

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

USO DE PROBIÓTICOS PARA MODULAR LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Laura Elisa Pérez Haro

ANEXO IX

Título del trabajo: Uso de probióticos para modular la respuesta inmunológica contra el virus del papiloma humano (VPH).

Tutor: José Manuel Martín Villa
Médico inmunólogo
Departamento de inmunología, oftalmología y ORL
Universidad Complutense de Madrid

Índice

Resumen	4
Palabras clave	4
Abstract.....	4
Keywords.....	5
Introducción	7
Infección por virus del papiloma humano	8
La microbiota vaginal como herramienta para modular el sistema inmune	10
Uso de probióticos para restaurar la microbiota vaginal y optimizar la respuesta inmunológica contra el VPH.....	17
Conclusión	27
Bibliografía	29

Resumen

El virus del papiloma humano es un virus de ADN de doble cadena y la infección por este virus se considera la enfermedad de transmisión sexual más común en todo el mundo. En la actualidad se cuenta con diferentes vacunas (Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix) que ayudan a prevenir el desarrollo de patología grave como el cáncer cervicouterino pero no eliminan una infección existente. La microbiota cervicovaginal tiene una gran influencia en la modulación del sistema inmunológico del epitelio cervicovaginal, en la respuesta inflamatoria y en la protección del tracto reproductivo frente a diversas infecciones como la vaginosis bacteriana, vaginitis bacteriana, candidiasis vulvovaginal, las infecciones del tracto urinario y las enfermedades de transmisión sexual. Los estudios que hay en la actualidad han arrojado una respuesta alentadora al uso de probióticos como una potencial terapia complementaria al tratamiento médico para restaurar la microbiota en la vagina logrando la dominancia de los *Lactobacillus* y con ello mejorar la respuesta inmunológica, disminuir la inflamación y así lograr reducir la persistencia de la infección y obtener un aclaramiento viral.

Palabras clave

“Virus del papiloma humano”, “probióticos”, “microbiota cervicovaginal” “terapia con probióticos”.

Abstract

Human papillomavirus is a double-stranded DNA virus and infection with this virus is considered the most common sexually transmitted disease worldwide. Currently, there are different vaccines (Gardasil, Gardasil 9 and Cervarix) that help prevent the development of serious pathologies such as cervical cancer but do not eliminate an existing infection. The cervicovaginal microbiota has a great influence on the modulation of the immune system of the cervicovaginal epithelium, on the inflammatory response and on the protection of the reproductive tract against various infections such as bacterial vaginosis, bacterial vaginitis, vulvovaginal

candidiasis, urinary tract infections and sexually transmitted diseases. Current studies have shown an encouraging response to the use of probiotics as a potential complementary therapy to medical treatment to restore the microbiota in the vagina, achieving dominance of Lactobacillus and thereby improving the immune response, reducing inflammation and thus manage to reduce the persistence of the infection and obtain viral clearance.

Keywords

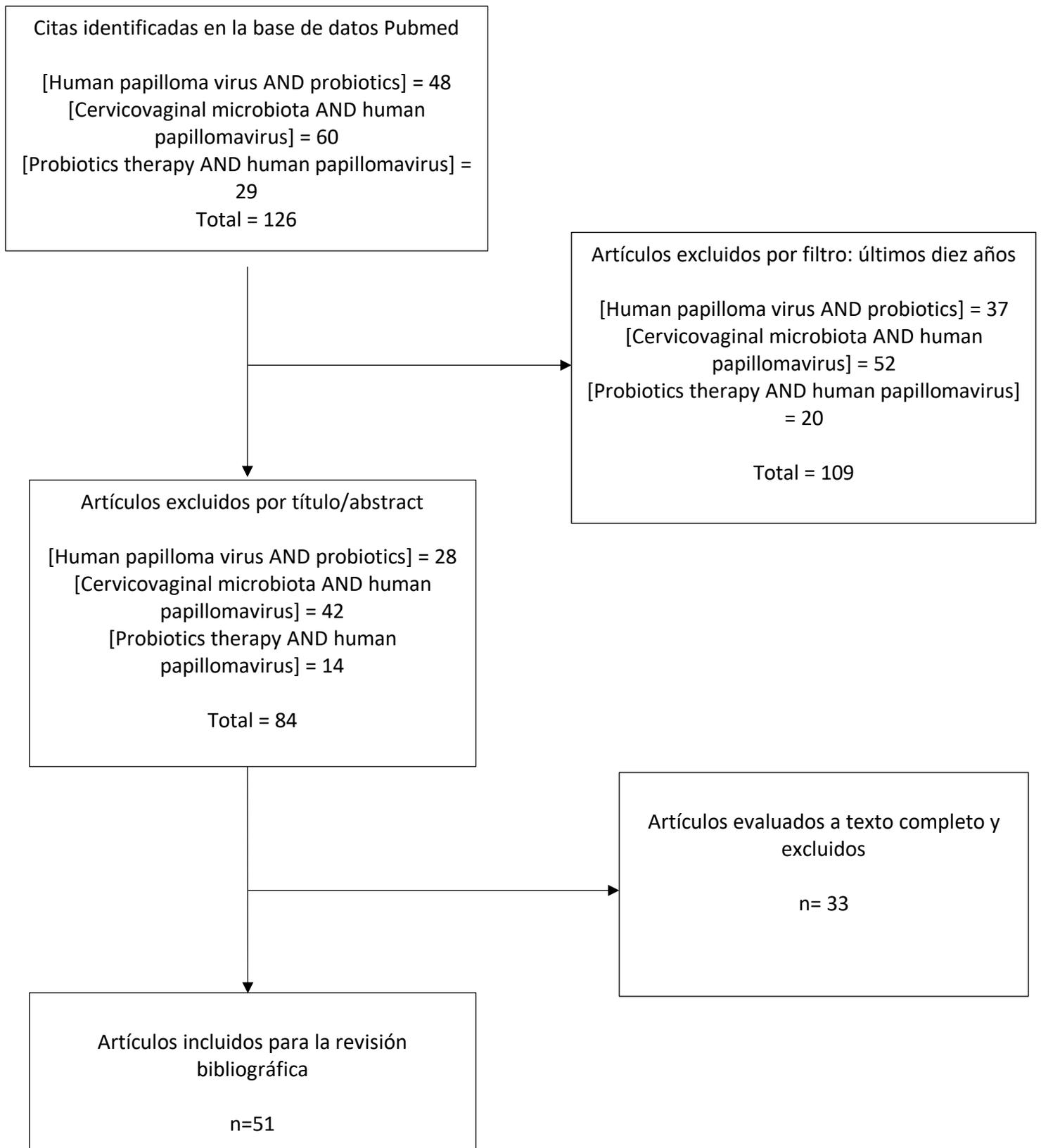
“Human papillomavirus”, “probiotics”, “cervicovaginal microbiota” “probiotics therapy”.

Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica para evaluar si el uso de probióticos ayuda a restaurar la microbiota cervicovaginal y mejorar la respuesta inmunológica para lograr disminuir la persistencia de la infección por VPH y lograr el aclaramiento viral.

Metodología

Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica de las investigaciones publicadas en los últimos diez años y centrada en humanos en la base de datos *PubMed*, utilizando palabras clave: *“human papillomavirus”, “probiotics”, “cervicovaginal microbiota”* y *“probiotics therapy”* y sus combinaciones, se excluyeron aquellos en los que tras evaluar el abstract y los textos completos, eran colaterales al objeto de estudio, como puede verse desarrollado en el siguiente diagrama.



Introducción

Los virus del papiloma humano (VPH) son una familia de virus de ADN de doble cadena circular, de los cuales se han identificado trescientos noventa y seis subtipos diferentes; los VPH genitales se subdividen en tipos de alto y bajo riesgo oncogénico (Li et al., 2020). La infección por VPH se considera la infección viral de transmisión sexual más común en todo el mundo (Soheili et al., 2020).

A lo largo de su vida, las mujeres y los hombres sexualmente activos se infectarán al menos una vez, sin que obligatoriamente desarrollen alguna patología. Los VPH de bajo riesgo son responsables de las verrugas anogenitales y cutáneas y los VPH de alto riesgo son responsables de cánceres orofaríngeos (oral, amígdalada y garganta) y cánceres anogenitales incluidos los de cuello, útero, ano, vulva, vagina y pene.

La infección por VPH ha alcanzado una proporción considerable en todo el mundo, particularmente en mujeres, en quienes es la principal causa de cáncer cervicouterino. En hombres la tasa de prevalencia mundial de la infección genital por VPH es casi similar al de las mujeres (3.5-45% vs. 2-44%); esto es comprensible debido a que el VPH anogenital se transmite principalmente por vía sexual (Kombe et al., 2020).

Nos enfocaremos en la infección por VPH en mujeres buscando conocer si el uso de probióticos ayuda a modular la respuesta inmune por medio del equilibrio de la microbiota vaginal mejorando la eficacia del tratamiento y así reducir la persistencia de la infección.

Este trabajo radica en la necesidad social de encontrar un tratamiento con mayor efectividad para la infección por VPH. En la actualidad se cuentan con diferentes vacunas (Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix), que ayudan a prevenir el desarrollo de una patología más grave como el cáncer cervicouterino, a producir una mejor respuesta inmunológica y pueden prevenir una infección recién adquirida. Sin

embargo, son ineficaces contra el VPH que ya está establecido y esto complica los esfuerzos por erradicar este virus en todo el mundo. Por esta causa las investigaciones han arrojado nuevas alternativas como el restablecimiento y equilibrio de la microbiota de la vagina para disminuir procesos de infecciones bacterianas, virales y fúngicas y optimizar la respuesta inmunológica y hacer más efectivo el tratamiento médico para la eliminación de estos microorganismos.

Se revisará la bibliografía que sugiera el uso de probióticos tanto vaginales como orales para reducir la persistencia del VPH y la eliminación del mismo en mujeres por medio del restablecimiento de una eubiosis en la microbiota de la vagina. Los beneficios de los probióticos se desarrollaran en los capítulos que a continuación se presentan.

