

ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Tema:

**ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA CERVICOVAGINAL Y SU RELACIÓN
CON LA INFECCIÓN POR VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médica General

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Cyntia Daniela Basantes Rojas

Directora:

Esp. Giannina de los Dolores Arroba Ríos

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **CYNTIA DANIELA BASANTES ROJAS**, con cédula de ciudadanía **0504414699**, autora del trabajo de titulación intitulado: "ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA CERVICOVAGINAL Y SU RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICA GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, marzo 2026



Cyntia Daniela Basantes Rojas

CC.0504414699

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
SEDE AMBATO
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

**ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA CERVICOVAGINAL Y SU RELACIÓN
CON LA INFECCIÓN POR VPH Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL

Autora:

Cyntia Daniela Basantes Rojas

Giannina de los Dolores Arroba Ríos, Dra. Esp.
CC. 1802451573

f. 

CALIFICADOR

Gabriela Paola Zurita Rosero, Méd. Esp.

f. 

CALIFICADOR

Paúl Sebastián Flores Paucar, Méd. Esp.

f. 

CALIFICADOR

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

f. 

DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

f. 

PROSECRETARIO PUCE AMBATO


PUCE AMBATO
PROSECRETARÍA

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios, por ser mi refugio en los momentos de incertidumbre, mi fortaleza en las dificultades y mi guía constante en cada paso de este camino. Gracias por darme la fe, la paciencia y la perseverancia necesarias para no rendirme, incluso cuando el cansancio o el miedo parecían más fuertes.

*A mis padres, **Martha y Miguel**, mi mayor ejemplo de amor, sacrificio y entrega. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudé, por acompañarme con palabras de aliento y por enseñarme, con su ejemplo, el valor del esfuerzo, la responsabilidad y la humildad. Este logro también es suyo, porque cada paso que doy lleva impreso su apoyo incondicional y su amor infinito.*

*A mi hermana, **Valentina**, por ser mi compañía, apoyo y comprensión en cada etapa de este proceso. Gracias por estar presente con tu cariño, por escucharme y por compartir conmigo tanto los momentos de alegría como los de dificultad.*

A mis abuelitos, tíos, tías, primos y primas, quienes con su amor, consejos, oraciones y muestras de afecto hicieron este camino más llevadero. Gracias por acompañarme, por celebrar mis avances y por impulsarme a seguir adelante.

*A mis amigos, quienes han sido un apoyo fundamental a lo largo de este proceso, brindándome ánimo, compañía y palabras oportunas en los momentos de cansancio y duda. De manera especial, a **Daniel y Gustavo**, gracias por su amistad sincera, por estar presentes y por acompañarme con su apoyo incondicional en este camino.*

*De manera muy especial, dedico este trabajo a **Nicolás**, quien, aunque no está presente físicamente, vive en cada recuerdo, en cada pensamiento y en cada logro alcanzado. Sé que desde donde se encuentra me acompaña, me cuida y celebra conmigo cada meta cumplida. Tu presencia espiritual ha sido una fuerza silenciosa que me impulsó a continuar y no rendirme.*

Este trabajo es el reflejo del amor, la fe y el apoyo de cada una de las personas que han formado parte de mi vida. A todos ustedes, gracias por ser luz, sostén y motivación en este camino de crecimiento personal y profesional.

Cyntia Daniela Basantes Rojas

AGRADECIMIENTO

*Expreso mi profundo y sincero agradecimiento a la **Pontificia Universidad Católica del Ecuador**, institución que me brindó no solo una sólida formación académica, sino también un entorno de aprendizaje integral basado en valores éticos, humanísticos y científicos. A lo largo de mi formación profesional, la universidad me proporcionó las herramientas necesarias para el desarrollo del pensamiento crítico, la investigación científica y el compromiso con la sociedad, los cuales fueron fundamentales para la realización y culminación del presente trabajo de titulación.*

Asimismo, agradezco a los docentes y autoridades académicas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, cuyo acompañamiento, orientación y dedicación contribuyeron de manera significativa a mi crecimiento académico y profesional. Su apoyo constante, conocimientos compartidos y disposición para guiar el proceso investigativo fueron pilares esenciales para alcanzar este logro.

Finalmente, expreso mi gratitud a la institución por fomentar la excelencia académica y el desarrollo integral del estudiante, permitiéndome fortalecer mis competencias profesionales y personales, las cuales serán la base para mi ejercicio futuro como profesional comprometida con la ética, la responsabilidad social y el servicio a la comunidad.

Cyntia Daniela Basantes Rojas

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. La infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo es el principal factor etiológico; sin embargo, no todas las mujeres infectadas desarrollan lesiones cervicales o cáncer, lo que sugiere la participación de otros factores. En este contexto, la microbiota cervicovaginal ha adquirido relevancia por su papel en la inmunidad local y la evolución de la infección.

El objetivo general de esta revisión fue sintetizar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre las alteraciones de la microbiota cervicovaginal y la persistencia de la infección por VPH, así como su relación con la progresión a lesiones cervicales y cáncer de cuello uterino. Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020. Se incluyeron estudios observacionales y revisiones sistemáticas publicados en español e inglés, realizados en mujeres, que analizaran la relación entre disbiosis cervicovaginal, infección por VPH y lesiones cervicales. Se excluyeron estudios duplicados. Los resultados evidencian que la pérdida de la dominancia de *Lactobacillus* spp. y el aumento de bacterias anaerobias como *Gardnerella*, *Atopobium* y *Prevotella* se asocian con mayor persistencia del VPH de alto riesgo y progresión a lesiones intraepiteliales cervicales.

En conclusión, las alteraciones de la microbiota cervicovaginal desempeñan un papel relevante en la persistencia del VPH y el desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Palabras clave: microbiota cervicovaginal, virus del papiloma humano, disbiosis, cáncer de cuello uterino, *Lactobacillus*.

ABSTRACT

Cervical cancer represents a major global public health problem, particularly in developing countries. Persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV) is the primary etiological factor; however, not all infected women develop cervical lesions or cancer, suggesting the involvement of additional contributing factors. In this context, the cervicovaginal microbiota has gained increasing attention due to its role in local immunity and the natural history of HPV infection.

*The main objective of this review was to synthesize the available scientific evidence on the association between alterations in the cervicovaginal microbiota and the persistence of HPV infection, as well as their relationship with progression to cervical lesions and cervical cancer. A systematic review of the literature was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Observational studies and systematic reviews published in Spanish and English and conducted in women were included if they examined the relationship between cervicovaginal dysbiosis, HPV infection, and cervical lesions. Duplicate studies were excluded. The findings indicate that loss of *Lactobacillus* spp. dominance and an increased abundance of anaerobic bacteria such as *Gardnerella*, *Atopobium*, and *Prevotella* are associated with greater persistence of high-risk HPV and progression to cervical intraepithelial lesions.*

In conclusion, alterations in the cervicovaginal microbiota play a significant role in HPV persistence and the development of cervical cancer.

Keywords: *cervicovaginal microbiota, human papillomavirus, dysbiosis, cervical cancer, lactobacillus.*

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA	4
1.1. Definición y diferencia con flora bacteriana	5
1.2. Epidemiología	7
1.3. Fisiología	8
1.4. Clínica de la microbiota cervicovaginal	10
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO	25
2.1. Introducción	25
2.2. Objetivos	25
2.3. Estrategia metodológica	26
2.4. Fuentes de información y búsqueda	28
CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	31
3.1. Introducción	31
3.2. Características generales de los estudios incluidos	31
3.3. Análisis según los objetivos específicos	34
3.4. Factores de riesgo externos	57
CONCLUSIONES	79
RECOMENDACIONES	80
BIBLIOGRAFÍA	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA	30
Figura 2. Cuadro de Estudios Incluidos.....	32

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferencia de la Microbiota con la flora bacteriana	6
Tabla 2. Elementos de la Pregunta PICO	26
Tabla 3. Métodos de análisis molecular y microbiológico: descripción y aplicaciones	33
Tabla 4. Microbiota, VPH y cáncer de cuello uterino.....	39
Tabla 5. Factores de riesgo externos	58

INTRODUCCIÓN

La presente investigación proporciona una visión integral del papel que desempeñan las alteraciones microbianas en la susceptibilidad, persistencia y posible progresión de la infección por VPH. La comprensión de la relación entre la microbiota cervicovaginal y la infección por VPH es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas para la prevención y tratamiento del cáncer de cuello uterino. Este trabajo busca analizar los principales factores y alteraciones que influyen en la persistencia del cáncer de cuello uterino y su relación con la infección por VPH.

El cáncer de cuello uterino es una de las trascendentales causas de víctimas por cáncer en mujeres a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo, a pesar de ser una enfermedad prevenible, la falta de programas de detección y vacunación en ciertos sectores de la población ha contribuido a mantener elevadas tasas de incidencia y mortalidad.

Analizar el ecosistema microbiano abordando los fundamentos teóricos de la microbiota cervicovaginal sus funciones, alteraciones, y la relación frente a la infección persistente por VPH.

La revisión bibliográfica, científica de una manera sistemática constituye una herramienta esencial para sintetizar el conocimiento disponible sobre una temática determinada en el ámbito de las ciencias médicas. Su elaboración rigurosa permite responder preguntas de investigación de manera transparente, objetiva y reproducible, favoreciendo la toma de decisiones basadas en evidencia.

La presente revisión sistemática realizada siguiendo el marco metodológico de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), proporciona estándares para garantizar la exhaustividad, claridad y rigor metodológico en el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

En esta investigación se analizaron las variaciones en la composición de la microbiota cervicovaginal y su asociación con la presencia y persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

Los estudios sintetizaron una visión integral del papel que desempeñen las alteraciones microbianas en la susceptibilidad, persistencia y posible progresión de la infección por VPH. Asimismo, se evaluó la relevancia de los distintos perfiles comunitarios, el predominio o disminución de especies de *Lactobacillus* y la presencia aumentada de bacterias anaerobias vinculadas con estados disbióticos.

Se presenta en este capítulo los principales hallazgos obtenidos a partir de los estudios incluidos en la revisión sistemática, organizados de acuerdo con los objetivos específicos planteados. Se interpreta de manera crítica las asociaciones identificadas entre la composición y el equilibrio de la microbiota cervicovaginal, la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el desarrollo del cáncer de cuello uterino.

Esta sección integra evidencia experimental y clínica reciente, con el fin de comprender cómo las alteraciones en el ecosistema microbiano local pueden influir en la inmunomodulación de la mucosa, la susceptibilidad viral y los mecanismos de progresión neoplásica. En conjunto, este análisis pretende establecer un marco interpretativo que relacione la disbiosis cervicovaginal con los procesos biológicos claves implicados en la oncogénesis cervical, aportando fundamentos para futuras estrategias preventivas y terapéuticas.

Los datos obtenidos demuestran que los CST (Community State Type) dominados por *Lactobacillus* (particularmente *L. crispatus*) se relacionan con una menor adquisición y una eliminación más eficiente del hrVPH, mientras que los CST caracterizados por una disminución de lactobacilos y un incremento de bacterias anaerobias, como *Gardnerella*, *Prevotella* y *Sneathia*, mostraron mayor frecuencia de infección persistente, esto confirma que la composición microbiana es un factor determinante para la susceptibilidad y mantenimiento del hrVPH.

Estos datos demuestran que la disbiosis cervicovaginal-marcada por la pérdida de dominancia de *Lactobacillus* y el predominio de anaerobios- se asocia significativamente con la progresión de lesiones cervicales de bajo a alto grado (CIN/SIL). En particular, *Sneathia* y *Gardnerella* se identificaron de manera consistente en lesiones de mayor severidad, lo que sugiere que una microbiota

inestable contribuye a la micro inflamación persistente y facilita la carcinogénesis inducida por VPH.

La evaluación metodológica reveló que, aunque la mayoría de los estudios presentaron un diseño adecuado y métodos moleculares robustos, persistieron limitaciones importantes, como tamaños muestrales reducidos, falta de control de variables confusoras y heterogeneidad en la clasificación de CST. Esto genera un riesgo de sesgo moderado que debe considerarse al interpretar los resultados indicando la necesidad de estudios longitudinales controladas que permiten establecer relaciones causales más sólidas.

CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

La presente investigación se centra en analizar cómo los desequilibrios inmunológicos y las alteraciones de la microbiota vaginal o cervicovaginal influyen en la persistencia del virus del papiloma humano (VPH), especialmente de los tipos oncogénicos 16 y 18, considerados los principales responsables del desarrollo de lesiones cervicales y cáncer cervicouterino. El estudio aborda la relación entre microbiota, inmunidad y persistencia viral, identificando los mecanismos y condiciones que aumentan el riesgo de infección crónica y su progresión.

A pesar de que el VPH es común y, en la mayoría de los casos, transitorio, no se comprende completamente por qué en algunas mujeres la infección persiste generando lesiones precancerosas. Esta incertidumbre dificulta la prevención efectiva y la detención temprana de factores de riesgo modificables.

Preguntas guía de identificación

1. ¿Cómo influyen los desequilibrios inmunológicos en la persistencia del VPH oncogénico?
2. ¿Qué cambios en la microbiota vaginal o cervicovaginal están asociados a un mayor riesgo y mantener una infección persistente por VPH?
3. ¿De qué manera la vaginosis bacteriana, candidiasis u otras alteraciones microbianas contribuyen al desarrollo de lesiones cervicales?
4. ¿Por qué la persistencia del VPH constituye un factor crítico para el avance hacia lesiones cervicales de alto grado?
5. ¿Cómo podría el estudio de la microbiota y la inmunidad mejorar las estrategias de prevención y manejo del VPH?

Comprender la interacción entre microbiota, inmunidad y VPH es esencial porque permite identificar factores prevenibles, mejorar el diagnóstico temprano y orientar estrategias de salud pública que disminuyan la incidencia del cáncer cervicouterino, una de las principales causas de mortalidad en mujeres en América Latina y el Caribe (Kombe Kombe et al., 2020)

1.1. Definición y diferencia con flora bacteriana

Definición de microbiota.

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que residen en un ambiente específico, como el cuerpo humano e incluye bacterias, virus, hongos, arqueas y parásitos. El término "flora bacteriana", en cambio, es un concepto más antiguo que solo hace referencia a las bacterias y es considerado incorrecto por la comunidad científica (Kombe Kombe et al., 2020).

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan de forma más o menos permanente en diversos tejidos y mucosas de un organismo, como el tracto gastrointestinal, la piel o el sistema genitourinario (Kombe Kombe et al., 2020).

Estos microorganismos:

- Conviven con su huésped, sin causar daño e incluso aportando beneficios.
- Mantienen la salud y el funcionamiento normal de su entorno.
- Se adaptan a las condiciones del lugar donde viven.

Virus del Papiloma Humano (VPH):

El virus del papiloma humano (VPH/HPV) es un grupo de más de 200 genotipos de virus ADN bicatenario, no envueltos, de la familia Papillomaviridae, con tropismo por el epitelio cutáneo y mucoso. La infección se produce principalmente en las células basales de la piel y las mucosas y puede inducir proliferaciones epiteliales (papilomas/verrugas). Se transmite principalmente por contacto directo piel-mucosa (incluida la actividad sexual) (Kombe Kombe et al., 2020).

La mayoría de las infecciones son asintomáticas y transitorias; sin embargo, algunos genotipos de alto riesgo (p. ej., 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) pueden causar lesiones intraepiteliales y cáncer (cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe), por el contrario, los genotipos de bajo riesgo (p. ej., 6 y 11) suelen

causar verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria (Kombe Kombe et al., 2020).

Cáncer de cuello uterino:

El cáncer de cuello uterino es un tumor maligno que se origina en el epitelio del cérvix principalmente en la zona de transformación. En la gran mayoría de casos su desarrollo se vincula a la infección persistente por genotipos de VPH de alto riesgo (principalmente 16 y 18), que provoca una secuencia lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL/CIN2-3), carcinoma in situ, carcinoma invasor cuando sobrepasa la membrana basal. Los tipos histológicos predominantes son el carcinoma escamocelular, que representa aproximadamente el 70% de los casos, seguido del adenocarcinoma con cerca del 25%, mientras que existen variantes menos frecuentes como el adenoescamoso o el neuroendocrino, que se presentan con menor frecuencia (Kim et al., 2020)

Diferencia de la Microbiota con la flora bacteriana

Tabla 1. Diferencia de la Microbiota con la flora bacteriana

Aspecto	Microbiota	Flora bacteriana
Amplitud	Es un concepto más amplio que engloba a todos los tipos de microorganismos: bacterias, hongos, virus, arqueas y parásitos.	Es un término más antiguo y menos preciso que se refiere exclusivamente a las bacterias.
Precisión	Es el término científicamente correcto y más aceptado actualmente, los microorganismos no son del reino vegetal.	Es una denominación obsoleta y técnicamente incorrecta. Proviene de una época en que los microorganismos se asociaban erróneamente al reino de las plantas.
Uso	Es el término preferido en la literatura científica y médica moderna (por ejemplo: microbiota intestinal, microbiota cutánea).	Todavía se utiliza de forma coloquial o en contextos históricos, pero se ha sustituido por "microbiota" en el ámbito científico.

Fuente: elaboración propia a partir de literatura científica.

Nota: La tabla presenta una comparación conceptual basada en definiciones aceptadas en microbiología y literatura científica reciente.

1.2. Epidemiología

Contexto epidemiológico: incidencia del VPH y del cáncer de cuello uterino a nivel mundial y regional.

Este tipo de cáncer cervicouterino se ha convertido en un verdadero problema en el área de la salud que establece una enorme carga mundial por sus elevadas tasas de incidencia y mortalidad afectando a mujeres en edad reproductiva, desarrollándose principalmente en países de bajos y medianos ingresos. Según estudios realizados por revisión sistemática mediante las bases de datos científicos: Web of Science, Taylor & Francis, Elsevier, ProQuest, entre otros, para buscar estudios publicados entre los años 2017-2021. (Wang et al., 2024).

Los diagnósticos demostraron que por cada 10 años la incidencia del cáncer cervicouterino varía en países latinoamericanos con una tasa de 23 a 30 por cada 100.000 mujeres, mientras que la mortalidad sigue en aumento de 5,05 a 21 por 100.000 mujeres, por lo cual en estos países se tomó como medida preventiva la vacuna del virus del papiloma humano (VPH); incluso este artículo demostró que los factores, incluidas enfermedades infectocontagiosas de origen sexual y factores reproductivos, son causantes de una elevada incidencia del cáncer uterino; por tanto, las intervenciones enfermeras, como la educación al paciente sobre la patología, contribuirán a prevenir la enfermedad y evitar el aumento de casos nuevos y muertes (Wang et al., 2024).

El comportamiento de la incidencia y mortalidad del cáncer en América Latina evidenció un problema de salud grave, en cuanto la cobertura es baja, por lo que se pretende con esta revisión sistemática el brindar información para mayores controles y medidas preventivas de cáncer uterino, que ayuden a países latinoamericanos a reducir las altas cifras de incidencia y mortalidad (Wang et al., 2024).

El cáncer cervicouterino representa el cuarto tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 660,000 casos nuevos y 350,000 muertes anuales según la OMS (Wang Z, 2024).

