



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“LACTOBACILLUS CRISPATUS EN EL TRATAMIENTO DE
VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES”**

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

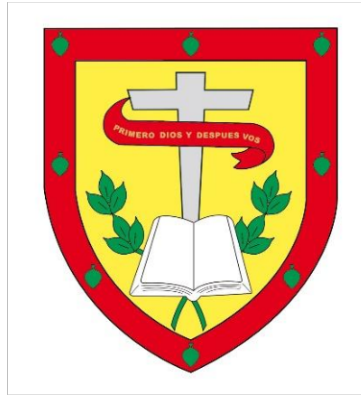
AUTOR: JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD

DIRECTOR: DR. OSWALDO JAIR DURÁN VEGA

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

**“LACTOBACILLUS CRISPATUS EN EL TRATAMIENTO DE
VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES”**

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

AUTOR: JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD

DIRECTOR: DR. OSWALDO JAIR DURÁN VEGA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD portadora de cédula de ciudadanía N.º **0705896637**.
Declaro ser autora de la obra: "**LACTOBACILLUS CRISPATUS EN EL TRATAMIENTO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES**", sobre el cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi 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 me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 5 de junio de 2024.

F.....

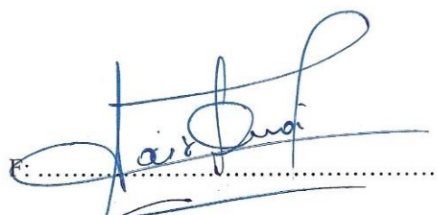
JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD

C.I: 0705896637

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**LACTOBACILLUS CRISPATUS EN EL TRATAMIENTO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES**" realizado por **JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD** con documento de identidad No. **0705896637**, 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, 31 de mayo de 2024



Dr. Oswaldo Jair Duran Vega

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Mi vida cambio hace aproximadamente 10 años. La llegada de la persona más especial en mi vida, mi pequeña Abigail. Sin saber que era lo que más necesitaba en este mundo, llegó para brindarme su amor, compañía, paciencia y soporte. Solo las dos sabemos todo lo que nos ha costado poder lograr este gran objetivo para nuestro crecimiento personal. Lo mío es suyo también. Cada mala noche, cada lágrima derramada por ambas, la distancia que en su momento nos separó, el poder con todos los desafíos que se presentaban; hoy todo esto se refleja en el fruto de los sacrificios que hemos tenido que hacer para poder crecer juntas. A ti mi pequeño saltamontes, mi Abi de colores. Te amo infinitamente amor de mi vida. Vamos juntas por más.

A mis padres, mami Ru y papi Cai. No tengo palabras ni actos para devolver cada granito de arena que han colocado en mí. Se que no siempre he sido la mejor hija, pero quiero que sepan que todo lo hago pensando en ustedes. Tienen en mí una persona que jamás los abandonará, como jamás lo hicieron conmigo. Los amo con todo mi corazón.

A mi ñaña, Karlita churos locos. Has sido mi compañía desde siempre. Nada sería igual sin tu compañía y apoyo. No te cambiaría por nada. Te amo ñaña.

A mi melchora, Johannita. Eres mi hermana de otra madre. Siempre juntas amiga de mi vida. Te amo. Lo logramos. Ahora nos esperan los mejores años.

A Diego Guzmán. Gracias por siempre esperarme. Debes saber que escuché cada una de tus palabras; siempre supieron abrazarme y motivarme. No habrá distancia que pueda separarnos.

AGRADECIMIENTO

Se que parece que este agradecimiento es como los de siempre, dedicados a sus tutores por su ayuda y dedicación; pero en verdad quiero dar a conocer el cariño inmenso que se ha desarrollado a lo largo de estos meses. En realidad, este trabajo y este logro es gracias a mi tutor, el Dr. Oswaldo Jair Durán Vega. Es uno de las mejores personas que he conocido, es una persona que se preocupa por hacer más allá de su trabajo. Siempre presente y desde el día uno dispuesto a ayudar y brindarme las mejores energías. Siempre con una palabra de apoyo, con motivación, que, aunque el quizás no lo considere en su momento, logró cambiar ese pensamiento en mí, el mismo que me tenía presa de la mediocridad. Gracias, gracias, gracias. Espero encontrarme con más personas como usted en mi vida.

RESUMEN

El *Lactobacillus Crispatus* ha demostrado ser de vital importancia para la homeostasis de la microbiota cérvico vaginal. Su utilidad brinda nuevos enfoques en el tratamiento del Virus del Papiloma Humano en mujeres. Diversos estudios avalan la eficacia de este prebiótico como método preventivo contra el VPH. Autores recalcan que, aunque no exista evidencia que *Lactobacillus Crispatus* erradique el VPH de alto riesgo, si existe una amplia mejoría en la presentación de la sintomatología. Por esta razón, esta revisión bibliográfica se enfoca en brindar información actualizada que pueda ser útil para evitar que mujeres continúen perdiendo su vida a causa de esta patología.

Todos los autores en esta revisión concuerdan en que el número de *L. Crispatus* presente en el microbioma vaginal está directamente relacionada con la gravedad de la presentación de VPH de alto riesgo. Aunque mujeres sanas e infectadas con VPH tengan una microbiota similar, es la cantidad de microorganismos sanos quienes marcan la diferencia. Es por esto que el VPH influye directamente en la presentación de bacterias patógenas vaginales.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, *Lactobacillus Crispatus*, Prevalencia.