Infección por virus del papiloma humano

El VPH es un virus de pequeño tamaño de ADN de doble cadena. Pertenece a la familia *Papillomaviridae* y hay más de doscientos genotipos de VPH que se dividen en alto y bajo riesgo oncogénico. Filogenéticamente se ordenan en cinco géneros, Alpha, Beta, Gamma, Mu y Un. El VPH Alpha infecta las superficies mucocutáneas (Zayats et al., 2022). Existen múltiples cepas que se identifican numerándolas (por ejemplo VPH16, VPH18, etc).

El VPH se ha identificado como la causa de aproximadamente el 5% de todos los cánceres en todo el mundo (Sanjosé et al., 2017). Todos los VPH afectan los epitelios escamosos, incluyendo la piel y las mucosas.

La infección por este virus se asocia con todos los cánceres de cuello uterino y una gran cantidad de cánceres anogenitales (vulva, vagina, pene y ano) y orofaríngeos. Además, se asocia con lesiones cutáneas y mucosas como las verrugas y papilomas benignos. La gran mayoría de las infecciones por VPH no presentan síntomas ni enfermedades y suelen desaparecer gracias al sistema inmunológico en un lapso de seis hasta veinticuatro meses tras la infección (Frąszczak et al., 2022). Sólo una pequeña fracción de esas infecciones persisten y pueden progresar

a una lesión preneoplásica y resultar finalmente en cáncer (Sanjosé et al., 2017). Las cepas de VPH más frecuentes a nivel mundial son la 16 (3.2%), 18 (1.4%), 31 (0.8%) y 58 (0.7%) y todas pertenecen a los papilomavirus oncogénicos, es decir, los de alto riesgo (Petca et al., 2020).

La vía de transmisión del VPH es principalmente por contacto de piel a piel o de piel a mucosa. La ruta de transmisión más documentada es la sexual, aunque se han publicado estudios que sugieren que también existen formas de transmisión no sexuales. La transmisión horizontal incluye fómites, boca, dedos y contacto con piel (vía no sexual). Los VPH son muy estables, pueden vivir durante días en superficies, ropa y equipos ginecológicos de uso frecuente. También está la transmisión vertical que ocurre de la madre al recién nacido y existe la posibilidad de la infección a través del líquido amniótico, la placenta o el contacto con la mucosa genital materna durante el nacimiento por vía vaginal. (Petca et al., 2022).

Entre los principales factores de riesgo está el tener múltiples parejas sexuales, comenzar a tener relaciones sexuales a edad temprana, no usar preservativo, presencia de otras infecciones de transmisión sexual, como el virus del herpes simple (VHS), tener alguna condición donde el sistema inmunológico esté deprimido, como sucede con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sigue existiendo controversia en cuanto al uso de métodos anticonceptivos y el hábito tabáquico (Magalhaes et al., 2021).

En la actualidad ya es más conocida la asociación que hay entre la microecología vaginal y la infección y persistencia del VPH (Frąszczak et al., 2022). En circunstancias normales, el género bacteriano en la vagina está dominado por *Lactobacillus* que se encargan de generar metabolitos bactericidas y bacteriostáticos, como el ácido láctico y bacteriocina para mantener la estabilidad del microambiente vaginal. Un desequilibrio en esta microbiota provoca la alteración del pH y la disminución de *Lactobacillus*; todo ello resulta en el deterioro de la inmunidad local y, en última instancia, en la infección por VPH, que puede llegar a ser persistente debido a estas condiciones favorables (Zang et al., 2021).

La detección del VPH se puede realizar mediante la prueba de Papanicolaou, que encuentra anomalías en las células del cuello uterino o la prueba de amplificación de un fragmento viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta prueba detecta ambos tipos de VPH (alto y bajo riesgo). El genotipado del VPH identifica tipos virales específicos (generalmente VPH 16 y 18) (Bhatla et al., 2020). En caso de que se hallen anormalidades en las células del cuello uterino se puede recurrir a diferentes tratamientos dependiendo de la situación patológica. Por ejemplo, existe la terapia con láser que localiza con precisión la lesión y tejido infectado por el VPH; la electrocirugía en donde se utiliza la energía generada por una corriente alterna para lograr la reducción del volumen del cérvix y la esferolisis que consiste en quemar la capa más superficial del cérvix. En cuanto a las verrugas anogenitales se tiene que valorar el caso para elegir el tratamiento adecuado conforme al impacto psicológico del paciente y se cuenta con antimitóticos (5FU, podofilotoxina), antivirales (interferones, cidofovir), inmunomoduladores (imiquimod, sinecatequinas), cáusticos (ácido bi- y tricloroacético) y sensibilizadores lumínicos (ácido 5-aminolevulínico), crioterapia y la escisión quirúrgica y electrocoagulación (Sendagorta et al., 2019).

La microbiota vaginal como herramienta para modular el sistema inmune

En la actualidad se sabe que los humanos conviven con una compleja comunidad de bacterias que son específicas de cada nicho que ocupan dentro del cuerpo. A esta comunidad bacteriana se le conoce como “microbiota”. La microbiota autóctona o de ocupación que antiguamente se le llamaba “flora”, se refiere al conjunto de microorganismos que pueblan un hábitat, con grupos de especies estables y otras variables. La microbiota de ocupación incluye a los microorganismos que viven sobre la piel y en las cavidades abiertas al exterior que son el aparato digestivo y el genitourinario (Badia, s/f) (Garza-Velasco et al., 2021).

