



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“PRINCIPALES COMUNIDADES
BACTERIANAS CERVICOVAGINALES
ASOCIADAS A PACIENTES CON CÁNCER
CERVICOUTERINO TRATADAS EN EL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

ITZEL SAMANTHA GARDUÑO SÁNCHEZ

ASESORES:

DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA
DRA. ANGELA HERNÁNDEZ RUBIO
DRA. ASUCENA IRAIS MENDOZA HUERTA



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

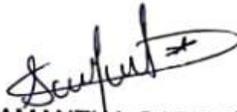
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PRINCIPALES COLONIAS BACTERIANAS CERVICOVAGINALES
ASOCIADAS A PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO
TRATADAS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

Número de registro: HJM 120/22-R



DRA. ITZEL SAMANTHA GARDUÑO SÁNCHEZ

Tesista



DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA

Director De Tesis



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

Subdirectora De Enseñanza



DR. ERIK EFRAIM SOSA DURAN

Jefe De Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá y hermana:

Porque siempre me han dado su apoyo incondicional y a quien debo este triunfo personal, ya que han luchado a mi lado para que este sueño se haya vuelto realidad, jamás tendré con que agradecer cada sacrificio que hicieron durante estos 3 años, mismos que viene desde hace tiempo y los cuales no tengo forma de pagarlos.

A mis mejores amigos:

Porque desde que iniciamos la residencia en ginecología Elizabeth, Angeles y Maleny he recibido su apoyo en cada nueva meta que me propongo y esta no es la excepción, porque hasta en los momentos más difíciles están, porque celebran mis triunfos y me apoyan en mis derrotas, simplemente sin ellos hoy no podría ser quien soy lo que soy.

A mis profesores:

Para todos los médicos que se convirtieron en mis maestros Dr. Jiménez, Dr. Varelas, Dra. Hernández, Dra. Delgado, Dr. Alatraste, Dr. López, Dra. Mendoza, Dra. Bejarano que me guiaron cada día de la residencia, gracias por todas sus enseñanzas, paciencia y por esa confianza que depositaron en mí, lo cual no tengo forma de pagárselos.

A mis compañeros:

Porque hay personas con quienes convives 365 días al año, que no las eliges pero que al final se vuelven tu familia, gracias a mis compañeros por volverse mis hermanos Antonio, Sahira y Laura, a mis R más, que estuvieron conmigo y se volvieron mis cómplices y que sin duda me dejaron grandes enseñanzas Dra. Gris, Dr. Diego, Dr. Irving, a todos gracias porque sin duda hicieron de la residencia una experiencia tan gratificante e inolvidable; y no menos importante a mis compañeros de guardia Eduardo 3 años siendo tóxicos, cómplices y amigos, Fernando y Sulei gracias por darme en quien confiar, Kerwin y Sadid llegaron a complementarme siendo los más chiquitos pero sin duda los más trabajadores.

A mis pacientes:

A cada una de mis pacientes que depositaron su confianza en mi persona, pues mi actuar hacia ellos fue siempre con la intención de ser una herramienta útil para generarles algún bienestar en su salud; cada enseñanza que de ellas obtuve es invaluable y será atesorada con mucho respeto

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
IV.	JUSTIFICACIÓN	25
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
VI.	OBJETIVOS	26
VII.	METODOLOGÍA	27
VIII.	RECOLECCIÓN DE DATOS	29
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
X.	RECURSOS	30
XI.	ASPECTOS ÉTICOS	31
XII.	BIOSEGURIDAD	32
XIII.	RESULTADOS	33
XIV.	DISCUSIÓN	41
XV.	CONCLUSIONES	46
XVI.	REFERENCIAS	48

I.RESUMEN

El cáncer cervicouterino sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país, al ser la 2da causa de muerte en la población femenina.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue determinar las principales colonias cervicovaginales en las pacientes con cáncer cervicouterino tratadas en el Hospital Juárez de México.

MÉTODOS: Se incluyeron todas las pacientes que contaban con diagnóstico histopatológico emitido por la unidad, que no habían recibido ningún tipo de tratamiento, así como tener toma de exudado vaginal para determinar las colonias bacterianas presentes y que fueron atendidas en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

RESULTADOS: Se obtuvieron un total de 30 pacientes, con una mediana de edad de 47 años; la mayor proporción de pacientes se encontró en un estadio clínico III, con 14 pacientes dentro del subgrupo de estadio clínico IIIB. En cuanto al estirpe histológico el más frecuente encontrado fue el epidermoide, seguido de adenocarcinoma y en 2 pacientes encontrándose estirpes como carcinoma seroso y papilar. Del total de pacientes 27 de ellas no presentaban antecedente de infección por VPH, así como teniendo una mediana de 17 años para el inicio de vida sexual activa; esto se asociado a la falta de realización de tamizaje con citología cervical ya que se encontró que el inicio del mismo se obtuvo a una mediana de edad de 35 años y el número de citologías realizadas a lo largo de su vida fue un rango de 1 a 5. Dentro de las principales colonias bacterianas encontradas fueron E. coli, seguida

de *Lactobacillus* spp. También encontrándose en menor proporción bacterias asociadas a infecciones de transmisión sexual como *Trichomona vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*.

CONCLUSIONES: Es posible que una determinada composición de la microbiota cervico-vaginal pueda hacer que un individuo sea más susceptible a adquirir una infección por VPH, además de crear las condiciones para que la infección persista y progrese a cáncer. La realización de este estudio permite ofrecer una oportunidad para diseñar nuevas estrategias de diagnóstico con marcadores microbiológicos para la detección de las primeras etapas del cáncer, así como la capacidad de restablecer la homeostasis cervicovaginal con el uso de probióticos con tratamiento antibiótico.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es una alteración que se origina en el epitelio del cuello del útero que se manifiesta, inicialmente, a través de lesiones intraepiteliales precursoras de bajo y alto grado de avance lento y progresión hacia cáncer invasor.¹

El cáncer del cuello uterino disminuyó a partir 1950, gracias a la introducción de la citología. Las tasas globales de incidencia y mortalidad dependen de la presencia de programas de detección de cáncer de cuello uterino y de la vacuna contra el VPH.

El cáncer de cuello uterino a nivel mundial continúa siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, a nivel mundial, había aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, con 342 000 muertes anuales.^{1,2}

La infección persistente con los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH) es el factor principal para el desarrollo de cáncer cervicouterino y se ha encontrado en el 99,7% de las muestras de pacientes con este tipo de cáncer. La infección con VPH es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervicouterino, y hay factores adicionales involucrados en el establecimiento, la progresión o la regresión de la enfermedad. Algunos de estos factores, como el tipo viral involucrado, están relacionados con el virus, y otros, como la inmunidad individual, el tabaquismo, la paridad, el uso de anticonceptivos hormonales y el comportamiento sexual, están relacionados con el huésped.³

La infección de la mucosa cervicovaginal con virus de papiloma humano de alto riesgo puede causar neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Una microbiota vaginal anormal con la adquisición de la infección por VPH, y tanto las comunidades microbianas vaginales como el perfil de citocinas pueden desempeñar un papel en la promoción de la displasia cervical. Por lo tanto, factores adicionales actúan en conjunto con el VPH para influir en el riesgo de desarrollo de cáncer cervicouterino.

III. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El cáncer de cuello uterino a nivel mundial continúa siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y de pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, a nivel mundial, había aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, con 342 000 muertes anuales. ^{1,2}

La infección persistente con los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH) es el factor principal para el desarrollo de cáncer cervicouterino y se ha encontrado en el 99,7% de las muestras de pacientes con este tipo de cáncer. La infección con VPH es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervicouterino, y hay factores adicionales involucrados en el establecimiento, la progresión o la regresión de la enfermedad. Algunos de estos factores, como el tipo viral involucrado, están relacionados con el virus, y otros, como la inmunidad individual, el tabaquismo, la paridad, el uso de anticonceptivos hormonales y el comportamiento sexual, están relacionados con el huésped. ³

VPH Y CARCINOGENESIS

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) causa 72% de los adenocarcinomas y 85% del cáncer de células escamosas.⁴ El serotipo de Virus del Papiloma Humano 16 causa el 64% de los adenocarcinomas, el serotipo VPH 18 causa el 73% de carcinoma de células escamosas, y los serotipos 31, 33, 45, y 56 son responsables de más del 80% de todos los cánceres cervicales invasivos. ⁵

El virus del Papiloma Humano tiene una función importante en el desarrollo del cáncer cervicouterino. Las oncoproteínas de VPH pueden ser un componente crucial de la proliferación cancerosa continua. A diferencia de los serotipos de bajo riesgo, los serotipos de VPH oncógenos pueden integrarse al genoma humano. Como resultado, con la infección, las proteínas de replicación temprana del VPH oncógeno, E1 y E2, permiten al virus replicarse dentro de las células del cuello uterino. Tales proteínas se expresan en niveles altos en etapas tempranas de la infección. Pueden inducir cambios citológicos que se detectan como lesiones intraepiteliales escamosas de baja malignidad (LSIL) en las pruebas de Papanicolaou. Después puede haber amplificación de la replicación vírica y transformación subsiguiente de las células normales a células tumorales. En particular, los productos génicos oncoproteínas E6 y E7 están implicados en esta transformación. La proteína E7 se une con la proteína supresora tumoral de retinoblastoma (Rb), mientras que E6 se une con la proteína supresora tumoral p53. En ambos casos, la unión conduce a la degradación de estas proteínas supresoras. El efecto de E6 en la degradación de p53 está bien estudiado y se vincula con la proliferación e inmortalización de las células cervicales.⁶

Hay cuatro pasos principales en el desarrollo del cáncer de cuello uterino:⁶

- Infección por VPH oncogénico del epitelio metaplásico en la zona de transformación cervical (la unión entre el epitelio escamoso del exocérvix y el epitelio glandular del canal endocervical).
- Persistencia de la infección por VPH.

