



LA MICROBIOTA VAGINAL Y SU RELACIÓN EN EL DESARROLLO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

THE VAGINAL MICROBIOTA AND ITS RELATION IN THE DEVELOPMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

¹María del Rosario Martínez-Ibarra, ²Omar Medina-de la Cruz, ²Verónica Gallegos-García.

¹ Pasante de Licenciatura en Enfermería en Servicio Social. Facultad de Enfermería y Nutrición. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

² Maestro en Ciencias (Biología). Docente. Facultad de Enfermería y Nutrición. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Recibido el 17 de Septiembre de 2020; aceptado el 18 de mayo de 2022

RESUMEN

La microbiota vaginal se encuentra compuesta por diferentes tipos de microorganismos los cuales contribuyen a la homeostasis y protección contra infecciones. Sin embargo, la microbiota puede variar dependiendo de los cambios que se experimentan a lo largo de la vida de la mujer, especialmente durante la adolescencia, embarazo y menopausia, estas etapas se caracterizan por cambios hormonales. Esto coadyuva a modificaciones en el epitelio cervicovaginal y de esta manera es más propenso a enfermedades como la disbiosis vaginal y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical. Es de interés abordar la relación que tiene la microbiota vaginal para el desarrollo de los distintos grados de neoplasia intraepitelial cervical, ya que la microbiota cervicovaginal es de gran importancia durante la vida de una mujer.

Palabras clave: *Microbiota Vaginal, Lactobacillus, Neoplasia Intraepitelial Cervical.*

ABSTRACT

The vaginal microbiota is shaped by different kinds of microorganisms which contribute to maintain the homeostasis and protection against infections. Nevertheless, the vaginal microbiota can change according to shifts in the life of women, especially during adolescence, pregnancy and menopause, stages of life characterized by hormonal changes which lead to modifications of the cervicovaginal epithelium and likely to develop vaginal dysbiosis and cervical intraepithelial neoplasia, so that it is interesting to approach the relation between vaginal microbiota and the development of different grades of cervical intraepithelial neoplasia since the cervicovaginal mi-

crobiota is important during the life of women.

Keywords: *Vaginal microbiota, Lactobacillus, Cervical intraepithelial neoplasia.*

INTRODUCCIÓN

La microbiota está conformada por bacterias, arqueas, protistas, hongos y virus, uno de los nichos biológicos que ha cobrado gran importancia en los últimos años es la vagina, ya que aloja un ecosistema equilibrado y dinámico¹. Algunos factores que pueden afectar o modificar la microbiota vaginal son: edad, dieta, obesidad, fase del ciclo menstrual, raza, conductas sexuales, tabaquismo y composición bacteriana^{2,3}.

Se ha demostrado que las bacterias que se localizan en el intestino se asocian con la expresión de algunas hormonas sexuales, porque la presencia de los productos enzimáticos que metabolizan estrógenos al conjugarlos y desconjugarlos modifican los niveles en el torrente sanguíneo⁴. Estos cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden tener un impacto negativo en los niveles de estrógenos y de esta manera afectar la salud vaginal⁵. Todo lo anterior contribuye a mantener la homeostasis y así contribuir en la protección contra infecciones, sin embargo, cuando existen alteraciones en ella se produce una disbiosis vaginal⁶⁻⁹.

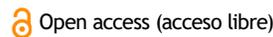
La disbiosis vaginal puede ocasionar enfermedades como la Vaginosis Bacteriana (VB), durante esta el número de *Lactobacillus* spp. es bajo, por lo tanto, estos microorganismos se consideran un biomarcador de salud vaginal^{2,10}. Estas alteraciones pueden coadyuvar a una infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y su progresión a los distintos grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), sobre todo en mujeres mayores de 25 años y que tienen coinfecciones^{1,11-14}.

Dirección de correspondencia

Verónica Gallegos-García

Av. Niño Artillero No. 130, C.P. 78240, San Luis Potosí, S.L.P. México.

E-mail. veronica.gallegos@uaslp.mx


Cuadro 1. Tipos de estado de la comunidad del microbiota vaginal.

