de búsqueda. Al realizar la búsqueda de los documentos, en cada una de las bases de datos, se seleccionaron 58 artículos, de los cuales se escogieron 50, que hacían alusión a los núcleos temáticos; los criterios de exclusión fueron artículos alusivos a infecciones en la mujer.

La estrategia de búsqueda se realizó en las bases de datos entre agosto y diciembre de 2018: en los registros: PubMed/Medline, Scopus Cochrane Library, SciELO Lilacs, Redalyc; Google Scholar con proveedores como: EBSCO y tesauros MeSH y DeCS.

Microbiología de *Gardnerella vaginalis*

G. vaginalis son células bacterianas pequeñas que van desde gramnegativas a

gramvariables, la variabilidad tintorial se produce porque, a pesar de poseer un tipo de pared celular grampositivo, su capa de péptidoglucano es mucho más delgada que en otras especies de este grupo, haciéndole parecer gramnegativo en muchas ocasiones; son bacilos pleomórficos sin movilidad, sin flagelos, no poseen endosporas ni cápsulas. El estado fisiológico de las bacterias afecta su morfología y reacciones de tinción; tanto cocobacilos pequeños como formas más largas se presentan en cultivos de 24 horas en agar sangre, aunque *G. vaginalis* no se elongan hasta lograr formas filamentosas (1, 11).

G. vaginalis presenta gránulos de metafosfato (volutina), especialmente durante el cultivo en presencia de un compuesto fermentable o fosfato de sodio. Estos gránulos se tiñen grampositivos o son de color púrpura rojizo (metacromático) cuando se tiñen con azul de metileno alcalino (1). Por su parte, *G. vaginalis* es beta-hemolítico, se han identificado aislamientos de *G. vaginalis* anaerobios obligados, pero no es común; sin embargo, la incubación anaeróbica a partir de muestras clínicas es preferida por algunos autores. Un periodo de 72 h de incubación lleva a leves aumentos en los porcentajes de aislamiento dependiendo del medio de cultivo (1, 12).

En cuanto a la ultraestructura de *G. vaginalis* se descubre que tiene una pared delgada y debajo de la pared y en estrecha asociación con ella, se encuentra la membrana citoplásmica. La evidencia indica que no contiene lipopolisacárido y que su pared celular contiene grandes cantidades de alanina, ácido glutámico, glicina y lisina; glucosa, galactosa y 6-desoxtalosa

y un azúcar de pared; también han sido encontrados, lípidos y proteínas de diferente peso molecular. Se ha descrito que *G. vaginalis* libera durante el crecimiento una toxina extracelular citolítica, cuyas células blanco son los eritrocitos, leucocitos polimorfonucleares y células endoteliales humanas (1).

Visualizada por microscopía electrónica, se ha encontrado una capa de exopolisacárido, exterior floculante o fibrilar cuyo papel en la adherencia de *G. vaginalis* a las células epiteliales ha sido demostrado; de la misma manera se han observado la presencia de fimbrias las cuales se han encontrado en aislamientos uretrales de hombres con uretritis no gonocócica (UNG). La adhesión a las células epiteliales urogenitales permite a *G. vaginalis* colonizarlas, minimizando así el contacto de las bacterias con enzimas extracelulares potencialmente perjudiciales y anticuerpos locales, reduciendo sus posibilidades de ser expulsadas por el fluido vaginal o la orina (1).

Está confirmado que *G. vaginalis* puede estar presente en la vagina de forma dispersa o cohesiva. Para la formación de biopelículas la bacteria probablemente, es la primera especie que se adhiere a las células epiteliales, luego se convierte en el andamiaje al que se adhieren otras especies en grupos de bacterias altamente concentradas, aunque no todas las cepas de *G. vaginalis* forman biopelículas (2, 4, 13). Para la formación de las biopelículas, *G. vaginalis* codifica la proteína sialidasa, una proteína que aumenta la producción de biopelículas a través de la actividad de la mucinasa (14).

Basado en el perfil bioquímico, algunos investigadores han identificados (distribuidos en grupos) varios biotipos de *G. vaginalis* los cuales indican, que según el biotipo se puede asociar o no a sintomatología, reinfección o recidiva y la capacidad para colonizar las células epiteliales (15, 16).

Epidemiología

G. vaginalis en hombres se ha aislado en muestras de orina, semen, descarga uretral, hisopos endouretrales, rectales y del prepucio, asociada o no a manifestaciones clínicas. También existen diversas publicaciones que han descrito casos de uretritis y balanopostitis con diversos porcentajes. Para casos de UNG, hay reportes de hallazgos de la bacteria que van desde 1.5%, 4.2% y 14% con manifestaciones clínicas de uretritis. Otros reportes indican hallazgos de 4,5%, 5%, 6,3%, 7,2% y 14,5% para colonización por *G. vaginalis* sin presencia de uretritis. Se ha reportado además su presencia en frotis rectal, semen e hispados del prepucio proponiendo la cuidadosa interpretación de estos hallazgos para otorgar un significado clínico y de aplicación de tratamiento (9, 17-23).

Al respecto, un estudio realizado en 176 varones japoneses con uretritis, reportó la presencia de *G. vaginalis* en 14% de los frotis realizados de la uretra distal; y encontró, además, que más de 4 parejas sexuales en el último año fue uno de los factores de riesgo para el desarrollo de *G. vaginalis*, entre otras infecciones de transmisión sexual (17).

Otro estudio examinó la descarga uretral de 579 hombres con UNG para detectar *G. vaginalis*. El microorganismo fue aislado de 9 pacientes (1,5%). De estos, un paciente tenía un UNG probable debido a *G. vaginalis*, los ocho pacientes restantes fueron portadores de *G. vaginalis*. La tasa de prevalencia de *G. vaginalis* en 150 hombres seleccionados al azar sin uretritis fue del 5% (18).