- Progresión de un clon de células epiteliales de infección viral persistente a precáncer.
- Desarrollo de carcinoma e invasión a través de la membrana basal.

El riesgo de por vida de contraer cualquier infección por VPH probablemente supere el 80 %. Con pruebas más sensibles disponibles, los estudios muestran que la infección por VPH es más comúnmente la regla, no la excepción. Cabe mencionar un estudio en una población femenina en edad escolar encontró que el 20 % de ellas se convertían en VPH ADN positivas en los primeros 12 meses del inicio de relaciones sexuales, porcentaje este que llega a 50 % a los 36 meses. Una vez que la mujer es infectada por el VPH existen dos posibles resultados. La mayoría de las mujeres desarrollan una infección transitoria y a los 6 meses el 50 % de las mujeres se convierten en ADN VPH negativas. A los 24 meses ya el 81-99 % de las mujeres son ADN VPH negativas presumiblemente como consecuencia de la respuesta inmune adecuada. Con lo que es esperable que la incidencia de la infección por VPH tiene un pico máximo de incidencia por debajo de los 20 años y declina de manera significativa en mujeres ≥ 30 años, por lo que no se recomienda la determinación de ADN de VPH en mujeres menores de 30 años. Adicionalmente, se ha reportado un segundo pico de incidencia en mujeres a partir de los 65 años que se supone tiene relación con la reactivación de infecciones no detectables adquiridas en etapas más tempranas, por una pérdida gradual de la inmunidad específica secundaria a los cambios hormonales propios de la post menopausia, o por la adquisición de nuevas infecciones con nuevas parejas sexuales. ⁶

Los tipos de VPH asociados con las especies alfa predominan en el área anogenital, pero otros tipos de VPH, como los tipos de VPH beta y gamma, que alguna vez se pensó que eran predominantemente cutáneos, también pueden detectarse con frecuencia. Dado que el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de cuello uterino invasivo es mucho menor, del 0,6 %¹¹, el cáncer de cuello uterino debe considerarse como una rara complicación de una infección muy común por el virus del papiloma humano. La frecuencia de muchos de estos tipos de VPH plantea la pregunta: "¿Deberían los VPH no oncogénicos considerarse organismos comensales y desempeñar un papel protector contra los tipos de VPH oncogénicos?".⁷

Kyrgiou, et al. refieren que el VPH 16 regula negativamente las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Datos recientes muestran que las comunidades microbianas locales también juegan un papel importante en la regulación de las respuestas inmunitarias. Las vías finales hacia el cáncer dan como resultado una interferencia con la actividad de la telomerasa y la integración viral, aunque se encuentra que un porcentaje de los cánceres solo tienen ADN liposomal del VPH. E6 y E7 son oncoproteínas conocidas, que controlan eventos cancerígenos fundamentales que incluyen proliferación, senescencia y apoptosis. Los objetivos celulares incluyen p53, E6AP, CBP, p300, Bak, hTERT, MAGUK, cIAP, survivin, p107, pRB, p130. Una de las preguntas importantes que realizan en su estudio es "¿Si el microbioma también puede manipular estos genes además de las influencias del VPH o si los cambios observados se deben realmente a la disbiosis del microbioma inducida por el VPH?".⁷

MICROBIOMA VAGINAL

El cuerpo humano posee billones de microorganismos que coexisten entre sí e interactúan con el huésped.⁸ El concepto de microbioma fue utilizado por primera vez por Lederberg y McCray⁹ para designar un conjunto de microorganismos comensales, simbióticos o patógenos, que comparten el mismo espacio vital y desarrollan una interacción compleja con determinados tejidos humanos.

El primer gran estudio que abordó la diversidad de microorganismos presentes en los diferentes órganos del cuerpo humano fue el Proyecto Microbioma Humano (HMP por sus siglas en inglés) que comenzó en 2008. En este estudio se analiza la composición del microbioma de diferentes partes del cuerpo, incluidos los del tracto genital inferior de 242 personas sanas.¹⁰

Las comunidades bacterianas vaginales sanas y premenopáusicas suelen estar pobladas por *Lactobacillus* spp. que comúnmente se consideran para asegurar un pH bajo, que se cree que proporciona la primera línea de defensa contra los agentes patógenos. Además, estas bacterias pueden producir muchos otros péptidos y metabolitos protectores capaces de inhibir el crecimiento bacteriano, la adhesión y la ruptura de biopelículas.⁷

Ravel et al. estudiaron a 396 mujeres sanas e identificaron 282 grupos taxonómicos, ya que fueron los primeros en clasificar la microbioma vaginal de acuerdo con la estructura, utilizando plataformas de secuenciación de próxima generación (NGS)

más recientes. Basado en la presencia de un determinado *Lactobacillus* spp. o su ausencia, asignaron 5 tipos de estado comunitario (CST) diferentes: ¹¹

- CST I, II, III y V están dominados por *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii* respectivamente.
- CST IV (bacterias asociadas a la vaginosis bacteriana), por el contrario, es un grupo heterogéneo caracterizado por el agotamiento de *Lactobacillus* spp. con presencia de especies estrictamente anaerobias como *Gardnerella*, *Megasfera*, *Sneathia* y *Prevotella*.

En la literatura los estudios que han estudiado el microbioma en el tracto genital femenino han sido en su mayoría con abordajes del estudio del microbioma vaginal en mujeres sin lesión en cérvix. (Figura 1)

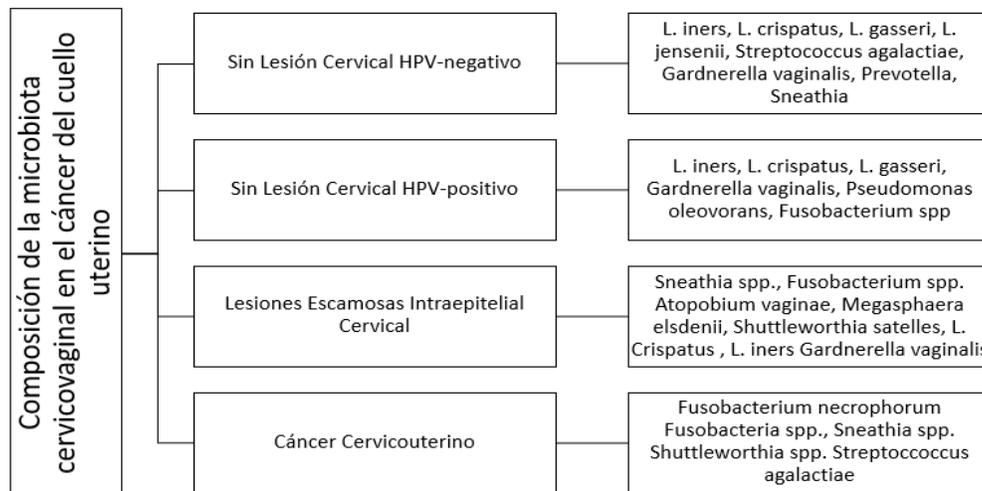


FIGURA 1. Composición de la microbiota cervicovaginal de acuerdo al tipo de lesión cervical. Adaptado de Cárdenas Monroy, C.A.; González Andrade, M.; Hernández Alcántara G.; Martínez González, J.J.; Ramírez Silva, L. La importancia de la microbiota cervicovaginal en cáncer cervicouterino. Mens. Bioquim. 42 (2018) 57-63

Existen diversos factores los cuales influyen en la composición del microbioma bacteriano cervico-vaginal y así mismo con el desarrollo y persistencia de los mismos en pacientes con cáncer cervicouterino, entre los cuales destacan la etnia, las alteraciones hormonales, la actividad sexual y los hábitos de higiene, así como por la lactancia, la diabetes mellitus, el estrés y factores dietéticos. ³

Diversos estudios han demostrado que las mujeres afroamericanas e hispanas exhiben un microbioma vaginal en el que otras bacterias además de *Lactobacillus* spp. predominan. La vaginosis bacteriana puede afectar a más del 50 % de las mujeres en el África subsahariana. Se ha convertido en la alteración más prevalente en mujeres en edad reproductiva. Dichos estudios implican que las diferencias en microbioma vaginal en mujeres de diferentes razas pueden explicar en parte las diferentes tasas de incidencia de vaginosis bacteriana e infecciones de transmisión sexual entre diversas etnias. ^{12, 13,14}

Las hormonas sexuales interfieren con la composición del microbioma bacteriano vaginal, regulando la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y AMP que contribuyen a la selección de especies microbianas vaginales. El estrógeno, en particular, se ha implicado en el paso a un microbioma rico en *Lactobacillus* durante la pubertad e inversamente pobre durante la menopausia. El estrógeno en el epitelio vaginal conduce a su maduración y proliferación, así como a la acumulación de glucógeno, que es necesario para un entorno rico en *Lactobacillus*. Después de la menopausia, la disminución de la producción de estrógenos se acompaña de una disminución de los lactobacilos y un predominio de los anaerobios. Se cree que los lactobacilos metabolizan directamente el glucógeno para formar el ácido láctico

responsable de la acidificación del medio ambiente y el mantenimiento de los lactobacilos. Este concepto se abandonó tras la identificación de la enzima α -amilasa en el epitelio vaginal maduro que se encuentra bajo la acción de los estrógenos. Se demostró que esta enzima cataboliza el glucógeno generando azúcares simples como maltosa, maltotriosa, maltotetraosa y α -dextrinas, que favorecen la formación de colonias de lactobacilos.^{3, 15}

Las variaciones en la composición de la flora vaginal durante el ciclo menstrual como consecuencia de variaciones en los niveles de estrógenos y progesterona. En las fases en las que disminuyen los estrógenos como en la menopausia, se observa una disminución de los lactobacilos, que puede revertirse con terapia de reemplazo de estrógenos.

Se ha demostrado que el uso de anticonceptivos hormonales influye en la composición de la flora vaginal, reduciendo la incidencia, prevalencia y recurrencia de episodios de vaginosis bacteriana. Además, la actividad sexual es un factor que parece contribuir a la reducción de la población de lactobacillus, favoreciendo la diversidad bacteriana.¹⁶ Cabe destacar que las duchas vaginales aumentan el riesgo de vaginosis bacteriana, lo que demuestra la influencia de las duchas vaginales en el ecosistema vaginal.