Estado de la comunidad (CST)	Microorganismos
CST I	<i>Lactobacillus crispatus</i>
CST II	<i>Lactobacillus gasseri</i>
CST III	<i>Lactobacillus iners</i>
CST IV	
CST IV-A	<i>Anaerococcus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Finnegoldia</i> y <i>Streptococcus</i>
CST IV-B	<i>Atopobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Sneathia</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Megasphaera</i> y diversos tipos de Clostridiales
CST V	<i>Lactobacillus jensenii</i>
CST VI	<i>Gardnerella vaginalis</i>
CST VII	<i>G. vaginalis</i> y <i>Lactobacillus spp.</i>

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es abordar la relación que tiene la microbiota vaginal para el desarrollo de NIC

Microbiota vaginal

Hasta el momento se sabe que la microbiota vaginal esta colonizada principalmente por *Lactobacillus spp.*, esta ha sido categorizada en siete diferentes tipos de estado de comunidad (*Community State Types*, por sus siglas en inglés) según se encuentre predominantemente colonizada (Cuadro 1)^{1,14,15}.

Disbiosis Vaginal

Los *Lactobacillus* producen peróxido de hidrogeno y preservan un ambiente ácido protector en la vagina con un pH bajo (<4.5), por lo tanto, un cambio en ellos puede ocasionar una VB¹⁶. Entre los microorganismos que ocasionan disbiosis vaginal están *Anaerococcus tetradius*, *Ureaplasma urealyticum*, *Veillonella atypica*, *Corynebacterium glucuronolyticum*, *G. vaginalis*, *Prevotella bivia* y *Atopobium vaginae*¹⁶⁻¹⁸.

Durante una VB los primeros colonizadores son *G. vaginalis* y *P. bivia* que se encuentran de forma abundante, aunque no producen una gran respuesta inflamatoria de células epiteliales debido a que poseen la capacidad de evadir el sistema inmune mediante el establecimiento de su propio *biofilm*. Los colonizadores secundarios como *A. vaginae* y *Sneathia spp.* contribuyen a una mayor respuesta inmune y además favorecen la aparición de signos y síntomas como leucorrea y mal olor^{14,18}.

Se ha asociado a *L. iners* con la infección por VPH, el desarrollo de NIC y Cáncer Cervicouterino (CaCu), aunque hay mayor probabilidad de adquirir una infección por VPH cuando existe una coinfección por *Chlamydia trachomatis*¹⁹. Los *L. iners* suelen asociarse con infecciones vaginales que pueden inducir inflamación y elevación de citoquinas proinflamatorias, situaciones que predisponen al daño molecular del ADN y de esta mane-

ra favorecen algunas mutaciones genéticas que ocasionan transformación en las células epiteliales normales a células cancerígenas²⁰⁻²².

Modificación de la microbiota vaginal en los diferentes grados de NIC

El VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común que la mayoría de las mujeres logra eliminar, sin embargo, en un porcentaje de los casos esto no sucede y ocurre un proceso de cambios celulares en el epitelio del cérvix²². Estos cambios se representan como anomalías histológicas de acuerdo con la clasificación de Richart en: NIC I, NIC II, NIC III y CaCu. La presencia de microorganismos como *A. vaginae*, *G. vaginalis* y *Sneathia spp.* están presentes en mujeres con algún grado de NIC, este hecho sugiere que algunos factores adicionales pueden influir en la progresión de estas a CaCu^{17,23,24}.

La NIC I es una lesión precancerígena que consiste en un proceso inflamatorio sostenido en donde se ha observado un predominio de bacterias como *Sneathia spp.*, *Pseudomonas*, *Shuttleworthia satelles*, *Megasphaera elsdenii* y *Fusobacterium spp.* (capaz de promover la carcinogénesis al modular la señalización de E-cadherina/b-catenina a través de la sobreexpresión de la adhesina FadA que modifica el microambiente inmunitario) en mujeres con este tipo de lesión (Figura 1)^{13,25,26}.

La NIC II se considera una lesión de alto grado con una disminución de *Lactobacillus* en presencia de microorganismos patógenos, además esto puede interferir en la regresión de la neoplasia a mediano plazo¹³. Un estudio realizado por Mitra con 45 mujeres con diagnóstico de NIC II, después de 1 a 2 años del mismo no mostraron regresión de la enfermedad y se observó un incremento en la cantidad de especies de *Megasphaera* (contribuyente negativo a la síntesis de acetato a partir de la acetil-CoA esto puede indicar competencia por el sustrato), *Prevotella timonensis*, *G. vaginalis* (secreta vaginolisina, toxina capaz de formar poros en el epitelio vaginal y secretar sialidasa que degrada el moco vaginal) y *Anaero-*