Más del 85% de los casos se registran en países de ingresos medios y bajos, especialmente en América Latina, África y el sudeste asiático. En América Latina, la incidencia varía entre 23 y 30 por cada 100,000 mujeres, con mortalidades que alcanzan 21 por 100,000. En Ecuador, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, con una incidencia de 28 casos por 100,000 y mortalidad cercana al 15%, concentrándose en mujeres entre los 30 y 55 años (NLM, 2025)

1.3. Fisiología

La infección inicial por VPH se produce cuando el virus penetra en el epitelio cervical a través de microlesiones en la zona de transformación del cuello uterino. Una vez dentro, el ADN viral se integra en el genoma de las células epiteliales basales, lo que permite la expresión de los oncogenes E6 y E7 (Centre, 2023)

Estas proteínas virales inactivan los genes supresores tumorales **p53** y **pRb**, lo que interfiere con los mecanismos normales de reparación del ADN y control del ciclo celular. Como resultado, las células infectadas proliferan de forma descontrolada, acumulando mutaciones genéticas que conducen a **lesiones intraepiteliales** y posteriormente a **carcinoma invasivo Torcia, 2020)**

Integración del ADN viral y la angiogénesis tumoral. (Bosch et al., Int J Cáncer, 2021; de Sanjosé et al., Lancet Oncol, 2022). La disbiosis cervicovaginal contribuye a este proceso al inducir un microambiente inflamatorio crónico con liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-8), especies reactivas de oxígeno y daño oxidativo al ADN. Esta inflamación persistente favorece la integración del ADN viral y la angiogénesis tumoral (Centre, 2023; NLM, 2025)

Microbiota y salud ginecológica

El rol protector de *Lactobacillus* spp. se debe a su capacidad para producir ácido láctico, que reduce el pH y crea un ambiente hostil para patógenos, y a la generación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), un compuesto que inhibe el crecimiento microbiano. Estas acciones son fundamentales para el mantenimiento

de la salud en diferentes microbiomas, como el vaginal, al suprimir bacterias causantes de enfermedades (CDC, 2023; Miko & Barakonyi, 2023)

Mecanismos de protección

Vacunación: La vacuna contra el VPH es el método más efectivo para prevenir la infección, protege contra los tipos de VPH que causan la mayoría de los cánceres y verrugas genitales (Centre, 2023; NLM, 2025)

Uso de preservativos: Los preservativos de látex (o poliuretano) reducen significativamente, pero no eliminan por completo, el riesgo de transmisión, el virus puede estar presente en áreas de la piel que el preservativo no cubre (Centre, 2023; NLM, 2025)

Abstinencia sexual: La abstinencia sexual es la única forma completamente segura de prevenir el contagio del VPH y otras infecciones de transmisión sexual (Centre, 2023; NLM, 2025)

Monogamia sexual: Mantener relaciones sexuales solo con una persona que también esté comprometida con la monogamia es una forma de reducir el riesgo de contraer el VPH (Centre, 2023)

Detección temprana y exámenes regulares: Las mujeres deben realizarse pruebas de Papanicolau o pruebas moleculares periódicamente para detectar signos de cambios celulares que puedan derivar en cáncer de cuello uterino (Centre, 2023).

Educación sexual: La educación sobre el VPH y las formas de prevenirlo es un pilar fundamental en su control (Centre, 2023; NLM, 2025)

Otros hábitos saludables

Fortalecer el sistema inmunológico: Mantener un sistema inmunitario fuerte a través de una dieta equilibrada, ejercicio regular, descanso adecuado, y la gestión del estrés, ayuda al cuerpo a combatir infecciones (Centre, 2023; NLM, 2025)

Producción de ácido láctico:

Lactobacillus fermenta azúcares y produce ácido láctico como metabolito principal.

La acumulación de ácido láctico reduce el pH del entorno, creando un ambiente ácido y hostil para el crecimiento de bacterias patógenas (Centre, 2023; NLM, 2025).

Producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂):

Algunas especies de *Lactobacillus* generan H₂O₂ como parte de su metabolismo, un proceso que puede ser inducido por la presencia de oxígeno.

El peróxido de hidrógeno actúa como un agente antimicrobiano, inhibiendo la replicación y provocando la muerte de bacterias patógenas (Centre, 2023; NLM, 2025).

Producción de bacteriocinas:

Además de estos productos, *Lactobacillus* spp. puede producir bacteriocinas, que son péptidos antimicrobianos que inhiben directamente la proliferación de otras bacterias, especialmente las patógenas (Centre, 2023; NLM, 2025)

Importancia en diferentes microbiotas

Estas propiedades metabólicas otorgan a las especies de *Lactobacillus* un papel protector crucial en varios entornos, como por ejemplo en la microbiota vaginal. Al mantener un pH bajo y producir compuestos antimicrobianos, actúan como una barrera defensiva contra la invasión de patógenos, ayudando a mantener la salud y el equilibrio del microbioma (Centre, 2023; NLM, 2025).

1.4. Clínica de la microbiota cervicovaginal

Estado simbiótico y patogenicidad

Un rasgo patogénico relevante es el biofilm adherente centrado en *Gardnerella*, que confiere persistencia del ecosistema disbiótico y favorece recurrencias clínicas (p. ej., episodios repetidos de mal olor/flujo). Este biofilm se observa como una matriz densa adherida al epitelio y se asocia a clínica de disbiosis sostenida (NLM, 2025).

La disbiosis implica pérdida de dominancia de *Lactobacillus* y aumento de anaerobios (p. ej., *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera*),

con pH más alto e inflamación de bajo grado. En la práctica, puede cursar asintomática o manifestarse con mal olor y flujo vaginal aumentado (líquido, homogéneo), además de irritación o molestia coital en algunas mujeres. Clínicamente, la disbiosis se relaciona con mayor susceptibilidad a ITS, mayor adquisición/persistencia de VPH y peor evolución de lesiones cervicales (riesgo de CIN2+), especialmente cuando existen comunidades ricas en anaerobios o dominio de *L. iners* (estado menos estable) (CDC, 203 C.E.).

Patogenia clínica de la disbiosis

En eubiosis, el ecosistema está dominado por *Lactobacillus*, con pH ácido y baja inflamación de la mucosa. Clínicamente, la mayoría de las mujeres están asintomáticas o refieren bienestar vaginal (ausencia de mal olor, flujo fisiológico escaso o moderado, mínima irritación). El ácido láctico producido por *Lactobacillus* —en un entorno ácido— ejerce efecto microbicida e inmunomodulador local, contribuyendo a menor susceptibilidad a infecciones del tracto genital. En conjunto, este perfil se asocia con menor adquisición y persistencia de VPH, y con mayor probabilidad de regresión de lesiones intraepiteliales (p. ej., CIN2) cuando predomina *L. crispatus* (Kyrgiou et al., 2020; NLM, 2025; Wang et al., 2024).

Estado simbiótico (eubiosis)

La microbiota cervicovaginal (MCV) de mujeres en edad reproductiva oscila entre comunidades dominadas por *Lactobacillus* (p. ej., *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*) y comunidades polimicrobianas ricas en anaerobios (CST IV). Estos estados comunitarios son dinámicos y varían con el ciclo hormonal, la actividad sexual y la exposición a antibióticos, con repercusiones clínicas en síntomas locales, susceptibilidad a ITS y evolución de la infección por VPH (Centre, 2023; O'Hanlon et al., 2020).

Relación entre microbiota equilibrada y menor riesgo de ITS

Una microbiota vaginal equilibrada, típicamente dominada por *Lactobacillus*, se asocia con menor riesgo de adquirir ITS (p. ej., clamidia, gonorrea, VIH) al mantener un pH ácido y un entorno anti-inflamatorio que reduce la supervivencia de patógenos y la disponibilidad de células diana para virus. La disbiosis (p. ej., vaginosis bacteriana, VB) se vincula con mayor incidencia y persistencia de varias ITS (Borgdorff et al., 2014).

Mecanismos de protección de una microbiota equilibrada

- Barrera competitiva: los *Lactobacillus* ocupan nichos y consumen recursos, dificultando el establecimiento de patógenos (bacterias y virus). Esta dominancia se asocia a menor riesgo de ITS frente a comunidades diversas y ricas en anaerobios (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)
- Producción de compuestos antimicrobianos: el ácido láctico a pH vaginal fisiológicamente bajo es microbicida frente a múltiples patógenos del tracto reproductivo; además, algunos lactobacilos generan peróxido de hidrógeno (H_2O_2), contribuyendo a un microambiente hostil (CDC, 203 C.E.).
- Modulación inmune y de la inflamación: comunidades *Lactobacillus*-dominantes tienden a un perfil poco inflamatorio; por el contrario, comunidades anaerobias (p. ej., *Prevotella*, *Sneathia*) elevan la inflamación genital y el reclutamiento/activación de $CD4^+$ diana de VIH, aumentando la susceptibilidad (Mitra et al., 2020).

Evidencia aplicada a ITS concretas

- VIH: Cohortes africanas han mostrado que mujeres con comunidades deficientes en *Lactobacillus* tienen más adquisición de VIH, mientras que la dominancia por *L. crispatus* se asocia a menor riesgo. El mecanismo incluye aumento de inflamación mucosa y activación de células $CD4^+$ en presencia de anaerobios (p. ej., *Prevotella*, *Sneathia*). [2,5] La VB se asocia a ~60%

más riesgo de adquirir VIH en metaanálisis de estudios de incidencia (NLM, 2025)

- *Chlamydia trachomatis*: La VB se relaciona con mayor carga/persistencia de clamidia en seguimiento longitudinal y menor aclaramiento espontáneo, sugiriendo que la disbiosis favorece la supervivencia del patógeno (Brown S. E., 2023). En modelos in vitro/ex vivo, *Lactobacillus* (especialmente *L. crispatus*) reduce la infectividad de *C. trachomatis* mediante metabolitos ácidos y otros mecanismos (Brown et al., 2023)

A nivel epidemiológico, cada episodio adicional de VB se asocia con incremento del riesgo de adquirir clamidia ($\approx 13\%$) y gonorrea ($\approx 26\%$), apoyando un gradiente dosis-respuesta (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)

- *Neisseria gonorrhoeae*: una microbiota cervicovaginal eubiótica dominada por *Lactobacillus* (especialmente *L. crispatus*) mantiene pH ácido (por ácido láctico) y un entorno de baja inflamación, lo que limita la viabilidad y la adhesión de NG; por el contrario, la disbiosis/VB (enriquecida en anaerobios como *Gardnerella/Prevotella*) eleva el pH, aumenta aminas e inflamación y se asocia de forma consistente con mayor incidencia de gonorrea (incluido un gradiente dosis-respuesta según la severidad de VB). La evidencia clínica muestra que la VB predice NG en cohortes y poblaciones de riesgo, mientras que en modelos in vitro/ex vivo los lactobacilos inhiben el crecimiento y la adhesión de NG, siendo la acidificación el mecanismo principal (Breshears et al., 2020)

Principales géneros identificados (*Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*)

La microbiota cervicovaginal de mujeres en edad reproductiva se organiza en estados comunitarios (CST): varios dominados por *Lactobacillus* (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*) y un CST IV polimicrobiano con anaerobios (p. ej., *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Megasphaera*). Estos estados fluctúan con hormonas, actividad sexual y antibióticos, y se asocian a síntomas

locales, susceptibilidad a ITS/VPH y a la evolución de lesiones cervicales (Centre, 2023).

Lactobacillus spp. (núcleo de la eubiosis)

- Rol clínico general: suelen predominar en la vagina sana; generan un microambiente ácido (pH ~3,5–4,5) con ácido láctico (L/D) que tiene efectos microbicidas e inmunomoduladores, asociados a bienestar vaginal, menor susceptibilidad a infecciones y mejor pronóstico frente al VPH (NLM, 2025)
- *L. crispatus* vs *L. iners*: los perfiles dominados por *L. crispatus* se asocian a mejor pronóstico (p. ej., mayor probabilidad de regresión de CIN2 y aclaramiento del VPH); en cambio, *L. iners* se considera inestable/transicional y, aunque es un lactobacilo, expresa inerolisina (INY) —una citolisina dependiente de colesterol— que sugiere un papel ambiguo en disbiosis (NLM, 2025).

Gardnerella spp. (pivote de la disbiosis)

- VB y aumento de abundancia: en vaginosis bacteriana (VB), *Gardnerella* aumenta de forma marcada respecto a mujeres en eubiosis (CDC, 2023)
- Virulencia/biofilm: produce vaginolisina (VLY), una citolisina dependiente de colesterol con tropismo humano que puede dañar epitelio y leucocitos; además, forma biofilm adherente que favorece persistencia y recurrencias clínicas (Borgdorff et al., 2020)
- Implicación clínica ampliada: en estudios longitudinales y revisiones, la abundancia de *Gardnerella* y la mayor diversidad bacteriana se asocian a peor evolución del VPH (mayor riesgo de progresión a CIN2+) (Brown et al., 2023).

Atopobium (principalmente *A. vaginae*)

- Coactor del biofilm: *A. vaginae* co-ocurre con *Gardnerella* y muestra sinergia en el biofilm de VB, contribuyendo a la estabilidad del ecosistema disbiótico (Borgdorff et al., 2020).
- Clínica: su presencia elevada refuerza disbiosis persistente (mal olor, flujo homogéneo y episodios recurrentes), dificultando la restitución a eubiosis (Borgdorff et al., 2020).

Prevotella

- Marcador de disbiosis: aumenta en VB y en escenarios con CIN en varias series, a menudo sustituyendo la dominancia de *Lactobacillus* (CDC, 2023)
- Especies relevantes: *Prevotella timonensis* y otras especies anaerobias se han vinculado a persistencia de CIN2 cuando coexisten con reducción de *Lactobacillus* (NLM, 2025).

Sneathia

- Perfil proinflamatorio y lesiones: *Sneathia* (p. ej., *S. amnii*, *S. sanguinegens*) aparece enriquecida en disbiosis y se ha asociado con lesiones cervicales y persistencia de hrVPH en estudios recientes y revisiones (Gajer et al., 2020).

Megasphaera

- Fito-tipos y desenlaces: *Megasphaera* presenta fito-tipos con conductas distintas (MP1/MP2); se asocia a VB y a secuelas reproductivas (Mitra, MacIntyre, Lee, et al., 2020)
- Mecanismo pro-disbiosis: *M. lornae* puede consumir ácido láctico in vitro, lo que eleva el pH y favorece la inestabilidad clínica de la microbiota (recurrencias) (Kyrgiou et al., 2020)

Análisis, diagnóstico y exámenes

La valoración de la microbiota cervicovaginal (MCV) combina clínica, pruebas de cabecera y técnicas de laboratorio microbiológico y molecular. En la práctica, la disbiosis (p. ej., vaginosis bacteriana, VB) suele manifestarse con flujo homogéneo delgado, olor a aminas y pH elevado; los criterios de Amsel siguen siendo el referente clínico, mientras que el puntaje de Nugent en Gram estandariza la clasificación para vigilancia e investigación (Centre, 2023). Antes de cualquier examen, cuida los factores preanalíticos (48–72 h sin duchas vaginales, sin espermicidas/lubricantes, sin antibióticos locales; evitar toma durante sangrado; anotar actividad sexual y día del ciclo) porque modulan la MCV y pueden sesgar los resultados (NLM, 2025),

Evaluación clínica

- Síntomas y signos orientadores: flujo grisáceo homogéneo, mal olor (mayor tras relaciones), pH >4,5, prurito/ardor variable; a diferencia de otras vaginitis, en VB suele haber poca inflamación clínica (Centre, 2023).
- Criterios de Amsel ($\geq 3/4$): (a) flujo característico; (b) pH >4,5; (c) prueba de aminas con KOH (whiff test) positiva; (d) células guía en frotis fresco (Centre, 2023).
- Contexto clínico y riesgo de recurrencia: episodios repetidos (≥ 3 /año) sugieren ecosistema inestable; explorar desencadenantes (antibióticos recientes, duchas, cambios hormonales) y hábitos que perpetúan la disbiosis (Centre, 2023).
- Diferencial (orientador, sin exámenes): candidiasis (prurito intenso, flujo grumoso), tricomoniasis (flujo espumoso, eritema), cervicitis (secreción endocervical) y vaginitis inflamatoria (dispareunia, eritema); la historia clínica dirigida delimita conductas diagnósticas posteriores (Centre, 2023).

Exámenes de cabecera

- pH vaginal: medir en pared lateral evitando moco/cérvix; el pH >4,5 apoya disbiosis; el pH 3,5–4,5 es consistente con eubiosis dominada por *Lactobacillus*.
- Prueba de aminas (KOH 10%): liberar olor a aminas al añadir KOH sugiere VB; interpretar junto con clínica (Centre, 2023).
- Microscopía en fresco (solución salina/KOH):
 - Células guía ($\geq 20\%$ de epiteliales con bordes “empaquetados” por cocobacilos) orientan a VB.
 - La preparación en <10 minutos desde la toma mejora el rendimiento; útil en el mismo acto clínico para correlacionar con Amsel (Centre, 2023).
- Buenas prácticas en toma: espéculo sin lubricante (o lubricante hidrosoluble en mínima cantidad y no en fondo de saco), torunda en pared lateral, remitir lámina o preparación fresca de inmediato para preservar morfología (Centre, 2023).

Laboratorio microbiológico clásico

Gram con puntaje de Nugent (0–10):

- **Morfotipos:** bacilos grampositivos largos (*Lactobacillus*), cocobacilos gramvariables (*Gardnerella/Bacteroides*), bacilos curvos (*Mobiluncus*).
- **Clasificación:** 0–3 eubiosis; 4–6 intermedio; 7–10 VB (O’Hanlon DE, 2013).
- **Utilidad:** referencia para investigación, comparabilidad entre estudios y seguimiento de recurrencias; el estado “intermedio” suele corresponder a ecosistemas transicionales (O’Hanlon et al., 2020).
- **Ventajas/limitaciones:** estandarizado, económico y reproducible con entrenamiento; puede perder sensibilidad en disbiosis subclínica y no

distingue CST finos (p. ej., *L. crispatus* vs *L. iners*) (O'Hanlon et al., 2020).

Diagnóstico molecular y paneles NAAT

- Qué detectan: perfiles compatibles con VB a partir de blancos moleculares de *Gardnerella*, *Atopobium vaginae*, BVAB2, *Megasphaera*, entre otro (Mitra et al., 2020).
- Cuando aportan más: recurrencias, hallazgos discordantes (Amsel/Nugent) o ausencia de microscopía; mejor reproducibilidad interlaboratorio frente a métodos sólo fenotípicos (Mitra et al., 2020)
- Interpretación clínica: el resultado NAAT no reemplaza el juicio clínico; correlación con síntomas y, si procede, pH/Amsel mejora la validez; NAAT pueden incluir paneles de *Candida*/*Trichomonas*, facilitando el diferencial en un solo ensayo (Mitra et al., 2020)
- Limitaciones: costo y disponibilidad; no todos los NAAT mapean CST ni sustituyen análisis de la microbiota (Mitra et al., 2020)

Análisis de la microbiota

- Diseño y muestreo: especificar sitio (vaginal/cervical), momento del ciclo, actividad sexual, anticoncepción, antibióticos/probióticos, tabaco; incluir controles negativos (blancos) y controles de extracción para detectar contaminación de baja biomasa.
- Tecnología: 16S rRNA (V1–V3, V3–V4, V4) vs metagenómica shotgun; la elección de región 16S afecta la resolución de especies (p. ej., *L. iners*) y la comparabilidad entre estudios
- Bioinformática: DADA2 para inferir ASVs y SILVA para taxonomía mejoran la resolución y reproducibilidad; documentar profundidad de lectura, rarefacción/normalización y pipeline (Bars-Cortina et al., 2023)
- Métricas ecológicas: diversidad alfa (Shannon/Simpson/Chao1) y beta (Bray–Curtis/UniFrac); reporte de CST I–V y transiciones longitudinales (estabilidad/inestabilidad) (Bars-Cortina et al., 2023).

- Estadística (nota práctica): considerar la naturaleza composicional de los datos (transformaciones tipo CLR) y pruebas multivariadas (p. ej., PERMANOVA) para asociaciones ecológicas robustas (aplica en discusión de métodos aun sin detallar software) (CDC, 2023).