El consumo de tabaco y la microbioma cervicovaginal tampoco han sido bien estudiados. La nicotina y su principal metabolito, es decir, la cotinina, se encuentran en el moco cervical de las mujeres y en el semen de los hombres que fuman. Se ha demostrado que, en células infectadas con HPV, el humo del tabaco induce un aumento en la transcripción del oncogén E6, lo que conduce a una disminución en

la actividad y los niveles de p53, lo que puede facilitar el desarrollo de carcinoma de células escamosas.¹⁷

MICROAMBIENTE CERVICOVAGINAL Y MECANISMOS DE DEFENSA DEL MICROBIOMA Y DEL HUESPED

La interacción entre el microbioma cervicovaginal y el microambiente local mantienen la homeostasis tisular, sin embargo, al romperse este equilibrio se da una condición conocida como disbiosis, se pueden desencadenar varios procesos patológicos, que incluyen la ruptura de la barrera epitelial, la proliferación celular anormal, la inestabilidad del genoma, la angiogénesis, la inflamación crónica y la desregulación metabólica.

Son diversos los mecanismos de defensa actúan para proteger el tracto genital femenino contra agentes infecciosos. Estos incluyen la barrera epitelial de la mucosa, el moco, la secreción de ácido láctico y la respuesta inmune.

El principal mecanismo de protección asociado con los lactobacilos es su capacidad para producir ácido láctico y mantener un pH local inferior a 4.5, lo que es perjudicial para la mayoría de los patógenos, así como para producir bacteriocinas, que inhiben o eliminan los patógenos transmitidos sexualmente. Además, los lactobacilos pueden formar microcolonias que se adhieren a las células epiteliales, impidiendo la adhesión de patógenos y su capacidad para desencadenar las defensas del huésped. Una microbiota vaginal saludable también se ha asociado con una mayor expresión de defensinas, que son péptidos antimicrobianos vaginales (AMP) que

evitan la unión de proteínas patógenas específicas a las células del tracto genital femenino. ^{18, 19}

La expresión de otros tipos de péptidos antimicrobianos vaginales, como el inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora, se cree que está correlacionada con bacterias relacionadas con la vaginosis bacteriana, e informaron concentraciones más bajas en pacientes que cursan con esta condición. ²⁰

RESPUESTA INMUNE Y ALTERACIONES EN EL MICROBIOMA VAGINAL

Varios estudios han demostrado que la vaginosis bacteriana y las bacterias asociadas afectan los parámetros inmunitarios dentro de la vagina, incluidas las citocinas/quimiocinas, las proteínas antimicrobianas y las poblaciones de células inmunitarias. ³

La vaginosis bacteriana, según la definición de Nugent's, ha mostrado niveles relativamente altos de IL-8 e IL-2 beta los estudios de bacterias individuales muestran que varias son capaces de inducir respuestas proinflamatorias. Por ejemplo, *Atopobium vaginae*, una bacteria asociada a la VB activa el factor nuclear del factor de transcripción proinflamatorio (NF)-κB, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la interleucina (IL)-6 e IL-8, la proteína inflamatoria de macrófagos 3 alfa (MIP 3 alfa) 3 alfa y la activación regulada, Normal T expresada y secretada (RANTES). ²¹

Los estudios clínicos también muestran que los microbiomas con predominio de bacterias asociadas a la VB y una mayor diversidad tienen perfiles proinflamatorios

similares con niveles elevados de IL-8, IL-1 α , IL-1 β , INF gamma, TNF- α y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM- LCR) en comparación con la flora normal de las mujeres, así mismos demostraron efectos inmunosupresores con niveles más bajos de proteína 10 inducida por INF gamma e inhibidor de la proteasa leucocitaria soluble (SLPI) en mujeres con vaginosis bacteriana. ^{22, 23}

Estos estados proinflamatorios dan como resultado daños en los tejidos que posiblemente aumentan el potencial oncogénico del VPH. A pesar del daño en el ADN, la expresión de E6 y E7 da como resultado la inhibición de la apoptosis y mejora la proliferación celular aumentando la aneuploidía y las anomalías de la cromatina que conducen al desarrollo de displasia cervical y cáncer. Como se mencionó, *Lactobacillus* spp. proporciona muchas sustancias protectoras, muchas de las cuales pueden ser relevantes para el VPH, estudios in vitro muestran que *Lactobacillus* spp. ejerce efectos citotóxicos sobre las células tumorales cervicales. Esto se demostró con *L.crispatus* y *L.gasseri*, colonias que inhibieron la proliferación celular e indujeron la muerte celular en un grado significativamente mayor en la línea celular cancerosa. Esto indica probables interacciones entre las células cervicales, la microbiota y los metabolitos. ²⁴

Las modificaciones del entorno cervicovaginal pueden actuar junto con la infección por VPH, contribuyendo desde las primeras etapas del cáncer cervicouterino y creando, por ejemplo, un estado de inmunosupresión local. Algunos estudios han sugerido que ciertas especies de microbiota cervicovaginal pueden modular la respuesta inmunitaria inflamatoria local, posiblemente promoviendo la expresión de

citoquinas inmunosupresoras, y que la microbiota vaginal anormal está relacionada con la infección y la persistencia del VPH.²⁵

Audirac-Chalifour et al.²⁶ realizaron un estudio para analizar el microbioma cervical y los perfiles de citoquinas en varias etapas de CC. Propusieron que, después de la infección por HPV del epitelio cervical, la composición del microbioma cambia de *L. crispatus* a *L. iners*. A medida que la infección progresa a una lesión intraepitelial escamosa (SIL), hay un aumento en la diversidad de la microbiota, marcada por *Sneathia* y *fusobacteria* sp. en el cáncer cervicouterino, *Fusobacterium necrophorum* también estuvo presente, aumentando la diversidad del microbioma. En este modelo sugerido, la infección por VPH es responsable de crear un microambiente inmunosupresor (a través de la expresión de IL-10 y la inducción de macrófagos tipo 2) que se ve reforzado por el TGF β -1 derivado de la microbiota, creando una retroalimentación positiva entre la microbiota y el perfil de citoquinas.

INFLUENCIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PRESENCIA DE ALTERACIONES DEL MICROBIOMA BACTERIANO CERVICOVAGINAL

El estrés oxidativo se ha relacionado con la promoción y progresión de varios tipos de tumores, incluido el cáncer cervicouterino. Las especies reactivas de oxígeno y las especies de nitrógeno reactivo juegan un papel importante en la carcinogénesis cervical mediada por el VPH, ya que la acumulación de estas especies puede aumentar los niveles de daño en el ADN, lo que puede permitir la integración del genoma del VPH y, posteriormente, la transformación celular.²⁷

La integración del ADN viral en el genoma del huésped frecuentemente promueve la interrupción del gen viral temprano E2, que inhibe la expresión de los oncogenes E6 y E7. El resultado es una expresión descontrolada de las proteínas E6/E7 del VPH que provoca una mayor proliferación celular y una disminución de la apoptosis.²⁷

Chen et al.²⁸ observaron que los niveles de H₂O₂ en mujeres con VB fueron casi 10 veces más altas que en pacientes sanas, lo que sugiere que se formó estrés oxidativo en estas pacientes. Por el contrario, Piyathilake et al.²⁹, al analizar a mujeres con NIC VPH positivas, plantearon la hipótesis de que el microbioma cervicovaginal podría inducir daño oxidativo en el ADN. Sin embargo, no se observó asociación entre la diversidad del microbioma y el daño oxidativo del ADN, medido por la presencia de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), un biomarcador de daño en el ADN inducido por estrés oxidativo.

El papel antimicrobiano de H₂O₂- se ha demostrado que la producción de lactobacilos es más eficiente en presencia de peroxidasa y haluros. En consecuencia, se cree que HOCl es un poderoso compuesto antimicrobiano producido por el H₂O₂/peroxidasa/sistema de haluro presente en fagocitos y fluidos tisulares.³⁰

Curiosamente, Klebanoff et al.³¹ informaron concentraciones aumentadas de peroxidasa en los fluidos vaginales de casi todas las pacientes analizadas (y suficiente producción de HOCl). Además, los autores no solo observaron el efecto antimicrobiano de H₂O₂-productores de lactobacilos pero también propusieron un efecto antitumoral de estas bacterias.

Krüger y Bauer ³² sugirieron que el H₂O₂ producido por *Lactobacillus* spp., per se, no es favorable para las células epiteliales vaginales, ya que induce apoptosis no selectiva en células transformadas y no transformadas. Por otra parte, la adición de peroxidasa permite la protección de las células no transformadas frente a la apoptosis mediada por H₂O₂ derivada de lactobacilos.

Pese a los diversos estudios que existen no hay consenso sobre el papel protector de H₂O₂ en el microbioma cervicovaginal. Algunos investigadores consideran que es improbable que H₂O₂ podría tener un efecto antimicrobiano en vaginosis bacteria, ya que el entorno cervicovaginal es hipóxico la mayor parte del tiempo y los lactobacilos requieren grandes cantidades de O₂ para formar peróxido de hidrógeno. Son esenciales más estudios para comprender el papel del estrés oxidativo en la microbioma vaginal y cómo podría contribuir al desarrollo y la progresión de las lesiones y el cáncer de cuello uterino.

