

Artículo original

Disbiosis cervico-vaginal en la pesquisa citológica de cáncer de cuello uterino.

Cervico-vaginal dysbiosis in cytological screening for cervical cancer.

Erazo-Nieto Greca¹, Toro de Méndez Morelva¹.

¹Departamento Bioanálisis Clínico. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, C.P. 5101, Venezuela.

Recibido: julio de 2022–Aceptado: septiembre de 2022

RESUMEN

La citología de cuello uterino es utilizada para la pesquisa de cáncer y sus lesiones pre-malignas, permite también realizar valoración microbiológica rápida y presuntiva para detectar organismos patógenos causantes de infecciones o disbiosis cervico-vaginales. El objetivo fue conocer el estado de disbiosis mediante prevalencia y etiología citológica de infecciones genitales en pacientes merideñas, durante la pesquisa de cáncer de cuello uterino. Se seleccionaron 1.262 resultados citológicos de casos analizados entre septiembre 2019 y diciembre 2020, y se correlacionaron las variables implicadas. La prevalencia general de disbiosis cervico-vaginal fue de 79,80%, más frecuente entre los 20-50 años de edad (67,2%) y principalmente causada por bacterias cocoides (22,18%). El 82,85% de las citologías anormales presentó disbiosis y se correlacionó significativamente con *Trichomonas vaginalis* ($p<0,000$), organismos fúngicos consistentes con *Candida* spp ($p<0,003$), cambios celulares sugestivos de infección por *Chlamydia* ($p<0,012$) e inflamación inespecífica ($p<0,000$). La disbiosis como factor de riesgo para citología anormal obtuvo un valor de riesgo relativo (RR) igual a 1,167, IC del 95%; 1,073-1,269, en comparación con los casos sin infección y lactobacilos/citólisis. La disbiosis cervico-vaginal podría ser un cofactor importante en el inicio de la carcinogénesis cervical asociada a infección por virus papiloma humano

(HPV) oncogénico en las mujeres merideñas. Esta suposición debe aclararse mediante futuras investigaciones multidisciplinarias.

PALABRAS CLAVE

Disbiosis, infecciones cervico-vaginales, citología anormal, HPV, cáncer de cuello uterino.

ABSTRACT

Cervical cytology is used to screen for cancer and pre-malignant lesions, it also allows rapid and presumptive microbiological assessment to detect pathogenic organisms that cause infections or cervical-vaginal dysbiosis. The objective was to know the state of dysbiosis through the prevalence and cytological etiology of genital infections in patients infected by sexual transmission from Merida, during the investigation of cervical cancer. 1.262 cytological results of sexual transmission were selected, from September 2019 to December 2020, and the variables involved were correlated. The general prevalence of cervical-vaginal dysbiosis was 79.80%, more frequent between 20-50 years of age (67.2%), and mainly caused by coccoid bacteria (22.18%). 82.85% of the abnormal cytologies presented dysbiosis and were significantly correlated with *Trichomonas vaginalis* ($p<0.000$), fungal organisms consistent with *Candida* spp ($p<0.003$),

cellular changes suggestive of *Chlamydia* infection ($p < 0.012$) and inflammation nonspecific ($p < 0.000$). Dysbiosis as a risk factor for abnormal cytology obtained a relative risk value (RR) equal to 1.167, 95% CI: 1.073-1.269, compared to cases without infection and with lactobacilli/cytolysis. Cervical-vaginal dysbiosis could be an important cofactor in the onset of cervical carcinogenesis associated with oncogenic *HPV* infection in Merida women. This assumption needs to be clarified by future multidisciplinary research.

KEY WORDS

Dysbiosis, cervico-vaginal infections, abnormal cytology, *HPV*, cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una causa importante de mortalidad en mujeres de 35 a 45 años de edad. En el año 2020 se estimó que 604.000 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en todo el mundo y alrededor de 342.000 murieron a causa de la enfermedad. El cáncer de cuello uterino es el más comúnmente diagnosticado en países que se encuentran en África Subsahariana, América del Sur y Sureste Asiático. Numerosos estudios han confirmado la relación causal entre esta neoplasia y la infección persistente por ciertos tipos de Virus Papiloma Humano (*HPV*, siglas en inglés) de alto riesgo oncogénico, aunque por sí solo es un factor insuficiente para inducir la carcinogénesis del cuello uterino [1-3].

En eubiosis, la vagina humana es un ecosistema balanceado y dinámico, caracterizado por una baja diversidad microbiológica, ya que está constituido por una población bacteriana dominada, en hasta un 95%, por especies del género *Lactobacillus* (L), conformando la microbiota vaginal bacteriana habitual característica de la etapa reproductiva. Estas bacterias ejercen un efecto protector y están relacionadas de forma directa con la salud vaginal, ya que despliegan diversos mecanismos complementarios entre sí, que incrementan la función protectora del epitelio escamoso y, muy especialmente, mantienen las vías moduladoras de

la respuesta inmune innata, a fin de evitar la proliferación de microorganismos patógenos [4-6]. Los lactobacilos son bacterias Gram positivas, aerobias facultativas, algunas crecen mejor en condiciones anaerobias o microaerófilas, que degradan enzimáticamente el glucógeno no soluble almacenado en el citoplasma de las células maduras intermedias del epitelio vaginal hasta ácido láctico, el cual mantiene un pH entre 3,5 y 4,5. También son formadores de biopelículas protectoras sobre la mucosa epitelial y además producen otros compuestos como bacteriocidas y virucidas, que mantienen el equilibrio del microambiente vaginal e impiden que organismos patógenos oportunistas o de transmisión sexual sean adquiridos, proliferen y persistan, causando infección e inflamación crónica que conducen a un estado de disbiosis cervico-vaginal, así como a complicaciones obstétricas y ginecológicas. En ello influyen diversos factores endógenos y exógenos como la edad, genética, origen étnico, factores hormonales, enfermedades crónicas, uso de anticonceptivos orales o del dispositivo intrauterino (DIU), conducta sexual, higiene íntima, entre otros [5,7]. La microbiota vaginal es propia de cada mujer y ha sido definida mediante Comunidades Bacterianas (CST, siglas en inglés) de tipos diferentes I-V, dependiendo de la especie de lactobacilos predominante, en las de tipo I, II, III y V predomina *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, y *Lactobacillus jensenii*, respectivamente. La CST IV es heterogénea en composición, pues ocurre una sustitución de los lactobacilos por especies bacterianas anaeróbicas y facultativas, instalándose el estado de disbiosis con aumento significativo del pH vaginal y diversidad microbiológica, aumentando así el riesgo para el desarrollo de infecciones de transmisión sexual incluyendo la infección persistente por *HPV* oncogénico [7-10]. Por tanto, la comunidad bacteriana Tipo IV o condición de disbiosis ha surgido como un factor potencial de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, ocurriendo básicamente cuando la concentración balanceada de lactobacilos disminuye o éstos son sustituidos por la proliferación de cualquier organismo patógeno bacteriano, micótico, parasitario y/o

viral, con el consecuente desequilibrio en la composición de la microbiota vaginal, conocido tradicionalmente como infecciones cervico-vaginales [11-14]. En consecuencia, el microambiente inflamatorio sostenido que se genera, aunado a la pérdida de la integridad epitelial y la citotoxicidad favorece específicamente la adquisición de la infección por *HPV* oncogénico y el desarrollo posterior de lesiones pre-malignas de alto grado y cáncer invasor de cuello uterino [12,15,16].