Según Dawson et al; la prevalencia de *G. vaginalis* en la uretra de 430 hombres que acudieron a una clínica por enfermedad de transmisión sexual fue de 11,4%; significativamente mayor en los heterosexuales 14,5% que en los homosexuales 4,5%. No hubo evidencia de transporte rectal o subprepuccial de *G. vaginalis*, y el transporte uretral no se asoció con síntomas de uretritis (19).

En otra investigación, se tomaron muestras uretrales de 544 hombres, 118 con y 426 sin uretritis, y se examinaron mediante microscopio o cultivo para *G. vaginalis*, entre otros microorganismos. *G. vaginalis* se aisló en el 4,2% de los varones con uretritis y en el 6,3% de los que no la tenían. Las asociaciones significativas fueron: *G. vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*; *G. vaginalis* y *U. urealyticum*; *G. vaginalis* y *Mycoplasma hominis*; *U. urealyticum* y *M. hominis*. Los autores concluyen que *G. vaginalis* se asocia con *Mycoplasma* en el tracto urogenital masculino (20).

Otros estudios hacen referencia a la colonización uretral por *G. vaginalis*, entre otras bacterias, en los cuales se ha encontrado que, de 309 hombres, 14 (4,5%) tuvieron cultivo positivo para *G. Vaginalis*, de los cuales seis presentaron

uretritis. (21) Sumado al anterior, otro estudio realizado en 194 hombres 14 (7,2%) presentó cultivo positivo para *G. vaginalis*; evaluaron también la sensibilidad en relación al sitio de toma de la muestra y encontraron que hay mayor rendimiento en aislados del prepucio (93%) frente a hisopos uretrales (64%); adicional a lo anterior, las tasas de aislamiento uretral para *G. vaginalis* en hombres con y sin UNG no fueron significativamente diferentes, pero las tasas de aislamiento prepucial fueron significativamente más altas en hombres con balanopostitis que en aquellos sin esta enfermedad.

Finalmente, la tasa de prevalencia de *G. vaginalis* en hombres con balanopostitis no cándida fue del 31% y en otro estudio, en frotis prepuciales en 9 de 12 (75%) hombres con balanopostitis se encontró *G. vaginalis*, la cual puede desempeñar un papel importante en su patogenicidad (22).

Otros han evidenciado la presencia de *G. vaginalis* en muestras tomadas a través de hisopado rectal y diagnosticada mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR); estos hallazgos reportaron prevalencia del 83,2% (89) para la bacteria (9). Por otro lado, un estudio realizado en 108 en hombres infértiles se han encontrado en semen prevalencias de la bacteria del 22,2% (24/108) (23).

Transmisión de *Gardnerella vaginalis*

La transmisión de la *G. vaginalis* por vía sexual es controversial, diferentes estu-

dios favorecen la hipótesis de que este microorganismo en su forma cohesiva es una infección de transmisión sexual demostrado con estudios de genotipado entre cepas procedentes de parejas sexuales de mujeres con VB; sin embargo, otros estudios consideran que la presencia de *G. vaginalis* no debe considerarse una enfermedad exclusivamente de transmisión sexual y no obliga a la terapia en los hombres (3, 24).

Otros autores indican que la presencia de *G. vaginalis* en forma dispersa o cohesiva se puede mostrar de manera confiable en sedimentos urinarios de hombres, y existe una concordancia absoluta en la transmisión de *G. vaginalis* en forma cohesiva de mujeres con VB a sus parejas; (2) como también se considera que el semen podría ser vector para VB (25).

Los investigadores también han encontrado la forma cohesiva de *G. vaginalis* en la orina de pacientes con VB, en sus parejas. Hallaron que *G. vaginalis* cohesiva estuvo presente en todos los pacientes con VB comprobada y sus parejas; en el 16 % de las mujeres embarazadas y en el 12 % de sus parejas masculinas. Que, en las parejas sexuales, la ocurrencia de *Gardnerella* cohesiva estaba claramente vinculada. Pero también indican haber encontrado *G. vaginalis* dispersa en el 10-18 % de las mujeres seleccionadas al azar, en el 3-4 % de los varones y el 10 % de niños no vinculados sexualmente. En la observación durante 4 semanas, no detectaron transición entre *Gardnerella* cohesiva y dispersa o viceversa; concluyeron que la biopelícula de *Gardnerella* es una entidad distinta, claramente definible que involucra a ambos sexos y se transmite sexualmente (4).

Se reportan prevalencias de *G. vaginalis* de 4 % en mujeres que asisten a una clínica universitaria en contraste con 33 % en mujeres que asisten a una clínica de enfermedades de transmisión sexual. Reportan *G. vaginalis* en muestras uretrales de 58 % (170), 11,4 % (51), 10,5 % (221), 7,2 % (116) y 4,5 % (93) de hombres no seleccionados que asisten a clínicas por enfermedades de transmisión sexual y 96 % (75), 79 % (170), 35 % (1) y 5 % (92) en parejas sexuales masculinas de mujeres con vaginosis asociada a *G. vaginalis*. Indican que no hay claridad si los cultivos uretrales positivos de hombres asintomáticos representan una adquisición pasiva de mujeres infectadas o una colonización más permanente (1).