EL PAPEL DE LOS LACTOBACILLUS COMO MECANISMO PROTECTOR

La acidez vaginal previene la colonización por anaerobios, *Lactobacillus* spp. predominan en ambiente con ph bajo, por lo cual ayudan mantener la barrera epitelial cervical a través de la producción de bacteriocinas y actúa contra la degradación de la mucina, manteniendo alejadas las infecciones oportunistas. Como se mencionó anteriormente, la producción de ácido láctico inhibe el crecimiento de varios agentes anaeróbicos asociados con enfermedades de

transmisión sexual que pueden contribuir a la progresión de las lesiones cervicales cuando se asocian con la persistencia del VPH.³³

Di Pietro et al.³⁴ evaluaron la infección cervical simultánea por *C. trachomatis* y HPV y las variedades de microbiomas cervicales asociados. Las mujeres con ambas infecciones exhibieron una mayor diversidad bacteriana principalmente relacionada con la presencia de anaerobios como *Gardnerella vaginalis*, *A. vaginae* y en número reducido *Lactobacillus*, asociando así la disbiosis con la aparición de infecciones. Por otro lado, las mujeres sanas mostraron un predominio de *Lactobacillus*, con bacterias anaerobias que representan <2% de la flora cervical. Asimismo, las mujeres infectadas por *C. trachomatis* solo tenía una flora cervical diversa pero bajos niveles de *Lactobacillus*. *Lactobacillus iners* se detectó con mayor frecuencia en mujeres coinfectadas en comparación con las sanas. Además, se encontró que la composición de la flora de VPH positivos y clamidia en las mujeres negativas no diferían significativamente de las mujeres sanas. Aún así, en este estudio *L. gasseri* no se identificó en mujeres VPH positivas, apoyando los hallazgos de otros autores que relacionaron la presencia de *L. gasseri* a la eliminación de la infección por VPH.³⁵

Las especies de lactobacilos pueden producir 2 isómeros de ácido láctico, es decir, ácido L-láctico y D-láctico. Este último ejerce una acción más protectora contra la disbiosis vaginal. Además de producir ácido láctico, especies de *Lactobacillus* producir péptidos con acción antimicrobiana, como bacteriocinas y biosurfactantes. *L. iners* puede sintetizar solo ácido L-láctico y no puede producir peróxido de hidrógeno, que también exhibe una acción inhibidora contra el crecimiento

bacteriano. Entonces un microbioma cervicovaginal dominado por *L. iners* se asocia con un mayor riesgo de infecciones virales y desarrollo de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino.³³

INFECCIÓN POR VPH, MICROBIOMA Y CÁNCER

Se sabe que algunas comunidades bacterianas disbióticas provocan una desregulación inmunitaria que favorece un microambiente promotor de tumores. Se sabe que el VPH es necesario pero no suficiente para causar cáncer cervicouterino. En la mayoría de las mujeres infectadas, la respuesta inmunitaria es capaz de controlar la infección y prevenir lesiones y tumores de alto grado.³⁶ Entre los cofactores en el desarrollo de cáncer cervicouterino, el microbioma cervicovaginal puede desempeñar un papel importante.¹³

La vaginosis bacteriana se asoció con tasas más altas de infección por VPH, lo que sugiere que un aumento en la diversidad de bacterias vaginales junto con una reducción de los lactobacilos puede contribuir a la persistencia de la infección por VPH.¹³ *Gardnerella vaginalis* es capaz de secretar la enzima sialidasa, que degrada el moco vaginal al escindir sus glicoproteínas. Una de estas proteínas es la mucina, que proporciona una barrera física a la superficie del moco vaginal.³³

Varias pruebas sugieren que el VPH se ve afectado por el microbioma vaginal. En metanálisis de estudios en su mayoría transversales, la presencia de vaginosis bacteriana se asoció con tasas más altas de infección por VPH (12 estudios; razón de probabilidad [OR] 1,43; IC del 95 %: 1,11 a 1,84)³⁷ lo que sugiere que un

microbioma diverso y empobrecido en *Lactobacillus* puede contribuir a la persistencia del VPH. También hay evidencia que sugiere que la persistencia es más probable en aquellos con microbioma alterado. En un estudio, las mujeres con VPH persistente de alto riesgo tuvieron una prevalencia de vaginosis bacteriana del 11 % en comparación con solo el 5 % en aquellas mujeres que eliminaron su VPH de alto riesgo.³⁸

LESIONES PRECURSORAS, CÁNCER CERVICOUTERINO Y MICROBIOMA CERVICOVAGINAL

Las lesiones precancerosas de cuello uterino que retroceden, en comparación con las que progresan a cáncer, albergan un microambiente inmunitario diferente. bacterias específicas, como *Gardnerella*, y un aumento en la diversidad microbiológica pueden usarse como biomarcadores de cambios cervicales para identificar a las mujeres con un alto riesgo de desarrollar una infección persistente por VPH, lesión intraepitelial de bajo o alto grado y cáncer.³⁹

Kyrgiou y Mitra publicaron el primer estudio que describe la microbioma cervicovaginal en 169 mujeres con enfermedad preinvasiva e invasiva del cuello uterino comprobada mediante biopsia y las comparamos con controles sanos negativos para el VPH. Descubrimos que la tasa de microbioma de alta diversidad (CST IV) agotado por *Lactobacillus* aumentó dos veces en mujeres con neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), tres veces en mujeres con neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y cuatro veces en mujeres con

enfermedad invasiva (normal = 2/20, 10 %; LSIL = 11/52, 21 %; HSIL = 25/92, 27 %; cáncer = 2/5, 40 %, $p = 0,06$). Hubo una tendencia de asociación entre *Lactobacillus crispatus* microbioma cervicovaginal dominante (CST I) y aumento de la gravedad de la enfermedad (normal=10/20, 50 %; LSIL=22/52, 42 %; HSIL=37/92, 40 %; cáncer=1/5, 20 %, $p= 0.30$) lo que sugiere que esta puede ser una comunidad de microbiomas protectora contra el desarrollo de lesiones preinvasivas e invasivas. Es más, *Peptostreptococcus anaerobius* y *Anaerococcus tetradius* se encontró que eran más comunes en mujeres con HSIL en oposición a la enfermedad LSIL. Estos podrían usarse como marcadores microbiológicos de enfermedades clínicamente significativas.⁷

Aunque este fue el primer estudio en describir el microbioma cervicovaginal en mujeres con enfermedad cervical, una de las limitaciones fue la falta de ajuste por factores de riesgo y posibles factores de confusión entre los grupos comparados. Kwasniewski et al.¹³ evaluaron la flora vaginal de 250 mujeres, incluidas 70 controles sanas, 95 mujeres con LSIL y positividad para VPH y 85 mujeres con HSIL y positividad para VPH. En el grupo de control, los altos niveles de *L. crispatus*, *L. iners*, y *L. taiwanensis* y una ausencia de *Gardnerella vaginalis* y *L. acidophilus* fueron detectados. En el grupo LSIL se encontró *L. crispatus* fue menos frecuente que en el grupo control y *L. acidophilus* y *L. iners* predominó. Por otro lado, en el grupo HSIL se encontró *Gardnerella vaginalis* y *L. acidophilus* aumentaron, mientras que las frecuencias de *L. iners*, *L. crispatus*, y *L. taiwanensis* fueron menores que en el grupo control. Estos resultados muestran una posible relación entre el microbioma cervicovaginal, la infección por VPH y el desarrollo de lesiones

escamosas intraepiteliales. Un microbioma dominado por *G. vaginalis* y pobre en *L. iners*, *L. crispatus*, y *L. taiwanensis* puede ser un cofactor para la persistencia del VPH, el desarrollo de lesión intraepitelial de alto o bajo grado y cáncer cervicouterino.¹³

EL USO DE PROBIÓTICOS Y SU EFECTO SOBRE EL MICROBIOMA CERVICOVAGINAL

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”. La especie de Bifidobacteria, *Lactobacillus* y *Streptococo* son capaces de alterar el microbioma del huésped, mejorando la respuesta inmune y el estado inflamatorio.⁴⁰

Los probióticos que contienen especies de lactobacilos se han utilizado en el tratamiento de infecciones urogenitales para mejorar la flora vaginal. El mecanismo de acción implicaría la acidificación vaginal, la prevención de la adhesión bacteriana y la acción sinérgica con el sistema inmunitario del huésped.⁴⁰

Aunque no existen datos concluyentes sobre su eficacia, los probióticos parecen ser una alternativa de tratamiento complementario de la vaginosis bacteriana y las enfermedades de transmisión sexual dado que no inducen inflamación, promueven resistencias ni tienen efectos adversos.⁴¹

Los efectos de los probióticos sobre las alteraciones citológicas del cuello uterino y sobre la infección por VPH fueron evaluados por Verhoeven et al. ⁴² en 51

individuos. Veinticuatro mujeres recibieron el Yakult®probiótico, que contiene *L. paracaseicepa* Shirota, diariamente, y 27 mujeres conformaron el grupo de control. Al inicio del estudio, todas las mujeres tenían una PCR positiva para el VPH. Después de 3 meses, el VPH había desaparecido en el 25 % de las mujeres que ingirieron el probiótico frente al 7,7 % del grupo de control. Después de 6 meses, las tasas de eliminación fueron 29,2 y 19,2 % en los grupos de probiótico y control, respectivamente. En el mismo estudio se menciona la eliminación de anomalías citológicas relacionadas con la infección por VPH fue el doble en el grupo de probióticos que en el grupo de control. ⁴²

Otro estudio en este ámbito fue el publicado por Palma et al. ⁴³ evaluaron a 117 mujeres con vaginosis o infección por hongos (con cambios citológicos o presencia de HPV/PCR). Las mujeres se dividieron en 2 grupos y recibieron una cápsula vaginal de *L. rhamnosus* BMX54 después del tratamiento de las infecciones. Grupo 1 (n=60) recibieron probióticos durante 3 meses y el grupo 2 (n=57) recibiendo probióticos durante 6 meses. Después de 3 y 6 meses, se recolectaron muestras para citología, colposcopia y bacterioscopia, así como para investigación de hongos y vaginosis. Después de 9 meses, se incluyeron análisis de HPV/PCR. Los resultados indicaron que la eliminación de los cambios citológicos fue el doble en el grupo 2, que usó el probiótico durante un período más prolongado. La eliminación de la infección por VPH también fue mayor en el grupo 2 (es decir, 31,2 % frente a 11,6 % en el grupo 1), que también tuvo tasas más bajas de recaída de la infección vaginal. ⁴³