ABSTRACT

Lactobacillus crispatus is vital for the homeostasis of the cervicovaginal microbiota. Its usefulness provides new approaches to treating Human Papillomavirus (HPV) in women. Several studies support the efficacy of this prebiotic as a preventive method against HPV. The authors emphasize that although there is no evidence that *Lactobacillus crispatus* eradicates high-risk HPV, there is a significant improvement in the presentation of symptoms. For this reason, this literature review focuses on providing updated information that may be useful to prevent women from continuing to lose their lives to this pathology.

All authors in this review agree that the number of *L. crispatus* present in the vaginal microbiome is directly related to the severity of high-risk HPV presentation. Although healthy and HPV-infected women have similar microbiota, the number of healthy microorganisms makes the difference. This is why HPV directly influences the presentation of vaginal pathogenic bacteria.

Keywords: Human Papillomavirus, *Lactobacillus Crispatus*, Prevalence.

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
OBJETIVOS	11
Objetivo general:	11
Objetivos específicos:	11
INTRODUCCIÓN.....	12
MÉTODOLOGÍA.....	19
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	20
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	33

OBJETIVOS

Objetivo general:

- ✓ Describir la utilidad de Lactobacillus Crispatus en el Tratamiento de Virus del Papiloma Humano en mujeres.

Objetivos específicos:

- ✓ Reconocer como altera el Virus del Papiloma Humano el microbiota vaginal.
- ✓ Relacionar la disminución de Lactobacillus Crispatus con el desarrollo del Virus de Papiloma Humano en mujeres.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la patología más común dentro de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) (1). Durante los últimos años se ha estudiado la eficacia de probióticos en el tratamiento de dicha enfermedad, demostrando que en cantidades adecuadas; estos agentes brindan excelentes resultados en varios ámbitos del desarrollo de la afección (2). Esta patología es la principal causa para el desarrollo de Cáncer Cervicouterino (CCU), el cual representa 264.000 muertes anualmente (3).

La prevalencia de VPH en mujeres mediante la prueba de Papanicolau es del 41,9% en todo el mundo, siendo la población menor de 25 años la más afectada con un 21,8% (4). Existen alrededor de 221 tipos de VPH descritos hasta el momento; el genotipo 16 y 18 son los más frecuentes y de más alto riesgo para la aparición de un proceso maligno (5). En el continente americano aproximadamente el 15.6% de las mujeres son portadoras del virus (6).

Un estudio realizado en Ecuador demuestra una prevalencia de la infección de un 86%, siendo el más común el genotipo 16 con un 40.6% (7). Dentro de la población ecuatoriana, la región Litoral, presenta una mayor prevalencia de VPH en relación a otras zonas del país con un 68.1% dominancia del virus (8).

En la población femenina indígena de la Sierra ecuatoriana existe una prevalencia del 10.5% para VPH, en edades cercanas a los 35 años (9). En la provincia de Cañar, la

prevalencia para la patología es del 51%; siendo el VPH tipo 31 el de mayor presentación con un 56.9% del total de casos (10).

Un estudio realizado en la provincia de Azuay que incluía 14 cantones, demostró que, la prevalencia de esta patología es del 25.6% con una edad promedio de 35 años (11). Según datos proporcionados por La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) sede Cuenca, entre el 2013 y 2017 existió un 81.5% de prevalencia de la enfermedad vírica en esta ciudad, donde el tipo de VPH más común fue el 16, con un 32.9% (12).

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo informar las nuevas opciones terapéuticas para combatir la enfermedad causada por el VPH en mujeres, debido a esto, hablaremos de como el *Lactobacillus Crispatus* interfiere de forma positiva en el equilibrio de la flora vaginal y de cómo su déficit predispone a la aparición de múltiples patologías vaginales. La información recabada en este trabajo investigativo, ayudará a la ampliación de conocimientos de la población en general; la comprensión integral de este tema determinará los avances futuros en el campo médico.

Este estudio se encuentra en las prioridades de investigación de la Universidad Católica De Cuenca, en la línea de investigación número 12 “Salud y Bienestar por Ciclo de vida”, sub línea 9 “salud sexual y reproductiva” (13).

Por tal motivo nos planteamos la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la utilidad de *Lactobacillus Crispatus* en el Tratamiento de Virus del Papiloma Humano en mujeres?

MARCO TEÓRICO

El VPH es un virus de Ácido desoxiribonucleico (ADN) de doble cadena circular que posee 800 pares de bases, no dispone de envoltura, pero si de una núcleo-cápside proteica icosaédrica que posee 72 capsomeros. Pertenece a la familia Papillomaviridae y afecta al epitelio del tracto genital bajo, nasal y oral (14). Incluye varios géneros Alpha-, Beta-, Gamma-, Nu- y Mupapillomavirus, en los que las especies se clasifican por su número correspondiente identificándose más de 200 genotipos distintos, siendo varios de estos la principal causa de Cáncer Cérvico Uterino (CCU) (14).

La infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) es considerada la infección más común por transmisión sexual; es especialmente común entre mujeres y hombres jóvenes, y su prevalencia está directamente relacionada con la actividad sexual, por lo que representa un problema de salud a nivel mundial (15). Su prevalencia es alrededor del 80% con mayor frecuencia en estratos sociales más bajos debido a la falta de campañas de prevención y detección precoz (16).