Se anota que la importancia del tratamiento concomitante de la pareja se ha ilustrado mediante la eliminación de las recaídas de episodios repetidos de vaginosis, presumiblemente debido a la reinfección por la pareja constante que llevaba *G. vaginalis* en su semen. Por otro lado, se indica que el tratamiento de las parejas sexuales masculinas de mujeres con VB no reducen significativamente las tasas de recurrencia de vaginosis. Se expone que se obtuvieron cultivos vaginales de 12 mujeres con vaginosis y cultivos uretrales de sus 12 parejas masculinas en el mismo período de 24 horas. Los biotipos de *G. vaginalis* aislados de ambos compañeros fueron los mismos para 11 de las parejas lo que proporcionó evidencia de transmisión sexual, sin embargo, se aclara, que los hallazgos no implicaban que la VB fuese necesariamente una enfermedad de transmisión sexual (1).

De otra forma y teniendo en cuenta que *G. vaginalis* ha sido aislada del ca-

nal anal en los hombres, se plantea una nueva dimensión al cuadro de transmisión y epidemiología de esta bacteria. Debido a la etiología multifactorial de la VB, la introducción de una o más especies críticas (no necesariamente una en particular) por transmisión pene-vagina o ano-vagina tiene el potencial de complementar la microbiota endógena e iniciar la transición hacia la vaginosis (1). Se plantea que en las parejas heterosexuales monógamas en las que la mujer tiene VB, la microbiota vaginal de las mujeres y la microbiota del pene-orina de los hombres se correlacionan significativamente, lo cual apoya la hipótesis de que las bacterias asociadas a VB se intercambian durante el sexo (26-28) o el hombre la adquiere pasivamente de su pareja femenina con VB (29).

***Gardnerella vaginalis* y tracto urogenital masculino**

Las infecciones por *G. vaginalis* en hombres involucran el tracto genital con más frecuencia que el tracto urinario. Se señalan que en pacientes varones con diversas enfermedades del tracto urinario la orina de vejiga obtenida por aspiración suprapúbica ha sido negativa para *G. vaginalis* en los cultivos. La presencia de *G. vaginalis* en la uretra no da lugar a síntomas en la mayoría de los hombres, pero la bacteria puede asumir un papel patógeno por extensión a la próstata o vejiga, especialmente en pacientes que se han sometido a un procedimiento urológico (1).

Uretritis no gonocócica

202 Se ha recuperado *G. vaginalis* de cultivos uretrales de entre 5 y 11,4% de hombres

sexualmente activos y en porcentajes más altos para las parejas sexuales de mujeres con VB. Se ha señalado, que un papel causal de *G. vaginalis* en la uretritis debe ser establecido una vez que *Chlamydia trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum* estén excluidos, especialmente si la uretritis persiste (1, 12, 30).

El estudio referenciado indica que la UNG es un síndrome común en los hombres y que puede tener varias causas, pero muchos casos son causados por infecciones de transmisión sexual. *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium* son las causas más comunes de UNG, pero en el 35% de los casos no se encuentra ninguna de las causas virales o bacterianas conocidas. Este estudio de casos y controles analizó la primera porción de orina, recogidas en clínicas de enfermedades de transmisión sexual de hombres con uretritis idiopática, o sea, negativas para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Adenovirus* y herpes virus simplex tipo 1 y 2; junto con muestras de hombres sin uretritis.

Se analizaron 46 controles y 39 pacientes con uretritis idiopática. Encontraron que la microbiota fue muy diversa y estaba presente en todas las muestras y que varias muestras de pacientes con uretritis idiopática estaban dominadas por un solo género relacionado previamente con uretritis como *Gardnerella*, *Haemophilus*, o el género *Ureaplasma* (31). Varios investigadores concluyen, entonces, que la uretra masculina contiene una composición de bacterias muy diversa, incluso en controles sanos. La

UNG puede ser causada por varias bacterias diferentes, pero se necesitan más estudios que incluyan un mayor número de muestras para el esclarecimiento del papel de cada especie (31, 32).

En otro estudio se obtuvo la primera porción de orina para detectar patógenos como *Chlamydia trachomatis* (reacción en cadena de la ligasa), *Mycoplasma genitalium* (reacción en cadena de la polimerasa, PCR), *Ureaplasma urealyticum* (cultivo y PCR) y *Streptococcus spp*, *Gardnerella vaginalis* y *Haemophilus sp* (cultivo) y encontraron de 80 casos y 79 controles durante 4 meses que 17 (21 %) tenían *Chlamydia trachomatis*, 5 (6 %) tenían *Mycoplasma genitalium* y 11 (14 %) tenían *Gardnerella vaginalis*. Otros organismos no se asociaron significativamente con los síntomas uretrales. Los síntomas uretrales se asociaron significativamente con el sexo vaginal sin protección con más de una pareja y el sexo anal sin protección con una pareja regular en el último mes y concluyeron que *G. vaginalis* y el sexo anal sin protección pueden causar síntomas de UNG (8).

Balanopostitis

Cándida albicans es considerada primera causa de balanitis infecciosa, y *G. vaginalis*, entre otras bacterias son la segunda causa de inflamación del glande del pene y la superficie mucosa del prepucio produciendo balanopostitis (33). Se han reportado casos de balanopostitis asociados a *G. vaginalis* con un olor a pescado sugerente de anaerobios, presencia de células claves en muestras endouretrales, se ha señalado la analogía

entre este síndrome y la VB, presencia de máculas eritematosas y prueba de aminas positiva (1, 34).

La investigación referenciada estudió las características clínicas, microbiológicas y la respuesta al tratamiento de tres pacientes con balanopostitis asociada a *G. vaginalis*. Cada hombre presentó un síndrome similar de eritema difuso y prurito del glande meato y del surco coronal, irritación del prepucio y descarga uretral mínima. El olor a pescado estaba presente en la descarga uretral de los tres pacientes. *G. vaginalis* se aisló del glande de los tres, y las células claves estaban presentes en dos. Estos hombres presentaron un síndrome clínico distintivo de balanopostitis asociado con *G. vaginalis*, que en muchos aspectos es similar al síndrome de VB en las mujeres. Los datos del estudio indican que la balanopostitis puede tener una etiología polimicrobiana y sinérgica que involucra a *G. vaginalis* y bacterias anaeróbicas en el tracto genital inferior masculino (35).