Aproximadamente un tercio de las lesiones premalignas de alto grado desarrollan una enfermedad cervical invasiva, si no se tratan. Es plausible que las mujeres con CST IV o *Lactobacillus iners* que se encuentran en los microbiomas dominantes son aquellos cuyas lesiones probablemente persistan y progresen a lesiones preinvasivas o invasivas clínicamente significativas. Sin embargo, es importante señalar que los hallazgos de los estudios hasta la fecha solo demuestran una posible asociación entre las lesiones preinvasoras de cuello uterino, la infección persistente por VPH y la síntesis de la microbiota vaginal; no prueban la causalidad. Puede ser que la presencia de un microbioma reducido en *Lactobacillus* spp. hace que algunas mujeres sean más susceptibles a la persistencia del VPH y al desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado, así como de cáncer. Esta idea también está respaldada por estudios que sugieren que las mujeres con vaginosis bacteriana tienen tasas mucho más altas de enfermedades de transmisión sexual, incluido el VPH. Por el contrario, puede ser que la infección por VPH tenga un impacto en las defensas inmunitarias del huésped y el metabolismo de la mucosa con un efecto adverso en la estructura de la comunidad del microbioma vaginal. La infección de la membrana basal de las superficies mucosas por VPH inicia una cascada de mecanismos mediados relacionados con la inflamación, activación de la inmunidad mucosa con citocinas proinflamatorias, interferones, activación de macrófagos y células NK y la integración del ADN viral. Todos estos procesos inflamatorios y cambios en el entorno inmunológico y mucoso pueden, a su vez, afectar el microbioma vaginal.

IV. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el cáncer de cervicouterino (CaCu) es el cáncer con el mayor potencial demostrado para la prevención secundaria, hoy en día sigue siendo una causa importante de mortalidad entre las mujeres a nivel mundial. Los hallazgos sobre los mecanismos utilizados por las bacterias para inducir inmunosupresión cervical en CaCu y el papel de la microbiota en la modulación del sistema inmune del tracto genital femenino, también pueden ofrecer una oportunidad para diseñar nuevas estrategias de diagnóstico con marcadores microbiológicos. En este estudio se determinarán las principales comunidades cervicovaginales presentes en las pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino tratadas en el Hospital Juárez de México con la finalidad de poder determinar, así como modificar mediante la aplicación de tratamientos específicos dependiendo de la entidad encontrada para contrarrestar la persistencia y el favorecimiento de la progresión del cáncer cervicouterino.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las principales colonias bacterianas cervicovaginales asociadas a las pacientes con cáncer cervicouterino?

VI. OBJETIVOS

General: Determinar las colonias bacterianas cervicovaginales en pacientes con cáncer cervicouterino tratadas en el hospital Juárez de México

Específicos:

- Determinar por estadio clínico las principales comunidades bacterianas
- Relaciones sociodemográficas de las pacientes
- Determinar la edad de las pacientes y el diagnóstico de cáncer cervicouterino

VII. METODOLOGÍA

Se realizará una base de datos con las variables a determinar de cada paciente, con base en el total de pacientes, se realizarán tablas de cada variable, así como la determinación y asociación del estadio clínico de la enfermedad y los resultados obtenidos en los cultivos cervicovaginales.

VII.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo

VII.2. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

Pacientes con cáncer cervicouterino tratadas en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México de Agosto 2022 a Febrero 2023

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnósticos histopatológico de cáncer cervicouterino emitido por esta unidad
- Pacientes con protocolo completo de estadificación
- Pacientes quien aún no reciban algún tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia)
- Pacientes quien cuenten con toma de exudado vaginal

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico histopatológico
- Pacientes sin estadificación de la enfermedad

- Pacientes quienes hayan recibido alguna modalidad de tratamiento oncológico
- Pacientes con presencia de fístula vesicovaginal o rectovaginal

VII.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	EDAD EN AÑOS	AÑOS	CUALITATIVA	ORDINAL	AÑOS
ESTIRPE HISTOLÓGICA	OMS		CUALITATIVA	ORDINAL	-TIPO ESCAMOSO -TIPO ADENOCARCINOMA
ESTADIO CLÍNICO	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LA FIGO	ESTADIO CLÍNICO	CUALITATIVA	ORDINAL	I, II, III Y IV
ANTECEDENTE DE IVPH	PRESENTE VS AUSENTE	SI (PRESENTE) NO (AUSENTE)	CUALITATIVA	ORDINAL	SI (PRESENTE) NO (AUSENTE)
EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	EDAD EN AÑOS	AÑOS	CUALITATIVA	ORDINAL	AÑOS
# DE CITOLOGIAS CERVICOVAGINALES REALIZADAS	NÚMERO		CUANTITATIVA	CONTINUA	NÚMERO
RESULTADO DE CULTIVO	BACTERIAS REPORTADAS EN CULTIVO		CUALITATIVA	ORDINAL	BACTERIAS REPORTADAS EN CULTIVO

VIII.RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizarán registros del servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Juárez de México para obtener la base de datos de las pacientes sujetas al estudio. Posteriormente se solicitarán los expedientes clínicos, con ellos se recabaran los datos y se colocaran en una hoja de Excel para después utilizar el programa estadístico SPSS.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el programa estadístico SPSS, con el que se realizara un estudio descriptivo de los datos para identificar la distribución de cada variable, se valorara la toma de la diferencia significativa de los valores con una $p < 0.05$. Se procederá a realizar el análisis estadístico acorde a la distribución de los datos, utilizando pruebas paramétricas cuando la distribución de los datos es normal y no paramétricas cuando no tengan una distribución normal.

X. RECURSOS

X.1. Recursos humanos:

Dr. Xicontencatl Jiménez Villanueva. Profesor titular del curso de Ginecología Oncológica en el Hospital Juárez de México.

Dra. Itzel Samantha Garduño Sánchez. Médico Residente de Ginecología Oncológica.

Dra. Angela Hernández Rubio. Médico adscrito del servicio de Oncología en el Hospital Juárez de México.

Dra. Asucena Iraís Mendoza Huerta. Médico Adscrito del servicio de Ginecología Oncológica en el Centro Estatal de Cancerología "Miguel

X.2. Recursos materiales:

Expediente clínico y sistema de laboratorios SofiLab.

X.3. Infraestructura:

Se realizara dicha investigación en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México y será financiado en su totalidad por el responsable de la tesis.

XI. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio es una investigación retrospectiva por lo que no produce riesgo al paciente y no se tiene conflicto de interés. Se define el tipo de investigación de acuerdo con el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, como sin riesgo. ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: I. Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se solicitaron consentimientos para el Acceso a Datos Personales con Fines de Investigación y Académicos para la Formación de Recursos Humanos en el Ámbito de la Salud en el Hospital Juárez de México.

Se realizó un compromiso de tratar los datos personales a los que tengamos acceso con motivo de esta investigación mediante un proceso de disociación de la información con la finalidad de proteger la identidad de los datos de los participantes, a fin de no permitir por su estructura, contenido o grado de

desagregación la identificación del mismo, como lo establece la fracción XIII del Artículo 3 y la fracción IX del Artículo 22 de la Ley General de Protección de Datos Personales de Sujetos Obligados.

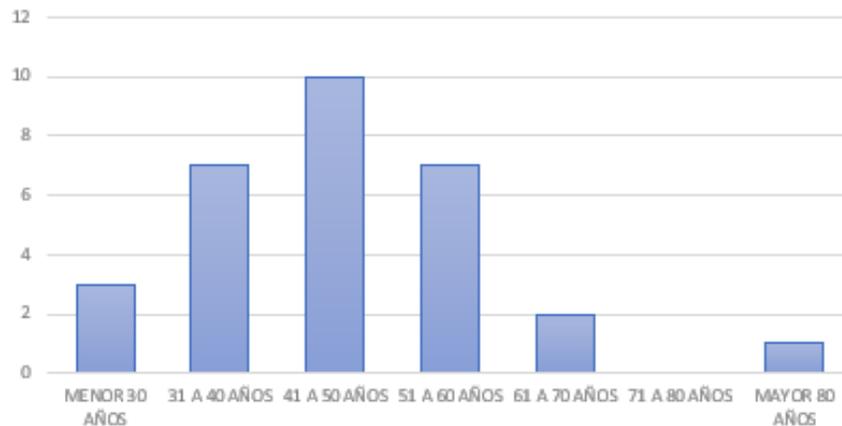
XII. BIOSEGURIDAD

La bioseguridad se define como el conjunto de medidas preventivas, destinadas a mantener el control de los factores de riesgo laborales procedentes de agentes biológicos, físicos o químicos, logrando la prevención de impactos nocivos, asegurando que el desarrollo o producto final de dichos procedimientos no atenten contra la salud y seguridad de trabajadores de la salud, pacientes, visitantes y el medio ambiente. Por el tipo de proyecto la realización de las muestras cervicovaginales se realiza por medio de laboratorio clínico, bajo las medidas de seguridad como son contar con equipo para el personal que realiza la toma (guantes, goggles, cubrebocas, gorro), equipo para el paciente (bata, campos estériles), así como lo necesario para la toma de la muestra (medio de cultivo Stuart), así como lo necesario para el transporte de la misma desde el lugar de la toma hasta el laboratorio de bacteriología. El equipo que realiza este proyecto nunca tiene contacto con la toma y manipulación de dichas muestras, ya que como se menciona por el tipo de estudio se busca el resultado de estas mediante el expediente clínico.

XIII. RESULTADOS

Se realizó la recolección de datos entre Agosto del 2022 a Febrero 2023 de todas las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión atendidas en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, se obtuvieron un total de 35 pacientes, de las cuales se eliminaron 5 al no cumplir con todos los criterios, con un total al final para la inclusión de esta revisión de 30 pacientes.

