



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS VAGINALES COMO  
ALTERNATIVA PREVENTIVA PARA EL CÁNCER DE  
CUELLO UTERINO: REVISIÓN SISTEMÁTICA.”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**OMAR JOSUÉ CAMPOVERDE BRAVO**

**BRYAN ANDRÉS HIDALGO ROMÁN**

**DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS VAGINALES COMO  
ALTERNATIVA PREVENTIVA PARA EL CÁNCER DE  
CUELLO UTERINO: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:**

**OMAR JOSUÉ CAMPOVERDE BRAVO**

**BRYAN ANDRÉS HIDALGO ROMÁN**

**DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Omar Josué Campoverde Bravo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0107174799 y **Bryan Andrés Hidalgo Román** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706183894. Declaramos ser los autores de la obra: “**Efecto de los probióticos vaginales como alternativa preventiva para el cáncer de cuello uterino: revisión sistemática**”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

F:  .....

**Omar Josué Campoverde Bravo**  
C.I. 0107174799

F:  .....

**Bryan Andrés Hidalgo Román**  
C.I. 0706183894

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Efecto de los probióticos vaginales como alternativa preventiva para el cáncer de cuello uterino: revisión sistemática" realizado por **Omar Josué Campoverde Bravo** con documento de identidad No. **0107174799** y **Bryan Andrés Hidalgo Román** con documento de identidad No. **0706183894**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

  
Dr. Juan Muñoz C.  
Ginecólogo - Obstetra  
INHMT 03-08-187-09  
CMA 2102

F: .....

**Dr. Juan Pablo Muñoz Cajilima**  
**DIRECTOR / TUTOR**

**DEDICATORIA****JOSUE**

**PARA MIS PADRES IVÁN Y EULALIA, PARA MI HERMANO ADRIÁN, ESTE ÉXITO SOLO SE PUDO LOGRAR CON USTEDES A MI LADO, FUE UN TRABAJO EN EQUIPO DESDE EL INICIO, SUS CONSEJOS ME AYUDARON PARA QUE EN ESTA CARRERA NO ME DIERA POR VENCIDO.**

**BRYAN**

**A MIS PADRES JOSÉ Y LAURA, QUE HAN LUCHADO POR MI BIENESTAR Y ME HAN BRINDADO SU APOYO INCONDICIONAL DESDE SIEMPRE, LOS AMO SIN USTEDES ESTO NO SERÍA POSIBLE, A MIS HERMANOS QUE SON MIS PILARES Y EJEMPLO PARA SEGUIR, QUE CON SUS CONSEJOS ABRIGA MI ALMA.**

**AGRADECIMIENTO****JOSUÉ**

**A DIOS POR FORJARME LLENO DE CARÁCTER Y VOLUNTAD PROPIA PARA DECIDIR POR MI CUENTA, A MIS PADRES POR DECIRME QUE NUNCA ME DÉ POR VENCIDO Y SIEMPRE ME DIJERON QUE EL QUE PERSEVERA ALCANZA, A MI HERMANO POR DECIRME QUE LLEGARÍA LEJOS, A MIS AMIGOS Y AHORA FUTUROS COLEGAS QUE DENTRO DE ESTOS CINCO AÑOS HEMOS APRENDIDO EL VERDADERO SIGNIFICADO DE LA AMISTAD, A LA UNIVERSIDAD POR PERMITIRME HACER USO DE SUS INSTALACIONES PARA FORMARME ACADÉMICA Y PROFESIONALMENTE.**

**BRYAN**

**A MIS PADRES QUE CON SU AMOR HAN SIDO LUZ EN MEDIO DE LA OSCURIDAD DE LAS ADVERSIDADES, A MIS HERMANOS, Y FAMILIA QUE CON EL MÁS MINIMO COMPARTIR LLENAN MI CORAZÓN Y HAN SIDO LA MEJOR MEDICINA, A MI ÁNGEL EN EL CIELO SIEMPRE TE VIVIRÉ ETERNAMENTE AGRADECIDO. Y FINALMENTE A MI POR DEMOSTRAR QUE NINGÚN RESBALÓN ES CAIDA Y QUE EL TIEMPO SUELE DAR DULCES SALIDAS A LAS MÁS AMARGAS DIFICULTADES**

## RESUMEN

**Introducción:** a nivel mundial el cáncer de cuello uterino es la cuarta causa de muertes femeninas. Pese a las nuevas tecnologías de diagnóstico y campañas preventivas convencionales, existe una alta prevalencia de cáncer cervicouterino, especialmente en países de bajos ingresos. Actualmente está en boga la utilización de probióticos vaginales como medida preventiva de esta patología.

**Objetivo:** determinar los efectos de los probióticos vaginales como alternativa preventiva para cáncer de cuello uterino.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática con base en la declaración PRISMA. Se elaboró una búsqueda de información en las bases de datos: PubMed, Web of Science, Scopus y Springer. Los términos utilizados para la ecuación de búsqueda fueron: "uterine cervical neoplasms" OR "cervical cancer" OR "cancer of cervix" OR VPH AND prevention AND "vaginal probiotics\*" OR "vaginal microbiota" OR "vaginal microbiome". Los artículos utilizados y que cumplieron con los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios; de los últimos diez años, en idioma inglés y español.

**Resultados:** se evidenció que los probióticos vaginales producen cambios inmunológicos, histológicos y del pH que previenen el desarrollo de lesiones cancerígenas, especialmente los *Lactobacillus crispatus*, sin embargo, no todas las microbiotas vaginales presentan un porcentaje elevado de actividad preventiva, como, por ejemplo, *Lactobacillus iners*, que se asocia con mayor incidencia de cáncer cervical.

**Conclusiones:** los probióticos vaginales pueden resultar beneficiosos como efecto preventivo en el cáncer cervicouterino debido a que permite mantener la homeostasis vaginal, tratar la disbiosis y controlar el desarrollo del Virus de Papiloma Humano.

**Palabras clave:** “cáncer de cuello uterino”, “microbioma vaginal”, “prevención”, “probióticos vaginales”.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical cancer is the fourth leading cause of female deaths worldwide. Despite new diagnostic technologies and conventional preventive campaigns, there is a high prevalence of cervical cancer, especially in low-income countries. Vaginal probiotics as a preventive measure for this pathology is usually used.

**Objective:** To determine the effects of vaginal probiotics as a preventive alternative for cervical cancer.

**Methodology:** A systematic review was conducted based on the PRISMA statement. Information was searched in the following databases: PubMed, Web of Science, Scopus, and Springer. The search equation included terms such as "uterine cervical neoplasms" OR "cervical cancer" OR "cancer of cervix" OR "HPV" AND "prevention" AND "vaginal probiotics\*" OR "vaginal microbiota" OR "vaginal microbiome." The articles comprised and met the inclusion criteria, which were clinical trials, meta-analyses, observational studies, and randomized controlled trials from the last ten years, published in English and Spanish.

**Results:** It was evidenced that vaginal probiotics produce immunological, histological, and pH changes that prevent the development of cancerous lesions, especially *Lactobacillus crispatus*. However, not all vaginal microbiotas exhibit a high percentage of preventive activity; for instance, *Lactobacillus iners*, which is correlated with a higher incidence of cervical cancer.

**Conclusions:** Vaginal probiotics may be beneficial as a preventive effect in cervical cancer due to their ability to maintain vaginal homeostasis, treat dysbiosis and control the development of *Human Papillomavirus*.