La citología de cuello uterino es la herramienta utilizada a nivel mundial para la pesquisa de cáncer y sus lesiones pre-malignas, conocidas citológicamente con el término de Lesión Intraepitelial Escamosa (SIL, siglas en inglés) de bajo y alto grado, o histopatológicamente como Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN, siglas en inglés). El frotis citológico cervico-vaginal teñido con la técnica de Papanicolaou también permite realizar una valoración microbiológica rápida y presuntiva, a fin de detectar organismos patógenos infecciosos. El sistema Bethesda 2014 es la clasificación vigente utilizada para el informe de los hallazgos citológicos, oncológicos y microbiológicos, del cuello uterino [11]. La consulta ginecológica tiene como principal objetivo la detección precoz del cáncer de cuello uterino, entre otras neoplasias ginecológicas, lo cual se realiza mediante citología y colposcopia. Además, durante esta consulta es posible realizar cualquier otro tipo de diagnóstico de enfermedad genital benigna, como ocurre frecuentemente con las infecciones cervico-vaginales o disbiosis cervico-vaginal.

En los últimos años, se ha retomado el estudio de la posible relación entre la disbiosis cervico-vaginal, la infección persistente por *HPV* oncogénico y el desarrollo posterior de lesiones de alto grado CIN3/carcinoma *In Situ*, encontrándose una asociación positiva entre ellos, con evidencias cada vez más sólidas [15-24], ya que se ha observado, por ejemplo, una diferencia significativa en el perfil microbiológico vaginal (CST IV) de las pacientes con *HPV* oncogénico y CIN3 y el perfil posterior a la remoción de la lesión en las mismas pacientes, cambiando a comunidades bacterianas I, II, III o V, con predominio de lactobacilos [25]. La composición de la microbiota

vaginal incide en la prevalencia de la infección por *HPV* oncogénico así como su posible evolución a CIN3. El perfil de la CST IV, frecuentemente dominado por bacterias asociadas a vaginosis bacteriana, ha surgido entonces como un posible factor de riesgo en el proceso multifactorial de la carcinogénesis del cuello uterino [26]. El objetivo de este estudio fue conocer el estado de disbiosis mediante la prevalencia y etiología citológica de infecciones cervico-vaginales en pacientes merideñas, que acudieron a la consulta de pesquisa de cáncer de cuello uterino, especialmente en aquellas con citologías anormales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron todos los resultados citológicos de cuello uterino de las pacientes que acudieron a la consulta de pesquisa de cáncer de cuello uterino, en entidades públicas y privadas del estado Mérida, Venezuela, durante el período septiembre 2019 y diciembre 2020. Para este estudio, no se establecieron criterios de inclusión o exclusión y tampoco fue necesario el consentimiento informado pues se trata de un estudio retrospectivo. Las muestras citológicas fueron tomadas mediante la técnica convencional usando espátula de Ayre y cytobrush, fijadas inmediatamente con cytofix e informadas según las pautas del sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino [11]. Al culminar la recopilación de la información clínico-citológica a partir de la solicitud de citología (los hallazgos histopatológicos y microbiológicos no estaban disponibles), los datos fueron incluidos en el programa Excel versión 2007 y codificados para efectos estadísticos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables categóricas utilizando el software SPSS versión 15, determinándose la distribución de frecuencias y porcentajes simples. Así mismo, se determinó las medias de tendencia central (media aritmética y mediana) y variabilidad (desviación típica y error típico de la media) a las variables cuantitativas continuas. Se aplicó la *T de Student* (95% de significancia) y Chi cuadrado para observar la asociación entre variables cualitativas; un valor

$p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Para determinar factores de riesgo se aplicó el valor Odds Ratio (OR), riesgo relativo con 95% de significancia.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para este estudio, se seleccionaron 1.262 resultados citológicos de cuello uterino. La información clínica fue tomada de cada solicitud de examen citológico. La edad promedio fue de 38

años \pm 13,5 años, con un rango de edad de 9 a 89 años. De los 1.262 casos, 30 no indicaron la edad en dicha solicitud. Al agruparse los casos por edad, el mayor porcentaje de éstos correspondió al grupo de 31-40 años (28,5%), seguido del grupo de 20-30 años (26,5%) y por último, el grupo de 41-50 años (21,4%). Por tanto, el mayor número de casos analizados (76,4%) se encontró distribuido entre los 20-50 años de edad, como puede visualizarse en la Figura N° 1.

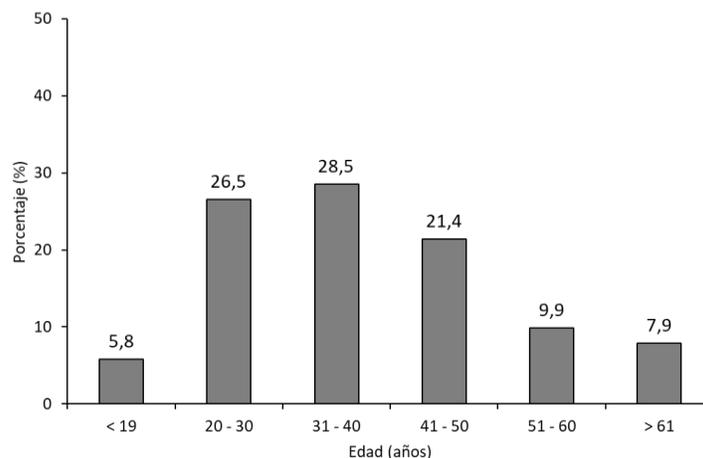


Fig. 1 Distribución de los casos de este estudio por grupos de edad.

Otros datos clínicos obtenidos, a parte de la edad, fueron 108/1.262 (8,72%) casos con DIU, 12/1.262 (0,95%) con anticonceptivos orales y 12/1.262 (0,95%) embarazadas. El 89,38% de las solicitudes de examen no contenía información clínica suficiente y/o relevante para una mejor interpretación de los hallazgos citológicos. En la

impresión clínica (Tabla 1), que incluye signos y síntomas así como la evaluación colposcópica, el 763/1.262 (60,50%) de los casos carecía de esta información. Mientras que en 499/1.262 (39,50%) suministraron algún dato clínico, siendo la leucorrea (16,0%) y cuello uterino sano (14,10%) los más frecuentes

TABLA 1.
Impresión clínica suministrada en los casos citológicos incluidos en este estudio.