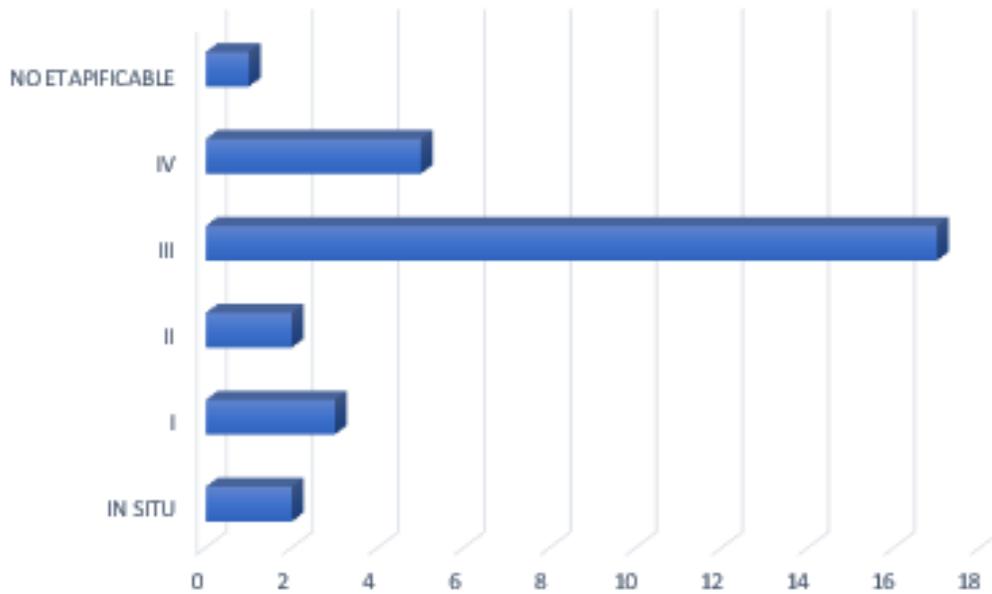
Del total de pacientes se encontró una mediana de edad de 47 años, con un rango de 25 a 81 años. El mayor número de paciente se encuentra dentro del rango de 41 a 50 años (Gráfica 1).



Gráfica 1. Rangos de edad de las pacientes incluidas en el estudio

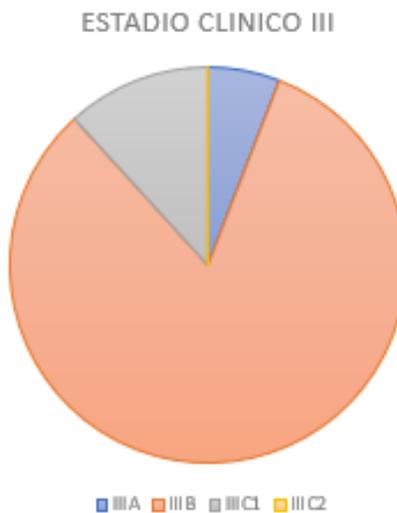
Durante la valoración clínica de las pacientes, lo que más se pudo encontrar en los expedientes fue que la mayoría de ellas se encontraban en un estadio clínico localmente avanzado, la mayor proporción de ellas en un estadio III, seguido de un estadio IV, con mucho menor proporción estadios tempranos I y II. (Gráfica 2)

NÚMERO DE PACIENTES POR ESTADIO CLÍNICO



Gráfica 2. Proporción de pacientes por estadio clínico

Dentro del subgrupo de estadio III, que fue el que presentó mayor número de pacientes, se observa que el estadio clínico IIIB fue el que más mostró proporción de pacientes, como se muestra en la gráfica 3.



Gráfica 3. Proporción de pacientes en el estadio clínico III

Del total de pacientes se englobaron en 4 principales estirpes histológicas encontradas en los reportes de patología en su expediente clínico las cuales

ESTIRPE HISTOLÓGICA	NÚMERO DE PACIENTES
EPIDERMOIDE	22
ADENOCARCINOMA	6
SEROSO	1
PAPILAR	1

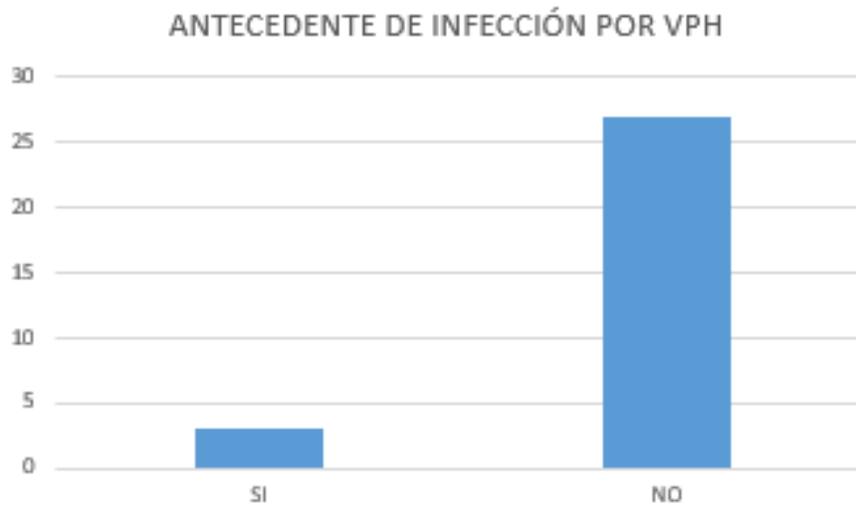
Tabla 1. Número de pacientes por estirpes histológicas

fueron epidermoide en 73.3%, adenocarcinoma en un 20%, seroso y papilar en un 3.3% respectivamente. (Tabla 1, Gráfica 4).



Gráfica 4. Estirpes histológicas

En cuanto a la asociación de la presentación de cáncer cervicouterino con el antecedente de infección por VPH, se encontraron en las entrevistas iniciales de cada paciente que 27 de ellas refirieron no tener antecedente de la infección y solo 3 de ellas tener conocimiento de ser portadoras de esta. (Gráfica 5)



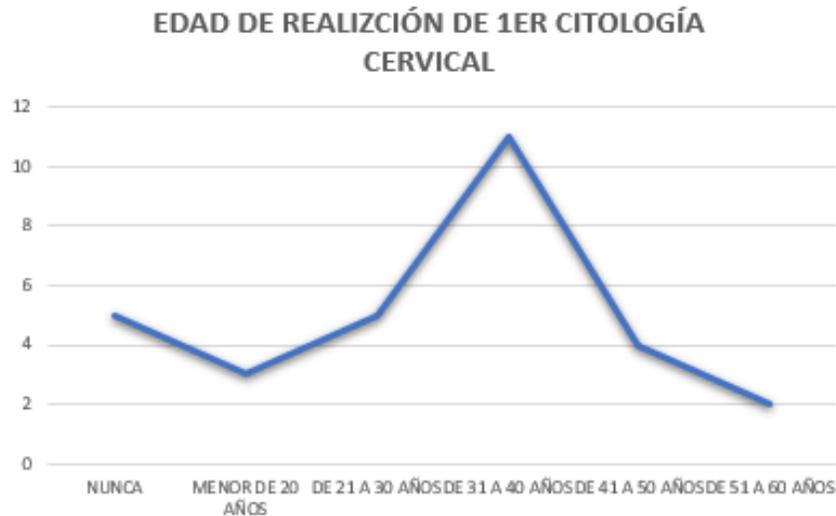
Gráfica 5. Pacientes con antecedente de infección por VPH

La mediana de edad de las pacientes de inicio de vida sexual activa fue de 17 años, en un rango de 13 a 28 años. Se encontró además que dentro de las mismas una paciente aun no contaba con vida sexual activa. (Tabla 2).

EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL	NÚMERO DE PACIENTES
NÚBIL	1
MENOR DE 15 AÑOS	1
DE 15 A 20 AÑOS	25
DE 21 A 25 AÑOS	2
DE 26 A 30 AÑOS	2
MAYOR DE 30 AÑOS	0

Tabla 2. Rango de edades de inicio de vida sexual activa

El tamizaje con citología cervical fue otro de los aspectos a evaluar donde encontramos que la edad con mayor incidencia de realización de 1er citología cervical es en el rango de 31 a 40 años. (Gráfica 6)



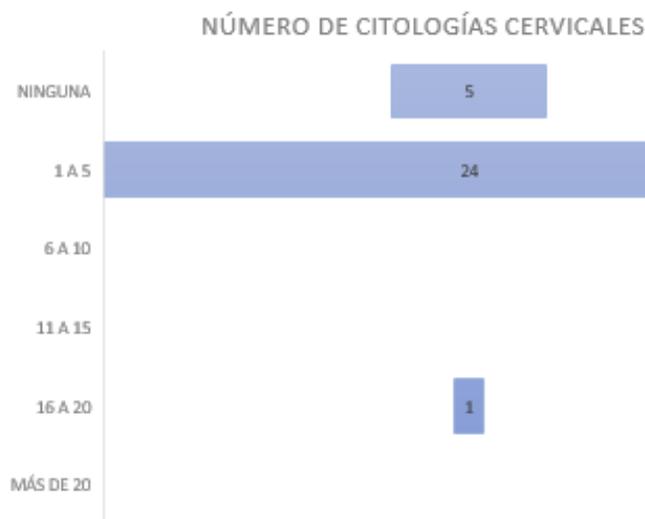
Gráfica 6. Edad de realización de 1er citología cervical

Como podemos observar en la tabla 3, 5 pacientes nunca se realizaron citología cervical, y 2 pacientes se realizaron su 1er citología después de los 50 años.