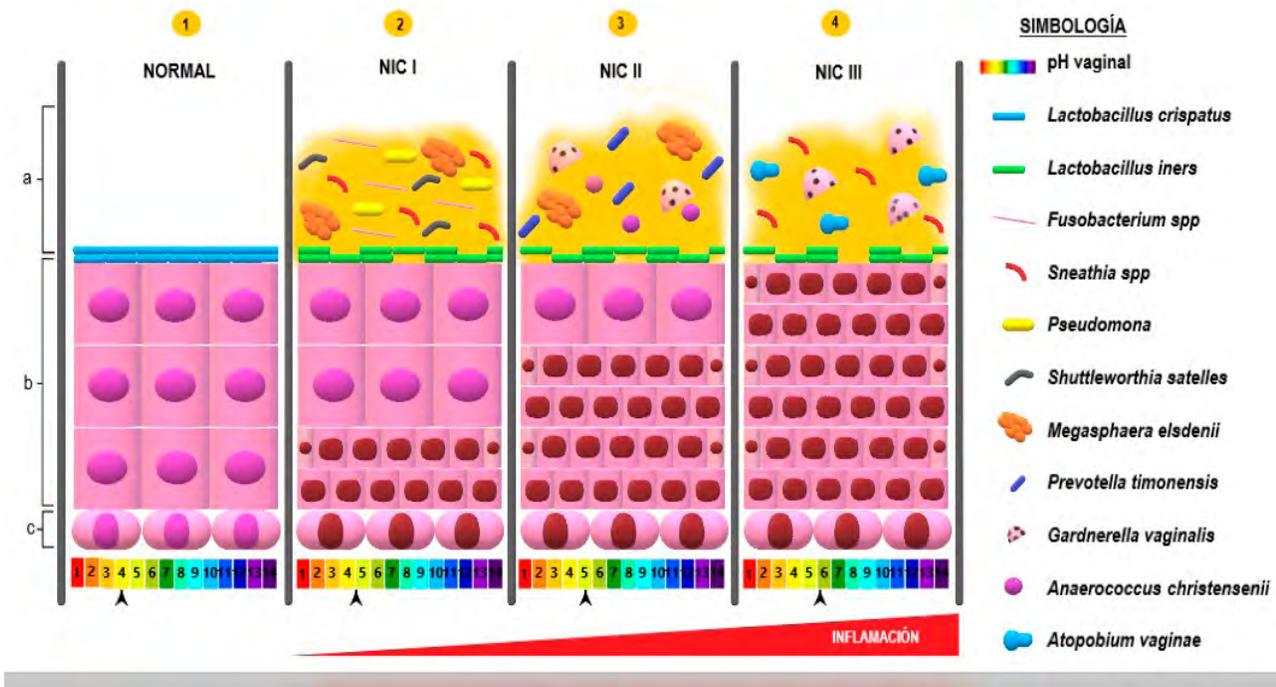


Figura 1. Microbiota vaginal en los distintos grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). Se observa en **a)** Formación de Biofilm, **b)** Tejido epitelial cervical, **c)** Células basales. **1.** Mucosa vaginal conformada por epitelio escamoso. **2.** Lesión precancerígena (NIC I), que consiste en un crecimiento celular anormal confinado al tercio basal del epitelio cervical. **3.** Lesión que afecta a los dos tercios basales del epitelio del cérvix (NIC II). **4.** Lesión que alcanza a más de dos tercios del epitelio cervical (NIC III) e incluso puede llegar a invadirlo completamente, con cambios en la maduración y diferenciación celular. En la parte inferior se observa el aumento de pH vaginal e inflamación en los distintos grados de NIC.

coccus christensenii, mientras que en aquellas mujeres en las cuales ocurrió regresión predominaba el género de *Lactobacillus* (Figura 1)^{9,27,28}.

La NIC III es una lesión de alto riesgo que en la mayor parte de los casos progresa a CaCu⁹. En un estudio realizado por Chorna con mujeres hispanas se encontró que en mujeres mexicanas la presencia de *Sneathia* spp. en la microbiota vaginal funciona como un biomarcador para NIC III, mientras que en mujeres habitantes de Puerto Rico una disminución en el número de *Lactobacillus* se asocia con un incremento en la presencia de *A. vaginae* y *G. vaginalis* (Figura 1)²⁸.