La microbiota de ocupación tiene funciones que son claves para el mantenimiento de una buena salud y los tipos de organismos que están presentes incluyen bacterias, arqueas, protistas, hongos y virus. Todos estos microorganismos difieren mucho entre las distintas partes del cuerpo y entre individuos. Las principales

funciones de la microbiota se pueden resumir en tres categorías: funciones metabólicas y suministro de nutrientes esenciales, funciones protectoras y funciones tróficas. Las metabólicas y de suministro de nutrientes consisten en la fermentación de los residuos no digeribles provenientes de la dieta. La microbiota del intestino proporciona una variedad de enzimas y vías bioquímicas adicionales a los recursos metabólicos propios, además los microorganismos de nuestra microbiota tienen la capacidad de sintetizar vitaminas y algunos aminoácidos que nosotros no podemos fabricar. La función protectora se define como la capacidad que tiene la microbiota para impedir que otros microorganismos foráneos con potencial patógeno se asienten sobre las mucosas. La función trófica se refiere a que la microbiota tiene funciones sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal y sobre el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunológico para que pueda responder de manera adecuada y eficaz ante cualquier agente infeccioso. (Badia s/f) (Garza-Velasco et al., 2021).

La microbiota intestinal es la que más se ha estudiado pero actualmente se tiene el conocimiento de la existencia de microbiotas en otros órganos en el cuerpo. Uno de ellos es el aparato genitourinario donde se incluye la microbiota de la vagina. La actividad endócrina es la encargada de adaptar la estructura y las condiciones en las diferentes etapas por las que pasa la cavidad vaginal, durante la infancia, la pubertad, en el embarazo y la menopausia. La microbiota de la vagina se va adaptando a las distintas condiciones de acuerdo a cada periodo (premenarquia, pubertad, ciclo menstrual, embarazo y menopausia). La microbiota vaginal tiene un rol crucial en el bienestar ginecológico y en la salud general de la mujer. Se compone de microorganismos anaeróbicos y aeróbicos. El grupo de género microbiano dominante que se encuentra en comunidades bacterianas vaginales sanas en mujeres que están en edad fértil es *Lactobacillus* y tienen una función que es determinante en la prevención de enfermedades urogenitales, tales como lo son la vaginosis bacteriana (VB), las infecciones por hongos como la candidiasis, las enfermedades de transmisión sexual (ETS) y también en las infecciones del tracto urinario (Barrientos-Durán et al., 2020) (Li et al., 2020).

Lactobacillus spp. confiere muchos beneficios a la vagina. La glucosa generada por la degradación del glucógeno del exudado vaginal es utilizada por los *Lactobacillus* para obtener energía, produciendo ácido láctico y agua oxigenada y mantener el pH vaginal entre 3.5 y 4.5. Se considera que los *Lactobacillus* son la primera línea de defensa contra cualquier agente patógeno y esto se lleva a cabo por medio de tres mecanismos:

1. Por la adherencia al epitelio. Los *Lactobacillus* vaginales tienen moléculas en su superficie que son adhesinas bacterianas las cuales van a reconocer moléculas de la superficie epitelial, que son los receptores y la consecuencia de este reconocimiento es una interacción en donde se va a formar una biopelícula provocando que los *Lactobacillus* eliminen la posibilidad de unión de los patógenos al epitelio ya que éste está cubierto por los *Lactobacillus*.

2. Por la producción de compuestos antimicrobianos como el ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas. El ácido láctico funciona como un sensor de la salud vaginal, activa e inactiva los mecanismos de defensa frente a la infección. Inhibe la secreción de mediadores proinflamatorios como (IL-6, IL-8, $TNF\alpha$, RANTES (quimiocina que promueve el reclutamiento de células inflamatorias como los monocitos, linfocitos y mastocitos) y $MIP3\alpha$ (del inglés, Macrophage Inflammatory Protein 3 Alpha) y al mismo tiempo estimula la producción de IL-1RA, que bloquea al receptor de IL-1 e inhibe el efecto proinflamatorio de $IL-\alpha$ e $IL-1\beta$. El 70% de los *Lactobacillus* de la vagina generan peróxido de hidrógeno (H_2O_2). *L. jensenii* es la cepa que más lo produce, actúa como antiséptico, es utilizado en la desinfección de heridas ya que oxida la maquinaria celular de los microorganismos anaerobios y la inactiva (Hearps et al., 2017).

3. Por la agregación con los patógenos, tales como *Escherichia coli*, *G. vaginalis* y *Candida albicans*, la agregación con los patógenos induce un efecto antimicrobiano notable que aumenta la efectividad del ácido láctico, el peróxido de hidrógeno y otros compuestos microbicidas generados por los *Lactobacillus* (Martin et al., 2008).