Impresión Clínica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cuello uterino sano	178	14,10
Leucorrea	202	16,00
Vaginitis/Cervicitis	36	2,90
Epitelio blanco/Leucoplasia	3	0,20
Endopia	4	0,30
Ectopia/Ectropión	106	8,40
Zona iodo negativa de contornos netos (ZINCN), contornos difusos (ZINCD)	7	0,60
Otra (atrofia, pólipo, lesión exofítica)	70	5,50
Sin impresión clínica	763	60,50
Total	1.262	100,00

Las muestras citológicas de cuello uterino fueron clasificadas según la categorización general establecida por el sistema Bethesda 2014: 1.227/1.262 (97,2%) negativa para lesión intraepitelial o malignidad y 35/1.262 (2,8%) casos con anomalías en células epiteliales escamosas y/o en las glandulares. No hubo ningún caso clasificado en la categoría general Otra. Dentro de la categorización negativa para lesión intraepitelial o malignidad y en relación a la evaluación citológica microbiológica, se encontró que la frecuencia de la microbiota vaginal bacteriana habitual, representada por los lactobacilos o por su acción enzimática sobre las células epiteliales intermedias con la consecuente lisis citoplasmática o citólisis, fue del 19,00% (279/1.262), mientras que estados de disbiosis estaban presentes en el 79,80% (1.026/1.262) de los casos estudiados; en 21/1.262 casos (1,20%) no se observó ningún tipo

de microorganismo. En el 15,54% (196/1.263) no se evidenció reacción inflamatoria (escasa cantidad de leucocitos polimorfonucleares) con presencia de lactobacilos/citólisis, mientras que en el 39,85% (503/1.262) se observó una reacción inflamatoria de moderada a marcada intensidad en ausencia de lactobacilos / citólisis, estadísticamente significativa ($p < 0,000$). En cuanto a la etiología de las disbiosis, en 347/1.262 (23,30%) de los casos se observó algún organismo patógeno contemplado en el sistema Bethesda 2014 (Tabla 2), con mayor prevalencia de cambios en la flora vaginal sugestivo de vaginosis bacteriana (15,07%). Por otro lado, 699/1.262 (56,50%) casos presentaron organismos patógenos no contemplados en el sistema Bethesda 2014, siendo las bacterias cocoides los más frecuentes (22,18%), seguida de la infección mixta (18,98%).

TABLA 2.
Frecuencia citológica de organismos patógenos detectados en este estudio

Organismos patógenos contemplados por el Sistema Bethesda 2014	Frecuencia	Porcentaje (%)
<i>Trichomonas vaginalis</i> .	85	6,04
Organismos fúngicos consistentes con <i>Candida</i> spp.	25	1,78
Cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.	212	15,07
Bacterias morfológicamente consistentes con <i>Actinomyces</i> spp.	5	0,36
Cambios celulares consistentes con infección por herpes simple tipo 2.	0	0,00
Cambios celulares consistentes con infección por citomegalovirus.	0	0,00
Total	327	23,30
Organismos patógenos no contemplados por el Sistema Bethesda 2014	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cambios celulares sugestivos de infección por <i>Chlamydia</i> .	12	0,85
Bacterias mixtas (cocoides y bacilares)	120	8,53
Bacterias cocoides.	268	22,18
Otros (organismos levaduriformes, no blastoconidias).	88	6,25
Infección Mixta (2 ó más organismos patógenos).	190	18,98
Total	699	56,50

La relación entre la presencia de infecciones cervico-vaginales y los grupos etarios mostró que este tipo de infecciones fueron más frecuentes en los grupos de edad de 20 y 50 años (67,2%), existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,000$) con respecto a los grupos de edad ≤ 19 años (5,0%) y > 60 años (2,8%).

En 35 casos (2,8%) se informó una citología anormal, consistente con anomalías en la morfología celular tanto de origen escamoso como

glandular, los cuales se detallan en la Tabla 3, distribuidos así: 15/35 (42,9%) con atipias escamosas (ASC-US y ASCH), seguido de 9/35 (25,8%) con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), incluyendo la infección por papilomavirus (LSIL/HPV) y las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) en 2/35 (5,7%) casos. 5/35 casos (14,3%) correspondieron a atipias en células glandulares

endocervicales o endometriales (AGC-NOS). Se detectaron 4/35 (11,4%) casos de cáncer: 2 carcinomas epidermoides, 1 adenocarcinoma *In Situ* endocervical (AIS) y 2 adenocarcinomas endocervicales. En 6/35 casos (17,14%) no había

infección, observándose citólisis/lactobacilos: 3 LSIL/HPV, 1 AGC-NOS, 1 ASC-H y 1 ASC-US. Los estados de disbiosis cervico-vaginal estaban presentes en el 82,85% de las citologías anormales:

TABLA 3.
Citologías anormales (n=35) y organismos patógenos (disbiosis) asociados

Anormalidades en células epiteliales escamosas/glandulares del cuello uterino		Organismos asociados	Intensidad de la respuesta inflamatoria
1	ASC-H	Tv/ BC/ <i>Chlamydia</i>	Marcada
2	ASC-H	Lactobacilos	Sin inflamación
3	ASC-H	Vaginosis bacteriana	-
4	LSIL	Vaginosis bacteriana	-
5	AGC-NOS	<i>Candida</i> spp	Moderada
6	HSIL	Vaginosis bacteriana	-
7	AGC-NOS (endocervicales atípicas)	Inespecífica	Moderada
8	AGC-NOS (endometriales atípicas)	Tv	Marcada
9	ASC-US	<i>Candida</i> spp	Moderada
10	LSIL / HPV	Vaginosis bacteriana	-
11	ASC-US	<i>Candida</i> spp	Moderada
12	ASC-H	BM	Moderada
13	LSIL (escamosas intermedias discarióticas)	BC	Marcada
14	AGC-NOS (endometriales atípicas)	Lactobacilos	Sin inflamación
15	AGC-NOS (endocervicales atípicas)	Tv / BM	Marcada
16	ASC-H	Inespecífica	Marcada
17	LSIL / HPV	Citólisis	Sin inflamación.
18	ADCa	Inespecífica	Moderada
19	LSIL / HPV	Tv / BC	Marcada
20	ASC-H (escamosas profundas atípicas)	<i>Candida</i> spp	Moderada
21	ASC-H	Inespecífica	Moderada
22	LSIL / HPV	Citólisis	Sin inflamación.
23	ASC-H	Tv / BC	Moderada
24	HSIL	BC	Moderada
25	ASC-H	BC	Moderada
26	ASC-H	<i>Candida</i> spp / <i>Chlamydia</i> /Lactobacilos	Moderada
27	ADCa endocervical	-	Sin inflamación.
28	LSIL / HPV	BC	Marcada
29	Ca epidermoide	Tv / BC	Moderada
30	LSIL / HPV	Citólisis	Sin inflamación.
31	ASC-US	BM	Moderada
32	LSIL / HPV	<i>Candida</i> spp	Moderada
33	ASC-US	Citólisis	Sin inflamación.
34	ASC-US	Tv / <i>Candida</i> spp / BC	Marcada
35	AIS endocervical	Tv / BC	Marcada

Tv: *Trichomonas vaginalis*. BC: bacterias cocoides. BM: bacterias mixtas (cocoides y bacilares). Inespecífica: no se observó agente causal ni signos sugestivos. ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: células escamosas atípicas, no se puede descartar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado. AGC-NOS: células glandulares atípicas de significado indeterminado. HPV: virus del papiloma humano. ADC: adenocarcinoma. AIS: adenocarcinoma in situ. Ca: carcinoma invasor.

infección mixta (por 2 ó más patógenos) en 7/35 casos (20,0%), seguido de 6/35 (17,1%) casos con infección por bacterias cocoides o mixtas: cocoides y bacilares y en 6/35 (17,1%) se observaron organismos fúngicos/*Candida* spp. La prevalencia de cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana fue de 4/35 (11,4%) y de infección por *Trichomonas vaginalis* 22,9% (8/35

casos), ya sea como único patógeno (1 caso) ó en infección mixta (7 casos). En los 7/35 casos de infección por LSIL/HPV (20,0%) se detectó cambios en la flora vaginal sugestivos de VB (1 caso), infección mixta (1 caso), bacterias cocoides (1 caso), *Candida* spp (1 caso) y citólisis

(3 casos). Se observó respuesta inflamatoria de moderada a marcada intensidad en el 82,85% (29/35) de los casos. En la Figura 2 se pueden apreciar algunas imágenes ilustrativas de las citologías anormales.