EDAD DE 1ER CITOLOGIA CERVICAL	NÚMERO DE PACIENTES
NUNCA	5
MENOR DE 20 AÑOS	3
DE 21 A 30 AÑOS	5
DE 31 A 40 AÑOS	11
DE 41 A 50 AÑOS	4
DE 51 A 60 AÑOS	2

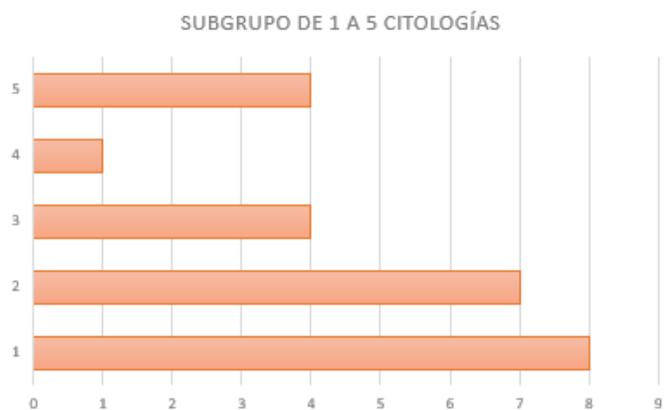
Tabla 3. Rango de edad de realización de 1er citología cervical

En base en lo anterior, se estudio el número de citologías cervicales realizados a lo largo de su vida de cada una de las pacientes, donde encontramos que la mayoría de ellas se encuentra entre el rango de 1 a 5 citologías, mientras que como observamos en anteriormente 5 paciente no cuentan con ninguno a lo largo de su vida (Gráfica 7).



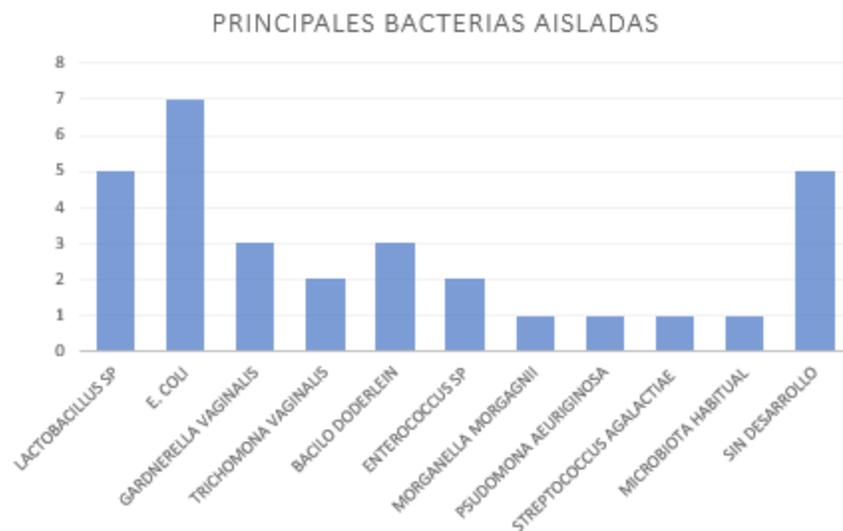
Gráfica 7. Número de citologías cervicales a lo largo de su vida

Dentro del subgrupo de 1 a 5 citologías, podemos se muestra que el mayor número de pacientes de este se ha realizado solo una citología cervical durante toda su vida con un total de 8 pacientes del total de muestra (Gráfica 8).



Gráfica 8. Subgrupo de 1 a 5 citologías

Finalmente, con el objetivo de determinar el tipo de microorganismos que se encuentran en muestras cervicovaginales de las pacientes con cáncer cervicouterino, encontramos que la bacteria con mayor frecuencia aislada fue E. coli en un 23.3%, seguida de lactobacillus sp con 16.6%. Así mismo encontramos que 5 pacientes que corresponden al 16.6% no tuvieron desarrollo de ningún microorganismo (Gráfica 9).



Gráfica 9. Número de pacientes asociadas a cada bacteria aislada

Podemos observar que dentro de las bacterias asociadas a infecciones de transmisión sexual se encuentran Trichomona vaginalis y Gardnerella vaginalis las cuales se presentaron en 6.6% y 10% de las pacientes respectivamente, como se muestra en la Gráfica 9.

A la evaluación de la presencia de bacterias aisladas podemos observar por cada estadio clínico que se presentó una mayor variedad de las mismas en el estadio III, esto al ser este el que concentro la mayor cantidad de pacientes, destacando en

este estadio clínico E. coli, seguido de lactobacillus sp y Gardnerella vaginalis. La tabla 4 muestra las bacterias aisladas en cada estadio clínico.

ESTADIO CLÍNICO	MICROORGANISMO PRESENTE
CACU IN SITU	E. COLI
CACU EC I	LACTOBACILLUS SP
CACU EC II	TRICHOMONA VAGINALIS STREPTOCOCCUS AGALACTIAE GRUPO B
CACU EC III	LACTOBACILLUS SP GARDNERELLA VAGINALIS MORGANELLA MORGANII BACILO DODERLEIN TRICHOMONA VAGINALIS E. COLI MICROBIOTA HABITUAL
CACU EC IV	E. COLI PSEUDOMONA AEURIGINOSA ENTEROCOCCUS SP BACILO DODERLAIN

Tabla 4. Microorganismos encontrados de acuerdo a estadio clínico

XIV. DISCUSIÓN

El cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En 2020, el cáncer de cuello uterino representó aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer y 342 000 muertes en todo el mundo y fue el cuarto cáncer más común en mujeres. El 84% de los casos de cáncer de cuello uterino procedían de regiones en vías de desarrollo. En las mujeres de países en vías de desarrollo, el cáncer de cuello uterino fue el segundo tipo de cáncer más común (15,7 por 100 000 mujeres) y la tercera causa más común de mortalidad por cáncer (8,3 por 100 000).^{1,2} Con base en ello se decidió realizar este estudio para determinar la presencia de colonias bacterianas cérvico-vaginales en las pacientes con cáncer cervicouterino, con la finalidad de poder determinar si el tratamiento de las mismas influye en la progresión o persistencia de la enfermedad.

Como se puede observar en el presente estudio encontramos que la mediana de edad de las pacientes estudiadas con cáncer cervicouterino fue de 47 años, por lo que podemos inferir la influencia del estado hormonal de estas con base en los estudios revisados, ya que en pacientes premenopáusicas el estrógeno se promueve la maduración del epitelio y con ello el aumento en la presencia de un ambiente rico en glucógeno para la proliferación no solo de lactobacillus spp, sino también para la alteración del ph vaginal, sumado al estado proinflamatorio generado por el cáncer para la invasión de diversos microorganismos, con lo que

podemos concluir que se encuentra una mayor frecuencia de estos en mujeres en edad reproductiva.

Para la valoración, así como para el tratamiento del cáncer cervicouterino se realiza la etapificación misma que sitúa a las pacientes en un estadio clínico determinado por los hallazgos clínicos e imagenológicos; en este estudio el mayor porcentaje de pacientes se encontró en un estadio clínico III siendo un 56.6% del total de la muestra, además dentro de este subgrupo el mayor porcentaje corresponde a un estadio IIIB con 14 pacientes dentro del mismo; siendo este un estadio localmente avanzado. Dentro de los estadios tempranos el porcentaje encontrado fue de 10% y en estadio metastásico 16.6%, siendo esto fuertemente influenciado por el tipo de población que es tratada en nuestra unidad.

Los tipos histológicos más comunes de cáncer cervicouterino son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma; tales cánceres pueden estar asociados con el VPH o ser independientes del VPH. Los tipos histológicos encontrados fueron epidermoide en 22 de las pacientes de la muestra, seguido de adenocarcinoma en 6 pacientes. Existen otros tipos histopatológicos menos frecuentes que pueden llegar a desarrollarse en el cuello uterino como los carcinomas neuroendocrinos, serosos, papilares, sarcomas, etc. En nuestro estudio se pudo encontrar a 1 paciente con una estirpe de carcinoma seroso y 1 paciente con estirpe de carcinoma papilar.

En casi todos los casos, el cáncer de cuello uterino se debe a una infección por el virus del papiloma humano (VPH), con esto se relacionándose múltiples factores e riesgo asociados a la propia infección para su supervivencia, persistencia y

progresión de la misma. Si bien la infección por VPH del tracto genital es extremadamente común, el cáncer de cuello uterino resulta en solo una pequeña proporción de pacientes infectados. Se ha estimado que del 75 al 80% de los adultos sexualmente activos contraerán el VPH del tracto genital antes de los 50 años. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el virus por sí solo no es suficiente para causar una neoplasia cervical. Cuando la infección por VPH persiste, el tiempo desde la infección inicial hasta el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado y, finalmente, el cáncer invasivo toma un promedio de 15 años, aunque se han informado cursos más rápidos.⁴⁴ En nuestro estudio se encontró que 27 pacientes no tenían antecedente de infección por VPH y únicamente 3 presentaban este antecedente, sin embargo la mayoría de las pacientes se puede encontrar en sus expedientes que realmente desconocen si han tenido este antecedente o no.

El inicio temprano de la actividad sexual en comparación con la edad de la primera relación sexual de 21 años o más, el riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor entre los 18 y los 20 años y el doble entre los menores de 18 años.³ Del total de la muestra que obtuvimos la mediana de edad para el inicio de vida sexual activa fue de 17 años, sin embargo el rango varía desde los 13 años hasta los 28 años, siendo este un factor de riesgo importante y presente en la mayoría de las pacientes de este estudio.