Existen varias circunstancias que pre disponen a la infección de este virus entre los cuales podemos mencionar el nivel de educación, condición socioeconómica, higiene, comportamientos sexuales donde se incluyen tipo de prácticas sexuales y número de parejas sexuales, uso de métodos de barrera en las relaciones íntimas, poca higiene, inicio de vida sexual, uso de sustancias psicotrópicas, entre otras (17).

La principal vía de transmisión es sexual pero no es necesaria la penetración para el contagio del virus; pueden darse por contacto digital-genital, y genital oral, aunque es conocido que el porcentaje es menor (18). Otra vía conocida es la perinatal que se da

de forma vertical de la madre al feto sea ésta ascendente o descendente, siendo muy importante puesto que el 80% de los neonatos nacidos de madres infectadas con VPH genital darán positivo en una determinación de ADN para la infección oral y nasal (19).

La clasificación se basa en la estructura del genoma viral y el tropismo a los tejidos epiteliales humanos; es así que, los Papillomavirus Beta y Gamma causan infecciones que suelen ser asintomáticas, pero estados de inmunosupresión, mientras que los Alphapapillomavirus tiene genotipos que son compatibles con el desarrollo de Cáncer (20). Los genotipos 16, 18, 31, 33, 39,45, 51, 52, 56, 58 y 59 se relaciona a lesiones de alto grado; siendo el 16 y 18 responsable del 70% de Cáncer Cervical y los genotipos 6 y 11 a lesiones de bajo grado como verrugas genitales y papilomatosis respiratoria (21).

La mayoría de personas infectadas suelen ser asintomáticas o presentaran sintomatología dependiendo del genotipo de VPH, debido a esto se pueden presentar desde verrugas cutáneas, plantares, genitales o anales, papilomatosis laríngea recurrente mayormente en niños, hasta lesiones neoplásicas y Cáncer que dependen del tiempo de evolución de la patología (22).

Se da principalmente por la presentación clínica de las verrugas, esto al examen físico del paciente y datos recabados en la anamnesis. La prueba inicialmente utilizada es la citología cervical o Frotis de Papanicolau esto permite detectar inicialmente si existe o no presencia del virus, los ensayos de detección de ácidos nucleicos, como el sistema de captura híbrida y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten la detección y tipificación del VPH de forma rápida y de costo relativamente bajo. También pueden cuantificar la cantidad de Ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus presente,

información importante debido que, cuanto mayor es la carga de ADN, mayor es la probabilidad de que haya Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o cáncer (23).

Aunque no exista un tratamiento definitivo que elimine en su totalidad la presencia del virus, existen varias alternativas que nos ayudan al manejo de los síntomas que presenta esta enfermedad, por lo que existe en el mercado modificadores de la respuesta inmunológica conocido como Imiquimod, el cual presenta significativa mejoría en la resolución de las lesiones causadas por el VPH (24).

La espigalocatequina galato interviene en las vías de señalización celular por lo que inhibe la transcripción de VPH y activa la inmunidad celular; las sinecatequinas en pomadas al 15% demuestran eficacia en la eliminación de verrugas anogenitales, por otra parte la terapia fotodinámica que produce respuesta inmunitaria posterior una destrucción tisular es utilizada en lesiones recurrentes o de difícil manejo, la cual a más del tratamiento eficaz proporciona una rápida curación y un excelente resultado estético (25).

Los *Lactobacillus* son bacterias que habitan normalmente en la flora vaginal de mujeres sanas; estos microorganismos previenen la invasión de patógenos por lo que preserva la salud urogenital y mantiene un equilibrio en el microbiota vaginal (26). Los lactobacilos vaginales más prevalentes incluyen especies homofermentativas como *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus Iners*, *Lactobacillus Gasseri* y *Lactobacillus Jensenii* (27).

Lactobacillus Crispatus

Lactobacillus Crispatus es una bacteria Gram-positiva que puede mantener la salud micro ecológica vaginal produciendo ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas ofreciendo un buen efecto inhibidor sobre patógenos; es importante para el mantenimiento de la función de barrera epitelial cervical que inhibe la entrada del VPH a los queratinocitos basales, posee propiedades antioxidantes y puede adherirse a las células Hela en grandes cantidades y prevenir eficazmente la colonización por agentes oportunistas, por lo que es considerado un probiótico vaginal (28).

La alteración del microbiota vaginal se ve directamente relacionada con el desarrollo del VPH, la disminución de Lactobacillus Crispatus y otros microorganismos se reconoce en la positividad del virus, siendo así que la negatividad del mismo implica la abundancia de microorganismos como Lactobacillus Crispatus e Iners, recalcando que la presencia VPH pre dispone a otro tipo de infecciones como vaginosis bacteriana, Tricomoniasis, entre otros (29).

Se describen diversos factores que alteran la microbiota vaginal, entre las que tenemos el uso no controlado de medicamentos como antibióticos, lavados vaginales y la anticoncepción con fármacos; lo que se convierte en un importante factor de riesgo que predispone a la paciente a adquirir más cantidad de bacterias patógenas. Se ha demostrado que la dominancia de especies Lactobacillus cérvico vaginales evitan el desarrollo de infecciones relacionadas a infecciones con VPH, que a su vez presenta tipos de genes que pueden provocar malignidad. (30).

El uso de *Lactobacillus Crispatus* ha demostrado gran utilidad como parte del tratamiento y prevención para diversas patologías ginecológicas principalmente en la infección por el VPH; evitando así, el desarrollo posterior de displasias y progresión a Cáncer relacionadas a esta patología (31).