Otros autores indican que en su trabajo investigativo 14 de los 194 (7,2 %) hombres no seleccionados consecutivos tuvieron resultados de cultivo positivos de muestras genitales para *G. vaginalis*. Se obtuvo un mayor rendimiento de muestras de prepucio (93 %) que de hisopos uretrales (64 %). De los 14 hombres, dos no tenían anomalías genitales detectables, ocho UNG y nueve balanopostitis. Las tasas de aislamiento uretral para *G. vaginalis* en hombres con y sin UNG no fueron significativamente diferentes, pero las tasas de aislamiento prepucial fueron significativamente más altas en hombres con balanopostitis que en

aquellos sin esta enfermedad. La tasa de prevalencia de *G vaginalis* en hombres con balanopostitis no cándida fue del 31 %. En un segundo estudio, se aislaron en frotis prepuciales de 9 de 12 (75 %) hombres con balanopostitis, *G vaginalis* y consideran que pueden desempeñar un papel en su patogenia (22).

Infección urinaria por *Gardnerella vaginalis*

La presencia de $> 10^4$ UFC de *G. vaginalis* por mL en muestras de orina chorro medio es difícil de evaluar porque la bacteria se encuentra en hombres adultos sin síntomas, así como en hombres que padecen enfermedad renal terminal, obstrucción ureteral, pielonefritis, cistitis postcatéter, urinoma infectado y prostatitis crónica (1, 36). Por lo tanto, es útil mostrar que la vejiga es el sitio de localización de *G. vaginalis* en hombres con síntomas urinarios. Se plantea la aparición en un joven previamente sano de una infección del tracto urinario que provocó insuficiencia renal aguda y septicemia y la descripción una infección del tracto urinario ascendente asociada a *G. vaginalis* en un paciente de sexo masculino que había recibido un trasplante de riñón 5 años antes (1).

La investigación referida presenta 15 pacientes varones de cuyas muestras de orina se aislaron *G. vaginalis* (incidencia clínica del 0,1 %), se evaluaron los signos y síntomas clínicos de infección del tracto urinario y la modalidad de adquisición del organismo. Diez de los 15 pacientes (67 %) eran sintomáticos o tenían signos de inflamación, como se manifiesta por un aumento en el número

de neutrófilos urinarios. Un paciente tuvo dos episodios de infección causada por este organismo que requirió dos tratamientos con antibióticos. Las colonias de organismos similares a los difteroides que se encuentran en los cultivos de orina no deben ignorarse, sino que deben investigarse más para determinar si *G. vaginalis* está presente (29).

Por otra parte, 314 mujeres y 52 hombres fueron examinados durante 18 meses, para detectar la presencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en muestras de orina a partir de chorro medio. Todos los pacientes eran adultos con síntomas de infección del tracto urinario. Solo *Escherichia coli* y *G. vaginalis* se aislaron con mayor frecuencia en ambos grupos, 58,5 % y 30,8 % en hombres. La bacteriuria debida a bacterias fastidiosas o Ureaplasmas que no se detecta con los métodos de cultivo de rutina es relativamente común y no respondería necesariamente al tratamiento con antibióticos para los patógenos convencionales del tracto urinario (37).

Subfertilidad o infertilidad

El desarrollo de la infertilidad masculina originada por procesos infecciosos se ha relacionado con múltiples causas, entre ellas, la inflamación crónica puede afectar la arquitectura y morfología testicular y del epidídimo, lo que altera la correcta formación y capacitación del espermatozoide para cumplir su objetivo (38).

Las infecciones del tracto urogenital son responsables del 15 % de todos los casos de infertilidad en las parejas. El impacto negativo en la reproducción

humana es causado principalmente por el daño directo a la mucosa del tracto genital por los productos metabólicos de los microorganismos o por la inducción de respuestas proinflamatorias del cuerpo. Otro mecanismo es el impacto indirecto de los microorganismos en la función genital. Además, el efecto de las bacterias en la espermatogénesis y la calidad del semen son importantes en los hombres. El espermatozoide interactúa con las células epiteliales y microorganismos, lo cual puede afectar la calidad espermática como el volumen, concentración y la viabilidad, lo cual altera al proceso reproductivo (38).

Las infecciones causadas principalmente por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* representan el mayor riesgo en términos de consecuencias permanentes para la reproducción humana. En cuanto a otros trastornos de transmisión sexual, como las infecciones causadas por *G. vaginalis*, micoplasmas urogenitales o ureaplasmas, se plantea que se debe investigar intensamente el vínculo entre la infección y la infertilidad (39).

Se indica que *G. vaginalis* se ha cultivado a partir de muestras de semen con recuentos entre 10^3 y $>10^7$ UFC/ml, y la observación de células claves en estas mismas muestras de semen se plantea que en diversos estudios realizados en donantes de esperma y pacientes que acuden a clínicas de fertilidad se han recogido tasas de aislamiento en muestra de semen de entre un 6 y un 22 % (1).