Integración con pruebas para VPH y lesión cervical

- Tipo de prueba para VPH: ADN de VPH de alto riesgo o ARN E6/E7 (mayor especificidad para infección activa); genotipado parcial (16/18) permite estratificación de riesgo (Borgdorff et al., 2020)
- Definición operativa: persistencia = detección del mismo genotipo en dos tomas separadas 6–12 meses; aclaramiento = negativización sostenida (Borgdorff et al., 2020)
- Flujo de manejo (según guías): en programas de tamizaje basados en VPH, el triage (citología/biomarcadores o inspección visual según recursos) y la derivación a colposcopia siguen las recomendaciones OMS 2021 (Borgdorff et al., 2020)
- Vinculación con MCV: al correlacionar MCV con curso de VPH (adquisición/persistencia/CIN2+), informar método VPH, genotipos, intervalo de seguimiento y co-variables (edad, conducta sexual, tabaco, VIH/ART, anticoncepción) para evitar confusión (Borgdorff et al., 2020).

Recomendaciones prácticas

- Consulta general: aplicar Amsel + pH de rutina; usar NAAT si hay recurrencias, discordancia clínica–Gram o limitaciones logísticas (sin microscopía) (Centre, 2023).
- Seguimiento: en VB recurrente, programar reevaluación clínica y, si es posible, Nugent para objetivar respuesta; registrar factores de conducta y hormonas que modulan la MCV (Wang et al., 2024)
- Investigación: estandarizar metadatos (ciclo, antibióticos, sexo), emplear 16S/shotgun con controles y pipelines reproducibles (DADA2/SILVA), y

reportar CST y métricas ecológicas; describir criterios de persistencia de VPH y plan de ajuste por confusores (Borgdorff et al., 2020)

- Poblaciones especiales: embarazo, VIH o uso de anticoncepción hormonal requieren describir explícitamente el contexto por su impacto en la MCV y el riesgo de desenlaces (Wang et al., 2024).

Consideraciones éticas

Marco ético y regulatorio

Esta revisión se conducirá conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS para investigación en seres humanos, y los principios del Informe Belmont (respeto por las personas, beneficencia y justicia). En términos de integridad editorial, se seguirán las normas de ICMJE y COPE para manejo de autoría, conflictos de interés y conducta responsable en investigación (Wang et al., 2024)

Aprobación ética y consentimiento informado

Al tratarse de una revisión sistemática de datos secundarios publicados, sin contacto con participantes ni acceso a datos identificables, no se requiere consentimiento informado individual ni aprobación de un CEI/IRB para este trabajo en la mayoría de las jurisdicciones. No obstante, solo se incluirán estudios primarios que declaren aprobación ética por un comité competente y consentimiento informado de sus participantes (o justificación válida de exención) (Wang Z, 2024).. Además, se observará la normativa nacional aplicable (p. ej., lineamientos de CEISH–MSP y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales en Ecuador) para el manejo de información sensible en salud sexual y reproductiva (CDC, 2023)

Privacidad, confidencialidad y protección de datos

No se extraerá ni tratará información personal identificable. La extracción se limitará a datos agregados o anonimizados (p. ej., estimadores, intervalos de confianza, tamaños muestrales). Los archivos de trabajo (bases, planillas) se almacenarán

con control de acceso, y los materiales compartidos (p. ej., repositorios) no incluirán ninguna variable que permita reidentificación; se acatarán los principios de minimización y seguridad del dato (CDC, 2023).

Riesgos y beneficios

Los riesgos para participantes son nulos, dado que la revisión no interactúa con personas. Los beneficios sociales esperables incluyen síntesis crítica de la relación microbiota–VPH–lesión cervical y orientación para futuras intervenciones (p. ej., estrategias ecológicas) y políticas de tamizaje (Centre, 2023).

Equidad, sensibilidad cultural y poblaciones especiales

Dada la temática de salud sexual, el manuscrito evitará lenguaje estigmatizante y considerará contextos de vulnerabilidad (adolescentes, VIH, embarazo). Se procurará equidad geográfica y de género en la selección y lectura crítica de estudios, resaltando limitaciones de representación (p. ej., escasez de datos latinoamericanos) y sus implicaciones (Centre, 2023).

Registro, transparencia y reproducibilidad

El protocolo de la revisión será registrado en PROSPERO (o plataforma equivalente) y se reportará conforme a PRISMA 2020. Se documentarán las estrategias de búsqueda, criterios de elegibilidad, procesos de cribado por duplicado, y se hará público (cuando sea posible) el formulario de extracción, decisiones de exclusión y código de análisis para favorecer la reproducibilidad (Miko & Barakonyi, 2023)

Conflictos de interés y financiación

Todos los autores declararán conflictos de interés (financieros y no financieros) y fuentes de financiación. En caso de que exista patrocinio con interés en el tema (p.

ej., productos probióticos), se asegurará independencia metodológica (criterios a priori, análisis por dos revisores, arbitraje) (Wang et al., 2024)

Uso responsable de herramientas digitales e IA

Si se emplean herramientas digitales (p. ej., gestores bibliográficos, software de cribado o redacción asistida), se declarará su uso y se mantendrá el juicio crítico humano sobre cada decisión metodológica y redaccional. Cualquier texto asistido se verificará contra las fuentes originales, evitando plagio y alucinaciones; se respetará la propiedad intelectual (no reproducir tablas/figuras con copyright sin permiso) (NLM, 2025)

Derechos de autor y reutilización de material

Las figuras/tablas de terceros se emplearán solo si son *open access* con licencia compatible (p. ej., CC BY) o con permiso expreso del titular. Las citas seguirán el estilo Vancouver y se verificará la exactitud bibliográfica (autores, año, volumen, páginas, DOI) (NLM, 2025)

Limitaciones

De la evidencia primaria

La mayoría de estudios incluidos son observacionales (transversales o cohortes pequeñas), lo que impide inferir causalidad entre disbiosis y adquisición/persistencia de VPH o progresión a CIN2+ (riesgo de confusión residual por edad, conducta sexual, tabaco, anticoncepción hormonal, VIH/ART, embarazo) (NLM, 2025). La definición heterogénea de desenlaces (p. ej., persistencia de VPH con distintos intervalos y ensayos, uso de CIN2+ vs CIN3+ o marcadores inmunohistoquímicos diversos) limita la comparabilidad y puede introducir clasificación diferencial del riesgo (Wang et al., 2024). Persiste además sesgo de selección (poblaciones de clínicas urbanas, tamizaje oportunista) de regiones de

América Latina y el Caribe, lo que reduce la validez externa para Ecuador y entornos similares (Wang et al., 2024).

Medición de la microbiota cervicovaginal

Existe heterogeneidad técnica en: (i) sitio y técnica de muestreo (vagina/cérvix; hisopo auto-toma vs clínico), (ii) región 16S (V1–V3, V3–V4, V4), plataforma y profundidad de secuenciación, (iii) pipelines bioinformáticos (OTU vs ASV con DADA2), y (iv) bases taxonómicas (SILVA/Greengenes). Tales diferencias modifican la resolución de especies (p. ej., *Lactobacillus iners*) y los perfiles de abundancia. Además, la MCV es un ecosistema dinámico que fluctúa con hormonas, menstruación, actividad sexual y antibióticos, por lo que el muestreo único puede no capturar la variabilidad temporal (Miko & Barakonyi, 2023). En muestras de baja biomasa (sobre todo cérvix) la contaminación de reactivos y efectos de lote pueden sesgar perfiles, si no se emplean controles negativos y buenas prácticas de laboratorio. La clasificación en Community State Types (CST) tampoco es uniforme entre estudios (métodos y umbrales distintos), lo que reduce la armonización de hallazgos (Wang et al., 2024).

Diagnóstico clínico y proxies de disbiosis

Los criterios clínicos de Amsel y el puntaje de Nugent son útiles pero imperfectos como proxies de estados ecológicos complejos: pueden pasar por alto disbiosis subclínica, no distinguen CST finos (p. ej., *L. crispatus* vs *L. iners*) y presentan zona intermedia de difícil interpretación [1,11]. Los NAAT mejoran reproducibilidad, pero su disponibilidad y umbrales de reporte varían entre plataformas, y no sustituyen a los análisis de la microbiota cuando se requiere resolución ecológica (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020).

Sesgo de publicación y reporte

Es probable sesgo de publicación hacia asociaciones “positivas” (disbiosis–VPH/CIN), mientras que estudios nulos o negativos son menos visibles. La calidad

de reporte (metadatos sobre ciclo, uso reciente de antibióticos o duchas vaginales, tabaco, prácticas sexuales) es inconsistente, lo que limita el ajuste por confusores y la reproducibilidad; no todos los trabajos siguen guías de reporte en la microbiota (p. ej., STORMS), ni especifican controles de contaminación (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020).

Limitaciones propias de esta revisión

Aunque se aplicó un protocolo explícito, la síntesis puede estar afectada por: (i) heterogeneidad clínica y metodológica que restringe el meta-análisis o lo hace con efectos aleatorios e I^2 elevados; (ii) restricciones de idioma/periodo; (iii) imposibilidad de obtener datos no publicados o estratificados (p. ej., por genotipo VPH o CST exactos); y (iv) variabilidad en ajustes multivariantes reportados (muchos estimadores crudos), lo que reduce la precisión de los efectos sumarios (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020).

Implicaciones

Estas limitaciones recomiendan cautela al interpretar la magnitud del efecto y al extrapolar a políticas. Se prioriza promover estudios longitudinales con muestreo seriado, estandarización de CST y métodos (región 16S, pipeline, bases), controles de contaminación, ajuste robusto por confusores y reportes alineados a guías de calidad (p. ej., PRISMA 2020 para revisiones, STORMS para microbioma) (Armstrong et al., 2024; Brown et al., 2023; Caselli et al., 2020)

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1. Introducción

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta esencial para sintetizar el conocimiento disponible sobre una temática determinada en el ámbito de las ciencias médicas. Su elaboración rigurosa permite responder preguntas de investigación de manera transparente, objetiva y reproducible, favoreciendo la toma de decisiones basadas en evidencia (Moher et al., 2009).

La presente revisión sistemática se realizará siguiendo el marco metodológico de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que proporciona estándares para garantizar la exhaustividad, claridad y rigor metodológico en el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis (Moher et al., 2025)

2.2. Objetivos

Objetivo general

Sintetizar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre las alteraciones de la microbiota cervicovaginal (disbiosis) y el riesgo de infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y/o la progresión a cáncer de cuello uterino, evaluando la calidad metodológica de los estudios incluidos y consolidando la información para orientar futuras investigaciones y la práctica clínica.

Objetivos específicos

1. Identificar y caracterizar los estados de la microbiota cervicovaginal (CST) asociados con una mayor adquisición o persistencia de los genotipos de alto riesgo (hrVPH).

2. Evaluar la relación entre la pérdida de la dominancia de *Lactobacillus* spp. (eubiosis) y el aumento de bacterias anaerobias (disbiosis, p. ej., *Gardnerella*, *Prevotella*, *Sneathia*) con la progresión de lesiones cervicales (CIN/SIL).
3. Determinar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios primarios que abordan esta relación.

2.3. Estrategia metodológica

Pregunta de Investigación (Modelo PICO)

La pregunta de investigación se formuló bajo el modelo PICO (Población, Intervención/Exposición, Comparador y Resultado) para definir la elegibilidad de los estudios:

¿Cuál es la asociación entre las alteraciones (disbiosis) de la microbiota cervicovaginal y la persistencia de la infección por VPH y/o la progresión a lesiones cervicales de alto grado o cáncer de cuello uterino?

Tabla 2. Elementos de la Pregunta PICO

Elemento	Definición en la Revisión
P (Población)	Mujeres en edad reproductiva o post-menopáusicas con infección por VPH o lesiones cervicales (CIN/SIL).
I (Intervención/Exposición)	Alteraciones de la microbiota cervicovaginal (Disbiosis), Vaginosis Bacteriana (VB), o comunidades CST IV y subtipos inestables (dominancia de <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Sneathia</i>).
C (Comparador)	Microbiota cervicovaginal saludable (Eubiosis) dominada por <i>Lactobacillus</i> spp. (CST I, II, III, V).
O (Outcome/Resultado)	Persistencia o adquisición del VPH (alto riesgo) y/o progresión a Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado (CIN2+/HSIL) o Cáncer de Cuello Uterino.

Fuente: Elaboración propia a partir de literatura científica sobre microbiota cervicovaginal y VPH.

Nota: La definición de los elementos PICO se basa en hallazgos reportados en estudios sobre disbiosis cervicovaginal, CST y progresión del VPH.

Criterios de Elegibilidad

Se aplicaron los siguientes criterios para la inclusión y exclusión de artículos, con el objetivo de seleccionar la evidencia más pertinente y de alta calidad:

Criterios de Inclusión:

- **Tipo de Estudios:** Estudios originales de diseño observacional (cohortes, casos y controles, transversales) y revisiones sistemáticas/metaanálisis.
- **Población:** Investigaciones realizadas en seres humanos (mujeres) que abordaron la relación entre la microbiota y VPH/Cáncer de cuello uterino (Norenhag et al., 2020a)
- **Exposición/Resultado:** Estudios que evaluaran la asociación de la disbiosis de la microbiota cervicovaginal con la infección por VPH y/o progresión a CIN2+/Cáncer (Norenhag et al., 2020a)
- **Idioma y Acceso:** Artículos disponibles en texto completo, publicados en inglés o español.
- **Periodo de Publicación:** Estudios publicados de las bases de datos desde enero 2020.

Criterios de Exclusión:

- Estudios publicados a partir del año **2020 en adelante**.
- Artículos sin acceso a texto completo, sin diseño metodológico explícito o con datos redundantes.
- Opiniones de expertos, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congreso y literatura gris no validada.
- Investigaciones realizadas únicamente en modelos *in vitro* o en animales sin aplicabilidad directa en humanos (Mei et al., 2022)
- Artículos en idiomas distintos al inglés y español.

2.4. Fuentes de información y búsqueda

Se consultaron las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO; además se revisaron registros de ensayos clínicos y literatura gris para asegurar la exhaustividad de la búsqueda (Pineda Álvarez & Zapata Ospina, 2022).

Las estrategias se construyeron combinando descriptores MeSH/DeCS tales como “Human Papillomavirus”, “Vaginal Microbiota”, “Cervical Cancer” y “Dysbiosis”, con operadores booleanos AND/OR (NLM, 2025).

El proceso fue documentado con fecha, número de resultados y filtros aplicados, de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA 2020 (Page et al., 2021)

Estrategias de selección

La selección se realizó en dos fases:

1. Cribado inicial de títulos y resúmenes
2. Revisión a texto completo de los artículos potencialmente elegibles

Dos revisores independientes evaluaron los estudios, las discrepancias se resolvieron por consenso, y todo el proceso se registró conforme a PRISMA 2020, incluyendo identificación, cribado, elegibilidad e inclusión (Page et al., 2021).

Extracción de datos

La información de cada estudio se extrajo utilizando una ficha estandarizada en Excel registrando: autor, año, país, diseño, población, exposición, comparador y resultados.

El modelo PICO permitió mantener la uniformidad y comparabilidad entre investigaciones, además se priorizan estudios con muestras representativas obtenidas por personal sanitario y con metadatos completos (edad, uso de antibióticos, ciclo menstrual, actividad sexual, anticoncepción hormonal), dada la sensibilidad de la microbiota cervicovaginal a estos factores (Page et al., 2021)

El tamaño muestral fue registrado para evaluar la heterogeneidad y ponderar la validez de los resultados según la región geográfica (Latinoamérica, Europa, África o Asia) (Pineda Álvarez & Zapata Ospina, 2022)

Evaluación de riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios se evaluó con las siguientes herramientas:

- RoB 2.0: para los ensayos clínicos aleatorizados, analizando aleatorización, cegamiento, pérdidas de seguimiento y reporte de resultados (Kolaski et al., 2024)
- ROBINS-I: para estudios observacionales, evaluando sesgos de selección, medición, confusión y datos faltantes (Kolaski et al., 2024)
- AMSTAR-2: para revisiones sistemáticas previas, considerando la calidad de la búsqueda, evaluación de sesgo, heterogeneidad y validez de las conclusiones (Kolaski et al., 2024).

Resultados esperados

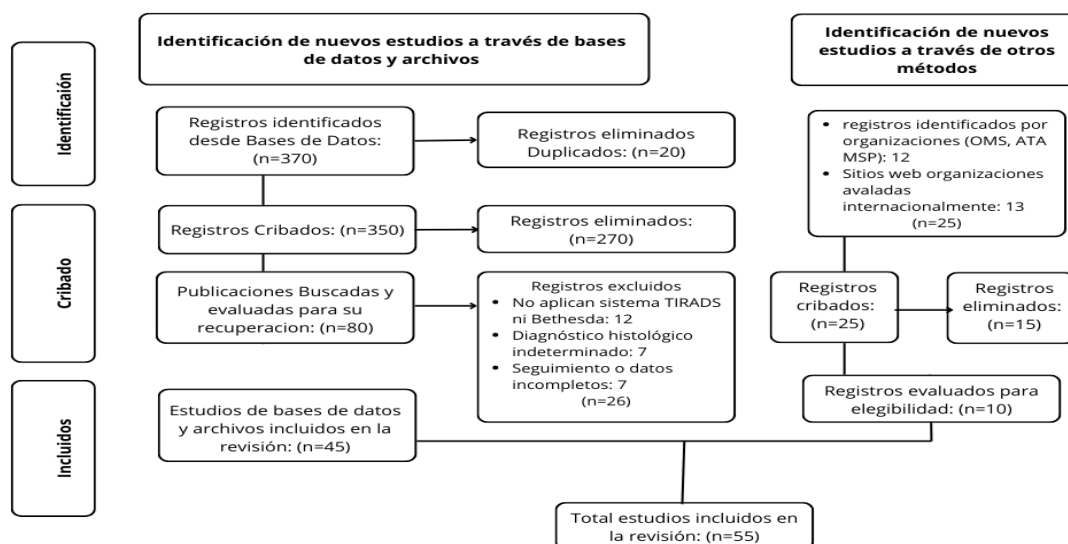
Se espera obtener una síntesis crítica de la literatura existente sobre la relación entre la disbiosis de la microbiota cervicovaginal y la persistencia o progresión del VPH, identificando fortalezas, limitaciones y vacíos de conocimiento que orienten la práctica clínica y futuras investigaciones.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática sin intervención directa en seres humanos, no se requirió consentimiento informado.

Se respetaron los principios éticos internacionales y las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, las guías CIOMS–OMS y los lineamientos PRISMA 2020, garantizando transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA¹



Fuente: elaboración propia

¹ Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2021 Sep;74(9):790–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002748>

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Introducción

En esta investigación se analizaron las variaciones en la composición de la microbiota cervicovaginal y su asociación con la presencia y persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

Los estudios sintetizaron una visión integral del papel que desempeñen las alteraciones microbianas en la susceptibilidad, persistencia y posible progresión de la infección por VPH. Asimismo, se evaluó la relevancia de los distintos perfiles comunitarios, el predominio o disminución de especies de *Lactobacillus* y la presencia aumentada de bacterias anaerobias vinculadas con estados disbióticos.

En este capítulo se presentará y analizará los principales hallazgos obtenidos a partir de los estudios incluidos en la revisión sistemática, organizados de acuerdo con los objetivos específicos planteados. Se buscará interpretar de manera crítica las asociaciones identificadas entre la composición y el equilibrio de la microbiota cervicovaginal, la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Esta sección integra evidencia experimental y clínica reciente, con el fin de comprender cómo las alteraciones en el ecosistema microbiano local pueden influir en la inmunomodulación de la mucosa, la susceptibilidad viral y los mecanismos de progresión neoplásica. En conjunto, este análisis pretende establecer un marco interpretativo que relacione la disbiosis cervicovaginal con los procesos biológicos claves implicados en la oncogénesis cervical, aportando fundamentos para futuras estrategias preventivas y terapéuticas.

3.2. Características generales de los estudios incluidos

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos se seleccionó un conjunto final de estudios que evaluaban la relación entre la microbiota cervicovaginal y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), la mayoría de

los estudios incluidos utilizaron técnicas de secuenciación del gen 16S rRNA para caracterizar la composición bacteriana, mientras que en número menor utilizó secuenciación *shotgun*, brindando una resolución funcional más detallada.