El género *Lactobacillus* se compone por más de 170 especies, y las que encontramos en una vagina sana son: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* y *L. vaginalis*. En la vagina también hay cierta concentración de microorganismos entéricos como *Gardnerella vaginalis*, *Candida*, *Prevotella*, *Ureaplasma*, *Peptostreptococcus*, *Mycoplasma*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Veillonella* y *Escherichia* pero el ácido láctico crea un microambiente ácido que ayuda a evitar que haya un crecimiento excesivo de éstos y a que los *Lactobacillus* se mantengan dominando en la vagina y a regular la inflamación (el ácido láctico regula la respuesta inflamatoria). Los *Lactobacillus* secretan bacteriocinas que se encargan de inhibir la proliferación de otros microorganismos y tienen una gran capacidad de adhesión en las células epiteliales, compitiendo con los patógenos por el espacio y la absorción de los nutrientes (Dong et al., 2023). La colonización por *Lactobacillus* es una peculiaridad de nuestra especie, que no comparten los primates superiores. La razón es, que los humanos somos receptivos todo el tiempo. La mayoría de las especies de vertebrados terrestres solo presentan periodos pequeños de celo. La vagina humana necesita lubricación constante (Miller et al., 2016).

La microbiota del tracto genital inferior se clasifica en cinco “tipos de estados comunitarios” (del inglés, CST Community State types) según la composición y proporción de la microbiota vaginal; CST-I, CST-II, CST-III y CST-V que corresponden a un predominio de *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus jensenii* respectivamente, mientras que CST-IV es característico por una combinación de diversos anaerobios facultativos con baja abundancia de *Lactobacillus* y se divide a su vez en CST IV-A y IV-B. CST IV-A parece estar dominado por *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Fingoldia* y *Streptococcus* junto con *L. iners* o un pequeño porcentaje de otras especies de *Lactobacillus*. IV-B parece estar dominado por *Prevotella*, *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Parvimonas*, *Peptoniphilu* y otras bacterias (Dong et al., 2023). Una microbiota vaginal con dominancia de *Lactobacillus* se asocia con una menor inflamación lo que significa que hay eubiosis, es decir, un estado óptimo. Ocurre lo contrario cuando en la vagina se tiene una microbiota polimicrobiana (más

diversidad bacteriana y sin dominancia de *Lactobacillus*) ya que se asocia con mayor inflamación, específicamente por infiltración de la mucosa de células T CD4 + activadas. A ese estado de mayor diversidad bacteriana en la vagina se denomina disbiosis y se asocia con un mayor riesgo de infecciones y su progresión (incluido el VIH) y puede originar complicaciones obstétricas (Moosa et al., 2020).

El ciclo menstrual de la mujer está compuesto por cuatro fases: la menstruación, fase folicular (fase proliferativa), fase de ovulación y fase lútea (fase secretora). El ciclo está regulado por las hormonas pituitarias (hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizantes (LH)) y las hormonas ováricas (estradiol y progesterona). El sangrado de la menstruación se induce por una caída de las concentraciones de progesterona y estradiol causada por la ausencia de la fertilización. Después sigue la fase proliferativa en donde aumenta la producción de estradiol por los folículos maduros del ovario. La concentración de estradiol alcanza su punto máximo uno o dos días antes de la ovulación. Finalmente comienza la fase secretora en donde hay una mayor producción de progesterona.

La colonización en la vagina por *Lactobacillus* cambia con el ciclo menstrual debido a la variación del estado hormonal. Cuando llega la regla, hay menos concentración de hormonas y esto conlleva a una disminución de *Lactobacillus* lo que hace que haya una menor producción de ácido láctico (pH más elevado en la vagina). La sangre de la menstruación tiene un pH neutro lo que ocasiona que bacterias como *Gardnerella vaginalis* aumenten su concentración en la vagina. Al terminar la menstruación, cuando inicia la fase folicular o proliferativa se incrementa la síntesis de hormonas, fundamentalmente estradiol que resulta en el engrosamiento de los epitelios endometrial y vaginal y se estimula la producción de exudado vaginal. Como resultado, se promueve la recuperación de la concentración de *Lactobacillus* y que comiencen a producir suficiente ácido láctico y con esto lograr disminuir la cantidad de *Gardnerella vaginalis* y otras bacterias indeseables. La fase luteínica se inicia con la liberación del óvulo y la conversión del folículo en cuerpo lúteo, se segrega progesterona que induce la preparación del útero para la implantación del embrión. En esta etapa ocurre una disminución gradual de la síntesis de estradiol,

que pudiera desempeñar algún efecto sobre la microbiota vaginal, raramente puede comprometer la dominancia de los *Lactobacillus*. Cuando no se produce la implantación, el cuerpo lúteo se degenera y cesa la producción de progesterona y se inicia la menstruación nuevamente. La producción de las hormonas provoca cambios en la composición de la microbiota de la vagina lo que al mismo tiempo va a influenciar a las respuestas de la inmunidad local.

La protección contra las infecciones de transmisión sexual representan un desafío para el tracto reproductivo femenino (del inglés, FRT Female Reproductive Tract) porque al mismo tiempo se tiene que combinar dicha protección con una reproducción exitosa. El sistema inmunológico innato y adaptativo se controlan bajo la influencia de la producción hormonal. La protección inmunológica en el FRT cambia de acuerdo a la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre la mujer, la protección se reduce durante la fase secretora para mejorar las condiciones para la fecundación y el embarazo y esto puede llegar a crear una ventana de vulnerabilidad en la cual ciertos patógenos pueden ingresar o proliferar y causar patología en el FRT (Wira et al., 2015).