**Keywords:** "cervical cancer," "vaginal microbiome," "prevention," "vaginal probiotics."

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
METODOLOGÍA .....	13
RESULTADOS.....	15
Recolección de artículos.....	15
Probióticos vaginales en la prevención de cáncer cervicouterino.....	19
BIBLIOGRAFÍA .....	28
ANEXOS .....	33
Anexo N°1. Glosario .....	33
Anexo N°2.....	34

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una de las principales causas de muerte a nivel nacional y mundial (1). Actualmente existen métodos diagnósticos y terapéuticos modernos, sin embargo, por el inicio insidioso de la presentación clínica, es detectada en un alto porcentaje en estadios avanzados (2). Por lo cual, es menester la medicina preventiva mediante la vacunación para Virus de Papiloma Humano (VPH), campañas médicas y tamizaje (3). Hoy en día está en boga como alternativa preventiva el uso y manejo de los probióticos vaginales para el control del desarrollo neoplásico cervical (1).

La neoplasia de cuello uterino provoca lesiones malignas en la zona de transformación entre el endocérnix y ectocérnix (4). Su principal etiología en un 99% es el VPH con un rango etario promedio de incidencia entre los 40 y 49 años (5). Puesto que, el tratamiento moderno puede resultar agresivo, citotóxico y con altos daños colaterales (6); es imprescindible conocer de alternativas preventivas que eviten la progresión del cáncer de cérvix (7).

A nivel mundial, el CaCU es la cuarta causa de mortalidad. En 2020, 13,3% de mujeres fueron diagnosticadas con esta patología según The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (8). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera como la cuarta neoplasia con mayor incidencia con aproximadamente 604 mil casos nuevos en el mundo (9). Grandes potencias como Canadá, Alemania, Irlanda, Italia y/o España lo consideran como la principal causa de mortalidad, de igual forma los países con ingresos mínimos o medianos como Brasil, Colombia, Argentina, Costa Rica, República Dominicana y/o México (10). El impacto que ha tenido en Latinoamérica por diversas causas asociadas como: analfabetismo, fronteras políticas o el tipo de cultura, dificulta la estructuración de un sistema de salubridad capaz de realizar un diagnóstico temprano (11,12). Pese a esto Brasil, es el que menor índice de casos presenta con

un total de 12,2% (1). En Ecuador, en el año 2020, este tipo de cáncer estuvo catalogado como el segundo con mayor mortalidad, con una incidencia del 17,8% (11).

Desde hace algunos años se conoce el beneficio del uso de probióticos para el tratamiento de diferentes patologías especialmente de origen gástrico, sin embargo, en los últimos años, se ha evaluado sus efectos y beneficios en la contribución de la prevención de neoplasias cervicales (13). Estudios epidemiológicos muestran una asociación significativa, entre microbioma vaginal alterado con el desarrollo de la infección, persistencia de VPH, y posterior carcinogénesis cervical (14). Gran parte de la microbiota que pertenece al aparato reproductor femenino se encuentra a nivel del cuello uterino y la vagina, con la predominancia del grupo *Lactobacillus* que sirven como agentes de defensa en comparación con otras bacterias que pueden generar un cierto número de efectos secundarios tras su acción (15,16). Los probióticos que se derivan de las bacterias pertenecientes a la familia ácido-láctica, tienen un porcentaje de mayor impacto contribuyente a la prevención de cáncer cervical mediante el control de la disbiosis y el sistema inmunológico (13).

Los *Lactobacillus* al utilizarlos como probióticos tanto por vía oral o vaginal presentan pocos efectos adversos. Algunos estudios experimentales encontraron que los *Lactobacillus* y sus metabolitos inhiben la proliferación de células del cérvix mediante la regulación de genes, controlando la disbiosis vaginal, con un mecanismo inmunológico y la producción de ácido láctico para que el pH del microambiente se estabilice afectando a los patógenos que desencadena esta alteración (15,17). Estudios como los de Pawar et al.(18) han explorado efectos anticancerígenos de los *Lactobacillus* midiendo los niveles de E-cadherina (que tiene un papel importante en adhesión normal en las células del epitelio, además de la supresión tumoral y señalización de las células), junto con la Matriz Metalopeptidasa 9 (MMP9) mediante ensayos de ELISA (18). De similar forma Dellino et al.(19) observaron que la ingesta oral de

Lactobacillus crispatus (L. crispatus) en un grupo de 160 mujeres con citología de cérvix de tipo escamosa intraepitelial, con VPH positivo, alcanzaron cambios a favor de la prevención de CaCU mediante el probiótico que contenía la cepa L. crispatus M247. Esto demuestra las cualidades de los probióticos vaginales tras su administración en la prevención del desarrollo de neoplasias cervicouterinas (19). Sin embargo, actualmente existe una cantidad limitada de investigaciones acerca del microbioma vaginal con la asociación del uso de probióticos, y cómo éste influye para el manejo previsional de cáncer cervicouterino, necesitando ser estudiado. Por todo lo anteriormente descrito nos hacemos la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuál es la efectividad de éstos como alternativa preventiva en el cáncer de cuello uterino?**

## METODOLOGÍA

Se investigó la capacidad preventiva de los probióticos vaginales frente al cáncer de cérvix con base a una revisión de tipo sistemática, mediante una búsqueda exhaustiva dentro de las bases de datos de PubMed, Scopus, Web of Science y Springer. Inicialmente se obtuvo 2812 artículos, los mismos que fueron filtrados dentro del algoritmo Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA). Para el motor de búsqueda los términos utilizados se obtuvieron de los descriptores MESH y DECS. Se realizó una búsqueda de artículos publicados en los últimos diez años en idioma inglés y español.

La obtención de los datos se escogió de artículos con base en estudios de los probióticos vaginales como alternativa preventiva de cáncer cervicouterino que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios. Se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR” con el planteamiento de la pregunta P (población), I (intervención), O (outcomes o resultados) para la formación de la ecuación de búsqueda como se observa en la (tabla N°1).

**Tabla N° 1. Ecuación de búsqueda de literatura científica (1 de septiembre del 2023)**

PubMed	<i>((“uterine cervical neoplasms”[All Fields] OR “cervical cancer”[All Fields] OR “cancer of cervix”[All Fields] OR “VPH”[All Fields]) AND (“prevent”[All Fields] OR “preventability”[All Fields] OR “preventable”[All Fields] OR “preventative”[All Fields] OR “preventatively”[All Fields] OR “preventatives”[All Fields] OR “prevented”[All Fields] OR “preventing”[All Fields] OR “prevention and control”[MeSH Subheading] OR (“prevention”[All Fields] AND “control”[All Fields]) OR “prevention and control”[All Fields] OR “prevention”[All Fields] OR “preventions”[All Fields] OR “preventions”[All Fields] OR “preventive”[All Fields] OR “preventively”[All Fields] OR “preventives”[All Fields] OR “prevents”[All Fields]) AND “vaginal probiotics*”[All Fields]) OR “vaginal microbiota”[All Fields] OR “vaginal microbiome”[All Fields]</i>
--------	--

Scopus	<i>ALL("uterine cervical neoplasms" OR "cervical cancer" OR "cancer of cervix" OR VPH AND prevention AND "vaginal probiotics*" OR "vaginal microbiota" OR "vaginal microbiome")</i>
Web of Science	<i>"uterine cervical neoplasms" OR "cervical cancer" OR "cancer of cervix" OR VPH (All Fields) and prevention (All Fields) and "vaginal probiotics*" OR "vaginal microbiota" OR "vaginal microbiome" (All Fields)</i>
Springer	<i>"uterine cervical neoplasms" OR "cervical cancer" OR "cancer of cervix" OR VPH AND prevention AND "vaginal probiotics*" OR "vaginal microbiota" OR "vaginal microbiome"</i>