Además, para acceder a la posibilidad de que los marcadores clave de la VB puedan afectar los parámetros seminales, se

diseñó un estudio de cohorte prospectivo para desarrollar ensayos de reacción en cadena de la polimerasa multiplex (M-PCR) rápida y sensible a las células clave, entre 13 marcadores de VB, en muestras de semen de parejas masculinas aleatorias de parejas que buscan evaluación de fertilidad. Un total de 229 muestras de semen se incluyeron en el estudio de los hombres quienes tenían 18 años o más. Los ensayos de M-PCR distinguieron claramente 13 marcadores de VB en 146 muestras de semen (63,8%), principalmente *G. vaginalis* (50,7%). Algunas asociaciones importantes ocurrieron entre la presencia de marcadores de VB en el semen y los cambios en los parámetros seminales. Marcadores de VB están comúnmente presentes en el semen de los hombres que buscan una evaluación de fertilidad y podría jugar un papel importante en la subfertilidad o infertilidad masculina (40).

En otro estudio, a un total de 687 hombres que se sometieron a un examen físico preconcepcional se les realizó, además de una encuesta, un análisis de la calidad de su semen; y se encontró, entre otros datos, que el porcentaje de positividad de *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* y *G. vaginalis* fueron 42,4%, 0,3% y 2,4%, respectivamente, aunque estos resultados no fueron asociados directamente a la calidad del semen entre estos sujetos (41).

También, en otro estudio al determinar la prevalencia de *G. vaginalis* en el semen de hombres infértiles y sus efectos negativos en la calidad del semen; encontraron que los cultivos fueron positivos en 24/108 hombres infértiles

(22,2%) y negativos en los controles. Que el semen infectado no mostraba diferencias significativas en comparación con el semen no infectado. Encontraron que la bacteriospermia y el morfotipo de células clave fueron características notables observadas; los investigadores concluyeron que *G. vaginalis* en el semen no se asocia con características anormales de esperma o respuesta inflamatoria en hombres infectados (23).

El estudio aquí referenciado tuvo como objetivo identificar las especies bacterianas presentes en el tracto genital inferior de los hombres e investigar la relación con la calidad del semen. Se evaluaron retrospectivamente el análisis microscópico y los cultivos de 696 especímenes de semen, recolectados durante cinco años de hombres investigados por subfertilidad. Los investigadores encontraron que los cultivos de semen fueron estériles en 48%; mostraron una flora polimicrobiana en el 30% y fueron positivas $> 1 \times 10^3$ unidades formadoras de colonias/mL de semen en el 22% de los casos. *G. vaginalis* fue la bacteria más frecuentemente aislada y se recuperó en 13 de 147 muestras (9%). Los parámetros del semen se correlacionaron con las especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia. En comparación con los controles, la concentración de espermatozoides, la motilidad y la morfología se deterioraron principalmente en presencia de *G. vaginalis* y *U. urealyticum*. Los investigadores concluyeron que los cultivos positivos de fluidos seminales deben interpretarse con precaución, teniendo en cuenta tanto los recuentos elevados de colonias como la concentración de leucocitos en el semen (42).

Investigar el estado del semen de los pacientes con infertilidad infectados por *G. vaginalis* fue el objetivo del estudio referenciado en el cual tomaron las muestras de semen de 373 pacientes clínicos de infertilidad y las muestras vaginales de 63 esposas de pacientes positivos y se analizaron por reacción en cadena de la polimerasa anidada (nPCR), encontrando que el porcentaje de positividad de semen de hombres infértiles infectados por *G. vaginalis* fue de 44,2%, mientras que el de las esposas de pacientes positivos fue de 87,3%, con lo cual se concluyó que la tasa positiva de semen del hombre infértil infectado por *G. vaginalis* es alta y que esta bacteria puede propagarse por relaciones sexuales (5).

G. vaginalis se aisló de 22 (38%) de 58 muestras de semen obtenidas de hombres que asistían a una clínica de infertilidad. Los conteos variaron desde $1,2 \times 10^3$ hasta más de 10^7 unidades formadoras de colonias/mL. No hubo asociación entre el aislamiento de *G. vaginalis* y el recuento de espermatozoides. Veinte (34,4%) muestras contenían anaerobios no formadores de esporas y nueve (15,5%) tanto anaerobios como *G. vaginalis*. La dosis infecciosa de *G. vaginalis* no se conoce, pero el semen podría actuar como una vía para su transmisión sexual (6).

Se propone un estudio en el semen de hombres de parejas infértiles mediante la secuenciación metagenómica para revelar las relaciones de la microbiota seminal con la calidad del semen, 96 muestras de semen recolectadas fueron examinadas en busca de comunidades bacterianas, midiendo siete criteri-

os clínicos para la calidad del semen. Los resultados mostraron que entre los géneros más abundantes entre todas las muestras estaba *Gardnerella* (4,21 %) y que la proporción de *Lactobacillus* y *Gardnerella* fue significativamente mayor en las muestras normales (43)

***Gardnerella vaginalis* en el canal rectal de los hombres**

El papel del aislamiento de *G. vaginalis* a partir de muestras rectales tanto en hombres heterosexuales como en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres no es clara aún en relación con un cuadro clínico específico y a la patogenia.

Los autores referenciados indican que la prevalencia de *G. vaginalis* en la uretra de 430 hombres que acuden a una clínica por enfermedad de transmisión sexual fue de 11,4%; significativamente mayor en los heterosexuales (14,5%) que en los homosexuales (4-5%) y que no hubo evidencia de colonización rectal o subpreputial de *G. vaginalis* (19).

Además, el estudio aquí citado evaluó 107 hisopos rectales de hombres que tenían relaciones sexuales con hombres, utilizando reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) dirigidas a cinco bacterias comunes de transmisión sexual que incluía *G. vaginalis* y con pruebas negativas para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. Entre los 107 pacientes, se obtuvo una qPCR positiva, respectivamente, para *G. vaginalis* 89 (83,2%). El estudio se encontró que *G. vaginalis* y *Mycoplasma hominis* fueron significativamente más altas

cuando se infectaron conjuntamente con al menos otro organismo, además encontró que *G. vaginalis* y *M. hominis* mostraba un patrón sinérgico. Se plantea la posible pérdida de infecciones potencialmente importantes en hombres que tienen sexo con hombres; sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para confirmar una patogenia en la mucosa rectal antes de que la detección de rutina pueda introducirse en entornos clínicos (9).