Hay diferentes razones por las cuales los *Lactobacillus* disminuyen y no se recuperan las concentraciones ideales (que queden dominando) en la vagina:

1. Causas fisiológicas: por cambios de concentración de hormonas esteroideas (ciclo menstrual y menopausia), las reglas muy abundantes y con más días de duración pueden dar lugar a la dominancia de *G. vaginalis* por el pH neutro de la sangre que los favorece y por el efecto de barrido de la mucosa vaginal que tiene la menstruación. El semen también tiene un pH neutro que provoca una elevación transitoria del pH de la vagina y puede poner en peligro la cavidad. El tener nuevas relaciones sexuales puede dar lugar a infecciones.
2. Patológicas: aminas biógenas que se originan por la descarboxilación microbiana de aminoácidos y esto incrementa el pH.

3. Causas sobrevenidas: el uso de dispositivos intrauterinos como el DIU que libera cobre resulta tóxico tanto para los espermatozoides y para los *Lactobacillus*, uso de espermicidas y duchas vaginales, uso de antibióticos y tratamientos antineoplásicos (radioterapia abdominal).

Cambios en la microbiota cervicovaginal con incrementos en la diversidad bacteriana facilitan la infección por VPH y pueden estar involucrados en la persistencia de la infección y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer. Las mujeres con VPH muestran una microbiota disbiótica con depleción de *Lactobacillus*. Se realizó un estudio (Di Paola et al., 2017) donde se tomaron muestras cervicovaginales y la microbiota cervicovaginal se caracterizó mediante análisis metagenómico en muestras de mujeres VPH positivas y en mujeres VPH negativas que fueron las del grupo control. Se asociaron los grupos microbianos con la eliminación o persistencia viral. Los resultados arrojaron que *Lactobacillus* era el género más abundante en los tres grupos (VPH+ con aclaramiento de la infección, VPH- grupo control y VPH + infección persistente) pero se encontraron diferencias en las especies de *Lactobacillus*, *L. crispatus* fue más abundante en el grupo control y en grupo de aclaramiento. La diversidad bacteriana fue más grande en el grupo de VPH+ y particularmente en el grupo de persistencia de la infección comparado con el grupo control. El género *Atopobium vaginae* se mostraba significativamente más representado en el grupo de las mujeres con infecciones persistentes comparado con los grupos de estudio de mujeres que habían eliminado la infección y el grupo de mujeres sin VPH. *Atopobium vaginae* puede desempeñar un papel en la alteración de las barreras epiteliales, favoreciendo las infecciones por VPH o la diseminación viral. Anaerobios como *Prevotella*, *Gardnerella*, *Atopobium* y *Sneathia*, inducen una fuerte inflamación en el ambiente vaginal con alto reclutamiento de linfocitos T-helper 17, que favorece la infección por VIH. (Di Paola et al., 2017).

Hay estudios en donde se respalda el hecho de que la microbiota cervicovaginal modula el microambiente inmunológico a través de interacciones microbio-huésped (Adapen et al., 2022) (Martin et al., 2012) (Li et al., 2020) (Dong et al., 2023). La

microbiota cervicovaginal es el principal modulador de las respuestas inmunitarias en el tracto reproductivo inferior, los peptidoglicanos producidos por *L. crispatus* activan las células de Langerhans (LC), que son las células presentadoras de antígeno (APC) más importantes en el epitelio cervical y son de gran importancia para la eliminación del VPH (Dai et al., 2021).

Como se ha ido mencionando anteriormente es de vital importancia que la microecología vaginal se encuentre en óptimas condiciones. Los microorganismos probióticos pueden conferir beneficios para ayudar a restablecer la microbiota vaginal para lograr la dominancia de *Lactobacillus*.

Uso de probióticos para restaurar la microbiota vaginal y optimizar la respuesta inmunológica contra el VPH

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor” (Ebner et al., 2014) (Fao.org.). La palabra probiótico a menudo se usa incorrectamente para referirse a cualquier cultivo vivo, como los utilizados en los alimentos fermentados tradicionales, pero un grupo internacional de científicos convocados por ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) acordaron que el término debería restringirse a microorganismos que han sido adecuadamente definidos y demostrado que proporcionan un beneficio para la salud. (isappscience.org).

Los probióticos tienen múltiples funciones para la salud del huésped, los beneficios e interacciones se relacionan con el sistema gastrointestinal, sistema inmunológico sistema neurológico y sistema genitourinario. Los probióticos han evolucionado como una prometedora técnica terapeuta para tratar distintas patologías como la diarrea causada por infecciones, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatías congénitas, diabetes, algunos tipos de cánceres como el de

colon, obesidad, infecciones del tracto genitourinario, alergias, dermatitis y trastornos del sistema inmunológico (Manzoor et al., 2022).

A principios del siglo XX, Metchnikoff descubrió que las “bacterias saludables”, principalmente las bacterias del ácido láctico (del inglés, LAB lactic acid bacteria), confieren una influencia positiva sobre la digestión y el sistema inmunológico. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los géneros principales utilizados como probióticos (Behnsen et al., 2013).