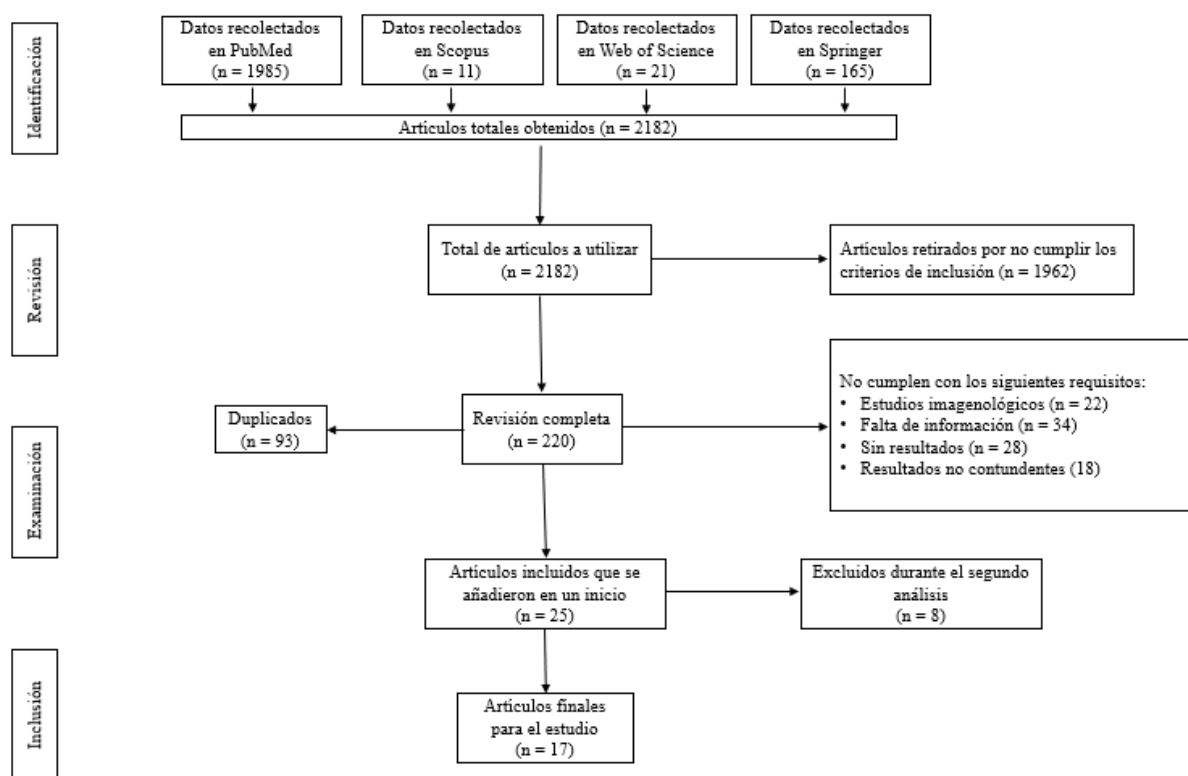
De los 17 artículos seleccionados posteriormente se clasificaron en una tabla de extracción de datos para su análisis descriptivo, ordenados en referencia a las diferentes relaciones presentadas. Cada estudio se analizó descriptivamente en una planilla de extracción de datos y se separaron de acuerdo con las distintas relaciones encontradas, dividiéndose en: autor, tipo de estudio, objetivos del estudio, ranking, resultados, conclusiones y año.

La búsqueda de información fue en función de artículos de revistas de alto impacto que forman parte de la Scimago Journal & Country Rank permitiendo evaluar la calidad de la evidencia seleccionada por medio de cuartiles Q1, Q2, Q3 y Q4. Para la presente revisión sistemática se utilizó el analizador de sesgo ROBINS-1 (Anexo 1). El resultado que se obtuvo de cada artículo precisó los parámetros de análisis según su calidad para el cálculo del sesgo. El puntaje fue catalogado en crítico, severo, moderado y bajo riesgo. Para la evaluación de los estudios entre dominios se pudo observar un sesgo moderado en la mayoría de los artículos. En el dominio 7 presentó total homogeneidad dentro de su valoración. En contraste con el dominio 3, que presentó mayor heterogeneidad. (20)

## RESULTADOS

Inicialmente, se obtuvo una base de 2182 resultados según los motores de búsqueda. Se eliminaron 1962 artículos por ser trabajos publicados hace más de diez años y ser del tipo: revisiones bibliográficas, tesis de grado, estudios cualitativos, opiniones de expertos y cartas al editor. De la filtración se extrajeron 220 artículos que tienen una revisión completa descartando 93 de estos por ser duplicados y 102 artículos por ser estudios imagenológicos, investigaciones sin resultados, ni discusión o resultados no concluyentes. Quedando 25 con una población de mujeres propensas al cáncer de cérvix, de los cuales se eliminaron 8 estudios tras el segundo análisis, por no abordar el tema principal de la investigación, dando un total de 17 artículos que presentaron resultados específicos para la investigación.

**Figura N° 1. Algoritmo flujo PRISMA.**



## Recolección de artículos

**Tabla N°2. Relación de los probióticos en el microbioma vaginal y su efecto en el cáncer de cuello uterino.**

Autor	Tipo de Estudio	Objetivos del estudio	Ranking	Resultados	Conclusiones	Año de Publicación
Musa J, et al. (21)	Metaanálisis	Evaluar la asociación entre el microbioma vaginal con precáncer o cáncer de cérvix	Q1	Estudio en 155 mujeres, media de edad de 52 años. Las mujeres con precáncer cervical de alto grado fueron más frecuentes que las de bajo grado. De los tipos de estado comunitario (CST) se destacó: Gardnerella (CST-IV) con 66,9%, Lactobacillus iners (L. iners o CST-III) con 21,9% y un 11,3% para L. crispatus (CST-I). El diagnóstico de cáncer de cérvix fue más común en pacientes con un microbioma vaginal dominado por Gardnerella (OR: 3,64).	La microbiota vaginal que se encuentra dominada por variantes de CST-IV (Gardnerella), se encuentran asociadas con un aumento de la probabilidad de detectar precáncer de cuello uterino o cáncer de cérvix.	2023
Condic M, et al. (22)	Ensayo Controlado Aleatorizado	Evaluar el programa de detección de cáncer de cérvix en Alemania para detección de lesiones precursoras y dilucidar el papel del microbioma cervicovaginal en la detección de cáncer	Q1	Estudio de 310 mujeres con una media de edad de 44 años, en etapas premenopáusicas y posmenopáusicas. Se pudo demostrar que el dominio que presenta el L. iners (CST-III) sobre L. crispatus (CST-I). ( $p < 0,001$ ) aumenta el riesgo de producir lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) y, por ende, cáncer.	La predominancia de CST-III influye en la formación de anomalías cervicales, lesiones escamosas de bajo grado, lesiones escamosas de alto grado y cáncer de cérvix, por lo que, sugiere que la interacción que tiene el microbioma del cérvix con estas variantes puede desarrollar cáncer de cuello uterino. Volviendo necesario el cambio de la microbiota para que aumente el dominio de lactobacillus crispatus	2023
Dellino M, et al. (19)	Estudio Clínico	Evaluar la administración a largo plazo de L. crispatus oral para restaurar la eubiosis en mujeres con infecciones por VPH	Q3	Estudio en 160 pacientes. El 73,5% de los casos presentaron VPH. Se realizó un seguimiento de un año, en el cual, se les administró el probiótico de L. crispatus M247. El uso de este probiótico fue mayormente significativo en pacientes que tenían infección por el VPH ( $p = 0,041$ ), lo cual, ayudó a resolver complicaciones neoplásicas que pueden producirse en este microbioma.	La administración de la variante M247 del L. crispatus fue de utilidad para restaurar el microbioma vaginal en pacientes que pueden llegar a tener cáncer de cuello uterino. Sólo un número pequeño de mujeres llegan a tener VPH recurrente que producirá lesiones precancerosas.	2022
Wan B, et al. (23)	Estudio Observacional	Estudiar el mecanismo del L. crispatus que inhibe la lesión intraepitelial escamosa cervical	Q3	Dentro de este estudio, el L. crispatus fue administrado y presentó un efecto inhibitorio de la proliferación de la línea celular precancerosa de cuello uterino (Ect1/E6E7) ( $p < 0,05$ ) puesto que, inhibieron la secreción de citocinas TH2, además de generar una respuesta apoptótica de estas células ( $p < 0,01$ ).	Este estudio indica que la variante L. crispatus puede adherirse a diversas células pertenecientes al microbioma vaginal afectando las células precancerígenas del cérvix para generar un efecto inhibitorio. De esta forma sirven como estrategia para proporcionar alternativas preventivas para este tipo de lesiones.	2023