La correlación entre los hallazgos citológicos anormales y la presencia de organismos patógenos y no patógenos (lactobacilos/citólisis) arrojó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,00$) en los casos citológicos anormales con infección genital: *Trichomonas vaginalis* 8/35

($p < 0,000$), organismos fúngicos consistentes con *Candida* spp 4/35 ($p < 0,003$), cambios celulares sugestivos de infección por *Chlamydia* 2/35 ($p < 0,012$) e inflamación inespecífica 4/35 ($p < 0,000$).

Entre los factores de riesgo más asociados al desarrollo de infecciones cervico-vaginales (Tabla 4), con un valor de riesgo relativo (RR), se encontró el uso de DIU (1,128) y la presencia de leucorrea (1,109).

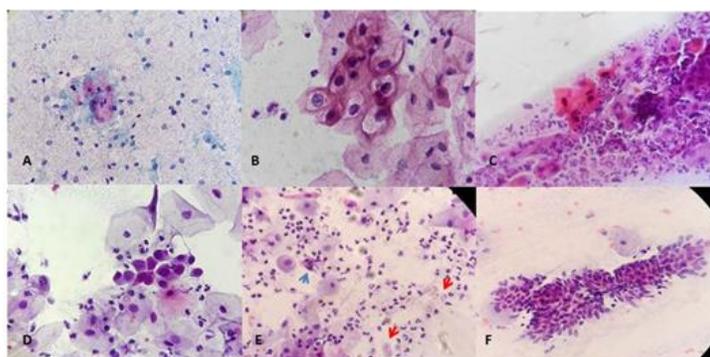


Fig. 2 Ilustración de los casos de citología de este estudio. **A.** Fase lútea avanzada, células intermedias morfológicamente normales, citólisis (núcleos sueltos de células escamosas intermedias) y lactobacilos, 20X. **B.** 17 años. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, infección por HPV (coilocitos), bacterias cocoides, 40X. **C.** 22 años. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, células superficiales discarióticas, tricomoniasis y bacterias cocoides, 10X. **D.** 37 años. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado, células basales malignas de tipo metaplásico, bacterias cocoides, 40X. **E.** 29 años. Carcinoma epidermoide, células fibroides malignas (flecha azul), bacterias cocoides y *Trichomonas vaginalis* (flecha roja), 20X. **F.** 40 años. Adenocarcinoma endocervical *In Situ*, bacterias cocoides, 10X. Coloración de Papanicolaou.

TABLA 4.

Factores de riesgo más asociados al desarrollo de disbiosis cervico-vaginal

Infecciones cervico-vaginales (disbiosis)									
Factor de Riesgo	Presencia		Ausencia		Total		RR	Intervalo de confianza	
	Número	%	Número	%	Número	%		Inferior	Superior
Dispositivo intrauterino (DIU)	98	90,7	10	9,3	108	100,0	1,128	1,056	1,206
Leucorrea	179	88,6	23	11,4	202	100,0	1,109	1,047	1,175
Anticonceptivo oral	11	91,7	1	8,3	12	100,0	1,028	0,949	1,341
Vaginitis/Cervicitis	30	83,3	6	16,7	36	100,0	1,026	0,884	1,190
Endopia	3	75,0	1	25,0	4	100,0	0,922	0,523	1,625
Ectopia/Ectropión	91	85,8	15	14,2	106	100,0	1,061	0,978	1,152

El análisis de las infecciones cervico-vaginales o disbiosis como factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares reveló que en 29/35 (94,40%) de los casos con citología anormal estaba asociado un proceso infeccioso, con un riesgo relativo (RR: 1,167 IC del 95%; 1,073-1,269), en comparación

con los casos sin infección y presencia de microbiota bacteriana habitual.

Un resultado citológico de cuello uterino con presencia de lactobacilos o de citólisis indica la existencia de un efecto protector del ecosistema vaginal y estado saludable genital. Por tanto, la desaparición de dicha protección biológica favorecería la adquisición, proliferación y

persistencia de organismos infecciosos, provocando el establecimiento de un estado de disbiosis, caracterizado por una microbiota diversa. La alta prevalencia de las infecciones cervico-vaginales es considerada un problema de salud ginecológica y reproductiva femenina, por lo que es intensamente estudiada en la actualidad, debido a que dichos estados de disbiosis podrían tener una implicación importante en la fase de iniciación de la carcinogénesis en el cuello uterino asociado a *HPV* oncogénico, así como en diversas emergencias obstétricas [15,17,18,19,22,23,27].

La población joven y sexualmente activa es más propensa a padecer de infecciones genitales o disbiosis [17,28]. En este estudio, la edad promedio fue de 38 años \pm 13,5 años, coincidiendo con otras investigaciones locales e internacionales [17,27,29], lo que demuestra que la disbiosis cervico-vaginal es muy frecuente en edad reproductiva, la cual oscila entre los 18 y 50 años [17,30]. Además, en esta investigación, la mayor prevalencia (67,2%) de las cervico-vaginitis se encontró entre los 20 y 50 años de los casos estudiados, siendo estadísticamente significativo, en relación a los otros grupos etarios (\leq 19 y $>$ 60 años), lo cual podría deberse a diversos factores que influyen directamente en la variación de la microbiota vaginal y que son considerados de riesgo para el desarrollo de disbiosis, como la raza o grupo étnico, edad y fisiología hormonal (ciclo menstrual y embarazo), la actividad sexual (promiscuidad, no uso del condón, semen, espermicidas) y factores conductuales (uso frecuente de duchas vaginales, DIU), variedad de productos de higiene íntima, tabaquismo, alimentación y deficiencias nutricionales), entre otros. En consecuencia, todos estos factores podrían desencadenar un estado de disbiosis, mayor exposición y adquisición de infecciones de transmisión sexual y de proliferación y persistencia de organismos patógenos como *Chlamydia*, HIV, virus del herpes y *HPV*, además de un mayor riesgo para otras enfermedades de importancia clínica como el cáncer cervical [9,10,15,22,23,31].

La insuficiente información clínica pertinente proporcionada en la solicitud del examen, tiene impacto en la interpretación de las pruebas de laboratorio y también responsabilidad en errores subyacentes [32]. El sistema Bethesda 2014 para el

informe de la citología cervico-vaginal exige, entre los parámetros de adecuación de la muestra, disponer de información clínica relevante que puede contribuir favorablemente en una mejor interpretación de los hallazgos citológicos [11]. En este estudio, un elevado porcentaje de solicitudes no contenía suficiente información clínica relacionada, en comparación con el 40,9% del estudio de Costa y cols 2018 [33]. Un menor porcentaje de solicitudes de examen informaron el uso del DIU, anticonceptivos orales o embarazo actual. Resultados similares fueron hallados por Guillen y cols 2003 [29], donde el 17,37% informaron que eran usuarias de algún método anticonceptivo y el resto (82,63%) no refirió información clínica pertinente, lo cual revela que es una deficiencia común en esta localidad. La leucorrea fue el hallazgo clínico/colposcópico más informado (16,00%) en este estudio. En otros estudios, este hallazgo alcanzó mayor porcentaje 70,05% [34] y 87,29% [35]. Esta marcada diferencia quizás se debe a que fue reservada la información o simplemente que las pacientes eran asintomáticas. La orientación clínica señalando las características macroscópicas de una secreción vaginal patológica, no fisiológica, basada por ejemplo en los criterios de Amsel o en el índice BACOVA [17], podría ser de gran ayuda para la identificación precisa del agente causal, aumentando así la correlación clínica-citológica-microbiológica y efecto terapéutico eficaz [36-38].