Los probióticos ejercen beneficios bajo tres tipos de categorías:

1. Actividad antimicrobiana: la actividad antagonista de los probióticos se relaciona con la producción de sustancias antimicrobianas como los ácidos orgánicos (acidifican el medio), peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, producción de enzimas, coagregación con patógenos (capacidad de inmovilizar a los patógenos) y el desplazamiento competitivo de los patógenos en la mucosa. (Plaza-Díaz, J et al., 2019) (Valenti et al., 2018) (Leber et al., 2008).

2. Efecto de función barrera: los probióticos pueden reforzar la función de barrera por medio de mecanismos directos antimicrobianos y de competitividad por la adhesión a las líneas celulares, ésta función ayuda a reforzar las uniones compactas (tight junctions) de las células epiteliales y a favorecer la expresión de las proteínas de las zonas de cierre entre las membranas celulares como la ocludina y claudina y con ello reducir la permeabilidad del epitelio. (Plaza-Díaz, J et al., 2019) (Valenti et al., 2018) (Leber et al., 2008).

3. Capacidad inmunomoduladora: la capacidad de inmunomodulación es uno de los mecanismos más asociados con los beneficios de los probióticos, interactúan con receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a microorganismos como Toll-like receptor (TLR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) que se encuentran presentes en la superficie de las células epiteliales y dendríticas. Ésta interacción se relaciona con el mantenimiento de la homeostasis intestinal y el desarrollo de la tolerancia a la

microbiota residente (Plaza-Díaz, J et al., 2019) (Valenti et al., 2018) (Leber et al., 2008).

Los probióticos pueden ser administrados tanto por vía vaginal como la vía oral y deben de colonizar la vagina para poder conferir beneficios a la mujer. La vía de administración vaginal debe contener por lo menos 10^8 UFC (unidades formadoras de colonias) al día, por medio de cápsulas, óvulos o tampones y debe aplicarse de 5-10 días. La vía oral debe contener por lo menos 10^9 UFC/día y debe tomarse por 15-10 días, el probiótico oral puede tener una disminución de dosis efectiva debido a la pasada por todo el tránsito gastrointestinal pero al mismo tiempo puede tener otras ventajas como la de la estimulación de la inmunidad digestiva y la del desplazamiento de patógenos del tracto entérico (Bastani et al., 2012).

El sistema inmunológico presente en el FRT ha evolucionado para lograr adaptarse para permitir la gestación y al mismo tiempo proporcionar protección a la cavidad para hacer frente a infecciones por una amplia variedad de microorganismos como los virus, bacterias, hongos y parásitos. Se compone de una amplia gama de factores ambientales, como una capa mucosa, secreción de IgA/IgG, microbiota vaginal, células inmunes locales, una barrera epitelial y factores solubles como los péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas, todos ellos interactúan para modular la susceptibilidad a la invasión por patógenos (Adapen et al., 2022).

La regulación de la respuesta inmunitaria en el FRT está influenciada tanto por las hormonas sexuales (estradiol y progesterona) como por la microecología vaginal. La protección contra microorganismos tanto comensales como patógenos se logra a través de los receptores de reconocimiento de patrones (del inglés, PRR Pattern Recognition Receptors) como los Toll-like receptors (TLR) y receptores tipo NOD (NLR), los cuales están presentes en células epiteliales escamosas que recubren la vagina y también en las células columnares que recubren el FRT superior. El FRT se compone de diferentes sitios anatómicos, el FRT inferior formado por la vagina y el ectocérvix que se compone de un epitelio escamoso estratificado compuesto de células epiteliales superficiales, intermedias y basales, debajo del epitelio se

encuentran principalmente células dendríticas (DC, en sus siglas en inglés) y macrófagos que están incrustados dentro del revestimiento epitelial o en la submucosa y también están presentes células T gamma delta ($\gamma\delta$) que están intercaladas dentro del epitelio (linfocitos intraepiteliales). El FRT superior compuesto por el endocérvix, endometrio y las trompas de Falopio, cubierto por un epitelio columnar de una sola capa con uniones estrechas y en la capa submucosa se encuentran una serie de componentes del sistema inmune que incluyen agregados linfoides que son muy exclusivos del área del útero y endometrio y se componen de células T, células B y macrófagos que cambian su tamaño y tipos de células de acuerdo con el ciclo menstrual. El cuello uterino (cérvix) es posiblemente el área inmunológicamente más activa del tracto reproductivo donde el epitelio escamoso pseudoestratificado se convierte en un revestimiento único y es aquí donde se ve una gran acumulación de células T activas y células dendríticas, además es el sitio más vulnerable para ser invadido por patógenos. (Li et al., 2020) (Wira et al., 2015) (Villa et al., 2020).

Anahtar et al (2015) demostró que hay una relación entre una microbiota vaginal con comunidades bacterianas con alta diversidad y que carecen de la dominancia de *Lactobacillus* y los niveles de citoquinas proinflamatorias genitales. Hay especies bacterianas específicas dentro de las comunidades de alta diversidad (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, etc) que provocan que haya más citocinas proinflamatorias y esto hace que las células presentadoras de antígenos (APC) endocervicales detecten lipopolisacáridos microbianos (LPS) que producen gran cantidad de citocinas proinflamatorias y quimioatrayentes de células T.