Bokulich N, et al. (24)	Ensayo Controlado Aleatorizado	Investigar las relaciones entre el microbioma y pH vaginal en mujeres con y sin neoplasia cervical.	Q1	Estudio de 100 mujeres con y sin diagnóstico de CCI. Se determinó que la microbiota dominada por CST-I y CST-III estuvo relacionada con el pH vaginal bajo ( $\leq 5$ ). Se presentó un pH alto en el 17% de las mujeres con VPH positivo y el 88% del grupo CCI ( $p = 0,0002$ ). Por esta razón, existe un valor predictivo para la detección del <i>Lactobacillus</i> en la microbiota vaginal con un área bajo la curva ( $AUC = 0,94$ ) y su relación con un pH bajo que previene el desarrollo de VPH y la aparición de lesiones cancerígenas.	La evidencia de este estudio demostró que la presencia de CST-I y CST-III como variantes dominantes y su relación con el pH se encargan de la eliminación del VPH y por consiguiente la regresión de enfermedades neoplásicas. El microambiente cervicovaginal resulta útil para desarrollar nuevos planteamientos previsionales que ayudarían a disminuir la formación de cáncer de cérvix.	2022
Wang E, et al. (25)	Ensayo Clínico	Analizar la comunidad microbiana cervical en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello uterino.	Q1	Estudio en 62 pacientes, con una edad promedio de 33 años. Presentaron una tasa incrementada de infección VPH de alto riesgo (VPH-AR) ( $p < 0,05$ ). Este estudio ha demostrado que los <i>L. crispatus</i> son el grupo de bacterias más dominante a nivel vaginal, sin embargo, al existir una neoplasia intraepitelial del cérvix (NIC) y CaCU, estos valores se reducen disminuyendo la protección de la microbiota cervicouterina.	El papel de la microbiota vaginal para la progresión de NIC puede estar aumentado debido a que la protección de los CST-I se ve reducida. Esto permite que exista una mayor cantidad de bacterias o virus a nivel de la vagina y cuello uterino generando alteraciones celulares de forma persistente como el VPH-AR, el cual, al generar infección provocará a su vez cáncer.	2022
Zheng X, et al. (26)	Ensayo Clínico	Explorar los efectos del trastorno de la microbiota cervicovaginal y el cambio del eje CpG-TLR9 en la carcinogénesis cervical.	Q1	Se realizó un estudio en 341 pacientes. De estas, 49 presentaron CaCU. Disminuyó la presencia de CST I y CST III, mientras que la variante CST-IV aumentó paulatinamente. El nivel de expresión de TLR9 (receptores 9 tipo Toll) aumentó a medida que incrementa la diversidad de la microbiota cervicovaginal con CST-IV ( $p = 0,002$ ) con mayor predisposición a CaCU.	La microbiota cervicouterina puede llegar a afectarse, por lo tanto, el equilibrio de la microbiota y el factor protector de los CST-I se ve reducido. Debido al aumento de las bacterias pertenecientes a la variante CST-IV promueven el número de lesiones cervicouterinas al existir su predominio.	2023
Ma Y, et al. (27)	Estudio Clínico	Dar a conocer las características de la colonización de los microorganismos vaginales y su asociación con los diferentes estados de la enfermedad cervical sobre todo el Ca de cérvix.	Q2	Dentro de este estudio se valoraron a 30 pacientes de las cuales, el 45% de las mismas presentaron lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), un 36% fue para las personas que tenían lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y 27% con CaCU. Dentro del microambiente vaginal se dio a conocer que mientras exista una disminución de la variante <i>L. crispatus</i> como agente protector, aumentará el riesgo de producir neoplasias del cérvix.	Ante la presencia de infecciones como VPH (genotipo 16), se va a generar mayor diversidad dentro de la microbiota vaginal. Por lo que, se considera al VPH-16 como factor de riesgo y a la variante <i>L. crispatus</i> como factor protector del microambiente vaginal.	2023
Kudela E, et al. (28)	Artículo de Revisión	Relacionar el microbioma vaginal y la inmunidad innata en el enfoque médico predictivo, preventivo y personalizado para combatir el cáncer de cuello uterino	Q1	La combinación de CST-IV y CST-III aumentan el riesgo de lesiones cervicales de alto grado. El CST-IV aumenta el riesgo de displasia cervical en un 60%. Los <i>Lactobacillus</i> también pueden asociarse con las personas que presentan VPH-AR, en este grupo prevalece el CST-III doblando el riesgo de generar SIL y por consiguiente lesiones cancerosas ( $OR = 1,95$ ) en comparación con el CST-I usado como barrera protectora ( $OR = 1,31$ ).	Los conceptos de diagnóstico predictivo temprano, prevención dirigida y enfoque individualizado del paciente asociados con avances masivos en el campo de la biomedicina aportan ventajas significativas para utilizar estos grupos de CST III y IV en la detección de cáncer cervicouterino.	2021

Bi Z, et al. (29)	Ensayo Clínico	Evaluar el efecto de <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>lactis</i> (L.del) sobre la disbiosis de la microbiota vaginal y la lesión por radiación vaginal en pacientes con cáncer ginecológico.	Q1	La radioterapia provocó disbiosis del microbioma vaginal, con presencia de <i>Brevundimonas</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Prevotella</i> , produciendo la disminución de la abundancia de <i>Lactobacillus</i> . La administración de L. del atenuó la reducción de <i>Lactobacillus</i> y al mismo tiempo inhibió la abundancia de <i>Streptococcus</i> y <i>Prevotella</i> . El L. del citoplasmático podría inhibir la proliferación celular y promover la apoptosis celular en células SiHa al regular negativamente la expresión de HPV16-E6, HPV16-E7, IL-6 y MAP7, y al regular positivamente BAX, Caspasa-3, Caspasa-9 y LTF. El aumento de la dosis de radiación estuvo acompañado de una mayor abundancia de las bacterias dominantes CST- IV (P <0,05). El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) mostró que CST- IV y <i>Brevundimonas</i> podían distinguir la lesión por radiación de nivel 2 de la lesión por radiación de nivel 1, con un AUC de 0,895 (IC del 95%: 0,808-0,982, p <0,01) y 0,944 (IC del 95%): 0,882-1, p < 0,01), respectivamente.	La aplicación de <i>Lactobacillus</i> puede aliviar la disbiosis vaginal inducida por la radiación y restaurar el predominio de <i>Lactobacillus</i> en el microbioma vaginal. Además, se descubrió que el L. del citoplasmático inhibe el crecimiento celular y promueve la apoptosis de las células SiHa in vitro, demostrando su actividad preventiva contra cáncer	2023
Carter K, et al. (30)	Metaanálisis	Comprender mejor los beneficios y riesgos relativos de la dominancia de <i>L. iners</i> y <i>L. crispatus</i> en relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las ITS, la VB y la enfermedad cervical puede informar el desarrollo de estos enfoques para establecer una microbiota óptima.	Q1	Se realizaron cuatro estudios: dos en Estados Unidos, uno en Sudáfrica y uno en Suecia. Los primeros presentaron un OR de 2,04 (IC del 95 %, 0,71–5,89), y OR de 4,18, lo que sugiere que las microbiotas dominadas por <i>L. iners</i> se asocian con probabilidades de 2 a 4 veces mayores de VPH-AR más prevalente que las microbiotas dominadas por <i>L. crispatus</i> . Los 2 estudios restantes presentaron PRs de 4,50 (IC del 95 %: 0,56–35,98) y 0,50 (IC del 95 %: 0,19–1,33), proporcionando evidencia contradictoria con respecto a la prevalencia del VPH-AR.	La microbiota vaginal que está dominada por <i>L. iners</i> puede ser subóptima en comparación con la microbiota dominada por <i>L. crispatus</i> y se vuelve más propensa a producir neoplasias.	2023
Di Piero F, et al. (31)	Ensayo Clínico	Evaluar la administración oral de <i>L. crispatus</i> M247 a mujeres infectadas por VPH: resultados de un ensayo abierto, no controlado y preliminar	Q2	La fuerte asociación entre el CST y el estado del VPH muestra el efecto significativo de tener una microbiota vaginal CST I, donde solo aproximadamente el 20% de las mujeres fueron positivas para el VPH, versus tener una microbiota vaginal CST III o CST IV, donde todas las mujeres dieron positivo para VPH (KRCC: 0,389; P = 0,02). Después de 90 días de tratamiento oral con un probiótico ( <i>L. crispatus</i> M247), observaron reducción de aproximadamente el 70 % en la positividad del VPH y un cambio significativo con el 94 % de las mujeres ahora clasificadas como CST-I.	Es posible intervenir por vía oral con un probiótico de <i>L. crispatus</i> para provocar un cambio en el estado de la CST y, en paralelo, un aumento del aclaramiento del VPH. Demostrando su relación con la prevención de cáncer cervicouterino	2021