La detección del cáncer de cuello uterino utiliza la citología cervical (la prueba de Papanicolaou) y/o la prueba de subtipos oncogénicos del virus del papiloma humano. Los resultados de estas pruebas, junto con los resultados anteriores de un

paciente (si se conocen), se utilizan para guiar una evaluación posterior, como repetir la citología cervical, realizar una colposcopia con biopsias cervicales o, con menor frecuencia, realizar un procedimiento de escisión. Luego, las decisiones de tratamiento se toman con base en los resultados de diagnóstico del examen histológico. En este estudio buscamos encontrar a edad de realización de la 1er citología cervical, obteniendo una mediana de 35 años, con una mayor incidencia de la realización entre los 31 a los 40 años. Sumado a esto analizamos también el número de citologías cervicales realizadas a lo largo de la vida, encontrando que la mayoría de las pacientes se encontró dentro del rango de 1 a 5 citologías, con un total de 24 pacientes, además se encontraron 5 pacientes que nunca se habían realizado citología cervical en su vida, con esto podemos concluir que las estrategias de tamizaje en nuestro entorno quizá no son lo suficiente para la prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino. En México, la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en 1er y 2do nivel de atención, recomiendan la detección con citología cada 3 años para el grupo de 25 a 29 años; y la detección para el grupo de 35 a 69 años con citología sola, prueba de VPH sola o co- testing.⁴⁵ A nivel internacional, U.S. Preventive Services Task Force recomiendan como tamizaje la detección con citología cada 3 años para el grupo de 21 a 29 años y la detección para el grupo de 30 a 65 años con citología sola cada 3 años, prueba de VPH sola cada 5 años o co- testing cada 5 años.⁴⁶

En la realización de este estudio el objetivo principal era determinar las principales colonias bacterianas en las pacientes con cáncer cervicouterino ya que se ha

encontrado que algunos miembros de la microbiota del cérvix son posibles modificadores del perfil de citocinas del microambiente del cérvix durante el desarrollo de lesiones premalignas y del mismo cáncer. La microbiota cérvico-vaginal en la mayoría de las mujeres consiste principalmente en *Lactobacillus* spp, que crean un entorno de pH bajo que protege contra bacterias y virus exógenos mediante la producción de ácido láctico, bacteriocinas y biosurfactantes. Las alteraciones de la microbiota cérvico-vaginal pueden causar vaginosis bacteriana, caracterizada por una disminución de los lactobacilos y un crecimiento excesivo de bacterias. Encontramos que en la muestra analizada las principales colonias encontradas fueron *E. coli*, seguidas de *Lactobacillus* spp. Esto difiere de los estudios revisados de la literatura, ya que no existe ninguno que sustente cuales son las colonias bacterianas halladas con mayor frecuencia. Además dentro de nuestro estudio pudimos encontrar que algunas pacientes, aunque en poca frecuencia, se relacionaron con la presencia de bacterias asociadas a infecciones de transmisión sexual como los son *Trichomona vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*, mismas que se engloban dentro del CST IV el cual se caracteriza por un bajo número de lactobacilos y una gran diversidad de colonias bacterianas, mismas que influyen en la persistencia de la infección por VPH, siendo esta el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino. No se descarta que de acuerdo a los hallazgos encontrados las muestras hallan podido presentar contaminación, sin embargo, existe evidencias de que en diversos estudios se han logrado aislar las mismas bacterias que en el nuestro.

XV. CONCLUSIONES

Es posible que una determinada composición de la microbiota cervico-vaginal pueda hacer que un individuo sea más susceptible a adquirir una infección por VPH, además de crear las condiciones para que la infección persista y progrese a cáncer.

El estudio de la microbiota y su relación con el cáncer se encuentra en etapas iniciales, la mayoría de los estudios realizados en pacientes han sido limitados, tanto en número como en diseño (tamaño y tipo de muestra, métodos de análisis e interpretación de los resultados), como sucedió en nuestro estudio, sin embargo como pudimos observar y de acuerdo a la literatura dentro de los hallazgos obtenidos en nuestra investigación, las colonias cervicovaginales en las pacientes con cáncer cervicouterino cambian de forma considerable de acuerdo al estadio esto mostrando que en etapas iniciales o tempranas se encuentra aún la presencia de *Lactobacillus* sp, a diferencia de estadio más avanzados donde pudimos observar la presencia de colonias bacterianas asociadas con mayor frecuencia de vaginosis bacterianas, así como colonias que con poca frecuencia se encontraría como parte de la microbiota normal.

Los hallazgos sobre los mecanismos utilizados por las bacterias para inducir inmunosupresión cervical en el cáncer cervicouterino y el papel de la microbiota en la modulación del sistema inmune del tracto genital femenino, también pueden ofrecer una oportunidad para diseñar nuevas estrategias de diagnóstico con marcadores microbiológicos para la detección de las primeras etapas del cáncer, así como la capacidad de restablecer la homeostasis cervicovaginal con el uso de probióticos con tratamiento antibiótico. Además, podemos decir que de acuerdo a

los hallazgos obtenidos podemos determinar que es necesario enfatizar la importancia del tamizaje para la detección de lesiones premalignas, así como para la infección por VPH, ya que al reforzar esta estrategia se podría dar tratamiento oportuno para el mantener un equilibrio en la microbiota cervico-vaginal, esto tomándose como estrategia para la prevención del cáncer cervicouterino.

Para poder determinar el impacto que tienen determinadas colonias bacterianas cervico-vaginales y su asociación con la infección de VPH, sería necesario la detección de mediante PCR del VPH, limitación que se presentó en este estudio.

XVI. REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249.
2. Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, et al. FIGO CANCER REPORT 2021: Cancer of the cervix uteri: 2021 update. Volume 155, Issue S1. Special Issue: FIGO Cancer Report 2021. October 2021. Pages 28-44
3. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology.* 2021;88(2):187-197.
4. Jemal A, et al. Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin.* (2011); 61(2): 69-90.
5. John E. Niederhuber, et al. Cancers of the cervix. *Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition.* (2014). Elsevier. 1-128.
6. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
7. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017 Jan;179:168-182.
8. Foster KR, Schluter J, Coyte KZ, Rakoff-Nahoum S. The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. *Nature.* 2017 Aug; 548(7665): 43-51.
9. Lederberg BJ, McCray AT. 'Ome sweet' omics: A genealogical treasury of words. *Science.* 2001; 15(7): 8.

10. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al.; NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009 Dec; 19(12): 2317–23.
11. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(Suppl 1):4680–7.
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 Jun; 1(2): 121–33.
13. Kaniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 7593.
14. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril.* 2015 Dec; 104(6): 1351–7.
15. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan; 20(2): 266.
16. Jaspers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraelen H, Delany-Moretlwe S, et al.; Vaginal Biomarkers Study Group. 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 Mar; 15(1): 115.
17. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells

- maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*. 2014 Oct; 35(10): 2373–81.
18. Valenti P, Rosa L, Capobianco D, Lepanto MS, Schiavi E, Cutone A, et al. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. Volume 9. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
19. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015 Mar; 6: 81.
20. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morr  SA, Wieten L, Voncken JW, et al. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol*. 2020 Mar; 11(March): 378.
21. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29(2):223–38.
22. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, et al. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006; 193(4):556–62.
23. Valore EV, Wiley DJ, Ganz T. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis. *Infect Immun*. 2006; 74(10):5693–702.
24. Motevaseli E, Shirzad M, Akrami SM, et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J Med Microbiol*. 2013; 62:1065–72. Pt 7.

25. Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013 Jun; 13(1): 271.
26. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: A pilot study. *PLoS One.* 2016 Apr; 11(4):e0153274.
27. Klaunig JE. Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(40): 4771–8.
28. Chen Z, Zhang Z, Zhang H, Xie B. Analysis of the oxidative stress status in nonspecific vaginitis and its role in vaginal epithelial cells apoptosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015.
29. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016 May; 9(5): 357–66.
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 Jan; 35(1): 78–83.
31. Klebanoff SJ, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J Infect Dis.* 1991 Jul; 164(1): 94–100.

32. Krüger H, Bauer G. Lactobacilli enhance reactive oxygen species-dependent apoptosis-inducing signaling. *Redox Biol.* 2017 Apr; 11: 715–24.
33. Amabebe E, Anumba DO. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018 Jun; 5: 181.
34. Di Pietro M, Filardo S, Porpora MG, Recine N, Latino MA, Sessa R. HPV/Chlamydia trachomatis co-infection: metagenomic análisis of cervical microbiota in asymptomatic women. *New Microbiol.* 2018 Jan; 41(1): 34–41.
35. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, Gajer P, Ma B, Humphrys MS, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol.* 2017 Sep; 10(5): 1310–9.
36. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013 Nov; 13(11): 800–12.
37. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:10.
38. Guo Y, You K, Qiao J, et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS.* 2012; 23:581–4.
39. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al.; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020 Mar; 16(3):e1008376.
40. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist.* 2020 Apr; 13: 1213–20.

41. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? *F1000 Res.* 2018 Apr; 7(0): 460.
42. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus- related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev.* 2013 Jan; 22(1): 46–51.
43. Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. *BMC Infect Dis.* 2018 Jan; 18(1): 13.
44. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021 Jul 23;70(4):1-187
45. GPC 146-18 Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en 1er y 2do nivel de atención, 2018.
46. U.S. Preventive Services Task Force. Cervical Cancer. USA, 2018.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 04 de abril de 2023
No. de Oficio: CI/075/2023
Asunto: **Carta de Aceptación**

DRA. ITZEL SAMANTHA GARDUÑO SÁNCHEZ
Médico Residente

Presente

En relación al Trabajo Monográfico de Actualización titulado: **PRINCIPALES COMUNIDADES BACTERIANAS CERVICOVAGINALES ASOCIADAS A PACIENTES CON CANCER CERVICOUTERINO TRATADAS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**, con número de registro **HJM 120/22-R**, bajo la dirección del DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

"ACEPTADO"

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, al 04 de abril 2024.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Juan Manuel Bello López
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez de México

JMBL/ NCMV /MALM





Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	23	junio	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	SI	X	No	Número de Registro	HJM 120/22-R
Título del Proyecto: PRINCIPALES COLONIAS BACTERIANAS CERVICOVAGINALES ASOCIADAS A PACIENTES CON CÁNCER CERVICOUTERINO TRATADAS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO					
Nombre Residente	ITZEL SAMANTHA GARDUÑO SÁNCHEZ				
Director de tesis	DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA				
Director de tesis metodológico	DRA. ASUCENA MENDOZA HUERTA				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2024	Especialidad	GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGIUS	PORCENTAJE	8%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	x	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	X	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	x	Comentarios: Tesis validada para continuar su trámite en enseñanza.			
No					

VaBo.

SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