La disminución en la concentración o la sustitución de los lactobacilos se traduce en disbiosis. En el presente estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los casos con o sin lactobacilos/citólisis y la presencia de respuesta inflamatoria, donde el 39,85% mostró exudado inflamatorio de moderada a marcada intensidad, en ausencia de microbiota bacteriana habitual, frente al 15,54% con lactobacilos/citólisis y escasos leucocitos PMN. Baka y cols 2013 [39] tuvieron hallazgos aún más elevados, donde en el 55,7% de los casos citológicos se observó un proceso inflamatorio y además en el 59,6% de los casos hubo cultivos positivos, con diferentes microorganismos patógenos, mientras que el grupo de mujeres sin inflamación en la prueba de

Papanicolaou mostró un porcentaje significativamente mayor de cultivos negativos (67,1%, $p < 0,001$). Este hallazgo demuestra que la desaparición de la acción protectora de la microbiota vaginal habitual, con desequilibrio en el ecosistema cervico-vaginal y elevación del pH vaginal, favorece el establecimiento de un medio pro-inflamatorio sostenido, permitiendo así el efecto de metabolitos carcinogénicos sobre la mucosa epitelial y la mayor posibilidad de transformación celular neoplásica [5,9,12,13,25,40-42]. Por otra parte, el predominio de ciertas especies de lactobacilos es determinante para el establecimiento de CST IV. Las comunidades bacterianas en mujeres premenopáusicas sanas suelen estar pobladas por especies de lactobacilos que aseguran un pH vaginal ácido, además los lactobacilos secretan una variedad de productos capaces de inhibir el crecimiento bacteriano y su adhesión epitelial, con formación de biopelículas por competencia. La presencia de *L. crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii* generan un efecto protector contra la disbiosis, mientras que la especie *L. iners* se asocia con bacterias de la CST IV, principalmente las causantes de vaginosis bacteriana y también con lesiones pre-malignas del cuello uterino [13,15,17,18,43]. Por lo antes expuesto, es necesario realizar investigaciones multidisciplinarias a fin de caracterizar la microbiota bacteriana habitual de esta localidad, de manera que puedan compararse con estudios relacionados y así establecer cuáles son las comunidades bacterianas prevalentes y su posible relación con el posterior desarrollo de neoplasia del cuello uterino asociada a la infección por HPV oncogénico.

La comparación y discusión de hallazgos citológicos referentes a disbiosis cervico-vaginal es dificultosa, pues influyen las características epidemiológicas de la población en estudio, la terminología variable utilizada para designar las infecciones genitales y las manifestaciones clínicas de las mismas, así como la metodología y parámetros de laboratorio utilizados para establecer la identificación y prevalencia de los diferentes patógenos asociados. Este estudio fue realizado a partir de muestras citológicas, con la intención de conocer también los aspectos actuales relacionados

con las cervico-vaginitis infecciosas, a fin de vincular la terminología citológica con la microbiológica actual y así mejorar la correlación entre los dos métodos, para que a futuro, sea posible estandarizar los términos relacionados con las infecciones genitales, aumentar su utilidad clínica y facilitar el desarrollo de futuras investigaciones multidisciplinarias. La prevalencia de las infecciones o disbiosis cervico-vaginal es variable a nivel mundial, siendo elevada en muchas localidades de países en desarrollo como Venezuela, lo cual exige la certera identificación de los agentes etiológicos (bacterias anaeróbicas vs aeróbicas, parásitos y virus) o su confirmación mediante métodos específicos, para una intervención clínica eficaz [38,44] y de esta forma interrumpir la persistencia inoportuna de un ambiente de desequilibrio microbiológico permisivo para la persistencia de infecciones de transmisión sexual, principalmente el HPV oncogénico. En este estudio, el 79,80% de los casos citológicos informó la presencia de infección genital, siendo semejante a los hallazgos de Jahic y cols 2013 [34] (96,0%), Nadembega y cols 2017 [35] (74,0%) y Ameyapoh y cols 2021 [45] (77,42%). Mientras que difiere de los resultados de Villaseca y cols 2015 [27] y Majigo y cols 2021 [46], en los que la prevalencia de infecciones vaginales es más baja 46,5% y 65,3% respectivamente, pudiendo deberse a las diferentes poblaciones estudiadas con otro tipo de características socio-demográficas y culturales o también a los métodos de diagnóstico utilizados. La alta frecuencia de disbiosis en mujeres en edad reproductiva requiere de un diagnóstico microbiológico oportuno y claro, apoyándose en métodos como la bacteriología, parasitología e incluso la biología molecular, que permiten identificar certeramente a los diferentes organismos patógenos, incluyendo el HIV y los genotipos específicos HPV-16 y HPV-18, entre otros más. De esta forma se aplicaría el tratamiento adecuado para erradicarlas definitivamente, evitando la persistencia o la recurrencia de disbiosis, un posible cofactor en la carcinogénesis del cuello uterino.

Las infecciones bacterianas (incluyendo la vaginosis bacteriana), la tricomoniasis y las infecciones mixtas fueron las más frecuentes en

este estudio, coincidiendo con otros en que la vaginosis bacteriana es la disbiosis más frecuente y por ello quizás la más estudiada [17,27,28]. Estos estados de disbiosis, especialmente cuando ocurren en pacientes jóvenes, están asociados a serios problemas de fertilidad, obstétricos y ginecológicos como infertilidad, rotura prematura de las membranas placentarias, parto prematuro, recién nacidos con bajo peso, muerte neonatal, variedad de infecciones de transmisión sexual y cáncer de cuello uterino [28,44]. Además de estas infecciones, la vaginitis aeróbica es una entidad clínica reconocida recientemente, aunque probablemente es lo que se ha informado tradicionalmente en la citología como vaginitis bacteriana y que puede confundirse clínicamente con la vaginosis bacteriana, que se define como una alteración de la microbiota vaginal, caracterizada por disminución de lactobacilos y una mayor cantidad de bacterias aeróbicas entéricas (*E. coli*, *S. aureus*, *Streptococos* del grupo B y del género *Enterococcus*), con niveles variables de inflamación y un papel desconocido en el origen de la enfermedad neoplásica cervical [7,9,10]. Aunque no existen suficientes datos, se estima que la frecuencia general de la vaginitis aeróbica podría ser de hasta 50% en pacientes con CIN1 [9]. Las infecciones mixtas causadas por 2 ó más microorganismos patógenos también tuvieron una frecuencia importante en esta investigación (18,98%). Ozal Mora 2019 [38] afirma que cada vez es más frecuente encontrar mujeres con vaginitis mixta y que además es un cuadro que dificulta el tratamiento adecuado, pues la presentación clínica es confusa, poco precisa, por lo que se requiere la identificación clara de los organismos implicados para su correcto tratamiento. Además, destaca que la misma consiste en la coexistencia de micosis y tricomoniasis, de micosis y vaginosis bacteriana o de micosis y vaginitis aeróbica. La incidencia de vulvovaginitis micótica en asociación con vaginosis bacteriana es aproximadamente del 34,0%, y agrega que hay una importante asociación entre vaginosis bacteriana y *Candida albicans*, que hace que las infecciones vaginales mixtas tengan importancia clínica y epidemiológica. Por tanto, la vaginosis bacteriana, tricomoniasis, vaginitis aeróbica y las infecciones mixtas son disbiosis

frecuentes en esta localidad, que deben ser estudiados y considerados con mayor detenimiento, sujetas a seguimiento y confirmación microbiológica, ya que podrían estar asociadas con el desarrollo de lesiones pre-malignas del cuello uterino.