Carter K, et al. (32)	Artículo de Ensayo Randomizado	Evaluar asociaciones entre bacterias vaginales y VPH-AR utilizando tanto PCR cuantitativa (qPCR) como 16S rRNA gen amplifican la secuenciación para caracterizar el microbiota vaginal entre mujeres kenianas con antecedentes de infecciones vaginales	Q1	Se incluyeron 84 participantes para este análisis. Las concentraciones más altas de <i>L. crispatus</i> se asociaron inversamente con la detección persistente del VPH de alto riesgo (VPH-AR). Específicamente, una concentración de <i>L. crispatus</i> de 1 tercil más alto se asoció con una reducción del 50 % en las probabilidades de detección persistente del VPH-AR (odds ratio, 0,50; intervalo de confianza del 95 %, 0,29-0,85).	Este estudio es consistente con los informes de que <i>L. crispatus</i> vaginal se asocia con una susceptibilidad reducida a la persistencia del VPH-AR. La evidencia de estudios in vitro proporciona información sobre los mecanismos potenciales mediante los cuales <i>L. crispatus</i> puede mediar el riesgo de VPH-AR. Los estudios futuros deberían explorar más a fondo los mecanismos in vivo que pueden impulsar esta relación y las oportunidades de intervención.	2021
-----------------------	--------------------------------	---	----	---	--	------

**Nota: Glosario (Anexo I).**

**BAX:** Proteínas pro-apoptóticas

**CCI:** Cáncer cervical invasivo

**CaCU:** Cáncer de cuello uterino

**CDL:** Lactobacillus Delbrueckii Citoplasmático

**Células SiHa:** Línea celular aislada de fragmentos de una muestra primaria de tejido uterino.

**CRISPACT®:** Probiótico hecho por la especie *L. crispatus*.

**CST-I:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus crispatus*

**CST-II:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus gasseri*

**CST-III:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus iners*

**CST-IV:** Microbioma vaginal dominado por *Gardnerella*

**CST-V:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus jensenii*

**inVag:** Probiótico formado por cepas de *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B y *Lactobacillus gasseri* 57C

**L. Gynophilus®:** *Lactobacillus rhamnosus*

**TLR9:** Receptores 9 tipo Toll.

**VPH:** Virus del papiloma humano

### **Probióticos vaginales en la prevención de cáncer cervicouterino.**

Según la literatura analizada varios estudios demostraron la capacidad de los probióticos vaginales como alternativa preventiva para las neoplasias cervicouterinas, ejemplo, la investigación de **Wan et al.**(23) que indicaron que los *L. crispatus* en altas cantidades dentro del campo vaginal pueden producir un efecto inhibitorio para las variantes cancerígenas (Ect1/E6E7) del cuello uterino ( $p < 0,05$ ) produciendo apoptosis de las mismas, lo que a su vez protege el microbioma cérvico uterino. De la misma forma, **Wang et al.**(25) observaron que la presencia de CST-I al estar reducida, no se puede generar un sistema de protección en el microambiente vaginal y cervicouterino, por ende, serán propensas a lesiones que pueden generar neoplasias. Así mismo, **Dellino et al.**(19) evaluaron en 160 mujeres la utilización del *L. crispatus* M247 para ayudar a restaurar la eubiosis del VPH protegiendo a las células de este microbioma de la actividad propensa a evolucionar en un cáncer invasivo ( $p = 0,041$ ), siendo de utilidad en la prevención neoplásica. En un estudio similar **Di Pierro et al.**(31) aplicaron durante 90 días la cepa probiótica dominada por CST-I observando una diferencia significativa posterior a la aplicación ( $p < 0,01$ ), determinando que el 71% de las pacientes tratadas con el probiótico dieron negativo para el VPH de alto y bajo riesgo, que es principal etiología de cáncer cervicouterino. **Carter et al.**(32) mediante un estudio in vitro utilizando pruebas de VPH-AR y PCR, observaron que una administración de *L. crispatus* reducían significativamente la probabilidad de VPH-AR persistente (OR 0,50; IC del 95 %, 0,29-0,85).

**Ma et al.**(27) además de estudiar el microbioma vaginal dominado por *L. crispatus*, utilizaron su enfoque en el efecto contrario que puede producir la variante CST-III. Dentro de su estudio hecho en 30 mujeres indicó que la presencia predominante de *L. iners* en la microbiota vaginal puede generar neoplasia a nivel cervical. Del mismo modo lo menciona **Carter et al.**(30) donde compararon la microflora dominada por *L. Iners* que evidencia una alta prevalencia de

asociación hasta cuatro veces mayor (OR de 4,18) con VPH de alto riesgo en contraste con una dominada por los *L. crispatus*. **Condic et al.**(22), identificaron en 310 mujeres una superior predominancia de *L. crispatus* (33,21%) seguido del grupo CST-IV (17,75%) y finalmente una CST-III. Con esta microbiota final de CST III se observó un aumentó el riesgo de lesiones intraepiteliales de cérvix ( $p < 0,001$ ). **Musa et al.**(21) observaron en su estudio realizado en 155 mujeres un alto riesgo de lesiones intraepiteliales asociada con CST III (OR 6,7) y CST IV (OR: 3,6). Este estudio mostró que un dominio de *L. iners* incrementa de tres a cinco veces más la detección de variantes de VPH (IC 95%: 15,9 - 29,2).

Otros autores como **Bokulich et al.**(24) observaron en 100 participantes que el microbioma con CST-III y CST-IV estuvo relacionado con el pH vaginal alto (mayor a 5). Por lo tanto, concluyen que existe un valor predictivo elevado para la detección del *Lactobacillus* en la microbiota vaginal (AUC = 0,94), tomando a *L. crispatus* como protector y a grupos dominados por *L. iners* y *Gardnerella* como agresores. Del mismo modo **Kudela et al.**(28) establecieron que existe un aumento de riesgo de displasia cervical asociando *L. iners* con *Gardnerella* respectivamente (OR: 1,31 - OR: 1,95).