MÉTODOLOGÍA

El presente trabajo es una revisión bibliográfica a cerca del uso de *Lactobacillus Crispatus* en el Tratamiento de Virus del Papiloma Humano en mujeres, se realizó mediante la búsqueda de literatura relevante y actualizada en diferentes bases científicas como Pubmed, Sciencedirect y Web of Since, se empelaron los términos obtenidos en DeCS/MeSH “Human Papiloma Virus”, “*Lactobacillus Crispatus*”, “Prevalence”. Para la selección de artículos se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos originales, artículos publicados desde el año 2019-2023, mujeres con diagnóstico de VPH, artículos en inglés y español.

Además, se establecieron criterios de exclusión para descartar estudios no relevantes, como: artículos publicados en páginas web o blogs, estudios realizados en una población poco significativa, estudios sin relación al tema u objetivos y artículos incompletos y/o duplicados. Para la selección de los artículos científicos utilizados en este trabajo se tomó en consideración el tema, objetivos, criterios de inclusión y exclusión; además, se usaron operadores booleanos “AND” “OR” “NOT” (Anexo 1).

Como resultado de la búsqueda en la que utilizando las palabras claves en ingles antes mencionadas se obtuvieron 154 resultados en total incluyendo las 3 bases científicas. Posterior a esto se aplicaron filtros indicados; los cuales dieron como resultado 30 documentos que se evidencia en el (Anexo2).

Para finalizar se analizó detenidamente cada artículo con el fin de excluir los documentos que no tuvieran relación directa con el tema y objetivos del presente trabajo de investigación con un total de 6 e artículos utilizados con mayor hincapié en este escrito. Finalmente, la extracción de datos se realizó mediante una tabla de base de datos utilizando el software estadístico Excel 2019, los cuales se pueden visualizar en (Anexo2).

DESARROLLO DEL TRABAJO

El VPH es un tipo de virus de ADN bicatenario que pertenece a la familia papiloma viridae; es considerada una de las infecciones de transmisión sexual más común en todo el mundo con una alta prevalencia en mujeres menores de 25 años, siendo la principal causa para el desarrollo de cáncer de cuello uterino además de otros tipos de cáncer relacionadas al útero (32).

Con el paso del tiempo y disponibilidad para el estudio de ésta patología se indica que existen factores de riesgo importantes que potencian el desarrollo de la enfermedad. A pesar que la transmisión de esta enfermedad no solo sea sexual, esta vía representa la principal causa para contraer esta infección; de manera que, la actividad sexual de cada persona influye directamente; el número de parejas sexuales y su práctica determinan su riesgo (33).

Existen varios tipos de VPH; en líneas generales se pueden clasificar en Beta, Gamma, Mu, Un y Alfa. Los 4 primeros son los principales responsables para la presentación de lesiones cutáneas asintomáticas mientras que la última se asocia a infecciones mucosas y cutáneas. Los virus Alfa a su vez se subdividen en genotipos de alto y bajo riesgo según su asociación con el cáncer, es así que, los de bajo riesgo causan generalmente verrugas sin neoplasia y las de alto riesgo tendrán la capacidad para desarrollar carcinoma (34).

Los VPH de alto riesgo reportados son 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, quienes causan neoplasias malignas relacionadas con útero, ano, orofaringe e incluso pene. MORTAKI A su vez los tipos 16 y 18 son los responsables de al menos el 70% de Cáncer de cuello uterino a nivel mundial (34).

En la mayoría de casos esta infección resulta asintomática, mientras que en otros pueden presentarse verrugas dependiendo de las prácticas sexuales de cada persona y la exposición que tengan al virus. Esta sintomatología suele ser autolimitada y desaparece o reaparece en poco tiempo, pero en otras ocasiones avanza hasta producir displasias que progresan a neoplasias comprometiendo la vida de la paciente (33).

La citología cervical y las pruebas de detección de VPH son utilizadas ampliamente para la detección de cáncer de cuello uterino. El diagnóstico molecular es considerado de vital importancia puesto que permite detectar hasta 40 genotipos, especialmente VPH de alto grado (35).

Durante un largo periodo de tiempo se ha estudiado el microbioma genital de las mujeres, lo que ha demostrado que éste difiere en todo el mundo, dependiendo de la etnia, estrato social, tipo de alimentación, actividad sexual y muchas otras variantes que determinan las características de ésta microbiota, que en su mayoría estaría conformada por varias especies de *Lactobacillus* siempre y cuando se nuestro organismo mantenga una correcta homeostasis (36).

Existen varios tipos de estados comunitarios que clasifican al microbioma vaginal los cuales van del 1 al 5 e incluyen especies de *Lactobacillus* como *L. Crispatus*, *L. Iners*, *L. Gasseri* y *L. Jensenii*. El tipo 1 es el entorno microbiano ideal y está compuesto en dominancia por *L. Crispatus*; lo que proporciona un ambiente protector por medio de una capa mucosa que produce bacteriocinas y peroxidasa que eliminan a las bacterias patógenas. El *Lactobacillus Crispatus* desarrolla un papel antiinflamatorio al producir interleucinas y citocinas proinflamatorias además de la activación de las células T (34).

Debido a que varias especies de *Lactobacillus* acidifican el PH vaginal, se ha demostrado que ofrecen un papel protector para el desarrollo de VPH impidiendo que puedan colonizar otras bacterias patógenas que a su vez disminuyan la inmunidad y predispongan a la aparición o desarrollo de la infección (34).