Infeción del torrente sanguíneo por *Gardnerella vaginalis*

La bacteriemia por *G. vaginalis* es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, se presenta el reconocimiento de bacteriemia en cuatro hombres durante el período de 1986 a 1989 y el registro de un caso anterior a este periodo. Existen publicaciones de bacteriemias tras resección transuretral de próstata, en casos de retención urinaria y asociados a pielonefritis (1, 36).

Diagnóstico por el laboratorio de *Gardnerella vaginalis*

A la tinción de Gram *G. vaginalis* es un cocobacilo grampositivo, gram negativo o gramvariable. Se puede cultivar y crece bien en medios convencionales como agar sangre (humana y de conejo). Se recomienda el agar Columbia, suplementado con 5 % de sangre humana y 15 µg/ml de ácido nalidixico para mayor rendimiento. Requiere periodos de incubación de al menos 48 horas en 5%-10% de CO₂ (llama de vela y jarra). Se han identificado aislamientos de *G. vaginalis* anaerobios obligados, pero no es

común; sin embargo, la incubación anaeróbica a partir de muestras clínicas es preferida por algunos autores. Se ha encontrado que un periodo de 72 h de incubación lleva a leves aumentos en los porcentajes de aislamiento dependiendo del medio de cultivo. *G. vaginalis* forma colonias muy pequeñas, brillantes y transparentes.

En cuanto a sus características bioquímicas, produce beta hemólisis en medios con sangre humana, y se plantea que la hemólisis se mejora con incubación anaeróbica. También se ha encontrado que el tamaño de las colonias es superior cuando se añade sangre humana al agar base Columbia, no produce catalasa, posee un metabolismo fermentativo lento. Se deben realizar pruebas de inhibición con discos de bacitracina y nitrofurantoina. Es sensible a la acción del aditivo anticoagulante polianetol sulfonato de sodio (SPS), característica útil en su identificación. Para ello se prepara una suspensión 0,5 de McFarland en solución salina estéril y se inocula en una placa de agar brucella o en cualquier otro medio con sangre. Se sitúa un sensibilizador de SPS en el centro de la inoculación sobre el agar y se incuba hasta 48 h en 5 % de CO₂. Si la zona de inhibición es de 12 mm o superior, se considera positivo para *G. vaginalis*. La identificación se puede acompañar de la realización de una prueba de hidrólisis de hipurato, pero un resultado negativo no descarta esta identificación. Presenta resistencia a optoquina. Existen al menos 8 biotipos de esta especie según la diferente reactividad a 3 reacciones bioquímicas: hidrólisis de hipurato (hipuricasa), lipasa y beta-galactosidasa. Para hacer la prue-

ba del hipurato, preparar una solución al 1 % en agua destilada e inocular abundantemente (3 de McFarland). Incubar al menos 2 horas y revelar con 2 gotas de ninhidrina. Leer antes de 15 minutos (1, 3, 11, 44).

Para estudio del semen además del cultivo tradicional se sugiere tener en cuenta la presencia de leucospermia, > 10 leucocitos/ml de semen, ya que se ha encontrado una correlación positiva entre la presencia de leucocitos y el aislamiento de *G. vaginalis*. Se ha encontrado que el cultivo con aislamiento de > 1 × 10³ unidades formadoras de colonias/ml de semen tiene una correlación con *G. vaginalis* hasta del 22 % (42).

En frotis uretrales a la tinción de Gram, debe tenerse en cuenta el número de leucocitos tipo polimorfonucleares (PMN), ya que su presencia en cinco o más por campo, en campos de alta potencia, define uretritis, incluso alcanza buena sensibilidad con recuentos mayores o iguales a 2 PMN por campo para UNG (8, 45). También se ha encontrado que la presencia de células claves, junto con los síntomas clínicos, contribuyen al diagnóstico de infección urogenital masculina (10).

En los frotis uretrales se debe realizar también el cultivo de la muestra en medios convencionales como los nombrados anteriormente. Para la detección de *G. vaginalis* se utilizan otras técnicas de mayor complejidad en muestras de semen, orina y secreciones uretrales como es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (8, 28, 46-48), Un sistema digital para el examen citológico del sedimento

en muestras de semen en casos de infecciones urogenitales (49). *G. vaginalis* también puede sospecharse con base en características sugestivas a partir de citología uretral (49).

Otro medio de diagnóstico es la conjugación látex inmunoglobulina, respecto a la cual se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad de 86% y 81% es menor en relación con la del cultivo (50).

La detección exitosa de la bacteriemia por *G. vaginalis* depende en parte de los métodos de cultivo, incluido el volumen de la muestra, el medio de cultivo, las condiciones y el tiempo de incubación y a la omisión de polianetolesulfonato de sodio, un anticoagulante utilizado comúnmente en esta técnica, o a la inclusión de gelatina en el medio de hemocultivo para desintoxicar este anticoagulante, que de otro modo podría inhibir la *G. vaginalis* (1).

Conclusiones

En los hombres, la infección por *G. vaginalis* **puede ser asintomática y encontrarse como una bacteria que coloniza sin producir síntomas y, por ello, puede que no sea necesario hacer tratamiento. Sin embargo, en algunos casos y de acuerdo** con el contexto clínico, es conveniente tener en cuenta esta bacteria como uno de los agentes

causales de un determinado proceso infeccioso, por lo cual es útil el apoyo del laboratorio para concretar el papel que puede desempeñar *G. vaginalis* en cada situación particular.