El efecto de los probióticos como inhibidores de la disbiosis vaginal es una de las características principales que permite prevenir la aparición de lesiones intraepiteliales en el cérvix y su desarrollo correcto a nivel farmacológico es clave para una buena adherencia en el manejo previsional de posibles pacientes que opten por esta medida. Por lo cual se obtuvo información clave de los siguientes artículos:

**Tabla N°3. Probióticos vaginales en la terapéutica de la disbiosis vaginal**

Autor	Tipo de Estudio	Objetivos del estudio	Ranking	Resultados	Conclusiones	Año de Publicación
Verdenelli M, et al. (33)	Ensayo Controlado Aleatorizado	Investigar si la administración vaginal de probióticos Lactobacillus da como resultado su colonización, persistencia en la vagina, si promueve la normalización, el mantenimiento del pH y la puntuación de Nugent.	Q3	Se realizó un estudio en 35 pacientes sanas. Se les administró diariamente por 7 días supositorios probióticos que contenían Lactobacillus rhamnosus, junto con Lactobacillus paracasei. Se determinó que el óvulo vaginal con los probióticos mantuvo una buena tolerancia sin efectos secundarios. En la primera visita se registró una puntuación de Nugent intermedia en el 40% de las mujeres examinadas, volviéndose a la normalidad hasta el final del tratamiento con un 20%. En la visita 2 se diferencia el aumento de 100% de Lactobacillus y 34% en la visita tres. No existieron cambios en el pH	El producto farmacológico es seguro para el uso diario en mujeres sanas y podría ser útil para restaurar y mantener una microbiota vaginal normal.	2016
De Vrese M, et al. (34)	Metaanálisis	Evaluar la evidencia del efecto sobre la disbiosis vaginal mediante la administración oral de una mezcla de cepas de Lactobacillus aisladas de la microbiota vaginal.	Q2	Se analizó el efecto de la administración oral de una mezcla de cuatro cepas de Lactobacillus (Lactobacillus crispatus LbV 88, Lactobacillus gasseri LbV 150N, Lactobacillus jensenii LbV 116 y Lactobacillus rhamnosus LbV96) sobre disbiosis vaginal que fueron examinadas según la puntuación de Nugent. El metaanálisis mostró una reducción significativa de la puntuación de Nugent con los probióticos en comparación con el placebo en los modelos fijos (DME -0,561; IC -0,935 a -0,186; P = 0,004). Presentaron una puntuación de Nugent mejorada después del tratamiento con probióticos en comparación con el tratamiento con placebo (OR = 3,936; IC 1,702 a 9,100; P = 0,001) y modelo de efectos aleatorios (OR = 3,902; IC 1,681 a 9,059; P = 0,001). Las estadísticas Q e I <sup>2</sup> de Cochran no mostraron heterogeneidad en el metaanálisis.	Este metaanálisis indica que la ingesta oral de las cepas de Lactobacillus pertinentes mejora el patrón microbiano en la disbiosis vaginal.	2019

Dausset C, et al. (35)	Ensayo Controlado Aleatorizado	Comparar la seguridad, facilidad de uso y cumplimiento de dos formulaciones (liberación inmediata: cápsula IR y liberación lenta: tabletas mucoadhesivas SR), así como la colonización en mujeres sanas.	Q2	Estudio realizado en 32 voluntarias mediante una formulación de cápsula diaria de liberación inmediata frente a una tableta de liberación lenta. Las nuevas tabletas de liberación lenta de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> administradas cada 3, 4 o 5 días proporcionaron concentraciones vaginales que no fueron significativamente diferentes de las del régimen clásico de liberación rápida de una vez al día ( $p=0,12$ ). Los <i>Lactobacillus</i> , junto con los diferentes regímenes no influyeron negativamente en la abundancia de <i>Lactobacillus</i> nativos, de hecho, tendió a favorecer su crecimiento y reducir la colonización por especies distintas de <i>Lactobacillus</i> .	Este estudio ilustra que la tableta mucoadhesiva SR de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> administrada cada 3 o 4 días como una alternativa segura, bien tolerada y eficaz a una cápsula diaria IR más exigente, logrando proteger el microbioma vaginal saludable de las mujeres al promover la estimulación endógena de <i>Lactobacillus</i> .	2018
Tomusiak A, et al. (36)	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Evaluar si la administración vaginal de probióticos <i>Lactobacillus</i> da como resultado su colonización, persistencia en la vagina, promoviendo la normalización, el mantenimiento del pH y la puntuación de Nugent	Q1	Se aleatorizaron 170 mujeres con microflora vaginal anormal, también llamada intermedia, puntuación de Nugent de 4-6 y $pH >4,5$ y un recuento de <i>Lactobacillus</i> nulo o bajo. El producto con <i>Lactobacillus fermentum</i> 57A, <i>Lactobacillus plantarum</i> 57B y <i>Lactobacillus gasseri</i> 57 contribuyó a una disminución significativa tanto en el pH vaginal ( $P<0,05$ ) como en la puntuación de Nugent ( $P<0,05$ ), con un aumento significativo en la abundancia de <i>Lactobacillus</i> entre la visita I, las visitas III y IV ( $p<0,05$ ). La tipificación molecular reveló la presencia de cepas de los <i>Lactobacillus</i> originadas en el 82% de las mujeres que tomaban el medicamento en la visita III y en el 47,5% en la visita IV. No hubo ningún evento adverso grave relacionado con la administración durante el estudio.	La administración del probiótico formado por <i>Lactobacillus fermentum</i> 57A, <i>Lactobacillus plantarum</i> 57B y <i>Lactobacillus gasseri</i> 57, es segura para restaurar de manera sostenible la microbiota vaginal saludable.	2015

La influencia de los probióticos vaginales presenta diversos enfoques en cuanto a los efectos de las formulaciones, vías de administración y tolerabilidad; por ejemplo, **Verdenelli et al.**(33) investigaron la colonización y persistencia de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus paracasei* en 35 mujeres sanas. Observando una buena tolerancia y la normalización de la puntuación de Nugent al final del tratamiento de un 100% de la población estudiada y del 34% en el seguimiento de las pacientes a los 28 días. **Tomusiak et al.**(36) se enfocaron en mujeres con microflora vaginal anormal, encontrando que la administración de las cepas *Lactobacillus fermentum* 57A, *Lactobacillus plantarum* 57B y *Lactobacillus gasseri* 57 contribuyeron a una disminución significativa en el pH y la puntuación de Nugent ( $P < 0,05$ ), con un aumento de la abundancia de *Lactobacillus* hasta 1000 veces a diferencia del placebo. Ambos estudios fueron realizados mediante la administración por vía vaginal.

La investigación realizada por **De Vrese et al.**(34) adopta una perspectiva diferente al evaluar la administración oral de una mezcla de cuatro cepas de *Lactobacillus* para abordaje terapéutico de la disbiosis vaginal. El metaanálisis reveló una reducción significativa en la puntuación de Nugent en contraste con el placebo de (OR = 3,936; IC 1,702 a 9,100;  $p = 0,001$ ), indicando que la ingesta oral de cepas específicas de *Lactobacillus* puede mejorar el patrón microbiano en la disbiosis vaginal. No hubo heterogeneidad entre los estudios por los valores de ( $Q = 0,574$ ). **Dausset et al.**(35) se centraron en comparar formulaciones, evaluando la seguridad y eficacia de dos tipos de presentación, de liberación inmediata (IR) y lenta (SR), en 32 mujeres voluntarias. Ambas formulaciones demostraron ser bien toleradas y eficaces para colonizar *Lactobacillus rhamnosus* ( $p = 0,12$ ). La liberación lenta se presentó como una alternativa segura y efectiva a la cápsula diaria inmediata, demostrando una transformación de los estados comunitarios de la flora vaginal dominado por CST I.