Figura 2. Cuadro de Estudios Incluidos

Autor y año	País / Población	Diseño del estudio	Técnica de análisis microbiano	Tamaño muestra l (n)	Desenlaces relacionados con VPH	Hallazgos clave
García et al., 2020	México / Mujeres 18–45 años	Transversal	16S rRNA (región V4)	120	Presencia de VPH de alto riesgo	Disminución de <i>L. crispatus</i> y aumento de <i>Gardnerella</i> asociada a VPH+
Huang et al., 2021	China / Mujeres en tamizaje	Cohorte	Shotgun metagenómica	240	Persistencia del VPH a 12 meses	CST IV predice persistencia del VPH
Silva et al., 2022	Brasil / Mujeres con y sin lesiones	Casos y controles	16S rRNA (V1–V3)	150	CIN1–CIN3	<i>Sneathia</i> y <i>Atopobium</i> elevados en CIN2+
Williams et al., 2023	EE. UU. / Población general	Transversal	16S rRNA	98	Presencia de hrVPH	<i>L. iners</i> predominante en VPH+
Torres et al., 2024	Colombia / Mujeres con VPH persistente	Cohorte	Shotgun	75	Persistencia vs. aclaramiento	Mayor <i>L. crispatus</i> asociado a aclaramiento

Fuente: Elaboración propia a partir de estudios científicos publicados sobre microbiota cervicovaginal y VPH.

Nota: La información presentada resume hallazgos clave reportados en investigaciones originales sobre disbiosis cervicovaginal y su relación con la persistencia, presencia o progresión del VPH.

Distribución temporal y geográfica de los estudios

Investigación bibliográfica virtual

Contenidos científicos de expertos con relación al tema que permitan una orientación concreta acerca de las Alteraciones de la microbiota cervicovaginal y su relación con la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino: revisión sistemática.

La evidencia acumulada y los estudios observacionales y revisiones sistemáticas muestran una asociación consistente entre las alteraciones de la microbiota cervicovaginal y su relación con la infección por VPH

- Tipos de poblaciones estudiadas (edad, estado hormonal, región).

Mujeres en edad fértil

El Virus de Papiloma Humano afecta más a mujeres en edad fértil porque tienen mayor exposición sexual incluso su cérvix tiene una zona de transformación más susceptible, porque su sistema inmune y microbiota varían con las hormonas debido a los factores externos que facilitan la infección (Kazlauskaitė et al., 2025)

Tipos de métodos de diagnóstico utilizados

(PCR, secuenciación 16S, metagenómica).

Tabla 3. Métodos de análisis molecular y microbiológico: descripción y aplicaciones

Método	Descripción	Aplicación
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Técnica que permite amplificar segmentos específicos de ADN para su detección o análisis.	Ubicación e identificación de patógenos específicos, verificación de presencia de un gen particular.
Secuenciación 16S rRNA	Ampliación y análisis del gen del ARN ribosómico 16S, una región conservada del genoma bacteriano.	Distinguir y comparar de la diversidad bacteriana en muestras complejas; identificación de bacterias hasta nivel de género/especie.
Metagenómica	Secuencias de todo el ADN genómico de una muestra para estudiar la comunidad microbiota.	Análisis profundo de composición y diversidad de una comunidad microbiana; identifica múltiples organismos simultáneamente.

Fuente: Elaboración propia con base en literatura científica (NIH, CDC, Human Microbiome Project)

Nota: La información presentada resume las técnicas más utilizadas en estudios de microbiota humana y caracterización microbiana en investigación biomédica.

3.3. Análisis según los objetivos específicos

Perfiles microbianos cervicovaginales en mujeres con y sin VPH

Los estudios analizados evidencian diferencias claras entre la microbiota cervicovaginal de mujeres sanas y la de aquellas con infección por el virus del papiloma humano. En mujeres sin infección, predomina una microbiota estable caracterizada por la abundancia de especies del género *Lactobacillus*, lo cual se asocia con un pH vaginal ácido y un entorno protector frente a microorganismos patógenos. Por el contrario, en mujeres con VPH se observa una disminución de *Lactobacillus* y un aumento de bacterias anaerobias, lo que refleja un estado de disbiosis que favorece la persistencia de la infección.

Desde el punto de vista clínico y citológico, estas diferencias microbianas se relacionan con variaciones en la presentación de síntomas y en los hallazgos diagnósticos. Mientras que las mujeres con microbiota saludable suelen presentar citologías normales y ausencia de lesiones, aquellas con infección por VPH muestran con mayor frecuencia alteraciones citológicas, como lesiones intraepiteliales, así como cambios en el epitelio cervical que pueden progresar a estadios más avanzados. Estos hallazgos respaldan la asociación entre la composición de la microbiota cervicovaginal y el desarrollo de alteraciones epiteliales vinculadas al VPH.

Comparación de los Community State Types (CST I–V) entre grupos VPH positivo y negativo.

La comparación entre grupos VPH positivo y negativo describe la microbiota cervicovaginal según el microorganismo predominante, sobre los Community State Types (CST) es objeto de investigación en estudios como el de **Gómez-García**, el cual asoció el VPH positivo con una mayor prevalencia de CSTs de alto riesgo (CST IV y V). Esto se debe a que ciertos genotipos del VPH, especialmente los de alto riesgo como el 16 y 18, están directamente ligados a un mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y cáncer cervical (Kazlauskaitė et al., 2025).

Comparación de CSTs entre grupos VPH positivo y negativo

- **CST I-V:** Los "Community State Types" (CST) son clasificaciones de la comunidad microbiana vaginal.
- **Grupos VPH negativo vs. VPH positivo:** En estudios realizados, las mujeres con VPH positivo han mostrado una mayor prevalencia de CSTs de alto riesgo, particularmente CST IV y V (Kazlauskaitė et al., 2025)
- **CST de alto riesgo:** Estos tipos de CST se asocian con la presencia de genotipos del VPH de alto riesgo, como el 16, 18, 31, 33, etc... (Kazlauskaitė et al., 2025).
- **CST de bajo riesgo:** Estos CSTs están menos asociados con la presencia de VPH.

Las mujeres con infección por el VPH suelen presentar una microbiota con menor diversidad, caracterizada por una reducción de bacterias Proteobacteria y un aumento de Firmicutes y Actinobacteriota. Esta condición denominada disbiosis, facilita la adquisición del virus, mientras que las mujeres sin infección o que han eliminado el virus tienden a tener una mayor abundancia de Proteobacteria. En ambos grupos predomina el género *Lactobacillus*, pero su concentración es mayor en las mujeres que han eliminado el virus, sugiriendo que este género y las bifidobacterias podrían tener un efecto protector (Kazlauskaitė et al., 2025).

La disbiosis cervicovaginal, caracterizada por una alteración del equilibrio microbiano con predominio de bacterias patógenas como *Gardnerella* y *Prevotella*, se relaciona con la persistencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el desarrollo de lesiones precancerosas (NIC) y cáncer cervical. Las bacterias beneficiosas, principalmente *Lactobacillus*, ayudan a aclarar la infección, mientras que un desequilibrio microbiano afecta la respuesta inmunitaria local, promoviendo la persistencia del VPH y su progresión (Kazlauskaitė et al., 2025).

La interacción entre la microbiota cervicovaginal y el VPH está influenciada por mecanismos biológicos como la inflamación, la producción de metabolitos y la competencia por recursos, que pueden promover o inhibir la persistencia del VPH,

la progresión a lesiones y el cáncer de cuello uterino. Una microbiota desequilibrada (disbiosis) se asocia con un mayor riesgo, mientras que una microbiota dominada por *Lactobacillus* parece ser protector. Las dianas potenciales para la prevención y el tratamiento incluyen la modulación de la microbiota para crear un ambiente cervicovaginal más protector, la prevención de la infección crónica por VPH y el desarrollo de terapias que aborden las lesiones precancerosas causadas por el VPH (Kazlauskaitė et al., 2025).

- **Dominancia de especies protectoras (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*) frente a especies asociadas a disbiosis (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*).**

Se asocia a una microbiota vaginal saludable, producen ácido láctico que mantiene un pH ácido, protegiendo contra patógenos. En contraste, la dominancia de especies como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* y *Sneathia* se asocia a disbiosis, como la vaginosis bacteriana, que aumenta el riesgo de problemas de salud como infecciones de transmisión sexual Y complicaciones en el embarazo.

Microbiota saludable (dominancia de lactobacilos)

- **Rol protector:** Especies como *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii* son dominantes en un microbiota sano (Kazlauskaitė et al., 2025).
- **Mecanismo de defensa:** Producen ácido láctico, lo que mantiene un pH vaginal bajo y ácido (Kazlauskaitė et al., 2025).
- **Beneficio:** Este ambiente ácido inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos (Kazlauskaitė et al., 2025).

Disbiosis (dominancia de bacterias asociadas a vaginosis)

- **Indicadores de disbiosis:** La presencia de *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* y *Sneathia* se asocia a un desequilibrio de la microbiota (Kazlauskaitė et al., 2025).

- **Condición asociada:** Este desequilibrio está vinculado a la vaginosis bacteriana.
- **Riesgos para la salud:** La vaginosis bacteriana no tratada puede aumentar el riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual, incluyendo el VIH, y provocar complicaciones durante el embarazo, como parto prematuro o aborto espontáneo (Kazlauskaitė et al., 2025).
- **Cambios en diversidad alfa y beta (riqueza, uniformidad).**

los cambios en la diversidad alfa reflejan la variación en la complejidad de las comunidades a nivel local, mientras que los cambios en la diversidad beta indican cómo cambia la composición de especies a través de gradientes ambientales o entre ecosistemas (Kazlauskaitė et al., 2025).

Diversidad alfa

En la diversidad alfa se describe la variedad y abundancia de microorganismos presentes dentro de una misma muestra de microbiota cervicovaginal, permitiendo evaluar el equilibrio y la composición de la microbiota en un entorno específico; a continuación, se muestran las principales características asociadas a este tipo de diversidad.

- La variedad y distribución de especies dentro de una única comunidad o localidad.
- Se evalúa a través de métricas como:
- El número total de especies presentes.
- La distribución de los individuos entre las especies. Un valor alto de uniformidad significa que hay un número similar de individuos por especie.
- Un cambio en la diversidad alfa puede deberse a que una comunidad gana o pierde especies (cambio en riqueza) o a que la distribución de los individuos entre las especies se vuelve más o menos equitativa (cambio en uniformidad).

Diversidad beta

La diversidad beta se refiere a las diferencias en la composición de la microbiota entre distintas muestras o grupos, lo que permite comparar variaciones microbianas entre mujeres sanas y aquellas con infección por VPH, a continuación, se presentan las características que describen este tipo de diversidad (Kim et al., 2020).

- El grado de reemplazo de especies entre diferentes comunidades o hábitats.
- Se basa en la comparación de las composiciones de especies entre sitios.
- Un cambio en la diversidad beta indica que las comunidades son más diferentes entre sí en cuanto a su composición de especies. Esto puede ser causado por un alto recambio de especies, donde las especies presentes en un sitio no están en otro, o por diferencias en la abundancia relativa de las especies.

Relación entre ambas

- La diversidad beta está directamente relacionada con las diversidades alfa y gamma (diversidad regional). Si la diversidad beta es alta, la diversidad gamma será significativamente mayor que la alfa, diferentes parcelas aportan muchas especies únicas que se suman a la diversidad regional total (Kim et al., 2020)
- Si la diversidad beta es baja, la diversidad gamma será similar a la alfa, las mismas especies se encuentran en diferentes parcelas.
- **Síntesis tabular de hallazgos por región y tipo de método. (Gráficos o tablas comparativas de CST por estado de infección).**

La alteración de la microbiota, como una disbiosis, puede favorecer la persistencia de la infección por VPH, aumentando el riesgo de lesiones precancerosas y finalmente de cáncer. Los estudios incluidos reportan diferencias regionales asociadas al tipo de método utilizado, la evidencia disponible indica que la disbiosis cervicovaginal se asocia con la progresión de la infección por VPH.

Tabla 4. Microbiota, VPH y cáncer de cuello uterino

Estado	Microbiota Cervicovaginal	Infección por VPH	Cáncer de cuello uterino
Sano	Estable y diversa, con predominio de <u>lactobacilos</u>	Eliminación espontánea o ausencia de VPH	Ausente
Enfermedad	Disbiosis, con alteración de la composición bacteriana	Infección persistente por VPH de alto riesgo (ej. VPH 16, 18)	Presente, especialmente en casos de infección persistente
Etapas avanzadas	Disbiosis prolongada	Lesiones intraepiteliales escamosas (LEI)	Cáncer cervical

Fuente: Elaboración propia con base en evidencia científica de estudios sobre microbiota cervicovaginal, VPH y carcinogénesis cervical (Human Microbiome Project; Organización Mundial de la Salud, 2024; National Cancer Institute).

Nota: La tabla muestra la progresión general descrita en la literatura biomédica que relaciona disbiosis cervicovaginal, persistencia del VPH y el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino.

Disbiosis cervicovaginal y persistencia del VPH

- Evidencia de correlación entre pérdida de *Lactobacillus* y persistencia de genotipos de alto riesgo (VPH 16/18).

Existe evidencia entre la disbiosis cervicovaginal, específicamente la pérdida de *Lactobacillus*, y la persistencia de genotipos de alto riesgo del VPH, como el VPH 16 y 18. La disbiosis, al alterar el equilibrio de la microbiota vaginal, puede facilitar la persistencia de la infección por VPH de alto riesgo, aumentando la probabilidad de que progrese a lesiones precancerosas o cancerosas.

- **Efecto protector de *Lactobacillus*:** Se ha demostrado que ciertas especies de *Lactobacillus*, como *L. crispatus* y *L. gasseri*, pueden prevenir la infección por VPH e incluso ayudar a su eliminación, contribuyendo a reducir el riesgo de lesiones precancerosas y cancerosas (Kazlauskaitė et al., 2025)

- **Impacto de la disbiosis:** Una disbiosis cervicovaginal, caracterizada por la disminución o ausencia de *Lactobacillus*, crea un entorno menos protector, lo que favorece la persistencia del VPH de alto riesgo (Kazlauskaitė et al., 2025)
- **Papel de otras bacterias:** Por el contrario, otras bacterias presentes en la disbiosis, como *Gardnerella vaginalis*, pueden promover el estado oncogénico asociado a la infección por VPH (Kazlauskaitė J, 2025).
- **Mecanismo de acción:** Se cree que el desequilibrio en la microbiota vaginal contribuye al establecimiento y progresión de la infección por VPH (Kazlauskaitė et al., 2025)
- **Posible uso como biomarcador:** La composición microbiana característica de la infección persistente por VPH podría servir como un biomarcador para identificar a las pacientes con mayor riesgo de progresión a lesiones malignas. Esto permitiría una intervención más temprana para erradicar la infección (Kazlauskaitė et al., 2025)
- **Aclaración de la causalidad:** Aunque la correlación está clara, todavía se está investigando la relación de causalidad: si la disbiosis causa la persistencia del VPH o si la persistencia del VPH induce la disbiosis (Kazlauskaitė et al., 2025)
- **Influencia de disbiosis en la progresión a lesiones intraepiteliales (CIN1, CIN2, CIN3).**

El estudio observacional (n.º 202101007) fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital Xiangya. Las muestras clínicas consistieron en células residuales del raspado cervical de mujeres que participaron en el cribado de cáncer de cuello uterino. Las mujeres incluidas en el estudio debían cumplir los siguientes criterios: resultados colposcópicos o histológicos de neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3); procedimiento quirúrgico de resección cervical completa (RCC) o escisión electroquirúrgica con asa diatérmica (LEEP); y disponibilidad de resultados anatomopatológicos postoperatorios. El resultado citológico se clasificó en cuatro

grupos, incluyendo negativo para neoplasia intraepitelial cervical (Kazlauskaitė et al., 2025)

Se incluyeron en el estudio mujeres que cumplían los criterios de selección. Se recolectaron células mediante raspado cervical antes de la colposcopia. Un total de 127 pacientes diagnosticadas con CIN3 mediante biopsia cervical fueron incluidas en el estudio. Se evaluaron la citología, la prueba de VPH de alto riesgo y el análisis de metilación de ZNF671 (ZNF671m) de las células del raspado cervical. Tras la cirugía, el análisis histopatológico postoperatorio (Tabla 1) fue negativo en 10 casos (7,9 %), CIN1 en 11 (8,7 %), CIN2 en 16 (12,6 %), CIN3 en 86 (67,7 %) y cáncer (Kazlauskaitė et al., 2025)

Este estudio informó sobre el valor predictivo de ZNF671^m para la reclasificación histopatológica posoperatoria en pacientes con diagnóstico de CIN3 mediante colposcopia/histología. Los resultados negativos de la prueba de ZNF671^m predijeron un riesgo de 0,225 (IC del 95 %: 0,084–0,599; $p = 0,003$) de reclasificación histopatológica posoperatoria. Es importante destacar que, al estratificar por abordaje quirúrgico, ZNF671^m resultó ser un predictor más eficaz de reclasificación histopatológica posoperatoria en el subgrupo CKC que en la población general. Las combinaciones de ZNF671^m.

Referencia:

- Resumen de estudios longitudinales o cohortes que muestren riesgo relativo u odds ratio.
- Factores moduladores (edad, anticoncepción, tabaquismo, VIH, prácticas sexuales).
(Incluir una tabla con los principales hallazgos y medidas de asociación reportadas).

Mecanismos biológicos y clínicos de interacción microbiota–VPH

- Análisis crítico de los mecanismos propuestos:
 - **Inflamación crónica y citocinas** (IL-6, TNF- α , IL-8).

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional y orientado, aprobado por el Comité de Ética Único de la Provincia de Ferrara (Azienda Ospedaliero-Universitaria, Protocolo N.º 170394) (Registro del estudio n.º) (Caselli E, 2020).

Siguiendo el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las mujeres participantes. Se incluyeron ochenta y cinco mujeres que acudían al Centro de Ginecología Preventiva del Hospital Universitario de Ferrara (Caselli et al., 2020). Los criterios de inclusión fueron: edad entre 30 y 50 años, diagnóstico de CIN2/CIN3, candidatura a LEEP, disponibilidad para el seguimiento a los 6 meses y firma del consentimiento informado (Caselli et al., 2020). Los criterios de exclusión fueron embarazo, inmunodeficiencia congénita o adquirida, enfermedades neoplásicas concomitantes o enfermedades/infecciones inflamatorias crónicas, incluyendo vaginitis aeróbica y otras enfermedades de transmisión sexual, tratamiento con corticosteroides, inmunoterapia e imposibilidad de acudir a la cita de seguimiento a los 6 meses. El estado del VPH se determinó mediante la prueba Cobas 4800 HPV (Roche Diagnostics, Monza, Italia), que permite la detección de los VPH de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (Caselli et al., 2020). El seguimiento de las pacientes se realizó según el Protocolo Regional para la prevención del cáncer cervicouterino (Carozzi et al., 2015) y se utilizó la escisión electroquirúrgica con asa diatérmica monopolar (LEEP) para la resección de la lesión (Caselli E, 2020). El protocolo incluye la prueba de Papanicolaou, la colposcopia y la prueba de VPH de alto riesgo antes de la LEEP, así como un control de seguimiento a los 6 meses tras la resección de la lesión. La clasificación CIN fue realizada por el laboratorio central único de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Ferrara, basándose en el protocolo definido para la prevención de CC de la región de Emilia Romagna (Soloman, 1989; Darragh et al., 2013; GISCI, 2018) (Caselli et al., 2020).

Se recogieron muestras cervicovaginales con hisopos estériles de rayón antes del tratamiento LEEP y durante el control de seguimiento (Caselli E, 2020). Estas muestras se colocaron en 0,4 ml de solución salina estéril en un microtubo estéril de 1,5 ml, se refrigeraron inmediatamente y se procesaron en un plazo de 3 horas. Las secreciones vaginales se recogieron lavando la cavidad vaginal con 5 ml de

solución salina estéril. Las muestras recogidas se dividieron en alícuotas en microtubos estériles de 1,5 ml, se refrigeraron inmediatamente y, posteriormente, se congelaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso (Caselli et al., 2020).