Es recomendable la búsqueda etiológica de *G. vaginalis* en hombres con UNG, una vez se descarten otros microorganismos de común etiología para uretritis, especialmente si es recurrente, de similar manera en casos de balanopostitis y en infecciones del tracto urinario. Para el diagnóstico por el laboratorio se recomienda muestras como los hisopados endouretrales y del prepucio, como también el chorro medio de la orina.

No es claro el papel de *G. vaginalis* en semen en pacientes con infertilidad y en el frotis rectal, por lo que se requieren más estudios que permitan otorgarle o no significado clínico a los aislamientos a partir de este sitio anatómico.

Teniendo en cuenta que en muchos casos la transmisión de *G. vaginalis* en su forma cohesiva es por vía sexual, la observación de células claves en semen, descarga uretral y muestras de hisopo endouretral de los hombres, debe evaluarse la posibilidad de tratamiento, especialmente en caso de la pareja de mujeres con VB, porque se podría romper la cadena de transmisión de la bacteria dentro de la pareja.

Referencias bibliográficas

1. Catlin BW. Gardnerella vaginalis: characteristics, clinical considerations, and controversies. *Clinical Microbiology Reviews*. 1992;5(3):213-37. <https://cmr.asm.org/content/5/3/213>
2. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Infectious diseases*. 2013;26(1):86-9.
3. Vázquez MF, Ruiz AS, Natal IF. Casos de Microbiología Clínica. 2014;592: 1-4.
4. Swidsinski A, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Verstraelen H, Vaneechoutte M, et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2010;70(4):256-63.
5. Zhang S, Zhu Y, Mi Z. Molecular epidemiologic investigation of infertile male's semen infected by Gardnerella vaginalis. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*. 2004;10(7):506-8.
6. Ison C, Easmon C. Carriage of Gardnerella vaginalis and anaerobes in semen. *Sexually Transmitted Infections*. 1985;61(2):120-2.
7. Hymes SR, Randis TM, Sun TY, Ratner AJ. DNase inhibits Gardnerella vaginalis biofilms in vitro and in vivo. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(10):1491-7.
8. Iser P, Read TH, Tabrizi S, Bradshaw C, Lee D, Horvarth L, et al. Symptoms of non-gonococcal urethritis in heterosexual men: a case control study. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;81(2):163-5.
9. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. Gardnerella vaginalis and Mollicute detection in rectal swabs from men who have sex with men. *International Journal of STD & AIDS*. 2017;28(7):708-14.
10. Ni S, Huang L, She S, Li Y. Significance of clue cells in the diagnosis of male urogenital infection. *Zhonghua nan ke xue= National Journal of Andrology*. 2005;11(8):598-600.
11. Martínez T, Angélica M, Ovalle S, Reid S, Céspedes P, Martínez T, et al. Biotipos y susceptibilidad antimicrobiana de Gardnerella vaginalis. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2004;69(6):441-5.
12. Hartmann A. Gardnerella vaginalis infection. Clinical aspects, diagnosis and therapy. *Der Urologe Ausg A*. 1987;26(5):252-5.
13. Belmonte A. Estudio de factores de patogenicidad de cepas colonizantes e infectantes de Gardnerella vaginalis y su asociación con bacterias anaerobias; 2012. Recuperado de: <https://rehip.unr.edu.ar/xmlui/handle/2133/10175>
14. Zúñiga A, Tobar-Tosse F. Vaginosis bacteriana por Gardnerella vaginalis: Nuevas enseñanzas desde la ecología molecular. *Salutem Scientia Spiritus*. 2015;1(1):29-36.
15. Espinosa I, Lorenzo M, Betancourt A, Riverón Y, Romero M, Álvarez E. Caracterización bioquímica y antigénica de diferentes aislamientos de Gardnerella vaginalis. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2005;24(2):0-.
16. Lucila Barberis I, Pájaro MC, Daniele ML, Godino S, Pascual L. Estudio de los biotipos de Gardnerella vaginalis, aisladas de pacientes con y sin síntomas de vaginosis bacteriana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1999;17(10):506.
17. Shigehara K, Kawaguchi S, Maeda Y, Konaka H, Mizokami A, Koh E, et al. Prevalence of genital Mycoplasma, Ureaplasma, Gardnerella, and human papillomavirus in Japanese men with ure-