## DISCUSIÓN

Los estudios revisados determinaron que los *Lactobacillus* como probióticos contribuyen a mantener la homeostasis vaginal, prevenir infecciones y controlar el desarrollo de cáncer cervical. Sin embargo, se evidenció que no en todas las microbiotas vaginales dominadas por *Lactobacillus* existe un porcentaje elevado de actividad preventiva, como por ejemplo, el dominio de CST III conformado mayormente por *L. iners*, se asocia con mayor incidencia de cáncer cervical, como lo demuestran **Carter et al.**(30) en su metaanálisis y **Ma et al.**(27) en un estudio clínico, así mismo, demostraron que *L. crispatus* presenta las tasas más elevadas de prevención de cáncer cervical, debido a que dentro de un ambiente dominado principalmente por *L. crispatus* con niveles glucogénicos y estrogénicos altos a nivel del epitelio vaginal, cumple una función protectora contra virus y competidores por la producción de ácido láctico (22).

Entre las funciones de los *Lactobacillus* destacan su actividad como mecanismo contra el crecimiento desmedido de microorganismos y la modulación inmunológica a nivel de la microbiota vaginal tal como indica el estudio de **Wan et al.**(23), quienes reportaron que al existir un desequilibrio de la microflora se produce una inflamación del tracto genital desarrollando a largo plazo una posible displasia cervical, por lo cual se utilizó la cepa del *L. crispatus* para inhibir la proliferación de células precancerosas cervicales (Ect1/E6E7) provocando su apoptosis. Además, se debe tomar en cuenta el pH vaginal por la pérdida de bacterias ácidolácticas como lo mencionan **Wang et al.**(25), que durante la progresión de la enfermedad provocaría un medio con menor acidez al normal, donde el VPH agrava la función inmune de la región sobre todo en menores de 35 años y mayores de 65 años, siendo el pH menor a 4,5 necesario para mantener en equilibrio este entorno.

Por lo anteriormente mencionado en casos de déficit de una microbiota del tipo CST I se vuelve más propenso el contagio a ciertas infecciones por microorganismos anaerobios (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera* y *Sneathia*)(32), que transforman el estatus de la microbiota a un tipo CST IV que mantiene altas probabilidades de desarrollar displasia cervical de alto riesgo tras el contagio con alguna cepa de VPH-AR (21-22,26). Cuando existe la presencia tanto de *Gardnerella vaginalis* y *L. iners* u otra variante de CST-IV incrementará seis veces más la probabilidad de producir una displasia a nivel del cérvix a diferencia de la presencia de *L. crispatus*. **Kudela et al.**(28), observaron la importancia de una correcta administración de probióticos vaginales compuestos por cepas especialmente del tipo *Lactobacillus crispatus*. Así lo demuestran **Dellino et al.**(19) y **Di Pierro et al.**(31) en sus artículos de investigación de *L. crispatus* M247 quienes lo reportaron como una opción correcta en la prevención de cáncer cervicouterino, también, la administración oral de la variante de *L. crispatus* resulta beneficiosa debido a que coloniza el intestino y luego por translocación al área vaginal, cumple la función de producir bacteriocinas resultando ventajoso en el combate contra patógenos, junto con la formación de exopolisacáridos (EPS) volviéndose protectores contra antibióticos y la desecación (24).

Actualmente existen diversos enfoques en cuanto a las vías de administración, composición y tolerancia de medicamentos con base a probióticos vaginales. **Verdenelli et al.**(33) estudiaron los efectos de una semana de tratamiento por vía vaginal, esta administración probiótica mejoró en un 100% la puntuación de Nugent, demostrando que la aplicación de las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* y *paracasei* no presenta efectos secundarios, además de provocar mejoría a largo plazo evidenciada con segundos estudios después de un mes de la aplicación. En contraste **De Vrese et al.**(34) analizaron el tratamiento por vía oral con cuatro cepas de *Lactobacillus*, que provocó mejoras en el

patrón de disbiosis vaginal en comparación con el placebo, evidenciando una mejoría en la escala de Nugent. La ingesta oral de probióticos provoca un considerable aumento de lactobacillus a nivel vaginal tal como lo indica **Dausset et al.**(35) que evaluaron la aplicación de presentaciones médicas de liberación inmediata y lenta, evidenciando una efectividad similar en ambos tipos de fármacos.

Como lo observaron **Bokulich et al.**(24) el dominio que tienen los Lactobacillus a nivel vaginal o del cérvix en pro de reducir la incidencia y desarrollo del VPH es evidente, por otra parte existe la presencia de microorganismos anaerobios disbióticos que se encargan de aumentar el progreso de neoplasias del cuello uterino, por este motivo debe existir una mejora en base a la interacción que existe entre el microbioma tanto de la vagina como del cérvix, los virus que se presentan y el huésped que ocupan. Todo esto servirá para mejorar el método preventivo, con el manejo terapéutico entre las mujeres vacunadas y no vacunadas en el futuro.

La presente revisión sistemática utilizó diferentes bases de datos, lo que resultó entre las principales fortalezas, permitiendo analizar datos de revistas de alto impacto con información coherente con relación al tema planteado. Sin embargo, las limitaciones principales del estudio es la reducida cantidad de información homogénea que relacionen los probióticos vaginales como medida preventiva para el desarrollo neoplásico cervical en comparación con alternativas preventivas convencionales como, por ejemplo, la vacunación contra el VPH. Otra limitación fue el pequeño tamaño muestral de los estudios. Probablemente en un tiempo futuro existan publicaciones con un mejor tamaño de muestra, mayor homogeneidad y diseños adecuados que estudien el efecto de los probióticos, proporcionando conclusiones con mayor fiabilidad. Sin embargo, la presente investigación proporciona información valiosa de un manejo preventivo aplicable para el cáncer de cérvix por parte del personal de salud.

## **CONCLUSIONES**

La utilización de los probióticos vaginales puede resultar beneficiosa como efecto preventivo en el cáncer cervicouterino debido a que permite mantener la homeostasis vaginal, tratar la disbiosis y controlar el desarrollo del VPH resultando en la prevención de neoplasia a nivel del cuello uterino. Por lo tanto, se requiere el desarrollo de una mayor cantidad de estudios que evalúen esta temática en pro del manejo del cáncer de cérvix.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sultanov M, Zeeuw J, Koot J, der Schans J, Beltman J, Fouw M, et. al. Investigating feasibility of 2021 WHO protocol for cervical cancer screening in underscreened populations: PREvention and SCReening Innovation Project Toward Elimination of Cervical Cancer (PRESCRIP-TEC). *BMC Public Health*. 2022;22(1):1356.
2. Johnson C, James D, Marzan A, Armaos M. Cáncer de cuello uterino: una descripción general de la fisiopatología y el tratamiento. *Semin Oncol Enfermeras*. 2019;35(2):166–74.
3. El Khoury J, Halabi R, Hleyhel M, El Rahman Kishly W, El Khoury R, Saleh N. HPV Vaccination Prevalence among Lebanese Female University Students: A Cross-Sectional Study. *J Environ Public Health*. 2023; 2023:3706466.
4. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720–8.
5. Pimple S, Mishra G. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol*. 2019;71(4):313-320.
6. Sundström K, Elfström K. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLoS Med*. 2020;17(1): e1003035.
7. Jahanshahi M, Maleki Dana P, Badehnoosh B, Asemi Z, Hallajzadeh J, Mansournia MA, et al. Anti-tumor activities of probiotics in cervical cancer. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):68.
8. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby B, et. al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis

- of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2): e197-e206.
9. OMS. Cáncer cervicouterino. 2022. Who.int. Recuperado 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
  10. Vega B, Neira V, Ortíz J, Rengel R, López D, Orellana M, et. al. Role of Self-Sampling for Cervical Cancer Screening: Diagnostic Test Properties of Three Tests for the Diagnosis of HPV in Rural Communities of Cuenca, Ecuador. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4619.
  11. Elit L, Haruyama R, Gatti A, Howard S, Lam C, Fidarova E, et. al. Examining policy cohesion for cervical cancer worldwide: analysis of WHO country reports. *ESMO Open*. 2020 nov;5(6): e000878. doi: 10.1136/esmooopen-2020-000878. PMID: 33310778; PMCID: PMC7783605.
  12. Baezconde L, Agurto I, Gravitt P, Luciani S, Murphy S, Ochoa C, et. al. Barriers and innovative interventions for early detection of cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2019;61(4):456-460.
  13. Kandati K, Belagal P, Nannepaga J, Viswanath B. Role of probiotics in the management of cervical cancer: An update. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 48:5–16.
  14. Laniewski P, Ilhan Z, Herbst M. The microbiome and gynecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol*. 2020;17(4):232-250.
  15. Castanheira C, Sallas M, Nunes R, Lorenzi N, Termini L. Microbiome and cervical cancer. *Patobiología*. 2021;88(2):187–97.
  16. Madrid M, Torres K. The importance of cervicovaginal microbiota in cervical cancer. *Unam.mx. Mens. Bioquim*. 2018; 42:57-63
  17. Yang X, Da M, Zhang W, Qi Q, Zhang C, Han S. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:1219-29.