El VPH de alto riesgo está directamente relacionado con el estado del microbioma femenino. Varios estudios demuestran que *L. Crispatus* se encuentra considerablemente en una menor cantidad en mujeres que presentan VPH de alto

riesgo, recalcando además una dominancia en otras especies de bacterias patógenas (32)(34).

Existen diferentes factores que influyen en la alteración de la microbiota vaginal, entre las que tenemos el uso de antibióticos, duchas vaginales y el uso de anticonceptivos; lo que predispone a las pacientes a una mayor diversidad microbiana lo que se asocia a estados patológicos; la presencia de mayor cantidad de *Lactobacillus* vaginales evitan el desarrollo de patologías que a su vez pre disponen al desarrollo de VPH; se relaciona la presencia de esta bacteria con la presentación de los subtipos de alto riesgo de la patología; es decir a mayor cantidad de *Lactobacillus Crsitapus* menor incidencia de VPH oncogénicos (37).

La vacunación siempre será considerada una herramienta primordial para evitar la adquisición de VPH sobre todo el de tipo oncogénico. Debido al inicio de la vida sexual cada vez a edades más prematuras, se indica que la vacunación sea a partir de los 9 años, no obstante inmunización a cualquier edad desarrolla un factor positivo considerable (32).

El *Lactobacillus Crispatus* no solo desarrolla un papel protector para las ITS, particularmente de VPH; ofrece, además, una supresión para el posterior desarrollo de patologías neoplásicas que se manifiestan a causa del virus mencionado. Su presencia y correcto estado de equilibrio brinda ventajas que hasta el momento ningún otro microorganismo ofrece en cuanto a microbioma vaginal se hable (32).

DISCUSIÓN

Según el estudio realizado por Cheng et al. (32), la no dominancia de *Lactobacillus* en el microbioma vaginal pre dispone en más de doble de riesgo el contraer VPH, sea este de tipo oncogénico o no oncogénico en comparación con pacientes que tenían dominancia de *Lactobacillus Crispatus*, incluso indicó, que existía una diferencia aún más notoria de protección a VPH múltiple, recalcó que a menor presencia de *L. Crispatus* existía más prevalencia de VPH oncogénico en comparación con *L. Iners*. Aunque todas las muestras demostraron una dominancia de *L. Crispatus* y *L. Iners*, Cheng et al. (32) y Mortaki et al. (35) concuerdan en que en sus estudios también se observó que las pacientes que presentaban VPH positivo tenían una mayor diversidad microbiana a nivel vaginal y una no dominancia de *Lactobacillus Crispatus* e *Iners*. El VPH de tipo oncogénico tenía dominancia de *Sneathia* y una baja cantidad de *L. crispatus*.

Mortaki et al. (35) mencionan que los tipos de estado comunitario 1 se asocian a una menor gravedad de la infección de VPH además de tener un menor riesgo de presentación para la misma, lo que se traduce en un papel protector para este tipo de enfermedades.

Santella et al. (33) reveló en su estudio que si bien las pacientes con VPH negativo presentaban dominancia de *Lactobacillus Crispatus* e *Iners*, ambos grupos, VPH positivo y VPH negativo presentaba mayor presencia de varias especies de *Lactobacillus*, la diferencia se encontraba en la presencia de bacterias patógenas adicionales, lo que a su vez concuerda con Tosado et al. (36) indica que tanto las

pacientes con VPH negativo y LGSIL presentaron perfiles similares en su microbiota, las cuales estaban dominadas por *L. crispatus* y *L. Iners*.

Molina et al. (34) menciona que en estudios revisados se demuestra que *L. Crispatus* se encuentra significativamente en menor cantidad en VPH positivo de alto riesgo que en pacientes con VPH negativo de alto riesgo. Menciona que un estudio demuestra que el uso de *L. Crispatus* por vía vaginal funciona como tratamiento para vaginosis bacteriana pero no para VPH ar, pero que se considera un candidato ideal para el tratamiento.

El estudio realizado por Onywera et al. (37), concuerda con los anteriores autores al mencionar que no existe diferencia significativa en la microbiota vaginal de pacientes con VPH positivo y VPH positivo de alto riesgo en comparación con pacientes no infectadas en cuanto a variedad de *Lactobacillus*; la gran diferencia se acentuaba en la presencia de otras bacterias patógenas, y en la cantidad de *Lactobacilos* presentes.

CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica demostró de manera unánime por parte de todos los autores que la presencia mayoritaria de *Lactobacillus Crispatus* como parte de la microbiota cérvico vaginal proporciona un papel protector para evitar la propagación de Virus de Papiloma Humano en mujeres. Por otro lado, estudios señalaban que el uso de probióticos como *L. Crispatus* no erradican el VPH positivo de alto riesgo, mientras que otros mencionan que sería un candidato muy importante a considerar para este tipo de tratamiento.

En el VPH se evidencia una alteración de los microorganismos que conforman la microbiota vaginal. Si bien la presencia de *Lactobacillus* en general es similar en una persona con infectada o no con el virus, la diferencia esencial radica en el resto de bacterias existentes debido a esta patología, además se debe tomar en cuenta la cantidad de especies de *Lactobacilos*, que en este caso todos los autores concuerdan con que en personas sanas si se observa un mayor número de *Lactobacillus Crispratus*.