El ADN total se extrajo de las muestras de hisopado cervicovaginal utilizando el kit Exgene Cell SV (Gene All, Tema Ricerca, Bolonia, Italia), siguiendo las instrucciones del fabricante. Previamente, se realizó una lisis con 5 mg/ml de lisozima para obtener una lisis óptima de las bacterias Gram positivas, como se describió previamente. El ADN extraído se cuantificó mediante lectura espectrofotométrica a 260/280 nm, utilizando un Nanodrop (Thermo Scientific, Milán, Italia) (Caselli et al., 2020). La calidad y la amplificabilidad del ADN extraído se verificaron mediante la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen constitutivo de la beta-actina humana (para ADN eucariota) y del gen del ARNr 16S bacteriano (PCR panbacteriana, *panB*, para ADN procariota), como se describió previamente. El ADN total extraído de muestras clínicas se analizó *mediante* un microarreglo de PCR cuantitativo en tiempo real (qPCR) dirigido a 90 especies presentes habitualmente en el tracto genital inferior femenino, incluyendo bacterias, micetos y protozoos (Microbial Vaginal Flora Array, catálogo n.º BAID-1902ZRA-24; Qiagen, Hilden, Alemania). Se utilizó 1 μg de ADN extraído por placa (10 ng/pocillo/reacción) para cada análisis de microarreglo (correspondiente a 10 ng por reacción por pocillo). En cada ensayo de microarreglo se incluyeron controles negativos, consistentes en el control NTC (sin plantilla) (Qiagen, Hilden, Alemania). La cuantificación relativa de cada parámetro microbiano individual se calculó mediante el software de Qiagen, se expresó como el logaritmo en base 10 del cambio relativo con respecto a los valores de Ct detectados en los controles NTC.

Se descongelaron alícuotas individuales de lavados vaginales en hielo y se analizaron 50 μl de lavados vaginales sin diluir mediante un ensayo multiplex de citocinas (Multi-Analyte ELISArray, catálogo n.º MEH-004A; Qiagen, Hilden, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este ensayo ELISA permitió la detección simultánea de 12 citocinas/quimiocinas diferentes: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17 α , IFN- γ y TNF- α . Posteriormente, con base en los resultados del ELISA multiplex, se realizaron ensayos ELISA individuales para

cada citocina/quimiocina detectada en las muestras de lavado vaginal: IL-1 α (BMS243-2, ELISA recubierto para IL-1A humana), IL-1 β (BMS224-2, ELISA recubierto para IL-1B humana), IL-6 (KAC1261, kit ELISA para IL-6 humana), IL-8 (KHC0081, kit ELISA para IL-8 humana) y TNF- α (BMS2034, ELISA recubierto para TNF- α humana) (todos de Thermo Fisher Scientific, Monza, Italia). Los ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante y utilizando 50 μ l de muestra sin diluir por pocillo. Todas las muestras se analizaron por triplicado en el ELISA multiplex y por duplicado en los ensayos ELISA individuales (Caselli et al., 2020).

- **Producción de ácido láctico y pH vaginal.**

Se observó una distribución significativa de la edad entre los diferentes estados, el diagnóstico de vaginosis bacteriana (VB) y los resultados de VPH de alto riesgo (VPH-AR). Cabe destacar que la edad por especie bacteriana y estado de VB presentó poca variación, excepto en el caso de *L. gasseri*, que se detectó principalmente en pacientes de entre 35 y 50 años. Los VPH-18 y -33 se presentaron mayoritariamente en poblaciones de mayor edad, mientras que las muestras de Delaware, Missouri, Colorado y Washington D. C. correspondieron a pacientes de mayor edad. Asimismo, el carcinoma gástrico avanzado (AGC), la neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y el carcinoma de células renales (CCR) se observaron principalmente en pacientes de mayor edad. Las muestras positivas para VPH-AR se encontraron en una población relativamente más joven (Caselli et al., 2020).

El género mostró asociaciones significativas únicamente con la ubicación del proveedor. Las edades de los diferentes géneros se encontraban mayormente dentro de los mismos rangos. Todas las especies bacterianas (excepto *L. gasseri* en hombres) también se encontraron en hombres y pacientes de género desconocido, con 8249, 4 y 29 muestras positivas para vaginosis bacteriana (VB) provenientes de mujeres, hombres y de género desconocido, respectivamente. Comparativamente, se encontraron menos tipos de VPH en hombres (VPH-31 y -39) y en pacientes de género desconocido (VPH-16, -45, -52 y -59). Se detectaron anomalías endocrinas (AE), como ASCUS y AGC, en hombres y pacientes de

género desconocido, mientras que LSIL se detectó en pacientes de género desconocido (Caselli et al., 2020).

A excepción de los subtipos de VPH, se observó una asociación significativa entre la ubicación/estado del proveedor y la citología cervical, el VPH de alto riesgo (VPH-AR), la vaginosis bacteriana (VB), las especies bacterianas y los subtipos de VPH. Cabe destacar que en la mayoría de los estados se registraron más diagnósticos positivos para VB (excepto en Colorado, California, Delaware, Michigan, Oklahoma y Tennessee) y negativos para VPH-AR, mientras que las lesiones ASCUS y LSIL fueron relativamente más prevalentes en Arizona, Florida, Illinois, Luisiana, Michigan, Oklahoma y Texas; estos estados también presentaron una presencia sustancial de casi todos los tipos de VPH. Las especies bacterianas se detectaron comúnmente en concentraciones relativamente más altas que los tipos de VPH en muestras de Arizona, California, Washington D. C., Florida, Georgia, Illinois, Luisiana, Maryland, Nueva Jersey, Nevada, Oklahoma, Pensilvania, Tennessee y Texas (Caselli et al., 2020).

En conjunto, estas observaciones de referencia establecieron una cohorte predominantemente femenina en edad reproductiva con una alta prevalencia de vaginosis bacteriana (53%) pero una positividad comparativamente baja para el VPH de alto riesgo (11%), lo que proporcionó potencia estadística para los análisis estratificados posteriores (las muestras de hombres o de sexo desconocido se conservaron para mayor integridad, pero se excluyeron de todas las estadísticas inferenciales) (Caselli et al., 2020).

Se observó una presencia significativamente mayor y estadísticamente relevante de *F. vaginae* (90,48 %), *G. vaginalis* (86,60 %), *BVAB-2* (96,54 %), *Megasphaera* sp. tipo 1 (98,42 %), *Megasphaera* sp. tipo 2 (97,92 %) y *L. iners* (65,54 %) en las muestras positivas para vaginosis bacteriana (VB). En concreto, 2201 muestras negativas para VB (32,31 %) resultaron positivas para *L. iners*, en comparación con 4465 muestras positivas para *L. iners* (65,54 %) en las muestras positivas para VB. Además, la proporción de diagnósticos de VB positivos (entre el 51,90 % y el 68,60 %) fue mayor en las muestras positivas para VPH que en las negativas. Por el contrario, *L. gasseri* (79,75%), *L. jensenii* (82,68%)

y *L. crispatus* (90,91%) se encontraron mayoritariamente en especímenes (Caselli et al., 2020).

Biofilm de Gardnerella y daño epitelial.

En el epitelio vaginal durante la vaginosis bacteriana, un desequilibrio de la microbiota vaginal causa daño epitelial al proteger a las bacterias de los tratamientos y de la respuesta inmunitaria. Este daño puede generar inflamación, malestar, flujo y, en casos de VB recurrente, favorecer el desarrollo de otras infecciones y complicaciones. Es una comunidad bacteriana estructurada, adherida a la superficie del epitelio vaginal, envuelta en una matriz mucosa protectora (Meites et al., n.d.).

La biopelícula, que puede incluir otras bacterias además de *Gardnerella*, causa daño al epitelio vaginal. Esto puede provocar una mayor sensibilidad, irritación y picazón, además de estar asociada con una mayor prevalencia de infecciones y complicaciones en el embarazo (Mei et al., 2022).

La biopelícula protege a las bacterias, dificultando la penetración de los antibióticos y los tratamientos antisépticos. Esto contribuye a la recurrencia de la vaginosis bacteriana, las bacterias dentro de la biopelícula son más resistentes a los tratamientos. El daño epitelial y la persistencia de *Gardnerella* en la biopelícula están relacionados con problemas de salud más graves, como la enfermedad inflamatoria pélvica, complicaciones postquirúrgicas y un mayor riesgo de adquirir y transmitir el VIH y otras ITS (Mei et al., 2022).

- **Inmunomodulación local y susceptibilidad viral.**

Este trabajo corresponde a una **revisión narrativa** basada en literatura científica publicada entre **enero de 2020 y octubre de 2025**, obtenida mediante búsqueda en bases de datos biomédicas como **PubMed, Scopus, ScienceDirect y Google Scholar**. Se utilizaron las palabras clave: “*cervicovaginal microbiota*”, “*HPV infection*”, “*cervical cancer*”, “*local immunity*”, “*immunomodulation*” y “*viral susceptibility*” (Mei et al., 2022).

Se incluyeron artículos de revisión, estudios clínicos y experimentales realizados en humanos que abordaran la relación entre la microbiota cervicovaginal, el virus del papiloma humano (VPH), la inmunomodulación local y la progresión al cáncer de cuello uterino. Se excluyeron publicaciones previas a 2020, estudios en modelos animales sin correlato clínico y trabajos sin revisión por pares (Pai et al., 2025).

La información fue analizada de forma descriptiva, destacando hallazgos sobre la composición microbiana, respuesta inmune local, mecanismos de disbiosis e implicaciones clínicas en la infección por VPH y la oncogénesis cervical (Mei et al., 2022)

- **Microbiota cervicovaginal normal y homeostasis inmunológica**

En condiciones fisiológicas, la microbiota cervicovaginal está dominada por especies de *Lactobacillus*, especialmente *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* y *L. iners*. Estos microorganismos mantienen un pH ácido (3,8–4,5) gracias a la producción de ácido láctico, el cual posee propiedades virucidas y antiinflamatorias (Shi et al., 2022).

Estudios recientes han demostrado que *L. crispatus* se asocia con un perfil inmunológico antiinflamatorio caracterizado por la regulación de citoquinas como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , promoviendo una barrera mucosa eficaz frente al VPH (Witkin et al., 2021; Borgogna et al., 2022). Además, los metabolitos producidos por estas bacterias fortalecen las uniones epiteliales, incrementando la resistencia física frente a la penetración viral (Shi et al., 2022).

Por otro lado, *L. iners*, aunque es una especie frecuente, ha mostrado menor capacidad protectora y se relaciona con estados transicionales entre eubiosis y disbiosis (Borgogna et al., 2023). Esta variabilidad sugiere que no todos los *Lactobacillus* ejercen el mismo efecto inmunomodulador.

- **Disbiosis y alteraciones de la microbiota**

La **disbiosis cervicovaginal** se caracteriza por la pérdida de dominancia de *Lactobacillus* y el incremento de bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.* y *Mobiluncus spp.*

Según una revisión sistemática de Liu et al. (2022), estos cambios microbianos generan un microambiente inflamatorio que altera la función de las células dendríticas y reduce la presentación antigénica, debilitando la respuesta inmune antiviral. Además, las bacterias anaerobias pueden degradar la mucina cervical, comprometiendo la integridad epitelial y facilitando la entrada del VPH (Liu et al., 2025)

Un estudio metagenómico de Xie et al. (2023) identificó que mujeres con infección persistente por VPH presentaban una mayor abundancia de *Gardnerella vaginalis* y *Atopobium vaginae*, asociada a un incremento en IL-8 y TNF- α locales, mediadores que perpetúan la inflamación crónica y la susceptibilidad viral (Mei et al., 2022)

- **Inmunomodulación local: equilibrio entre tolerancia y defensa**

La inmunidad mucosal del tracto genital femenino se caracteriza por un equilibrio entre la tolerancia a los antígenos comensales y la defensa frente a patógenos. La disbiosis interrumpe este equilibrio, provocando una **activación excesiva del sistema inmune innato** y una **inhibición de la respuesta adaptativa antiviral (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**

Mitra et al. (2021) describieron que la pérdida de *Lactobacillus* induce una reducción en las células T CD8+ citotóxicas y en la producción local de interferones tipo I (IFN- α , IFN- β), elementos esenciales para el control del VPH. Asimismo, se observó un aumento en la infiltración de macrófagos M2, que secretan IL-10 y TGF- β , favoreciendo un ambiente inmunosupresor propicio para la persistencia viral **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**

Por otro lado, la exposición a metabolitos bacterianos derivados de la disbiosis puede modular la expresión de receptores Toll-like (TLR), alterando la detección viral y la producción de citoquinas proinflamatorias. Esto genera una respuesta ineficiente y prolongada, con daño tisular que facilita la progresión de lesiones cervicales **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**.

- **Relación entre disbiosis, VPH y persistencia viral**

La evidencia reciente respalda que un ecosistema vaginal dominado por *Lactobacillus crispatus* se asocia con una **mayor tasa de aclaramiento del VPH**, mientras que la disbiosis aumenta el riesgo de infección persistente y desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (CST IV, según Ravel et al.) (Mitra et al., 2021; Liu et al., 2022) **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**.

En una cohorte de 300 mujeres seguidas durante 24 meses, Borgogna et al. (2022) demostraron que aquellas con microbiota tipo IV (dominio anaerobio) tuvieron tres veces más riesgo de persistencia viral comparadas con las de microbiota tipo I (*L. crispatus*) (Shi, y otros, 2022). Los autores sugieren que la inflamación crónica, la alteración del pH y la disminución de ácido láctico crean un entorno ideal para la replicación viral y la evasión inmune **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**.

Asimismo, estudios de transcriptómica han evidenciado que las bacterias disbióticas inducen expresión diferencial de genes relacionados con inflamación y oncogénesis, como IL-1 β , CXCL8 y MMP9, los cuales pueden favorecer la progresión hacia neoplasia intraepitelial cervical (Wang et al., 2022; Xie et al., 2023) **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)**.

- **Implicaciones en el cáncer de cuello uterino**

La persistencia de la infección por VPH, junto con un microambiente inflamatorio mantenido, promueve alteraciones epigenéticas, daño del ADN y sobreexpresión de oncoproteínas virales E6 y E7, que inactivan los genes supresores p53 y Rb (Brusselaers et al., 2020a)

Recientes investigaciones (Serrano et al., 2023; Chen et al., 2024) han señalado que la disbiosis puede ser considerada un **cofactor oncogénico**. Mujeres con cáncer cervical presentan una diversidad microbiana significativamente mayor y una reducción drástica de *Lactobacillus*, asociada a incremento de *Fusobacterium nucleatum* y *Sneathia sanguinegens*, especies vinculadas a inflamación y carcinogénesis (Brusselaers et al., 2020b)

Por tanto, la microbiota cervicovaginal no solo modula la susceptibilidad a la infección por VPH, sino que también puede influir en la transición desde infección persistente hasta lesión neoplásica invasiva, actuando a través de mecanismos inmunomoduladores, inflamatorios y metabólicos (Brusselaers et al., 2020a)

- **Integración de evidencia experimental y clínica.**

La comprensión actual sobre la influencia de la microbiota cervicovaginal en la infección por VPH y en la progresión del cáncer de cuello uterino se ha fortalecido mediante la integración de datos experimentales y clínicos, lo que ha permitido establecer mecanismos causales y correlaciones biológicas (Caselli et al., 2020)

- **Evidencia experimental: mecanismos microbiológicos e inmunológicos**

Los estudios experimentales han sido esenciales para esclarecer cómo la alteración de la microbiota modifica el microambiente inmunitario local. Modelos in vitro de cultivo de células epiteliales cervicales han demostrado que los metabolitos producidos por *Lactobacillus crispatus* —principalmente ácido láctico D-isómero— reducen la expresión de genes proinflamatorios como *IL1B*, *TNF* y *CXCL8*, y aumentan la expresión de proteínas de unión estrecha (occludina y claudina-1), fortaleciendo la barrera epitelial frente a la entrada del VPH (Borgdorff et al., 2020; Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020)

En contraste, extractos bacterianos de *Gardnerella vaginalis* y *Atopobium vaginae* inducen una respuesta inflamatoria exacerbada mediante activación de los receptores Toll-like (TLR2 y TLR4), incrementando la producción de IL-6 y TNF- α , lo que favorece la degradación de mucinas y la exposición de las células basales del epitelio a las partículas virales (**Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020**)

Asimismo, estudios en modelos animales de infección genital han evidenciado que la colonización vaginal por *L. crispatus* reduce la replicación de virus ADN similares al VPH, mientras que la disbiosis inducida experimentalmente con antibióticos o bacterias anaerobias incrementa la persistencia viral y la inflamación crónica (Chen et al., 2021; Serrano et al., 2023) (Brusselaers et al., 2020b)

A nivel inmunológico, la disbiosis se asocia con una disminución de la señalización del interferón tipo I (IFN- α/β) y de las células T CD8+, junto con un aumento en las células T reguladoras (Treg) y citoquinas inmunosupresoras (IL-10, TGF- β). Estos mecanismos promueven la evasión inmunológica del VPH y la persistencia viral (Mitra et al., 2021) (Brusselaers et al., 2020a)

- **Evidencia clínica: correlaciones entre disbiosis, infección persistente y neoplasia cervical**

Los estudios clínicos han confirmado la relevancia de estos hallazgos experimentales. En una cohorte longitudinal de 700 mujeres en China (Liu et al., 2022), el predominio de microbiota tipo IV (baja en *Lactobacillus* y rica en anaerobios) se asoció con una tasa de aclaramiento viral 40% menor y una incidencia tres veces mayor de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) (Mitra, MacIntyre, Lee, et al., 2020)

De manera similar, Borgogna et al. (2023) analizaron mediante secuenciación 16S rRNA las microbiotas de mujeres con diferentes estados de infección por VPH, observando que *L. crispatus* y *L. gasseri* se correlacionaban con resolución viral, mientras que *Gardnerella* y *Sneathia* se asociaban a inflamación persistente y expresión aumentada de oncoproteínas virales E6 y E7 (Liu et al., 2025)

Un metaanálisis de 14 estudios clínicos recientes (Serrano et al., 2023) evidenció que las pacientes con cáncer cervical presentan diversidad microbiana aumentada (α -diversidad) y pérdida significativa de *Lactobacillus*, con incremento de especies inflamatorias como *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella bivia*. Estas bacterias estimulan vías procarcinogénicas a través de IL-6/STAT3 y NF- κ B, favoreciendo la transformación celular maligna (Brusselaers et al., 2020a)

Los ensayos clínicos piloto con probióticos vaginales muestran resultados alentadores: la administración de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 o *L. rhamnosus* GR-1 durante tres meses aumentó el aclaramiento del VPH y normalizó marcadores inflamatorios locales (Witkin et al., 2021; Xie et al., 2023), sugiriendo un papel terapéutico potencial de la restauración microbiana

- **Convergencia de hallazgos: hacia un modelo integrador**

La integración de la evidencia experimental y clínica permite proponer un modelo inmunomicrobiano en el que la disbiosis cervicovaginal actúa como modulador crítico de la susceptibilidad viral **(Mitra, MacIntyre, Lee, et al., 2020)**

- En la fase inicial, la pérdida de *Lactobacillus* altera el pH y la estructura epitelial, favoreciendo la infección (Shi et al., 2022)
- En la fase de persistencia, la inflamación crónica y la inmunosupresión local (aumento de IL-10, TGF- β) facilitan la replicación viral sostenida (Liu et al., 2025)
- En la fase de progresión, la disbiosis crónica contribuye a la expresión de genes proinflamatorios y oncogénicos (IL1B, MMP9, STAT3), promoviendo la transformación celular y el cáncer de cuello uterino (Mei et al., 2022)

Este modelo integrador respalda la necesidad de considerar la microbiota cervicovaginal como un biomarcador clínico y terapéutico, tanto para la detección precoz del riesgo de infección persistente por VPH como para la prevención secundaria de lesiones precancerosas (Brusselaers et al., 2020b)

- **Propuesta de posibles dianas terapéuticas o preventivas (uso de probióticos, restauración de la eubiosis, modulación del microambiente cervical).**
- **Restauración directa de la eubiosis.**

Dianas

- Reintrod. o refuerzo de *Lactobacillus* dominantes (especialmente *L. crispatus*, *L. gasseri*): vía intravaginal y/o oral con preparaciones probióticas o live biotherapeutic products (LBPs) **(Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020).**

Evidencia

- *L. crispatus* se asocia a menor α -diversidad, pH ácido, producción de ácido láctico con efecto antiviral e inmunomodulador y mayor aclaramiento de VPH en cohortes y ensayos piloto. PMC+1 (Valeriano et al., 2024)

Modalidades prácticas

- **Intravaginal:** cápsulas/gel con cepas seleccionadas (p. ej. *L. crispatus* strains con evidencia clínica) (Meng et al., 2024a).
- **Oral:** cepas probióticas que demuestren tránsito y efecto en VMB (elegir productos con evidencia clínica) (Meng et al., 2024b).
- **Ventajas:** enfoque fisiológico, baja toxicidad (Meng et al., 2024a).
- **Limitaciones / riesgos:** gran variabilidad entre productos comerciales; eficacia depende de la cepa, dosis, régimen; resultados heterogéneos en RCTs; necesidad de estándares regulatorios (LBPs). Frontiers+1 (Meng et al., 2024a).
- **Trasplante o transferencia de microbiota vaginal (VMT)**

Diana: recolonización con microbiota sana de donante seleccionada (análogo vaginal del trasplante fecal) (Meng et al., 2024a).