18. Pawar K, Aranha C. Lactobacilli metabolites restore E-cadherin and suppress MMP9 in cervical cancer cells. *Curr Res Toxicol.* 2022;3(100088):100088.
19. Dellino M, et al. Lactobacillus crispatus M247 oral administration: Is it really an effective strategy in the management of papillomavirus-infected women? *Infect Agent Cancer.* 2022;17(1):53.
20. Ciapponi A. Herramientas ROBINS para evaluar el riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(3):e007024.
21. Musa J, Maiga M, Green S, Magaji F, Maryam A, Okolo M, et al. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-central Nigeria. *BMC Cancer.* 2023;23(1):683.
22. Condic M, Neidhöfer C, Ralser D, Wetzig N, Thiele R, Sieber M, et al. Analysis of the cervical microbiome in women from the German national cervical cancer screening program. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(9):6489-500.
23. Wan B, Wei L, Tan T, Qin L, Wang H. Inhibitory effect and mechanism of Lactobacillus crispatus on cervical precancerous cells Ect1/E6E7 and screening of early warning factors. *Infect Agent Cancer.* 2023;18(1).
24. Bokulich N, Łaniewski P, Adamov A, Chase D, Caporaso J, Herbst-Kralovetz M. Multi-omics data integration reveals metabolome as the top predictor of the cervicovaginal microenvironment. *PLoS Comput Biol.* 2022;18(2):e1009876.
25. Wang H, Jiang Y, Liang Y, Wei L, Zhang W, Li L. Observation of the cervical microbiome in the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer.* 2022;22(1).
26. Zheng X, Hu N, Liu J, Zhao K, Li H, Wang J, et al. Cervicovaginal microbiota disorder combined with the change of cytosine phosphate guanine motif- toll like

- receptor 9 axis was associated with cervical cancerization. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(19):17371–81.
27. Ma Y, Li Y, Liu Y, Cao L, Han X, Gao S, et al. Vaginal microbiome dysbiosis is associated with the different cervical disease status. *J Microbiol.* 2023;61(4):423–32.
28. Kudela E, Liskova A, Samec M, Koklesova L, Holubekova V, Rokos T, et al. The interplay between the vaginal microbiome and innate immunity in the focus of predictive, preventive, and personalized medical approach to combat HPV-induced cervical cancer. *EPMA J.* 2021;12(2):199-220
29. Bi Z, Wang Q, Yang T, Liu Y, Yuan J, Li L, et al. Effect of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* on vaginal radiotherapy for gynecological cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):10105.
30. Carter K, Fischer M, Petrova M, Balkus J. Epidemiologic Evidence on the Role of *Lactobacillus iners* in Sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis: A Series of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sex Transm Dis.* 2023;50(4):224-35.
31. Di Pierro F, Criscuolo A, Dei Giudici A, Senatori R, Sesti F, Ciotti M, et al. Oral administration of *Lactobacillus crispatus* M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(5):621-31.
32. Carter K, Srinivasan S, Fiedler T, Anzala O, Kimani J, Mochache V, et al. Vaginal Bacteria and Risk of Incident and Persistent Infection With High-Risk Subtypes of Human Papillomavirus: A Cohort Study Among Kenyan Women. *Sex Transm Dis.* 2021;48(7):499-507.

33. Verdenelli M, Cecchini C, Coman M, Silvi S, Orpianesi C, Coata G, et al. Impact of Probiotic SYN BIO(®) Administered by Vaginal Suppositories in Promoting Vaginal Health of Apparently Healthy Women. *Curr Microbiol.* 2016;73(4):483-90.
34. De Vrese M, Laue C, Papazova E, Petricevic L, Schrezenmeir J. Impact of oral administration of four *Lactobacillus* strains on Nugent score - systematic review and meta-analysis. *Benef Microbes.* 2019;10(5):483-96.
35. Dausset C, Patrier S, Gajer P, Thorat C, Lenglet Y, Cardot J, et al. Comparative phase I randomized open-label pilot clinical trial of Gynophilus® (Lcr regenerans®) immediate release capsules versus slow release muco-adhesive tablets. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):1869-80.
36. Tomusiak A, Strus M, Heczko P, Adamski P, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A, et al. Efficacy and safety of a vaginal medicinal product containing three strains of probiotic bacteria: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5345-54

## **ANEXOS**

### **Anexo N°1. Glosario**

**BAX:** Proteínas pro-apoptóticas

**CCI:** Cáncer cervical invasivo

**CaCU:** Cáncer de cuello uterino

**CDL:** Lactobacillus Delbrueckii Citoplasmático

**Células SiHa:** Línea celular aislada de fragmentos de una muestra primaria de tejido uterino.

**CRISPACT®:** Probiótico hecho por la especie *L. crispatus*.

**CST-I:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus crispatus*

**CST-II:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus gasseri*

**CST-III:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus iners*

**CST-IV:** Microbioma vaginal dominado por *Gardnerella*

**CST-V:** Microbioma vaginal dominado por *Lactobacillus jensenii*

**inVag:** Probiótico formado por cepas de *Lactobacillus fermentum 57A*, *Lactobacillus plantarum 57B* y *Lactobacillus gasseri 57C*

**L. Gynophilus®:** *Lactobacillus rhamnosus*

**TLR9:** Receptores 9 tipo Toll.

**VPH:** Virus del papiloma humano

Anexo N°2.


Tabla N°4. Análisis de Sesgo mediante ROBINS -1

Autor y año de publicación	Dominio 1: Factores de confusión	Dominio 2: Selección de participantes	Dominio 3: Clasificación de intervenciones	Dominio 4: Desviación en el tratamiento	Dominio 5: Datos de resultados incompletos	Dominio 6: Medición del desenlace	Dominio 7: Selección en el reporte del desenlace	Sesgo de cada artículo
Musa et al. 2023								Moderado
Condic et al. 2023								Moderado
Dellino et al. 2022								Moderado
Wan et al. 2023								Moderado
Bokulich et al. 2022								Moderado
Wang et al. 2022								Moderado
Zheng et al. 2023								Moderado
Ma et al. 2023								Moderado
Kudela et al. 2021								Moderado
Bi Z. 2023								Moderado
Carter K. 2023								Moderado
DI Pierro et al. 2021								Moderado
Carter et al. 2021								Moderado
Verdenelli et al.2016								Moderado
De Vrese, et al.2019								Bajo/Moderado
Dausset et al. 2018								Moderado
Tomusiak et al. 2015								Moderado
Sesgo según los estudios	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	
Parámetros de calificación de sesgo								
Bajo								
Moderado								
Severo								
Crítico								

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Omar Josué Campoverde Bravo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0107174799 y **Bryan Andrés Hidalgo Román** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0706183894. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Efecto de los probióticos vaginales como alternativa preventiva para el cáncer de cuello uterino: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de febrero de 2024

F:  .....

**Omar Josué Campoverde Bravo**  
C.I. 0107174799

F:  .....

**Bryan Andrés Hidalgo Román**  
C.I. 0706183894