La disminución de *L. Crispatus* y la aparición o desarrollo posterior de VPH está directamente relacionada. Varios de los estudios analizados en este trabajo demostraron que a menor dominancia de *L. Crispatus* en el microbioma vaginal de una mujer mayor prevalencia de VPH; recalando que el porcentaje aumentó cuando se comparaba con un VPH de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2019;37(5):324-34.
2. Gallegos-García V, del Rosario Martínez-Ibarra M, la Cruz OM. La microbiota vaginal y su relación en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Mex Enferm Cardiol*. 2021;29(3):112–5.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las infecciones de transmisión sexual 2016–2021. 2016
4. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. 2017
5. Núñez-Troconis J. Epidemiología del virus del papiloma humano. *Investig Clínica*. 2022;63(2):170-84.
6. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción regional para la prevención y el control del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe.
7. Mejía L, Muñoz D, Trueba G, Tinoco L, Zapata S. Prevalence of human papillomavirus types in cervical cancerous and precancerous lesions of Ecuadorian women: HPV Types on Cervical Cancer in Ecuadorian Women. *J Med Virol*. 2016;88(1):144-52.
8. Bedoya-Pilozo CH, Medina Magües LG, Espinosa-García M, Sánchez M, Parrales Valdiviezo JV, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic

- analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Rev Argent Microbiol.* 2018;50(2):136-46.
9. Carrero Y, Proaño-Pérez E, Vásquez F, Armijos A, Viteri-Robayo C, Zavala-Calahorrano A. Infección por VPH y su correlación clínica en población indígena de la región altoandina del Ecuador. *Kasmera.* 2018;152-8.
 10. Carrión Ordóñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop.* 2020;72(1)
 11. Cabrera V. JA, Cárdena H. OJ, Campoverde C. MA, Ortiz S. JI. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *MASKANA.* 2015;6(1):79-93.
 12. Tigre Sinchi PS, Salazar Torres ZK, Espinosa Martin L, Aspiazu Hinostroza KA, Espinosa HM, Cárdena Heredia FR. Human Papilloma Virus genotypes in Type III cervical intraepithelial neoplasia. Cuenca-Ecuador, 2013-2017. *Kasmera.* 2019;47(2):95-101.
 13. General S. Líneas de investigación institucionales. 2020
 14. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Semergen.* 2017 ;43(4):265-76.
 15. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human Papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination

- implementation in Russian federation, the western countries of the former soviet union, Caucasus region and central Asia. *Vaccine*. 2013 ;31:H46–58.
16. Solano Mora A, Solano Castillo A, Gamboa Ellis C. Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Rev Medica Sinerg*. 2020 ;5(3):e395.
17. Vivero Mendoza WA, Mendoza Robles JL. Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer Orofaringeo. *Revista San Gregorio*. 2021 ;1(48):123–48.
18. González Martínez G, Núñez Troconis J. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. *Invest Clin*. 2014 ;55(1):82–92.
19. García-Piña CA, Loredo-Abdalá A, Sam-Soto S. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. *Acta Pediatr Mex*. 2008 ;29(2):102–8.
20. Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, Denny LA. Infrastructure requirements for human Papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013 ;31: F47–52.
21. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human Papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 ;56(RR-2).
22. Bermúdez J. La vacunación frente al virus del papiloma humano. *Adolescere*. 2019.

23. McNamara M, Batur P, Walsh JME, Johnson KM. HPV update: Vaccination, screening, and associated disease. *J Gen Intern Med.* 2016 ;31(11):1360–6.
24. Lin C-T, Peng H-H, Huang Y-T, Cheng Z-X, Lee C-L. Immunomodulating therapy by picibanil-based imiquimod and virotherapy for advanced uterine cancer after laparoscopic surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2021 ;10(3):191.
25. Muñoz-Santos C, Pigem R, Alsina M. Nuevos tratamientos en la infección por virus del papiloma humano. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 ;104(10):883–9.
26. Koort K, Sõsa K, Türk S, Lapp E, Talving E, Karits P, et al. *Lactobacillus crispatus*-dominated vaginal microbiome and *Acinetobacter*-dominated seminal microbiome support beneficial ART outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 ;102(7):921–34.
27. Donnarumma G, Molinaro A, Cimini D, De Castro C, Valli V, De Gregorio V, et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol.* 2014 ;14(1).
28. Wu F, Kong Y, Chen W, Liang D, Xiao Q, Hu L, et al. Improvement of vaginal probiotics *Lactobacillus crispatus* on intrauterine adhesion in mice model and in clinical practice. *BMC Microbiol.* 2023 ;23(1).
29. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 ;21(1):222.