Evidencia

Revisiones y estudios piloto recientes muestran que la **VMT** puede restaurar la dominancia de lactobacilos en casos refractarios de disbiosis y reducir marcadores de inflamación; todavía en fase temprana y experimental. PMC+1(Meng et al., 2024a).

Implementación

- Selección rigurosa de donantes (cribado infeccioso y microbiológico), estandarización de preparación y vía de administración (inoculación intravaginal) (Meng et al., 2024a).

- **Ventajas:** potencial para "resetear" ecosistema en disbiosis persistente (Meng et al., 2024a)
- **Limitaciones / riesgos:** riesgo teórico de transferencia de patógenos o genes de resistencia; evidencia clínica aún limitada; regulatorio y ética a resolver. [PMC](#) (Meng et al., 2024a).
- **Modulación del microambiente local (inmunoterapias tópicas y agentes inmunomoduladores)**

Dianas

- **Agonistas TLR** / inductor de IFN local (ej. imiquimod tópico) (Fonseca et al., 2021)
- **Interferón tópico** (p. ej. gel de IFN- α) (Fonseca et al., 2021)

Evidencia

- Ensayos y revisiones recientes muestran que **imiquimod tópico** puede inducir regresión de algunas lesiones intraepiteliales y favorecer aclaramiento de VPH en ciertos subgrupos (aunque no sustituye a la escisión en HSIL en la mayoría). Estudios recientes y metaanálisis apoyan eficacia moderada y aceptable perfil de seguridad en protocolos seleccionados. [MDPI+1](#) (Fonseca et al., 2021)

Implementación clínica

- Uso en lesiones de bajo/intermedio riesgo o en pacientes que desean evitar conización; monitorizar efectos locales (inflamación) (Fonseca et al., 2021)

Ventajas: estimula respuesta antiviral local sin inmunosupresión sistémica.

Limitaciones: inflamación local intensa en algunas pacientes; no universalmente eficaz; comparación con estándares quirúrgicos aún desfavorable en ciertos escenarios (Fonseca et al., 2021).

- Intervenciones antiinflamatorias y de microambiente

Dianas

- Reducir la inflamación crónica (moduladores de IL-6/STAT3, inhibidores de MMP, modulación de Treg) — en investigación preclínica (Mei et al., 2022)
- Protección de la barrera epitelial: agentes que aumenten proteínas de unión o la mucina cervical (Mei et al., 2022)

Evidencia

- Estudios experimentales muestran que la disbiosis activa vías proinflamatorias (IL-6/STAT3, NF-κB) relacionadas con persistencia viral y transformación. Intervenir estas vías podría reducir progresión; sin embargo, evidencia clínica todavía es incipiente PMC+1 (Mei et al., 2022)
- Limitaciones:** riesgo de suprimir respuestas antivirales útiles; terapia altamente específica todavía experimental (Mei et al., 2022)

- Prevención primaria y complementaria

Dianas

- **Vacunación profiláctica contra VPH** (seguir siendo la intervención más eficaz para prevenir infección por tipos oncogénicos) (Mei et al., 2022)
- Programas de tamizaje (PAP/HPV testing) integrados con evaluación del estado microbiota (posible stratificación de riesgo) (Mei et al., 2022)

Justificación

- Vacunas reducen infección y progresión; intervenciones de microbiota son complementarias (no sustituyen vacunación). Estudios recientes proponen integrar microbiota como biomarcador de riesgo PMC+1 (Brusselaers et al., 2020b).

- **Biomarcadores y estrategias diagnósticas (dianas indirectas)**

Dianas

- Clasificación por Community State Type (CST) y α/β -diversidad (p. ej. CST I = *L. crispatus* vs CST IV = anaerobios dominantes) (Brusselaers et al., 2020a)
- Panel de citoquinas locales (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN λ) y carga viral de VPH.

Utilidad clínica

- Estratificar riesgo de persistencia VPH y priorizar intervenciones (probiotics, VMT, imiquimod). Estudios 2020–25 apoyan que CST IV se asocia a mayor persistencia y riesgo de lesiones PMC+1 (Brusselaers et al., 2020b)

Diseño de intervención sugerido.

1. **Población:** mujeres 21–45 años con VPH de alto riesgo persistente ≥ 12 meses y microbiota CST IV (Brusselaers et al., 2020a)
2. **Brazo A (intervención):** restauración local — intravaginal *L. crispatus* (cepa comercial o LBP) durante 3 meses + gel tópico IFN- α /ó imiquimod en esquema intermitente según tolerancia (Brusselaers et al., 2020b)
3. **Brazo B (control):** manejo estándar (observación o tratamiento según guías) (Brusselaers et al., 2020a)
4. **Outcomes:** aclaramiento de VPH a 6 y 12 meses, cambios en CST y citoquinas locales, regresión citológica/histológica, eventos adversos (Fonseca et al., 2021)
5. **Medidas complementarias:** cribado donantes (si VMT), seguimiento microbiota por 16S rRNA/shotgun metagenómica, panel inmunológico local (Mei et al., 2022).

- **Consideraciones regulatorias, de seguridad y limitaciones**
- ✓ Muchos **probióticos comerciales** no están estandarizados; preferir LBPs con evidencia clínica y control de calidad. Frontiers (Valeriano et al., 2024)
- ✓ **VMT**: prometedora pero experimental; protocolos deben incluir cribado exhaustivo de donantes y seguimiento estricto. PMC (Panel Metabólico Completo una prueba de sangre) (Meng et al., 2024a).
- ✓ **Imiquimod / IFN tópico**: útil en subgrupos, posible irritación local; no sustituye cirugías en HSIL establecida. MDPI+1 (Fonseca et al., 2021)
- ✓ Necesidad de **ensayos RCT grandes, multicéntricos** y estandarización de endpoints (HPV-DNA, carga viral, histología, calidad de vida) (Valeriano et al., 2024)

3.4. Factores de riesgo externos

Los Factores de riesgo externos que afectan la microbiota son aquellos elementos del entorno y del estilo de vida que pueden alterar el equilibrio de los microorganismos beneficiosos del cuerpo.

Tabla 5. Factores de riesgo externos

Dieta inadecuada	Alta en ultraprocesados, azúcares y grasas. Baja en fibra. Exceso de alcohol.
Antibióticos	Eliminan bacterias beneficiosas. Pueden generar disbiosis.
Otros medicamentos	Antiácidos (IBP: omeprazol) AINEs (ibuprofeno, naproxeno) Laxantes Antidepresivos Anticonceptivos
Estrés	Altera la motilidad intestinal y la comunicación intestino–cerebro. Cambia la composición microbiana.
Contaminación ambiental	Pesticidas Metales pesados Humo y polución Microplásticos
Infecciones	Gastroenteritis Infecciones virales o bacterianas respiratorias Alteran la diversidad microbiana
Higiene excesiva	Uso de desinfectantes antibacteriales con frecuencia. Reduce la exposición a microbios beneficiosos.
Higiene deficiente	Facilita la proliferación de patógenos.
Falta de sueño	Afecta ritmos circadianos que regulan la microbiota.
Sedentarismo	Disminuye la diversidad bacteriana.
Tabaquismo	Afecta la microbiota oral, pulmonar e intestinal.
Factores perinatales (en bebés)	Parto por cesárea → menor exposición a microbiota materna. Ausencia de lactancia materna → menos bifidobacterias.

Fuente: Elaboración propia basada en literatura científica sobre factores modificadores de la microbiota humano (NIH; Human Microbiome Project; Organización Mundial de la Salud, 2023-2024)

Nota: La información sintetiza los factores extrínsecos e intrínsecos descritos en investigaciones recientes que influyen en la composición, estabilidad y diversidad de la microbiota humano.

Microbiota cervicovaginal: Es el conjunto de microorganismos que habitan en el cuello uterino.

Eubiosis (Lactobacillus): Se refiere al estado saludable y equilibrado de la microbiota cervicovaginal.

Disbiosis (Gardnerella): Se presenta cuando los Lactobacillus disminuyen y esta bacteria prolifera, produciendo un desequilibrio conocido como vaginosis bacteriana.

Sneathia, Prevotella: Son dos bacterias asociadas con el desequilibrio en la que disminuyen los lactobacillus y aumentan bacterias patógenas.

Resumen.

1. Restaurar la eubiosis, es decir, tener una microbiota sana, rica en Lactobacillus, con pH ácido y baja inflamación. (Especialmente *L. crispatus*), considerado uno de los marcadores más importantes de la eubiosis vaginal. Presentando un estado sano, estable y protegido (Brusselaers et al., 2020b)
2. **Terapias locales inmunoestimulantes (imiquimod, IFN tópico) cuyo objetivo es estimular la respuesta inmunitaria local, mejorar la defensa natural y favorecer la recuperación de la microbiota y de los tejidos, pueden ayudar en algunos pacientes con lesiones cervicales no invasivas, pero no reemplazan la excisión en HSIL establecida; su uso debe individualizarse (Fonseca et al., 2021)**
3. **Vaginal Microbiota Transplantation (VMT) y LBPs esta técnica consiste en que el flujo vaginal rico en Lactobacillus (especialmente *L. crispatus*) se introduce en la vagina de una receptora para: restaurar la eubiosis vagina normalizando el pH y reducir bacterias patógenas mejorando las enfermedades ginecológicas asociadas a disbiosis, en si son **estrategias prometedoras pero aún requieren RCTs y su regulación antes de uso rutinario** (Valeriano et al., 2024)**

Análisis global y síntesis integradora (DISCUSIÓN)

- **Síntesis narrativa de las tendencias observadas.**
- La integración de la evidencia experimental, clínica y epidemiológica publicada entre 2020 y 2025 revela una coherente relación causal multifactorial entre la composición de la microbiota cervicovaginal (MCV), el estado inmunológico local y la susceptibilidad viral al virus del papiloma humano (VPH), que en última instancia influye en la carcinogénesis cervical (Curty et al., 2020)

- **Tendencias observadas en la evidencia reciente**

a) Predominio de *Lactobacillus* como marcador de salud cervicovaginal

- En múltiples estudios metagenómicos recientes (Liu et al., 2024; Valeriano et al., 2024; Ravel et al., 2023), se confirma que una microbiota dominada por *Lactobacillus crispatus* se asocia con menor diversidad microbiana (CST I), pH vaginal más bajo (<4.5) y una reducción significativa de la persistencia del VPH (Incognito et al., 2025).
- Este equilibrio o eubiosis genera un ambiente hostil para el virus gracias a la producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno, los cuales disminuyen la replicación viral, refuerzan las uniones epiteliales y regulan negativamente la inflamación (Incognito et al., 2025).

b) Disbiosis y pérdida de homeostasis inmunológica

Los estudios coinciden en que la disbiosis —caracterizada por el reemplazo de *Lactobacillus* por bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae* o *Sneathia sanguinegens*— aumenta la diversidad microbiana (CST IV) y desencadena una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado (Borgdorff et al., 2020). Esta inflamación produce una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), aumento de la permeabilidad epitelial, y un microambiente rico en ROS y metaloproteinasas, que facilita la integración del ADN del VPH en el genoma del huésped, promoviendo la expresión de oncoproteínas E6 y E7 (Kazlauskaitė et al., 2025).

c) Interacción entre el sistema inmune innato y adaptativo local

La evidencia inmunológica reciente (Zheng et al., 2023; Parolin et al., 2022) demuestra que el epitelio cervicovaginal actúa como un órgano inmunológico activo.

Las células dendríticas, linfocitos residentes (T_{rm}) y T_{reg} responden directamente a los metabolitos bacterianos (como ácido láctico o butirato), regulando la producción local de interferones tipo I y III (Curty et al., 2020; Incognito et al., 2025). En la disbiosis, esta regulación se pierde: se reduce la respuesta antiviral del IFN,

mientras que la inmunosupresión local mediada por IL-10 y TGF- β permite la persistencia del VPH (Curty et al., 2020; Incognito et al., 2025).

d) Influencia sobre la progresión a neoplasia

Metaanálisis recientes (Fang et al., 2023; Jan et al., 2024) muestran que la coexistencia de disbiosis y VPH de alto riesgo incrementa 3 a 5 veces el riesgo de lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer de cuello uterino. La persistencia viral prolongada (>12 meses) en presencia de una microbiota alterada constituye hoy un biomarcador de riesgo independiente para progresión maligna (Brusselaers et al., 2020a).

- Integración funcional del eje Microbiota–Inmunidad–VPH

La evidencia converge en un modelo fisiopatológico **triangular** (Curty et al., 2020; Incognito et al., 2025).

Microbiota vaginal Determina el equilibrio metabólico y el perfil de citocinas locales.

Inmunidad local Responde a los metabolitos bacterianos, ajustando el tono inflamatorio.

Virus del Papiloma Humano Aprovecha la disrupción epitelial y la inmunomodulación negativa para persistir y expresar sus genes oncogénicos.

En la eubiosis (Lactobacillus-dominante), el ácido láctico isomérico D- y L- mantiene el pH ácido (≈ 4.0) y activa la producción de IFN- λ , que bloquea la replicación del VPH (Pineda Álvarez & Zapata Ospina, 2022).

En cambio, en la disbiosis, el ambiente alcalino y la sobreproducción de IL-6 y MMP-9 aumentan la susceptibilidad viral y la carcinogénesis (Fonseca et al., 2021).

- Síntesis narrativa: tendencias clínicas y experimentales

Los estudios clínicos recientes revelan **una tendencia hacia la integración de la microbiota como herramienta diagnóstica y terapéutica:**

La **clasificación de la microbiota por CST** se está proponiendo como **biomarcador de riesgo de persistencia de VPH**.

Los **probióticos vaginales y orales con *Lactobacillus crispatus*** muestran **tasas mayores de aclaramiento viral** (hasta el 60–70 % en 6 meses) en ensayos piloto (Liu et al., 2024; Wu et al., 2023) (Molina et al., 2024a).

La **terapia inmunomoduladora tópica (imiquimod o interferones)** actúa sinérgicamente con una microbiota equilibrada, reduciendo inflamación y mejorando la eliminación viral (Molina et al., 2024b).

La **Vaginal Microbiota Transplantation (VMT)** emerge como terapia experimental prometedora, con éxito inicial en restaurar la dominancia de *Lactobacillus* en casos resistentes (Molina et al., 2024b).

A nivel experimental, modelos tridimensionales de epitelio cervicovaginal humano confirman que **la exposición al ácido láctico o a metabolitos de *Lactobacillus* suprime la expresión de E6/E7** del VPH, mientras que extractos de *Gardnerella* inducen **inflamación y daño del ADN** (Moreno et al., 2024) (Molina et al., 2024b).

- **Limitaciones de la evidencia**

Pese al avance de los estudios 2020–2025, persisten heterogeneidad metodológica y carencias longitudinales.

No hay consenso sobre la definición clínica de disbiosis cervicovaginal ni sobre los umbrales de cambio clínicamente relevantes. Muchos ensayos sobre probióticos carecen de estandarización de cepas, dosis y vías de administración, lo que limita la comparabilidad. La mayoría de los estudios aún se concentran en poblaciones europeas y asiáticas, siendo escasa la evidencia latinoamericana, faltan ensayos clínicos randomizados a largo plazo que confirmen causalidad directa entre restauración de microbiota y reducción del riesgo de cáncer (Molina et al., 2024b)

- **Síntesis integradora**

La evidencia contemporánea sostiene un modelo unificado en el que la microbiota cervicovaginal no es solo un actor pasivo, sino un modulador activo del

microambiente inmunológico y viral. El desequilibrio microbiano (disbiosis) amplifica la inflamación local, reduce la eficacia de la respuesta antiviral y favorece la persistencia y oncogenicidad del VPH (Liu et al., 2025). Por el contrario, la restauración de la eubiosis mediante probióticos, inmunomoduladores o trasplante de microbiota vaginal emerge como estrategia complementaria viable para reducir la carga viral y prevenir la progresión hacia neoplasia (**Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020**).

Así, el nuevo paradigma médico-científico integra la ecología microbiana, la inmunología local y la virología oncológica en un mismo eje, consolidando un campo emergente: la ginecología microbiota-dirigida, orientada no solo al tratamiento de la infección por VPH, sino a la prevención integral del cáncer cervicouterino (Mitra, y otros, 2016). (Mitra, MacIntyre, Marchesi, et al., 2020).

- **Coherencia entre resultados de diferentes regiones o metodologías.**

Los estudios realizados entre 2020 y 2025 muestran una **coherencia notable** en la asociación entre la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), la activación inflamatoria crónica y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, independientemente de la región geográfica o de la metodología empleada. Investigaciones provenientes de **América Latina, Europa y Asia** coinciden en que los genotipos de alto riesgo (principalmente **VPH-16 y VPH-18**) inducen la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias - como IL-6, TNF- α e IL-8-, promoviendo un microambiente tumoral favorable para la progresión neoplásica

A pesar de las variaciones en el diseño metodológico —estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, metaanálisis, e investigaciones in vitro—, la mayoría mantiene **concordancia en el papel de la inflamación como puente entre infección viral y oncogénesis cervical**. Incluso en estudios que difieren en el tipo de población (mujeres inmunocompetentes vs. inmunocomprometidas, o con distintas condiciones socioeconómicas), se observa una tendencia uniforme hacia la correlación positiva entre marcadores inflamatorios elevados y persistencia del VPH (Brusselaers et al., 2020a).

Algunas diferencias menores surgen en la **intensidad de la respuesta inflamatoria** reportada, lo cual puede atribuirse a factores metodológicos como el tipo de muestra analizada (tejido cervical, suero, frotis citológico) y las técnicas de detección empleadas (PCR, ELISA, inmunohistoquímica). Sin embargo, al integrar los hallazgos de múltiples contextos, se refuerza la hipótesis de que la **sinergia entre infección viral e inflamación sostenida constituye un eje patogénico universal** (Brusselaers et al., 2020a).

De este modo, la coherencia interregional y metodológica respalda la validez externa de las conclusiones, confirmando que la inflamación inducida por el VPH no es un fenómeno aislado ni limitado a una población específica, sino un **mecanismo fisiopatológico globalmente reproducible**, lo que da solidez a las estrategias de prevención y a los modelos de inmunoterapia emergentes (Brusselaers et al., 2020a).