CONCLUSIÓN

La relación entre la microbiota de mujeres sanas y aquellas con algún grado de NIC es un área de investigación relativamente nueva que permite apreciar diferencias en su composición que pudieran ofrecer una nueva opción terapéutica prometedora para la salud vaginal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F, Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 419.
2. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017; 3 (1): 71-82.
3. Usyk M, Zolnik C.P, Castle P.E, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathogens*. 2020; 16 (3): e1008376.
4. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10:2653.
5. Kwon M, Seo S, Kim M, Lee D, Lim M. Compositional and Functional Differences between Microbiota and Cervical Carcinogenesis as Identified by Shotgun Metagenomic Sequencing. *Cancers*. 2019; 11(3): 309.

Open access (acceso libre)

6. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health*. 2014; 14 (1): 1185.
7. Muhleisen A.L, Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016; 91: 42-50.
8. Pramanick R, Mayadeo N, Warke H, Begum S, Aich P, Aranha C. Vaginal microbiota of asymptomatic bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: Are they different from normal microbiota?. *Microbial pathogenesis*. 2019; 134, 103599.
9. Klein C, Kahesa C, Mwaiselage J, West J.T, Wood C, Angeletti P.C. How the Cervical Microbiota Contributes to Cervical Cancer Risk in Sub-Saharan Africa. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10: 23.
10. Onywera H, Williamson A.L, Mbulawa Z.Z.A, Coetzee D, Meiring T.L. Factors associated with the composition and diversity of the cervical microbiota of reproductive-age Black South African women: a retrospective cross-sectional study. *PeerJ*. 2019; 7: e7488.
11. Innes C.R, Sykes P.H, Harker D, Williman J.A, Van der Griend R.A, Whitehead M, et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013-2016). *Papillomavirus Research*. 2018; 6:77-82.
12. Kelly H, Weiss H.A, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Qiao Y.L, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV*. 2018; 5 (1): e45-e58.
13. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K.A.O, Aaltonen R, Cárdenas J, Glazer-Livson S, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 360: k499.
14. Martin D.H, Marrazzo J.M. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 214 (suppl_1): S36-S41.
15. Castle P.E, Giuliano A.R. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients—assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *Jnci Monographs*. 2003; (31): 29-34.
16. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?. *Translational Research*. 2017; 179: 168-182.
17. Ma B, France M.T, Crabtree J, Holm J.B, Humphrys M.S, Brotman R.M, et al. A comprehensive non-redundant gene catalog reveals extensive within-community intraspecies diversity in the human vagina. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 1-13.
18. Muzny C.A, Łaniewski P, Schwebke J.R, Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020; 33 (1): 59.
19. Champer M, Wong A.M, Champer J, Brito I.L, Messer P.W, Hou J.Y. et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018; 125 (3): 309-315.
20. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N, Ricci G, Comar M. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Frontiers in Microbiology*. 2019; 10: 2451.
21. Hong X, Fang S, Huang K, Yin J, Chen J, Xuan Y, et al. Characteristics of the vaginal microbiome in cross-border female sex workers in China: a case-control study. *PeerJ*. 2019; 7: e8131.
22. Carda-Diéguez M, Cárdenas N, Aparicio M, Beltrán D, Rodríguez J.M, Mira A. Variations in vaginal, penile and oral microbiota after sexual intercourse: A case report. *Frontiers in Medicine*. 2019; 6: 178.
23. Arokiyaraj S, Seo S.S, Kwon M, Lee J.K, Kim M.K. Association of cervical microbial community with persistence, clearance and negativity of Human Papillomavirus in Korean women: a longitudinal study. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 1-9.
24. Curty G, de Carvalho P.S, Soares M.A. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (1): 222.
25. Mendoza K.G, Kain W.C. Factores de riesgos en mujeres diagnosticadas con lesiones pre-malignas de cáncer cérvico-uterino. *Revista Universitaria del Caribe*. 2018; 21 (2): 71-83.
26. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnetteche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PloS One*. 2016; 11 (4): e0153274.
27. Mitra A, MacIntyre D.A, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis K.K, Marchesi J.R, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nature Communications*. 2020; 11 (1): 1-13.
28. Chorna N, Romaguera J, Godoy-Vitorino F. Cervicovaginal Microbiome and Urine Metabolome Paired Analysis Reveals Niche Partitioning of the Microbiota in Patients with Human Papilloma Virus Infections. *Metabolites*. 2020; 10 (1): 36.