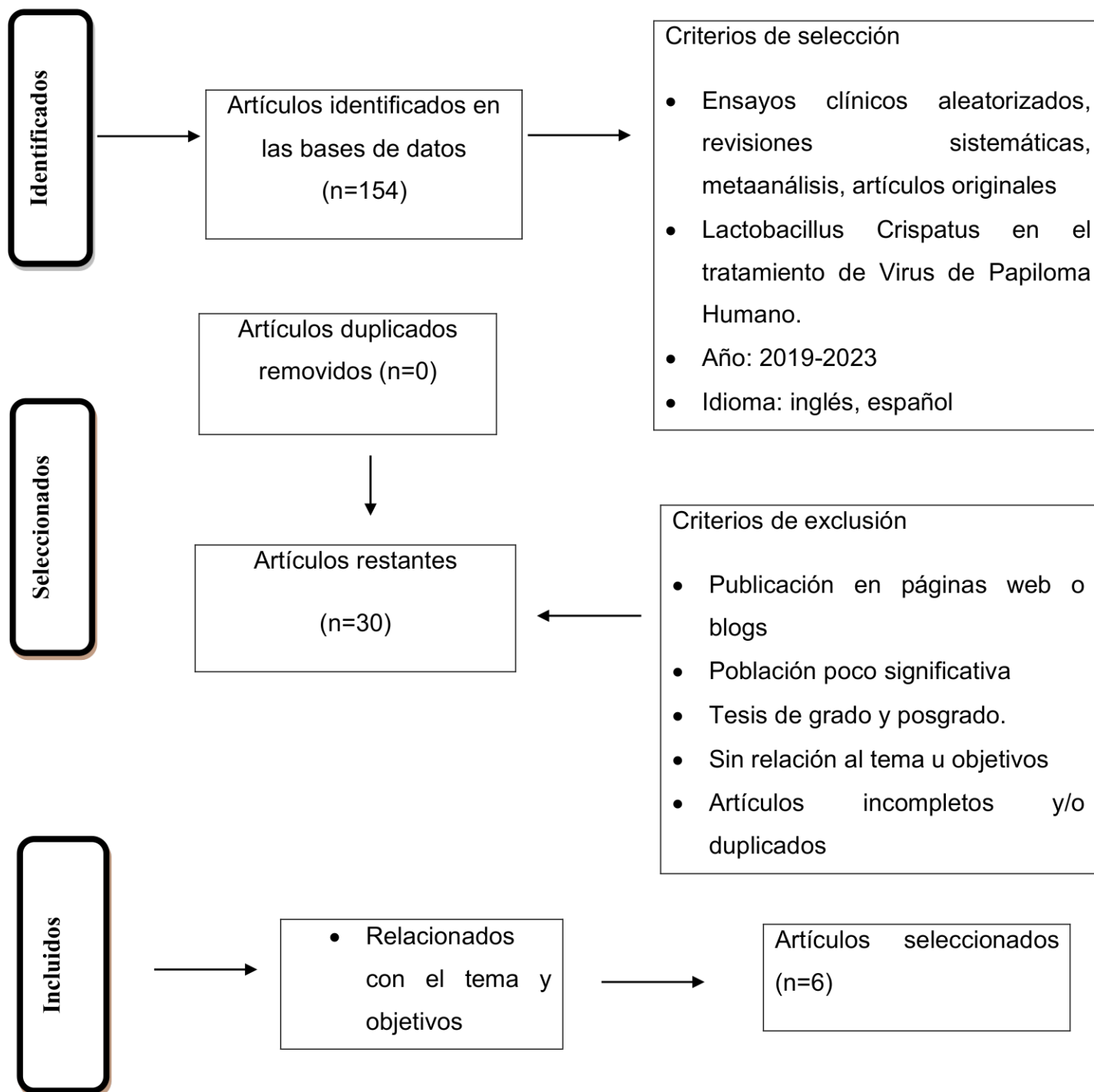
30. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1).
31. Stoian IL, Botezatu A, Fudulu A, Ilea CG, Socolov DG. Exploring Microbiota diversity in cervical lesion progression and HPV infection through 16S rRNA gene metagenomic sequencing. *J Clin Med*. 2023 ;12(15):4979.
32. Cheng L, Norenhag J, Hu YOO, Brusselaers N, Fransson E, Ahrlund-Richter A, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *Npj biofilms microbiomes*. 2020;6(1):39.
33. Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, et al. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. *J Med Virol*. 2022;94(9):4478-84.
34. Molina MA. Assessing the Cervicovaginal Microbiota in the Context of hrHPV Infections: Temporal Dynamics and Therapeutic Strategies. *mBio*. 2022
35. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *J Turk-Ger Gynecol Assoc*. 2020;21(3):193-200.
36. Tosado-Rodriguez E, Mendez LB, Espino AM, Dorta-Estremera S, Aquino EE, Romaguera J, et al. Inflammatory cytokines and a diverse cervicovaginal microbiota associate with cervical dysplasia in a cohort of Hispanics living in Puerto Rico. *PLoS ONE*. 2023;18(12):e0284673.

37. Onywera H, Williamson AL, Mbulawa ZZA, Coetzee D, Meiring TL. The cervical microbiota in reproductive-age South African women with and without human papillomavirus infection. *Papillomavirus Res.* 2019;7:154-63.

ANEXOS

ANEXO 1

Diagrama de flujo de selección de estudios



Fuente: Elaboración propia

ANEXO 2

AUTOR/ES Y AÑO	PAÍS	DISEÑO	POBLACIÓN	PRINCIPALES HALLAZGOS	INCLUIDOS	EXCLUIDOS
Alizadehmohajer et al. (2020)	Irán	Revisión Sistemática	S/N	Lactobacillus acidifican el PH vaginal Alteración de microbioma vaginal relacionado con Cáncer de útero		x
Bayigga et al. (2019)	Estados Unidos	Revisión sistemática	N=13	Las pacientes de África Sudsahariana presentan una mayor diversidad de microbioma vaginal		x
Bommana et al. (2023)	Estados Unidos	Estudio transversal	N=350	La alta abundancia relativa de <i>G.vaginalis</i> y <i>Prevotella</i> spp. puede generar biopelículas polimicrobianas que predisponen y/o promueven la persistencia y patogenicidad del <i>Ct</i> y, posiblemente, del VPH		x
Cheng et al. (2020)	Alemania	Estudio Transversal	N=257	No dominancia de <i>Lactobacillus</i> presento el doble de riesgo para cualquier tipo de VPH en comparación de <i>L. Crispatus</i> dominante A menor dominancia de <i>L. Crispatus</i> más VPH oncogénico	x	
Correa et al. (2021)	Brasil	Estudio Transversal	S/N	Uso de sistemas de administración de fármacos basados en poloxámero es deseable debido a su característica sensible a los estímulos		X
Fraszczak et al. (2023)	Polonia	Estudio Transversal	N=100	La mayoría de pacientes estaban colonizadas por especies de <i>Lactobacilos</i> , principalmente <i>gasseri</i> y <i>crispatus</i>		x
Isacco et al.	Italia	Revisión	S/N	La identificación precisa		x