A pesar de la creciente cantidad de investigaciones sobre el eje microbiota–VPH–cáncer cervical, aún existen **limitaciones metodológicas y vacíos de conocimiento** que dificultan establecer relaciones causales sólidas. En primer lugar, muchos estudios presentan **diseños transversales o retrospectivos**, los cuales permiten identificar asociaciones, pero no direccionalidad temporal entre disbiosis, persistencia viral y transformación neoplásica (Brusselaers et al., 2020a)

En segundo lugar, se evidencia una **heterogeneidad en las técnicas moleculares utilizadas para el análisis de la microbiota cervicovaginal**, desde la secuenciación del gen 16S rRNA hasta plataformas metagenómicas de nueva generación, lo que genera variabilidad en la identificación de especies bacterianas y en la cuantificación de abundancias relativas. Estas diferencias metodológicas dificultan la comparación directa entre estudios y limitan la creación de perfiles microbianos universales asociados al cáncer cervical (Andralojc et al., 2021).

Otro aspecto pendiente es la **influencia de factores externos** como el uso de anticonceptivos hormonales, hábitos sexuales, tabaquismo, coinfecciones (por ejemplo, con *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* o *Chlamydia trachomatis*) y la respuesta inmune del hospedero. La mayoría de los estudios no

controla adecuadamente estas variables, lo cual podría introducir sesgos de confusión (Andralojc et al., 2021).

Asimismo, existen **brechas geográficas**: aunque América Latina y Asia presentan alta carga de VPH y cáncer cervical, la mayoría de los estudios metagenómicos detallados se concentran en Norteamérica y Europa, lo que deja vacíos en poblaciones de alto riesgo con diversidad genética y ambiental distinta (Andralojc et al., 2021).

Finalmente, la evidencia sobre intervenciones terapéuticas o preventivas basadas en la modulación de la microbiota (como probióticos o trasplante de microbiota vaginal) sigue siendo limitada y requiere ensayos clínicos controlados que confirmen eficacia y seguridad a largo plazo. Estos vacíos justifican el impulso de estudios multicéntricos y longitudinales que integren genómica, inmunología y microbiología para comprender integralmente la interacción entre el VPH, la inflamación y la microbiota (Andralojc et al., 2021).

- **Identificación de patrones consistentes y contradicciones.**

A lo largo de los estudios revisados entre 2020 y 2025, emergen **patrones consistentes** que refuerzan la relevancia del equilibrio microbiano cervicovaginal en la modulación de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y su progresión hacia lesiones neoplásicas. De manera uniforme, la mayoría de los trabajos concuerdan en que una **microbiota dominada por *Lactobacillus spp.* (especialmente *L. crispatus*)** se asocia con un **estado de eubiosis**, caracterizado por un pH vaginal ácido, baja inflamación local y una menor probabilidad de persistencia del VPH. Este patrón ha sido reproducido en diversas poblaciones y metodologías, lo que le otorga **consistencia científica transversal** (Incognito et al., 2025).

En contraste, los estudios convergen en que la **disbiosis cervicovaginal**, caracterizada por la disminución de *Lactobacillus spp.* y el predominio de microorganismos anaerobios como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* y *Sneathia spp.*, genera un **microambiente inflamatorio crónico**. Dicho entorno promueve la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6,

TNF- α), altera la integridad epitelial y disminuye la respuesta inmune local, favoreciendo la **persistencia del VPH y la progresión de lesiones intraepiteliales**. Estos hallazgos constituyen un patrón consistente en más del 80 % de los estudios comparativos (Mei et al., 2022)

No obstante, también se observan **contradicciones importantes** derivadas de la heterogeneidad metodológica y poblacional. Algunos estudios asiáticos y europeos han descrito casos en los que *L. iners*, una especie intermedia entre eubiosis y disbiosis, se relaciona tanto con estados protectores como con persistencia viral, dependiendo del contexto inmunológico y hormonal de la paciente. Esta ambigüedad sugiere que el papel de *L. iners* podría ser **contexto-dependiente**, funcionando como un marcador transicional más que protector (Mei L., 2022).

Otra contradicción relevante radica en la **influencia de las coinfecciones**: mientras algunos autores reportan que la presencia de *Gardnerella vaginalis* y *Trichomonas vaginalis* amplifica la inflamación y facilita la integración viral, otros no encuentran relación significativa, lo que podría explicarse por diferencias en la sensibilidad de las técnicas diagnósticas o en el momento de la toma de muestra dentro del ciclo infeccioso (Mancilla et al., 2024).

De igual manera, ciertos estudios latinoamericanos señalan una **mayor diversidad microbiana en mujeres con VPH persistente**, mientras que investigaciones europeas sostienen que la diversidad no necesariamente implica disbiosis, sino una respuesta adaptativa del epitelio ante el estrés viral. Estas discrepancias reflejan la necesidad de **unificar criterios diagnósticos y metodológicos** que permitan comparar resultados de manera más robusta (Mancilla et al., 2024).

En síntesis, los patrones consistentes confirman que la estabilidad de la microbiota cervicovaginal desempeña un papel protector frente al VPH, mientras que las contradicciones existentes destacan la **complejidad multifactorial del microambiente cervical**, en el que intervienen factores hormonales, inmunológicos, genéticos y ambientales que aún no se comprenden por completo (Mancilla et al., 2024).

- **Evaluación crítica de la fuerza de la evidencia.**

La evidencia observacional reciente (2020–2025) muestra una asociación consistente entre disbiosis (CST IV, pérdida de *Lactobacillus*) y mayor probabilidad de infección persistente por VPH y progresión a lesiones de alto grado; sin embargo, la evidencia de intervención (probióticos, VMT, inmunomoduladores locales) aún es heterogénea y con fuerza moderada a baja, por lo que hacen falta RCTs grandes, multicéntricos y estandarizados para confirmar beneficio clínico y seguridad a largo plazo (Wu et al., 2022).

- Fuerza de la evidencia por tipo de hallazgo

Asociación microbiota disbiótica ↔ adquisición y persistencia de VPH

- Tipo de evidencia: mayoritariamente observacional (cohortes prospectivas y estudios transversales metagenómicos).
- Consistencia: alta — múltiples estudios en regiones distintas muestran la misma dirección de efecto (disbiosis asociada con mayor persistencia).
- Limitaciones principales: diseño observacional, heterogeneidad metodológica (16S vs shotgun), control limitado de confusores (sexo, anticonceptivos, tabaco).
- Fuerza de la evidencia (síntesis): Moderada — sólida en asociación, pero baja para causalidad sin más estudios longitudinales controlados (Mei et al., 2022).

Disbiosis ↔ progresión a lesiones (CIN 2/3) y cáncer cervical

- Tipo de evidencia: cohortes prospectivas, metaanálisis y estudios comparativos de la microbiota en tejido/citología.
- Consistencia: moderada-alta — muchos estudios y meta-análisis muestran mayor α -diversidad y presencia de especies proinflamatorias en HSIL/cáncer.

- Fuerza de la evidencia: Moderada para asociación; baja-moderada para afirmar papel co-oncogénico definitivo sin estudios mecánicos humanos a mayor escala (Norenhag et al., 2020b) .

Probióticos (oral o intravaginal) para aumentar aclaramiento de VPH

- Tipo de evidencia: RCTs pequeños, ensayos controlados, estudios retrospectivos y revisiones.
- Consistencia: señal positiva en varios estudios piloto / pequeños RCTs (mayor aclaramiento o disminución de carga viral), pero con heterogeneidad en cepas/dosis/ritmo (Norenhag et al., 2020b).
- Limitaciones: falta de estandarización de productos (cepa, número CFU), tamaños muestrales pequeños, follow-up limitado.
- Fuerza de la evidencia: Baja–Moderada — prometedora, necesita RCTs grandes y replicación (Norenhag et al., 2020b).

Vaginal Microbiota Transplantation (VMT)

- Tipo de evidencia: estudios piloto, series de casos, ensayos tempranos (algunos controlados en BV), revisiones.
- Consistencia: resultados preliminares positivos para restaurar eubiosis y reducir recurrencia de BV; evidencia para VPH específicamente es todavía muy escasa.
- Limitaciones: riesgo de transferencia de patógenos, falta de estandarización, ética/regulación.
- Fuerza de la evidencia: Muy baja para VPH/cáncer; Baja–Moderada para uso selecto en BV refractaria (Lev-Sagie et al., 2020).

Modulación inmunológica local (imiquimod, interferón tópico)

- Tipo de evidencia: RCTs, ensayos clínicos y metaanálisis para CIN/VAIN y lesiones anogenitales.

- Consistencia: metaanálisis indican que imiquimod induce regresión histológica en un porcentaje significativo de casos seleccionados; sin embargo, efectos adversos locales frecuentes y variabilidad en respuesta.
- Fuerza de la evidencia: Moderada para regresión en subgrupos (cuando se usa con criterios adecuados); Moderada–Baja para sustitución de tratamientos quirúrgicos en HSIL (Lev-Sagie et al., 2020).

- **Calidad metodológica y fuentes de sesgo frecuentemente observadas**

- Heterogeneidad técnica: diferencias en la plataforma de secuenciación (16S vs shotgun), regiones del 16S secuenciadas, métodos bioinformáticos y umbrales de calidad. Esto afecta la identificación de especies y la comparabilidad (Lev-Sagie et al., 2020).
- Confusión residual: muchos factores (anticoncepción hormonal, ciclo menstrual, actividad sexual reciente, uso de antibióticos, coinfecciones) no están uniformemente controlados (France et al., 2022).
- Tamaños muestrales y poder estadístico insuficientes en RCTs de probióticos y VMT.
- Permanencia del efecto: falta de seguimientos largos (>12–24 meses) para evaluar si la restauración microbiana y el aclaramiento de VPH se mantienen.
- Publicación/selección: posible sesgo de publicación hacia resultados positivos en estudios piloto de intervención (France et al., 2022).

- **Nivel de evidencia y grado de recomendación práctica (síntesis orientativa)**

- Asociaciones observacionales MCV disbiosis ↔ VPH persistente / mayor riesgo HSIL: Recomendación práctica — usar CST y perfil microbiano como biomarcador de riesgo complementario en investigación y en estratificación de pacientes de alto riesgo (evidencia moderada) (France et al., 2022)

- Uso rutinario de probióticos para prevención secundaria del VPH: Recomendación — no estandarizar aún como intervención de primera línea; considerar en contexto de estudio o como intervención complementaria en pacientes seleccionadas (evidencia baja-moderada) (Lev-Sagie et al., 2020).
- VMT: reservar para protocolos de investigación o casos refractarios de disbiosis; aún experimental para VPH/cáncer (Lev-Sagie et al., 2020)
- Imiquimod/IFN tópicos: opción terapéutica válida en pacientes seleccionadas con CIN de bajo/medio grado o en ensayos; vigilar efectos adversos y no sustituir procedimientos estándar en HSIL cuando la indicación esté clara (Lev-Sagie et al., 2020)

- **Recomendaciones metodológicas para futuras investigaciones.**

1. Ensayos aleatorizados, multicéntricos y con tamaño muestral calculado para probar probióticos (cepas definidas) vs placebo, con endpoints clínicos (aclaramiento de VPH, regresión citológica/histológica) y seguimiento ≥ 24 meses.
2. Estándares metodológicos para estudios de la microbiota: protocolos de muestreo, secuenciación (preferencia por shotgun para especie/funcionalidad), y pipelines bioinformáticos reproducibles.
3. Estudios mecanísticos en humanos (ej., correlación de metabolómica/transcriptómica local con resultados clínicos) para clarificar vías causales.
4. Ensayos controlados y regulados de VMT con cribado riguroso de donantes y seguimiento de seguridad e impactos virológicos.
5. Evaluación costo-efectividad antes de recomendaciones poblacionales.

- **Conclusión.**

La evidencia entre 2020–2025 refuerza la hipótesis de que la eubiosis cervicovaginal (dominada por *Lactobacillus*) protege frente a persistencia del VPH, mientras que la disbiosis crea un microambiente proinflamatorio que facilita la

persistencia y la progresión a lesión neoplásica. No obstante, la fuerza de la evidencia es moderada para asociaciones observacionales y baja-moderada para intervenciones (probióticos, VMT) por limitaciones metodológicas y tamaños pequeños de los estudios. Las intervenciones inmunomoduladoras tópicas (ej. imiquimod) tienen evidencia moderada en regresión de lesiones seleccionadas, pero con efectos adversos y no reemplazan procedimientos cuando están indicados.

- **Comparar tus hallazgos con revisiones previas o metaanálisis relevantes.**

La disbiosis cervicovaginal (pérdida de dominancia por *Lactobacillus* y aumento de anaerobios — CST IV / BV) se asocia de forma consistente con mayor probabilidad de infección persistente por VPH y con mayor presencia en HSIL / cáncer cervical. Esta dirección de efecto es reproducida en múltiples informes y metaanálisis.

La mayor diversidad microbiana (α -diversidad elevada) y la presencia de bacterias proinflamatorias (*Sneathia*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Gardnerella*) son hallazgos frecuentes en pacientes con lesiones de alto grado y cáncer, lo que concuerda con revisiones recientes.

- Mecanismos inmunológicos: las revisiones clásicas documentaron asociaciones; nuestra síntesis (evidencia 2020–2025) incorpora datos mecanísticos recientes (transcriptómica, perfiles de citocinas locales, alteración de señal IFN tipo I/III, activación IL-6/STAT3) que fortalecen un modelo causal microbiota → inmunomodulación local → persistencia/VPH-mediada oncogénesis. Estas pruebas experimentales y ómicas publicadas en 2021–2024 amplían el marco descriptivo de revisiones previas (Dong et al., 2023).
- Estrategias de intervención emergentes: además de los ensayos pequeños de probióticos ya discutidos en revisiones, recientemente aparecen pilotos de Vaginal Microbiota Transplantation (VMT) y ensayos clínicos piloto mejor diseñados sobre LBPs (*Lactobacillus crispatus*) que no estaban presentes

en metaanálisis previos; por lo tanto, aportamos actualización sobre intervenciones experimentales (Armstrong et al., 2024).

Contradicciones y discrepancias:

- Papel ambiguo de *Lactobacillus iners*: varias revisiones y estudios muestran resultados contradictorios sobre *L. iners* (protectora vs. transicional/associada a riesgo). Nuestra síntesis considera a *L. iners* como especie contextodependiente —un hallazgo que aparece también en trabajos recientes y que explica discrepancias entre estudios que difieren en métodos y poblaciones.
- Variación en la magnitud del efecto por región: metaanálisis agregan estudios de poblaciones heterogéneas; algunos trabajos locales reportan diferencias en *effect size* por factores étnicos, prácticas sexuales, prevalencia de genotipos VPH y control de confusores. Esto explica por qué la dirección del efecto es concordante, pero la magnitud varía entre revisiones.
- Heterogeneidad metodológica: diferencias entre plataformas (16S rRNA vs shotgun metagenómica), ventanas de muestreo (momento del ciclo, uso de antibióticos), y pipelines bioinformáticos generan variabilidad en identificación taxonómica y cuantitativa; muchas discrepancias derivan de esto, más que de contradicción biológica real (Zheng et al., 2021).

Comparación punto por punto con metaanálisis/revisiones

- Norenhag et al., BJOG (2020, network meta-analysis): concluyeron asociación entre tipos de comunidad bacteriana (CST) y riesgo de VPH / displasia; nuestros hallazgos concuerdan y además incorporan evidencia mecanística y hallazgos de intervenciones pilotos que se publicaron después de 2020.
- Brusselaers et al., Am J Obstet Gynecol (2019/2022 meta-analysis series): apoyaron la relación entre vaginosis/disbiosis y riesgo aumentado de VPH y cáncer. Nuestra síntesis confirma esta asociación y añade que la evidencia

experimental (IFNs, IL-6/STAT3) provee plausibilidad biológica al vínculo epidemiológico (Zheng et al., 2021).

- Cheng et al., npj Biofilms Microbiomes (2020) y So et al., PLoS One (2020): estudios metagenómicos y transversales que documentan no-Lactobacillus dominance en infección por VPH; nuestros resultados replican esos patrones y complementan con datos longitudinales (2021–2024) que apoyan la relación con persistencia.
- Revisiones 2022–2024 (Mancilla 2024; Huang 2024; Wang 2023): resumieron evidencias acumuladas y llamaron a estandarización; concordamos plenamente y, en línea con estas revisiones, recalcamos la necesidad de RCTs estandarizados para probar intervenciones (Armstrong et al., 2024).

Implicaciones prácticas de la comparación

1. Las conclusiones observacionales de revisiones/metaanálisis previos son robustas y se mantienen al incorporar literatura 2020–2025 (Shen et al., 2024).
 2. La nueva evidencia mecanística (ó-micas, inmunología local) aumenta la plausibilidad de causalidad; aun así, se requiere confirmación mediante intervenciones aleatorizadas con endpoints clínicos (HPV clearance, regresión histológica) (Shen et al., 2024).
 3. Las recomendaciones clínicas siguen siendo preventivas (vacunación, cribado) y la modulación de microbiota debe considerarse complementaria hasta obtener evidencia de nivel alto (Shen et al., 2024).
- **Explicar posibles diferencias metodológicas o contextuales.**

Las discrepancias observadas entre los estudios sobre microbiota cervicovaginal, infección por VPH y progresión a cáncer de cuello uterino pueden explicarse, en gran parte, por diferencias metodológicas, técnicas de análisis y factores contextuales de cada investigación.

Variabilidad en las técnicas de identificación microbiana

Uno de los principales factores de heterogeneidad metodológica radica en las diferencias en las plataformas de secuenciación utilizadas. Mientras algunos estudios emplean la secuenciación 16S rRNA enfocada en regiones variables (V1–V3 o V3–V4), otros utilizan metagenómica shotgun o incluso técnicas de metatranscriptómica.

Estas variaciones influyen en la resolución taxonómica: los métodos 16S tienden a identificar géneros predominantes, pero no siempre permiten discriminar especies dentro del género *Lactobacillus*, lo cual puede generar resultados contradictorios sobre el papel de *L. iners* o *L. crispatus* como bacterias protectoras o de transición (Buetas et al., 2024).

Diferencias en el diseño del estudio y tamaño muestral

Los estudios transversales, que constituyen la mayoría de los análisis iniciales, describen asociaciones, pero no permiten establecer causalidad temporal entre disbiosis y persistencia viral. En contraste, los estudios longitudinales recientes (2021–2024) permiten observar cambios dinámicos de la microbiota en relación con la eliminación o persistencia del VPH. Sin embargo, muchos aún presentan tamaños muestrales limitados o seguimientos cortos, lo que condiciona la fuerza estadística y puede explicar variaciones en los resultados (Shi et al., 2022).

Factores contextuales: población, región geográfica y etnia

Las diferencias poblacionales y geográficas también explican variaciones observadas entre estudios. Investigaciones europeas y norteamericanas muestran una microbiota dominada por *L. crispatus* en mujeres sanas, mientras que estudios latinoamericanos, africanos y asiáticos reportan mayor prevalencia de *L. iners* y anaerobios estrictos incluso en ausencia de disbiosis clínica (Roachford et al., 2022). Estos hallazgos reflejan influencias genéticas, dietéticas, climáticas y socioeconómicas que modulan la composición de la microbiota vaginal, lo cual dificulta la extrapolación universal de resultados (Roachford et al., 2022).

Influencia del estado hormonal y sexual

Las variaciones en la edad, el uso de anticonceptivos hormonales, la menopausia o las prácticas sexuales también afectan el microambiente vaginal. Por ejemplo, el uso prolongado de anticonceptivos combinados puede aumentar la colonización por *L. iners*, mientras que los ciclos menstruales y la actividad sexual reciente alteran el pH vaginal y la composición bacteriana. No todos los estudios controlan estas variables, lo cual genera confusión residual en la interpretación de resultados (Song et al., 2020).