La disbiosis cervico-vaginal podría ser un cofactor que actúa en la fase de inicio de la carcinogénesis del cuello uterino, asociada a infección por *HPV* oncogénico [13,21,24,47], ya que al parecer existe una relación compleja entre la disminución de la acción protectora de los lactobacilos, el efecto nocivo de productos y metabolitos microbiológicos en estado de disbiosis y el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Existen evidencias actuales de diversos mecanismos implicados en este proceso multifactorial, aunque insuficientes para la comprobación de la relación causal [24]. El cáncer de cuello uterino es un grave problema de salud pública por su alta incidencia y mortalidad en países en vías de desarrollo y es, por tanto, una prioridad en la salud mundial. En esta investigación, el 2,8% de los casos correspondieron a citologías anormales y mostraron organismos patógenos asociados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los casos con presencia de *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp y *Chlamydia trachomatis*. La persistencia de ciertos procesos infecciosos en un medio inflamatorio mantiene alterada la composición de la microbiota vaginal habitual. Este tipo de comunidad bacteriana tipo IV se asocia a la adquisición y persistencia de la infección por *HPV* oncogénico, factor que induce la transformación celular maligna, a través del despliegue de múltiples mecanismos moleculares, donde la evasión de la respuesta inmune tiene un papel preponderante [13,18,44]. Los resultados de este estudio revelan que la infección por *Trichomonas vaginalis* podría estar asociada significativamente al desarrollo de anomalías en células epiteliales, infección persistente por *HPV* oncogénico y cáncer de cuello uterino, ya que genera alteraciones a nivel de la inmunidad celular [44,48]. La vulvovaginitis micótica ocurre con mayor frecuencia en mujeres con microbiota vaginal predominada por lactobacilos y podría asociarse a morfología celular alterada. En la

presente investigación, 3/4 casos con infección por *Candida* spp mostraron ASC-US y 1/4 presentó ASC-H. Por otro lado, 2/4 casos presentaron citólisis asociada a infección por *Candida* spp y a su vez, anomalías en células epiteliales, coincidiendo con la literatura [44]. Se ha sugerido que existe una relación importante entre la infección por *Chlamydia trachomatis* y la mayor posibilidad de desarrollar cáncer cervical, especialmente si se asocia a HPV [19,24]. Por tanto, estas pacientes requieren de mayor atención clínica, con la ratificación y resolución correspondiente de su estado de disbiosis. Citológicamente, las características de algunas infecciones genitales están bien establecidas por el sistema Bethesda 2014 [11], sin embargo, no ocurre igual con la cervicitis ocasionada por *Chlamydia*. Autores establecen que dicha infección puede ser sugerida cuando se observan vacuolas citoplasmáticas de membrana reforzada en células metaplásicas [50]. En esta investigación, la infección por *Chlamydia trachomatis* fue sugerida en 2 casos (5,71%) y su asociación con el desarrollo de anomalías en células epiteliales mostró diferencias estadísticamente significativas. *Chlamydia trachomatis* se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y se asocia con infección por HPV, ya que es capaz de desencadenar infecciones crónicas o recurrentes e inflamación a largo plazo, provoca daño epitelial, especialmente en la zona de transformación y afecta la inmunidad celular, facilitando así la transmisión y coinfección viral [3,19,24]. Los 2/35 casos con infección por este organismo presentaron una citología atípica (ASC-H), lo que corrobora lo sugerido por Choi y Roh 2014 [51], que las pacientes con infección por *Chlamydia trachomatis* podrían contribuir en la aparición de anomalías celulares, con el posterior desarrollo de SIL y cáncer invasivo, por lo que ameritan la confirmación microbiológica y tratamiento inmediato.

En el contexto de la disbiosis, se ha sugerido que la inflamación crónica podría ser un cofactor en el inicio de la carcinogénesis cervical, ya que la alteración de la microbiota vaginal aumenta el riesgo o predispone a contraer infección por HPV. En esta investigación, 21/35 casos que presentaron

anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares mostraron una reacción inflamatoria moderada y marcada, en respuesta a un proceso infeccioso. La composición de la microbiota vaginal influye en la respuesta inmune innata del huésped, la susceptibilidad a la infección y el posterior desarrollo de enfermedad cervical. La CST IV muestra perfiles pro-inflamatorios que mejoran el potencial oncogénico del HPV, a través de la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7, cuya función principal es inhibir la apoptosis y aumentar la proliferación celular, la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, asociadas a displasia y cáncer de cuello uterino (3,40). La posible asociación entre la disbiosis y la adquisición y persistencia de HPV oncogénico, así como el posterior desarrollo de carcinogénesis sigue siendo estudiada por numerosos autores [15,18,19,20-23,52], ya que las infecciones genitales persistentes generan un estado inflamatorio sostenido que conduce a una alteración a nivel celular y molecular, pérdida de la continuidad de la barrera del epitelio con daño tisular, que a su vez podría favorecer el ingreso del HPV oncogénico hasta el estrato epitelial profundo, promoviendo un ambiente para el desarrollo tumoral.

Entre los factores de riesgo que estarían asociados a la adquisición o a la existencia de disbiosis, considerados en esta investigación, destacan la leucorrea y el uso de DIU. La presencia de leucorrea está asociada a infección genital y es el motivo más común de consulta ginecológica, con alta prevalencia de cultivos microbiológicos positivos. En esta investigación, la presencia de leucorrea tuvo un OR igual a 1,109 (IC del 95%; 1,047-1,175) considerándose un factor de riesgo para la presencia de disbiosis. Esto permite concluir que ante la presencia de leucorrea es preciso descartar una infección de transmisión sexual [36,38]. Se ha relacionado la presencia de *Actinomyces* spp en la citología cervical con la presencia del DIU, hasta en un 25%, cuya explicación aún no ha sido aclarada [11,29]. En concordancia con lo señalado en la literatura, en esta investigación el uso de DIU tuvo un OR igual a 0,128 (IC del 95%; 1,056-1,206), considerándolo un factor de riesgo para el

desarrollo de infecciones cervico-vaginales, especialmente la causada por *Actinomyces* spp. Por lo que, en usuarias del DIU es necesario descartar disbiosis y su posible efecto sobre el microambiente cervico-vaginal.