(2023)		Sistemática		de los miembros de la comunidad microbiana, ya sea en individuos sanos o en aquellos con disbiosis, debe ser la base teórica sólida		
Mortaki et al. (2020)	Grecia	Revisión Sistemática	N=19	VPH oncogénico menor dominancia de L. Crispatus Presencia de L. Crispatus menor gravedad de VPH	X	
Santella et al. (2022)	Italia	Estudio Transversal	N=31	VPH positivo y negativo Dominancia de Lactobacillus VPH negativo dominancia de L.Crispatus	X	
Tosado et al. (2023)	Puerto Rico	Estudio Transversal	N=91	VPH negativo y LGSIL presentaron perfiles similares en su microbiota, dominadas por L.crispatus y L. Iners.	X	
Filardo et al. (2019)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=145	La microbiota cervical de los controles sanos estuvo dominada por Lactobacillus crispatus		x
Kenneally et al. (2022)	Irlanda	Revisión sistemática	N=766	El urobioma está significativamente poco explorado y se carece de conocimiento sobre el papel fundamental de sus constituyentes		x
Mehta et al. (2020)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=171	Lactobacillus crispatus estuvo presente en el 25% de las muestras		x
Miyake et al. (2022)	Japón	Revisión sistemática	N=76	Correlación entre el microbioma urogenital y la inflamación prostática crónica podría facilitar el desarrollo de nuevas		

				estrategias para la prevención del Cáncer Prostático		
Mtshali et al. (2021)	Sudáfrica	Revisión sistemática	S/N	Las alteraciones de la microbiota cérvico genital vuelven al organismo susceptible de contraer VIH		x
Molina et al. (2022)	Países Bajos	Revisión Sistemática	S/N	Dominancia de <i>L. Crispatus</i> ofrece un papel protector ante bacterias patógenas <i>L. Crispatus</i> promueve un estado antiinflamatorio	x	
Onywera et al. (2019)	Sudáfrica	Estudio Transversal	N=87	Dominancia de <i>L. Crispatus</i> ofrece un papel protector ante bacterias patógenas <i>L. Crispatus</i> promueve un estado antiinflamatorio	x	
Onywera, H & Meiring, T (2020)	Sudáfrica	Estudio Transversal	N=19	La abundancia relativa de <i>Gardnerella</i> fue mayor en el conjunto de datos IT-V4 que en el conjunto de datos IM V3-V4		x
Peremykina et al. (2024)	Rusia	Estudio Transversal	N=165	Se encontró diferencias significativas en cuanto a las proporciones de géneros bacterianos de la microbiota		x
Payne et al. (2021)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=1000	ADN bacteriano vaginal que predice partos prematuros en embarazos únicos		x
Poondla et al. (2021)	India	Revisión Sistemática	S/N	El VPH y las coinfecciones se convierte en la principal		x

				causa de cáncer de cuello uterino		
Ravel et al. (2021)	Estados Unidos	Revisión Sistemática	S/N	La vaginosis bacteriana, enfermedad pélvica inflamatoria, la endometriosis se encuentran interconectadas, deben ser tratadas a su totalidad para evitar secuelas como infertilidad		x
Roach et al. (2021)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=18	Alrededor del 25 % de las bacterias identificadas en las muestras cervicovaginales estaban asociadas con el intestino humano		x
Sankar et al. (2023)	India	Revisión Sistemática	N=30	La Vaginosis bacteriana está directamente relacionada con la reducción de Lactobacilos		x
Sankhya et al. (2019)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=111	Mayor diversidad alfa para los tipos de VPH en comparación con los de bajo riesgo y sin VPH		x
Selma-Royo et al. (2021)	España	Revisión Sistemática	S/N	La microbiota láctea brinda los posibles factores que determinan su composición, su contribución al desarrollo de la microbiota infantil y del sistema inmunitario		x
Tamarelle et al. (2018)	Francia	Revisión Sistemática	N=39	Existe una estrecha relación entre la microbiota vaginal y la infección por VPH		x

				especialmente en Asia		
Teijlingen et al. (2020)	Países Bajos	Estudio Transversal	S/N	Lactobacilo Crispatus no indujo la maduración de células dendríticas		x
Vanic et al. (2021)	Croacia	Revisión Sistemática	S/N	Las nano formulaciones podrían mejorar el tratamiento antimicrobiano tópico		X
Wylie et al. (2022)	Estados Unidos	Estudio Transversal	N=43	La secuenciación de ADN se utiliza para la caracterización del microbioma vaginal. NanoString nCounter representa una herramienta a considerar por su relativo menor costo		x

Fuente: Elaboración propia

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD portadora de la cédula de ciudadanía N° 0705896637. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**LACTOBACILLUS CRISPATUS EN EL TRATAMIENTO DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN MUJERES**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco 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. Autorizo 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, 5 de junio de 2024

F: 
JULISSA ANABEL ORDOÑEZ ABAD
C.I. 0705896637