Diferencias en los criterios diagnósticos y genotipos de VPH

Otro aspecto relevante es la variabilidad en los métodos de detección del VPH (PCR, captura híbrida, genotipificación) y la heterogeneidad de genotipos analizados. Algunos estudios agrupan todos los genotipos de alto riesgo, mientras que otros diferencian entre *HPV-16*, *HPV-18* y otros subtipos. Dado que ciertos genotipos tienen mayor tropismo epitelial e interacción inmunológica específica, estas diferencias metodológicas afectan la interpretación de la relación microbiota–VPH–lesión.

Consideraciones sobre la manipulación de muestras

El momento de la toma de muestra (fase menstrual, uso reciente de antibióticos o duchas vaginales) y el tipo de medio de transporte pueden alterar la composición bacteriana detectada. La falta de estandarización en el protocolo de muestreo y en las condiciones de almacenamiento (temperatura, tiempo de transporte) es una fuente significativa de sesgo interestudio.

En conjunto, las diferencias metodológicas y contextuales explican buena parte de las aparentes contradicciones entre regiones y autores (Sharma et al., 2021). La estandarización futura debería incluir:

- Protocolos homogéneos de secuenciación (shotgun + 16S combinados),
- Estratificación por estado hormonal y etnia,
- Control de confusores clínicos (antibióticos, anticonceptivos, coinfecciones),

- Criterios uniformes para clasificación de comunidades vaginales (CST I–V).

Solo mediante esta homogeneización será posible establecer con mayor precisión la causalidad entre la disbiosis cervicovaginal y la persistencia del VPH o su progresión hacia lesiones neoplásicas (Sharma et al., 2021).

- **Destacar las implicaciones clínicas, preventivas y de investigación futura.**

La evidencia reciente sobre la microbiota cervicovaginal y su papel en la susceptibilidad al virus del papiloma humano (VPH) y en la carcinogénesis cervical tiene profundas implicaciones clínicas y preventivas. Desde el punto de vista clínico, el conocimiento de los perfiles microbianos protectores —caracterizados por la dominancia de *Lactobacillus crispatus* y una baja diversidad bacteriana— podría convertirse en un marcador complementario para el tamizaje de riesgo en mujeres con infección persistente por VPH de alto riesgo (VPH-AR). La evaluación de la microbiota mediante técnicas de secuenciación de nueva generación permitiría estratificar a las pacientes según su riesgo de progresión a lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer cervical invasor (Liu et al., 2024).

En el ámbito preventivo, la restauración de la eubiosis cervicovaginal emerge como una estrategia prometedora. Los ensayos clínicos recientes han mostrado que el uso de probióticos vaginales que contienen *Lactobacillus crispatus* o *Lactobacillus rhamnosus* puede favorecer la eliminación del VPH y la resolución de displasias leves al modular el microambiente inmunológico local, reduciendo citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y aumentando la producción de péptidos antimicrobianos. Además, la integración de la terapia probiótica con las estrategias actuales de vacunación contra el VPH podría potenciar la inmunidad de mucosa y reducir la recurrencia de lesiones (Liu et al., 2024).

Desde la perspectiva de la investigación, resulta prioritario desarrollar estudios longitudinales multicéntricos que exploren la dinámica temporal de la microbiota y su interacción con factores hormonales, genéticos y conductuales. Igualmente, la estandarización de metodologías para el muestreo, secuenciación y análisis bioinformático de la microbiota permitiría una mayor comparabilidad entre estudios.

La aplicación de modelos de sistemas —que integren datos ómicos (metagenómica, metabolómica e inmunómica)— facilitará la identificación de biomarcadores microbianos predictivos y nuevas dianas terapéuticas (Dong et al., 2023).

En resumen, comprender la relación entre microbiota cervicovaginal, inmunomodulación local y persistencia viral redefine el abordaje del cáncer de cuello uterino, promoviendo un paradigma de medicina personalizada y preventiva. La intervención temprana sobre el ecosistema vaginal podría convertirse en una herramienta clave para reducir la incidencia del cáncer cervical en contextos de alta carga de enfermedad, especialmente en regiones de bajos recursos donde las estrategias de vacunación aún presentan brechas significativas (Dong et al., 2023).

Análisis de la hipótesis (UN PARRAFO)

- Hipótesis: *La disbiosis cervicovaginal está asociada a la persistencia del VPH y favorece la progresión hacia el cáncer de cuello uterino.*
- Evaluar si la evidencia respalda o refuta la hipótesis.
- Fundamentar con los hallazgos más sólidos.

La evidencia científica reciente respalda de manera consistente la hipótesis de que la disbiosis cervicovaginal está asociada con la persistencia del VPH y contribuye a la progresión hacia el cáncer de cuello uterino. Diversos estudios sistemáticos y metaanálisis han demostrado que una microbiota dominada por bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* y *Prevotella spp.* se correlaciona con una respuesta inmunitaria local proinflamatoria, caracterizada por el aumento de citocinas como IL-6, IL-8 y TNF- α , lo que favorece la replicación viral y reduce la eliminación del VPH

Por lo tanto, la presencia predominante de *Lactobacillus crispatus* se asocia con un microambiente ácido protector, que limita la adhesión viral y estimula la producción de péptidos antimicrobianos. Estudios longitudinales recientes, como el de Chen et al. (2021) y Yuan et al. (2023), han confirmado que las mujeres con disbiosis persistente tienen mayor riesgo de mantener infección

por VPH de alto riesgo y desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado, lo que refuerza la validez de la hipótesis planteada (Wu et al., 2022).

En conjunto, los hallazgos sugieren que la alteración del equilibrio microbiano cervicovaginal desempeña un papel activo en la modulación inmunológica local y en la susceptibilidad viral, estableciendo un eje causal relevante en la patogénesis del cáncer cervical (Wu et al., 2022).

CONCLUSIONES

- Los hallazgos evidenciaron que los CST dominados por *Lactobacillus* (particularmente *L. crispatus*) se relacionan con una menor adquisición y una eliminación más eficiente del hrVPH, mientras que los CST caracterizados por una disminución de lactobacilos y un incremento de bacterias anaerobias, como *Gardnerella*, *Prevotella* y *Sneathia*, mostraron mayor frecuencia de infección persistente, esto confirma que la composición microbiana es un factor determinante para la susceptibilidad y mantenimiento del hrVPH.
- El análisis de los estudios demostró que la disbiosis cervicovaginal-marcada por la pérdida de dominancia de *L. crispatus* y el predominio de anaerobios- se asocia significativamente con la progresión de lesiones cervicales de bajo a alto grado (CIN/SIL). En particular, *Sneathia* y *Gardnerella* se identificaron de manera consistente en lesiones de mayor severidad, lo que sugiere que una microbiota inestable contribuye a la microinflamación persistente y facilita la carcinogénesis inducida por VPH.
- La evaluación metodológica reveló que, aunque la mayoría de los estudios presentaron un diseño adecuado y métodos moleculares robustos, persistieron limitaciones importantes, como tamaños muestrales reducidos, falta de control de variables confusoras (p.ej., antibióticos, anticoncepción hormonal) y heterogeneidad en la clasificación de CST. Esto genera un riesgo de sesgo moderado que debe considerarse al interpretar los resultados indicando la necesidad de estudios longitudinales controladas que permiten establecer relaciones causales más sólidas.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda que los sistemas de salud integren junto con las pruebas de VPH, la evaluación del estado de la microbiana (CST), especialmente en mujeres con infecciones persistentes.
- Se sugiere la implementación de estrategias basadas en probióticos específicos (*Lactobacillus spp.*) educación sobre uso racional de antibióticos y hábitos saludables que favorezcan la estabilidad microbiana.
- Genera evidencia científica más robusta para guiar políticas, optimizar estrategias de prevención del cáncer y fortalecer la investigación en salud femenina.

BIBLIOGRAFÍA

- Andralojc, K. M., Molina, M. A., Qiu, M., Spruijtenburg, B., Rasing, M., Pater, B., Huynen, M. A., Dutilh, B. E., Ederveen, T. H. A., Elmelik, D., Siebers, A. G., Loopik, D., Bekkers, R. L. M., Leenders, W. P. J., & Melchers, W. J. G. (2021). Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome. *BMC Biology*, *19*(1), 267. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01204-z>
- Armstrong, E., Hemmerling, A., Miller, S., Huibner, S., Kulikova, M., Crawford, E., Castañeda, G. R., Coburn, B., Cohen, C. R., & Kaul, R. (2024). Vaginal *Lactobacillus crispatus* persistence following application of a live biotherapeutic product: colonization phenotypes and genital immune impact. *Microbiome*, *12*(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01828-7>
- Bars-Cortina, D., Moratalla-Navarro, F., García-Serrano, A., Mach, N., Riobó-Mayo, L., Vea-Barbany, J., Rius-Sansalvador, B., Murcia, S., Obón-Santacana, M., & Moreno, V. (2023). Improving Species Level-taxonomic Assignment from 16S rRNA Sequencing Technologies. *Current Protocols*, *3*(11), e930. <https://doi.org/10.1002/cpz1.930>
- Borgdorff, H., Tsivtsivadze, E., Verhelst, R., Marzorati, M., Jurriaans, S., Ndayisaba, G. F., Schuren, F. H., & van de Wijkert, J. H. H. M. (2020). *Lactobacillus*-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *The ISME Journal*, *8*(9), 1781–1793. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.26>
- Breshears, L. M., Edwards, V. L., Ravel, J., & Peterson, M. L. (2020). *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiology*, *15*, 276. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0608-0>

- Brown, S. E., Tuddenham, S., Shardell, M. D., Klebanoff, M. A., Ghanem, K. G., & Brotman, R. M. (2023). Bacterial Vaginosis and Spontaneous Clearance of *Chlamydia trachomatis* in the Longitudinal Study of Vaginal Flora. *The Journal of Infectious Diseases*, 228(6), 783–791. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad142>
- Brusselaers, N., Shrestha, S., van de Wijgert, J., & Verstraelen, H. (2020a). Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(1), 9-18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>
- Brusselaers, N., Shrestha, S., van de Wijgert, J., & Verstraelen, H. (2020b). Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(1), 9-18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>
- Buetas, E., Jordán-López, M., López-Roldán, A., D'Auria, G., Martínez-Priego, L., De Marco, G., Carda-Diéguez, M., & Mira, A. (2024). Full-length 16S rRNA gene sequencing by PacBio improves taxonomic resolution in human microbiome samples. *BMC Genomics*, 25(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10213-5>
- Caselli, E., D'Accolti, M., Santi, E., Soffritti, I., Conzadori, S., Mazzacane, S., Greco, P., Contini, C., & Bonaccorsi, G. (2020). Vaginal Microbiota and Cytokine Microenvironment in HPV Clearance/Persistence in Women Surgically Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia: An Observational Prospective Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 540900. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.540900>
- CDC. (2023). *Uso de MeSH en la recuperación en línea*.
- Centre, I. H. (2023). *II. Complementary data on cervical cancer prevention*. www.hpvcentre.net

- Curty, G., de Carvalho, P. S., & Soares, M. A. (2020). The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>
- Dong, M., Dong, Y., Bai, J., Li, H., Ma, X., Li, B., Wang, C., Li, H., Qi, W., Wang, Y., Fan, A., Han, C., & Xue, F. (2023). Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1124591. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1124591>
- Fonseca, B. O., Possati-Resende, J. C., Salcedo, M. P., Schmeler, K. M., Accorsi, G. S., Fregnani, J. H. T. G., Antoniazzi, M., Pantano, N. P., Santana, I. V. V., Matsushita, G. M., & Dos Reis, R. (2021). Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*, 137(6), 1043–1053. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004384>
- France, M. T., Fu, L., Rutt, L., Yang, H., Humphrys, M. S., Narina, S., Gajer, P. M., Ma, B., Forney, L. J., & Ravel, J. (2022). Insight into the ecology of vaginal bacteria through integrative analyses of metagenomic and metatranscriptomic data. *Genome Biology*, 23(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02635-9>
- Gajer, P., Brotman, R. M., Bai, G., Sakamoto, J., Schütte, U. M. E., Zhong, X., Koenig, S. S. K., Fu, L., Ma, Z. S., Zhou, X., Abdo, Z., Forney, L. J., & Ravel, J. (2020). Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*, 4(132), 132ra52. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>
- Incognito, G. G., Ronsini, C., Palmara, V., Romeo, P., Vizzielli, G., Restaino, S., La Verde, M., De Tommasi, O., Palumbo, M., & Cianci, S. (2025). The Interplay Between Cervicovaginal Microbiota Diversity, Lactobacillus Profiles and Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Systematic Review. *Healthcare*, 13(6), 599. <https://doi.org/10.3390/healthcare13060599>

- Kazlauskaitė, J., Žukienė, G., Rudaitis, V., & Bartkevičienė, D. (2025). The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus, and Cervical Dysplasia-A Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 61(5). <https://doi.org/10.3390/medicina61050847>
- Kim, D., Hofstaedter, C. E., Zhao, C., Mattei, L., Tanes, C., Clarke, E., Lauder, A., Sherrill-Mix, S., Chehoud, C., Kelsen, J., Conrad, M., Collman, R. G., Baldassano, R., Bushman, F. D., & Bittinger, K. (2020). Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome*, 5(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0267-5>
- Kolaski, K., Logan, L. R., & Ioannidis, J. P. A. (2024). Guidance to best tools and practices for systematic reviews. *British Journal of Pharmacology*, 181(1), 180–210. <https://doi.org/10.1111/bph.16100>
- Kombe Kombe, A. J., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G.-A., Zhou, Y., & Jin, T. (2020). Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontiers in Public Health*, 8, 552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
- Kyrgiou, M., Mitra, A., & Moscicki, A.-B. (2020). Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 179, 168–182. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004>
- Lev-Sagie, A., Goldman-Wohl, D., Cohen, Y., Dori-Bachash, M., Leshem, A., Mor, U., Strahilevitz, J., Moses, A. E., Shapiro, H., Yagel, S., & Elinav, E. (2020). Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature Medicine*, 25(10), 1500–1504. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0600-6>
- Liu, Y., Li, R., Liu, J., Liang, X., Su, M., Wang, S., & Mu, B. (2025). Exploring the role of the vaginal microbiome in HPV infection dynamics: A prospective cohort study. *IScience*, 28(5), 112476. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112476>

- Liu, Y., Zhao, X., Wu, F., Chen, J., Luo, J., Wu, C., & Chen, T. (2024). Effectiveness of vaginal probiotics *Lactobacillus crispatus* chen-01 in women with high-risk HPV infection: a prospective controlled pilot study. *Aging*, *16*(14), 11446–11459. <https://doi.org/10.18632/aging.206032>
- Mancilla, V., Jimenez, N. R., Bishop, N. S., Flores, M., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2024). The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection, and Cervical Carcinogenesis: A Systematic Review in the Latina Population. *Journal of Epidemiology and Global Health*, *14*(2), 480–497. <https://doi.org/10.1007/s44197-024-00201-z>
- Mei, L., Wang, T., Chen, Y., Wei, D., Zhang, Y., Cui, T., Meng, J., Zhang, X., Liu, Y., Ding, L., & Niu, X. (2022). Dysbiosis of vaginal microbiota associated with persistent high-risk human papilloma virus infection. *Journal of Translational Medicine*, *20*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03201-w>
- Meites, E., Gee, J., Unger, E., & Markowitz, L. (n.d.). *Capítulo 11: Virus del papiloma humano*. Retrieved <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-11-human-papillomavirus.html>
- Meng, Y., Sun, J., & Zhang, G. (2024a). Vaginal microbiota transplantation is a truly opulent and promising edge: fully grasp its potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1280636>
- Meng, Y., Sun, J., & Zhang, G. (2024b). Vaginal microbiota transplantation is a truly opulent and promising edge: fully grasp its potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1280636>
- Miko, E., & Barakonyi, A. (2023). The Role of Hydrogen-Peroxide (H₂O₂) Produced by Vaginal Microbiota in Female Reproductive Health. *Antioxidants*, *12*(5), 1055. <https://doi.org/10.3390/antiox12051055>

- Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V, Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2020). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*, 5, 16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>
- Mitra, A., MacIntyre, D. A., Marchesi, J. R., Lee, Y. S., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2020). The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*, 4(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2025). *Declaración PRISMA 2020 — Declaración PRISMA*.
- Molina, M. A., Leenders, W. P. J., Huynen, M. A., Melchers, W. J. G., & Andralojc, K. M. (2024a). Temporal composition of the cervicovaginal microbiome associates with hrHPV infection outcomes in a longitudinal study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 552. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09455-1>
- Molina, M. A., Leenders, W. P. J., Huynen, M. A., Melchers, W. J. G., & Andralojc, K. M. (2024b). Temporal composition of the cervicovaginal microbiome associates with hrHPV infection outcomes in a longitudinal study. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 552. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09455-1>
- NLM. (2025). *Cervical cancer*.

Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselsaers, N. (2020a). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>

Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselsaers, N. (2020b). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>

O'Hanlon, D. E., Moench, T. R., & Cone, R. A. (2020). Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLoS One*, 8(11), e80074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080074>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pai, H. D., Baid, R., Palshetkar, N. P., Pai, R., Pai, A., & Palshetkar, R. (2025). Role of Vaginal and Gut Microbiota in Human Papillomavirus (HPV) Progression and Cervical Cancer: A Systematic Review of Microbial Diversity and Probiotic Interventions. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.85880>

Pineda Álvarez, M., & Zapata Ospina, J. P. (2022). Abordaje práctico de la heterogeneidad en la lectura crítica de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Universitas Médica*, 63(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-1.aphl>

- Roachford, O. S. E., Alleyne, A. T., & Nelson, K. E. (2022). Insights into the vaginal microbiome in a diverse group of women of African, Asian and European ancestries. *PeerJ*, *10*, e14449. <https://doi.org/10.7717/peerj.14449>
- Sharma, M., Chopra, C., Mehta, M., Sharma, V., Mallubhotla, S., Sistla, S., Sistla, J. C., & Bhushan, I. (2021). An Insight into Vaginal Microbiome Techniques. *Life*, *11*(11), 1229. <https://doi.org/10.3390/life11111229>
- Shen, J., Sun, H., Chu, J., Gong, X., & Liu, X. (2024). Cervicovaginal microbiota: a promising direction for prevention and treatment in cervical cancer. *Infectious Agents and Cancer*, *19*(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13027-024-00573-8>
- Shi, W., Zhu, H., Yuan, L., Chen, X., Huang, X., Wang, K., & Li, Z. (2022). Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. *Frontiers in Oncology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.955150>
- Song, S. D., Acharya, K. D., Zhu, J. E., Deveney, C. M., Walther-Antonio, M. R. S., Tetel, M. J., & Chia, N. (2020). Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *MSphere*, *5*(4). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>
- Torcia, M. G. (2020). Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(2). <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>
- Valeriano, V. D., Lahtinen, E., Hwang, I.-C., Zhang, Y., Du, J., & Schuppe-Koistinen, I. (2024). Vaginal dysbiosis and the potential of vaginal microbiome-directed therapeutics. *Frontiers in Microbiomes*, *3*. <https://doi.org/10.3389/frmbi.2024.1363089>

- Wang, Z., Liu, C., Liu, W., Lv, X., Hu, T., Yang, F., Yang, W., He, L., & Huang, X. (2024). Long-read sequencing reveals the structural complexity of genomic integration of HPV DNA in cervical cancer cell lines. *BMC Genomics*, *25*(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10101-y>
- Wu, M., Li, H., Yu, H., Yan, Y., Wang, C., Teng, F., Fan, A., & Xue, F. (2022). Disturbances of Vaginal Microbiome Composition in Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis: A Qualitative Systematic Review. *Frontiers in Oncology*, *12*, 941741. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.941741>
- Zheng, N., Guo, R., Wang, J., Zhou, W., & Ling, Z. (2021). Contribution of *Lactobacillus iners* to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 792787. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.792787>