Las infecciones cervico-vaginales son un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares en esta localidad, como lo revela el 94,4% de las anomalías en células epiteliales de este estudio que presentaban asociado un proceso infeccioso, con un riesgo relativo (RR: 1,167; IC del 95%; 1,073-1,269). Este hallazgo concuerda con Alotaibi y cols 2020 [53], quienes detectaron una correlación significativa entre la presencia de organismos de transmisión sexual, incluyendo el *HPV* oncogénico, y la citología cervical anormal, concluyendo que las infecciones de transmisión sexual podrían desempeñar un papel crucial en la persistencia del *HPV* oncogénico y la carcinogénesis del cuello uterino. A propósito, actualmente se investiga intensamente las interacciones entre el microbioma humano y la carcinogénesis en diferentes órganos corporales, denominado oncobiooma, por lo que el estudio de la disbiosis cervico-vaginal es de interés en la construcción del oncobiooma del cuello uterino [19,54].

CONCLUSIONES

En base a todos estos hallazgos y como preámbulo de investigaciones multidisciplinarias futuras, se sugiere combatir oportunamente los estados de disbiosis cervico-vaginal detectados inicialmente mediante el estudio citológico durante la pesquisa de cáncer de cuello uterino, realizando estudios específicos inmediatos bacteriológicos, parasitológicos, micológicos y de biología molecular, a fin de caracterizar tanto la microbiota vaginal habitual como los organismos patógenos más comunes causantes de disbiosis, incluyendo los genotipos específicos de *HPV*, y así determinar su posible implicación en la carcinogénesis del cuello uterino en esta localidad. La disbiosis cervico-vaginal podría ser un cofactor importante en el inicio de la carcinogénesis cervical,

suposición que debe aclararse en las mujeres merideñas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition ISBN 978-92-4-003082-4 (electronic version). ISBN 978-92-4-003083-1 (print version)[®]. World Health Organization 2021.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- [3] Doorbar J, Jenkins D, Stoler MH, Bergeron C. Cap. 5: Biology of the human papillomavirus life cycle: the basis for understanding the pathology of precancer and cancer. Pag:67-80. In: *Human Papillomavirus Proving and Using a Viral Cause for Cancer*. Jenkins D, Bosch FX. Editors. London (United Kingdom); Elsevier Academic Press; 2020. ISBN: 978-0-12-814457-2.
- [4] Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effect infección de transmisión sexual of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front. Physiol.* 2015; 6: 164. doi: 10.3389/fphys.2015.00164..
- [5] Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 266. doi:10.3390/ijms20020266
- [6] Wang Y, Wang X, Zhu M, Ge L, Liu X, Su K, Chen Z and Zhao W (2022) The interplay between cervicovaginal microbial dysbiosis and cervicovaginal immunity. *Front. Immunol.* 2020; 13: 857299. doi: 10.3389/fimmu.2022.857299
- [7] Vázquez F, Fernández-Blázquez A y García B.

- Vaginosis. Microbiota vaginal. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019; 37(9): 592–601.
- [8] Ravel J, Pawel G, Zaid A, Schneider GM, Koenig SK, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(1): 4680-4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107 doi:10.1155/2019/1987935
- [9] Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, Pcolkina K, Prusakevica A, Liepniece-Karele I, Donders GGG; Rezeberga D. Aerobic vaginitis-underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. Diagnostics. 2021; 11: 97. doi org/10.3390/diagnostics11010097
- [10] Manzanares-Leal GL, Coronel-Martínez JA, Rodríguez-Morales M, Rangel-Cuevas I, Bustamante-Montes LP, Sandoval-Trujillo H, Ramírez-Durá N. Preliminary identification of the aerobic cervicovaginal microbiota in mexican women with cervical cancer as the first step towards metagenomic studies. front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 12: 838491. doi: 10.3389/fcimb.2022.838491
- [11] Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda system for reporting cervical cytology definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. Gewerbestrasse (Switzerland): Springer; 2015. ISBN 978-3-319-11074-5.
- [12] Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. Research in Microbiology. 2017; 168: 782e792.
- [13] Yang X, Da M, Zhang W, Qi Q, Zhang C, Han S. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. Cancer Manag Res. 2018; 10: 1219-1229. doi: 10.2147/CMAR.S165228.
- [14] Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, Gajer P, Gwilliam K, Schaefer AM, Lai SK, Terplan M, Mark KS, Brotman RM, Forney LJ, Bavoil PM, Ravel J. 2019. The cervicovaginal microbiotahost interaction modulates *Chlamydia trachomatis* infection. ASM Journals. mBio. 10(4):e01548-19. doi:org/10.1128/mBio.01548-19
- [15] Xu X, Zhang Y, Yu L, Shi L, Min M, Xiong L, Pan J, Liu P, Wu G, Gao G. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women. Sci Rep. 2022; 12: 6609. doi: 10.1038/s41598-022-10532-1
- [16] Mitra A, MacIntyre D, Marchesi J, Lee Y, Bennett P, Kirgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? Microbiome. 2016; 4: 58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0.
- [17] Perazzi BE, Payalef SN, Gomez CF, Reyes AP, Guridi L, Losada M, Blanco A, Caruso R, Cora EM, Susuki V, Tinirello MA, Cardinal L, Maldonado V, Fleider L, Vay C, Diaz L, Famiglietti A, Tatti S. Caracterización de la microbiota vaginal en mujeres con lesiones producidas por el virus del papiloma humano. ByPC. 2020; 84(2): 34-42.
- [18] Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection endocervical intraepithelial neoplasia. Infect Agent Cancer. 2019; 14: 29. doi: 10.1186/s13027-019-0243-8
- [19] Chen H, Luo L, Wen Y, He B, Ling H, Shui J, He P, Hou X, Tang S and Li Z. *Chlamydia trachomatis* and human papillomavirus infection in women from southern hunan province in china: a large observational study. front. Microbiol. 2020; 11: 827. doi: 10.3389/fmicb.2020.00827.
- [20] Klein C, Kahesa C, Mwaeselage J, West JT, Wood C and Angeletti PC. How the cervical microbiota contributes to cervical cancer risk in sub-saharan africa. front. cell. Infect. Microbiol. 2020; 10: 23. doi:10.3389/fcimb.2020.00023.
- [21] Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, Gonzalez P, Safaeian M, Schiffman M, Burk RD. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Cervico vaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. PLoS