- thrititis, and risk factors for detection of urethral human papillomavirus infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011;17(4):487-92.
18. Chowdhury M. Gardnerella vaginalis carriage in male patients. *Tropical and Geographical Medicine*. 1986;38(2):137-40.
19. Dawson S, Ison C, Csonka G, Easmon C. Male carriage of Gardnerella vaginalis. *Sexually Transmitted Infections*. 1982;58(4):243-5.
20. Elsner P, Hartmann AA, Wecker I, Group S-S. Gardnerella vaginalis is associated with other sexually transmittable microorganisms in the male urethra. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*. 1988;269(1):56-63.
21. Holst E, Mårdh P, Thelin I. Recovery of anaerobic curved rods and Gardnerella vaginalis from the urethra of men, including male heterosexual consorts of female carriers. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplementum*. 1984;86:173-7.
22. Kinghorn G, Jones B, Chowdhury F, Geary I. Balanoposthitis associated with Gardnerella vaginalis infection in men. *Sexually Transmitted Infections*. 1982;58(2):127-9.
23. Andrade-Rocha FT. Colonization of Gardnerella vaginalis in semen of infertile men: prevalence, influence on sperm characteristics, relationship with leukocyte concentration and clinical significance. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2009;68(2):134-6.
24. Campisciano G, Zanotta N, Licastro D, De Seta F, Comar M. In vivo microbiome and associated immune markers: New insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):2307.
25. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Mendling W, Verstraelen H, Dieterle S, et al. Desquamated epithelial cells covered with a polymicrobial biofilm typical for bacterial vaginosis are present in randomly selected cryopreserved donor semen. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2010;59(3):399-404.
26. Muzny CA, Van der Pol WJ, Lefkowitz EJ, Ghosh A, Li M, Redden D, et al. 2408 Genital microbiomes of women with recurrent bacterial vaginosis and their regular male sexual partner. *Journal of Clinical and Translational Science*. 2018;2(S1):13-.
27. Mändar R, Punab M, Borovkova N, Lapp E, Kiiker R, Korrovits P, et al. Complementary seminovaginal microbiome in couples. *Research in Microbiology*. 2015;166(5):440-7.
28. Eren AM, Zozaya M, Taylor CM, Dowd SE, Martin DH, Ferris MJ. Exploring the diversity of Gardnerella vaginalis in the genitourinary tract microbiota of monogamous couples through subtle nucleotide variation. *Plos One*. 2011;6(10):e26732-e.
29. Smith SM, Ogbara T, Eng RH. Involvement of Gardnerella vaginalis in urinary tract infections in men. *Journal of Clinical Microbiology*. 1992;30(6):1575-7.
30. Calderón-Jaimes E. Tratamiento y prevención de las enfermedades de transmisión sexual. *Salud Pública de México*. 1999;41:334-43.
31. Frølund M, Wikström A, Lidbrink P, Abu Al-Soud W, Larsen N, Harder CB, et al. The bacterial microbiota in first-void urine from men with and without idiopathic urethritis. *Plos One*. 2018;13(7):e0201380.
32. Srinivasan S, Chambers L, Hoffman NG, Morgan JL, Munch MM, Yuhás K et al. O06.6 The urethral microbiota in non-

- gonococcal urethritis. *Sexually Transmitted Infections*. 2017;93(Suppl 2):A14-A5.
33. Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *International Journal of Dermatology*. 2009;48(2):121-4.
34. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourinary Medicine*. 1996;72(3):155-9.
35. Burdge D, R. Bowie W, Chow A. Gardnerella vaginalis-associated balanoposthitis; 1986. 159-62 p.
36. Pritchard H. A Case of Pyelonephritis With Bacteremia Caused by Gardnerella Vaginalis in a Man. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2018;26(6):e61-e3.
37. González Pedraza Avilés AC, Ortiz Zaragoza M. Symptomatic bacteriuria due to Ureaplasma and Mycoplasma in adults; 1998. 9-13 p.
38. Puerta-Suárez J, Giraldo M, Cadavid ÁP, Cardona-Maya W. Infecciones bacterianas del tracto reproductivo masculino y su papel en la fertilidad. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2014;79:209-17.
39. Radek Sleha VB, Miloslav Salavec, Petra Mosio, Eva Kusáková, Rudolf Kukuła, Jaroslava Mazurová, Miroslav Spliño. Bacterial infection as a cause of infertility in humans. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2013;62(1):26-32.
40. Damke E, Kurscheidt FA, Irie MMT, Gimenes F, Consolaro MEL. Male Partners of Infertile Couples With Seminal Positivity for Markers of Bacterial Vaginosis Have Impaired Fertility. *American Journal of Men's Health*. 2018;12(6):2104-15.
41. Ruan YT, Pan LJ, Zhao D, Zhang XY, Zhang FL. [Semen quality and its influencing factors in preconception males in Nanjing area]. *Zhonghua nan ke xue = National Journal of Andrology*. 2015;21(2):144-8.
42. De Francesco MA, Negrini R, Ravizola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*. 2011;16(1):47-53.
43. Weng S-L, Chiu C-M, Lin F-M, Huang W-C, Liang C, Yang T, et al. Bacterial Communities in Semen from Men of Infertile Couples: Metagenomic Sequencing Reveals Relationships of Seminal Microbiota to Semen Quality. *Plos one*. 2014;9(10):e110152.
44. Sarier M, Sepin N, Duman I, Demir M, Hizel A, Goktas S, et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? *Andrologia*. 2018;50(10):e13143.
45. You C, Hamasuna R, Ogawa M, Fukuda K, Hachisuga T, Matsumoto T, et al. The first report: An analysis of bacterial flora of the first voided urine specimens of patients with male urethritis using the 16S ribosomal RNA gene-based clone library method. *Microbial Pathogenesis*. 2016;95:95-100.
46. Hamasuna R, You CL, Fukuda K, Fujimoto N, Hachisuga T, Matsumoto T, et al. P05.12 Analysis of bacterial flora of the urine specimens from male patients with urethritis by the clone library method based on the 16s rna gene 2015. A112.2-A p.
47. Manhart LE, Khosropour CM, Liu C, Gillespie CW, Depner K, Fiedler T, et al. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of Leptotrichia/Sneathia spp. with nongonococcal urethritis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2013;40(12):944-9.
48. Sapozhkova Z, Kasoyan K, Kovalchuk E, Shabalova I. Sperm Sediment Cytology: A New Technique for Diagnosing Occult Urologic Infections. *Acta Cytologica*. 2017;61(3):247-51.

49. Tena-Suck ML, Alarcon-Herrera A, Tirado-Sanchez A, Rosl F, Astudillo-de la Vega H. Male urethral Pap smears and peniscopy examination and polymerase chain reaction human papillomavirus correlation. Diagnostic Cytopathology. 2012;40(7):597-603.

50. Espinosa I, Álvarez E, Amaral C, Alonso M, Lorenzo M. [The production of a latex immunoglobulin conjugate for the diagnosis of Gardnerella vaginalis]. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2000;52(2):101-5.