- Pathog. 2020; 16: e1008376. doi: org/10.1371/journal.ppat.1008376.
- [22] Kang GU, Jung DR, Lee, YH, Jeon, SY Han, HS, Chong, GO, Shin JH. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in Korean women: A cohort study. *Microorganisms*. 2021; 9; 2 94. doi: org/10.3390/microorganisms9020294
- [23] Nieves-Ramírez ME, Partida-Rodríguez O, Moran P, Serrano-Vázquez A, Pérez-Juárez H, Pérez-Rodríguez ME, Arrieta MC, Ximénez-García C, Finlay BB. Cervical squamous intraepithelial lesions are associated with differences in the vaginal microbiota of Mexican women. *Microbiol Spectr*. 2021; 9: e00143-21. doi: org/10.1128/Spectrum.00143-21
- [24] Kumari S, Bhor VM. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia. *Microb Pathog*. 2021; 152: 104780. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104780
- [25] Caselli E, D'Accolti M, Santi E, Soffritti I, Conzadori S, Mazzacane S, Greco P, Contini C and Bonaccorsi G. Vaginal microbiota and cytokine microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: an observational prospective study. *front. cell. infect. Microbiol*. 2020; 10: 540900. doi: 10.3389/fcimb.2020.540900
- [26] Nicolò S, Tanturli M, Mattiuz G, Antonelli A, Baccani I, Bonaiuto C, Baldi S, Nannini G, Menicatti M, Bartolucci G, Rossolini GM, Amedei A, Torcia MG. Vaginal Lactobacilli and Vaginal Dysbiosis-Associated bacteria differently affect cervical epithelial and immune homeostasis and anti-viral defenses. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 6487. doi: 10.3390/ijms22126487
- [27] Villaseca R, Ovalle A, Amaya F, et al. Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2015; 32: 30-36. doi: 10.4067/s0716-10182015000200007
- [28] Francis SC, Mthiyane TN, Baisley K, Mchunu SL, Ferguson JB, Smit T, Crucitti T, Gareta D, SDlamini S, Mutevedzi T, Seeley J, Pillay D, McGrath M, Shahmanesh M. Prevalence of sexually transmitted infections among young people in South Africa: A nested survey in a health and demographic surveillance site. *PLoS Med*. 2018; 15: e1002512. doi: 10.1371/journal.pmed.1002512
- [29] Guillén M, Moreno F, López M, Omaña T, Altuve F, Toro M. Hallazgos microbiológicos cervicovaginales en pacientes de pesquisa de cáncer. *Rev. Fac. Farm*. 2003; 45: 8-12.
- [30] Zhang T, Yue T, Xiong L, Wang X, Wang W, Liu Y, An R. Characteristics of aerobic vaginitis among women in Xi'an district: a hospital-based study. *BMC Women's Health*. 2020; 20: 138. doi: 10.1186/s12905-020-00997-5
- [31] Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221: 9-18e8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
- [32] Kumar N, Gupta R, Gupta S. Inadequate clinical data on Pap test request form: Where are we headed in the era of precision medicine? *Cyto Journal*. 2019; 17: 1. doi: 10.25259/Cytojournal_87_2019
- [33] Costa DB, Carvalho ARBA, Chaves MAF, Plewka J, Turkiewicz M. Patient safety by analyzing the information not provided in the requisition orders of cervical cytology test. *J Bras Patol Med Lab*. 2018; 54: 401-406.
- [34] Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J, Jahic E, Nurkic M. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and infection de transmisión sexual association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. *Med Arh*. 2013; 67: 428-430. doi: 10.5455/medarh.2013.67.428-430.
- [35] Nadembega C, Djigma F, Ouermi D, Karou S, Simpore J. Prevalence of vaginal infection in 15 to 24 years women in Ouagadougou, Burkina Faso. *J. Appl. Pharm. Sci*. 2017; 7: 209-213. doi:

- 10.7324/JAPS.2017.70131 ISSN 2231-3354
- [36] López-Olmos, J. Leucorreas: valores predictivos de la citología cervicovaginal y del cultivo microbiológico para el diagnóstico de la infección vaginal. *Clin Invest Gin Obst.* 2013; 40: 200-206.
- [37] Sánchez-Hernández JA, Castellanos-Vázquez S, Rivera-Tapia JA. Leucorrea como signo de infecciones cervicovaginales. *Rev. Costarric. Salud Pública.*, 2013; 22: 56-60.
- [38] Ozal-Mora N. Infecciones del tracto genital inferior: descarga vaginal. *Rev Obstet Ginecol Venez.*, 2019; 79: 98-107.
- [39] Baka S., Chasiakou A., Politi E., Gennimata V, Kouskoumi E. Inflammation on the cervical papanicolaou smear: evidence for infection in asymptomatic women?. *Hindawi Publishing Corporation Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2013; 2013: 184302. doi: 10.1155/2013/184302
- [40] Murata M. Inflammation and cáncer. *Murata Environmental Health and Preventive Medicine.* 2018; 23: 50. doi: 10.1186/s12199-018-0740-1.
- [41] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016; 4: 58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0
- [42] Kalia N, Singh J, Manpreet Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 2020; 19: 5. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4
- [43] Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017; 179: 168–182. doi:10.1016/j.trsl.2016.07.004
- [44] Han Y, Liu Z and Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 643422. doi: 10.3389/fmicb.2021.643422
- [45] Ameyapoh AH, Katawa G, Ritter M, Tchopba CN, Tchadié PE. Infección de transmisión sexual K, Kamassa HE, Mazou B, Amessoudji OM, N'djao A, Agoro S, Vogelbusch C, Omondi MA, Kolou M, Karou SD, Horsnell W, Hoerauf A, Ameyapoh Y, Layland LE. Hookworm infections and sociodemographic factors associated with female reproductive tract infections in rural areas of the central region of Togo. *Front Microbiol.* 2021; 3(12): 738894. doi: 10.3389/fmicb.2021.738894.
- [46] Majigo M, Kashindye P, Mtulo Z and Joachim A. Bacterial vaginosis, the leading cause of genital discharge among women presenting with vaginal infection in Dares Salaam, Tanzania. *Afr Health Sci.*, 2021; 21: 531-537. doi: 10.4314/ahs.v21i2.7
- [47] Mirabello L, Clarke M, Nelson C, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, Cullen M, Boland J, Schiffman and Burk R. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated Carcinogenesis. *Viruses.* 2018; 10: 80. doi:10.3390/v10020080
- [48] Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Microbiol Rev.*, 2017; 30: 811–825. doi:org/10.1128/CMR.00109-16
- [49] Fichorova RN, Morrison CS, Chen P-L, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D. Aberrant cervical innate immunity predicinfección of transmisión sexual onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0224359. doi:org/10.1371/journal.pone.0224359
- [50] Escobar-Botero S, Galeano-Múnica A, Londoño-Restrepo M, Villa-Giraldo M. Atlas de citología cervicovaginal. Pags:48-51. Editor: Universidad de Antioquía, Colombia (Antioquia). 2004. ISBN9586557731.
- [51] Choi Y, Roh J. Cervical Cytopathological findings in Korean women with *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* Infections. *Scientific World Journal.* 2014; 2014: 756713. doi:10.1155/2014/756713

[52] Ananhtar M, Gootenberg D, Mitchell C, and Kwon D. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018; 23: 159-168. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.013.

[53] Alotaibi H.J., Almajhdi F.N, Alsaleh A.N., Obeid D.A, Khayat H.H, Al- Muammer T.A., Tulbah A.M., Alfageeh M.B., Al-Ahdal M.N., Alhamlan F.S. Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.*, 2020; 27: 1587-1595. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.03.021

[54] Astudillo-de la Vega H, Alonso-Luna O, Ali-Pérez J, López-Camarillo C, Ruiz-García E. Oncobiome at the Forefront of a Novel Molecular Mechanism to Understand the

Microbiome and Cancer. *Adv Exp Med Biol.*, 2019; 1168: 147-156. doi: 10.1007/978-3-030-24100-1_10

Greca Erazo Nieto: Estudiante de la Licenciatura en Bioanálisis. Pasantías y defensa de Trabajo de Grado aprobadas. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Asistente de Laboratorio Clínico. **ORCID iD:** <https://orcid.org/0000-0001-8928-6444>.

Morelva Toro de Méndez: Licenciada en Bioanálisis. Especialista en Citología Ginecológica y Mamaria. Doctora en Patología de los Tumores Humanos. Profesora Titular Cátedra de Citología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Coordinadora “Grupo de Investigaciones Citológicas”. Universidad de Los Andes. **ORCID iD:** <https://orcid.org/0000-0001-7352-7397>.