Cuando hay una estimulación de PRR por parte de algún microorganismo, se inicia una cascada de señalización de citocinas que conduce a la liberación de IL-1 β , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), todo ello con el fin de activar células especializadas (pro-inflamatorias), incluidas células NK, macrófagos, células T CD4+ y T CD8+ y linfocitos B. Las mujeres que tienen una microbiota vaginal de tipo CST-IV mostraron aumentos sustanciales en TNF- α , IL-1 α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-12p70, IL-8, comparado con mujeres con una microbiota vaginal de tipo CST-I.

(Li et al., 2020) (Adapen et al., 2022). Anahtar et al (2015), en un estudio en donde se compararon niveles de citoquinas proinflamatorias genitales entre los diferentes CST se observó un incremento de IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10, IL-8, IL-14, en mujeres con CST-IV y además se observó menos aumento de citoquinas en CST-III, con IFN- γ significativamente más alto comparado que CST-I y una tendencia de TNF- α , IL-8 e IL-10 más altos, lo que se traduce en que, comunidades bacterianas altamente diversas como en CST-IV y en menor medida en CST-III se asocian fuertemente con la presencia de múltiples citoquinas proinflamatorias (Chee et al., 2020). Estudios moleculares han encontrado que las mujeres con VPH+ tienen más probabilidades de presentar CST dominados por *L. iners* (CST-III) o bajos en *Lactobacillus* (CST-IV) comparado con mujeres con VPH- (Borgogna et al., 2020). Una mayor diversidad microbiana conduce a una mayor producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias relacionadas, que amplifican la respuesta inflamatoria y aumentan la cantidad de células inmunes reclutadas (Zhou et al., 2021). Este fenómeno promueve la desregulación inmune en el tracto reproductivo femenino, proporcionando así un sitio adecuado para el desarrollo de tumores. La coinfección microbiana puede aumentar la inflamación y dañar las células epiteliales, el cual es un mecanismo para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical (So et al., 2010).

Chao et al (2019) reveló en un estudio transversal de 151 mujeres (65 VPH+ y 86 VPH-) que una mayor abundancia de anaerobios como *Acinetobacter lwoffii*, *Bacteroides plebeius* y *Prevotella buccae* se asocian negativamente con la infección por VPH. El riesgo de adquirir el VPH es significativamente mayor cuando se tiene una mayor diversidad en la microbiota vaginal. Además el VPH puede causar cáncer ya que afecta la estructura celular o contribuir a través del escape inmunológico y la inflamación crónica (Zhou et al., 2021). La disbiosis vaginal puede conducir a un mayor riesgo de VB y esto al mismo tiempo provocar un aumento en la producción de enzimas que degradan la mucina, además de la baja producción de H₂O₂, ácido láctico y bacteriocinas por parte de los *Lactobacillus*, van a debilitar la barrera del epitelio cervical y vaginal se vuelve muy frágil (So et al., 2020).

La microbiota cervicovaginal dominada por *L. iners* o no dominada por *Lactobacillus* se caracteriza por permitir la proliferación de anaerobios que producen sialidasa (que son un grupo de enzimas que degradan la mucina y son producidas por *Gardnerella vaginalis* y *Prevotella* asociados con la VB) para alterar la barrera epitelial y luego facilitar la entrada del VPH. Las partículas del VPH existen en los queratinocitos infectados como apísomos antes de ingresar al núcleo y la integración viral induce una alta expresión de las proteínas E6/E7 para promover la proliferación celular anormal y la carcinogénesis. *Lactobacillus crispatus* puede inhibir el crecimiento de anaerobios a través de la interacción microbio-microbio y activar las LC que son las únicas células presentadoras de antígeno en el epitelio cervical que presentan antígenos del VPH e inducen una interacción huésped-microbio específica del VPH, ambos tipos de interacciones (microbio-microbio y huésped-microbio) disminuyen el nivel de factores correlacionados con el deterioro de la barrera (sialidasa y biopelícula de anaerobios) y la inmunidad supresora (células Treg, Th2, Th17, IL-10, IL-17, TGF- β) (Dai et al., 2021).

Los trastornos microbiológicos cervicovaginales se han convertido en un factor clave para la inflamación, para el VPH y para el cáncer cervicouterino. Los *Lactobacillus* compiten con los patógenos por el espacio en el epitelio vaginal y evitan el crecimiento y desarrollo de los patógenos, secretando ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas. Además los *Lactobacillus* ayudan a activar el sistema de complemento, desencadenando una respuesta inmunitaria local que ayuda a controlar a los patógenos (Kovachev, 2020).

Existe la posibilidad de maximizar la primera línea de defensa de la mujer mediante la comprensión profunda de la microbiota vaginal, que en última instancia ayudará a desarrollar terapias prácticas y de bajo costo para disminuir la susceptibilidad a las ETS, particularmente al VPH (Li et al., 2020). Los probióticos en la disbiosis relacionada con la reproducción es un área de progreso continuo debido al creciente interés de médicos y pacientes que padecen trastornos recurrentes de la microbiota reproductiva (López-moreno et al., 2021).

Las bacterias del ácido láctico (LAB) son microorganismos representativos de un grupo diverso de bacterias que se caracterizan por ser Gram-positivas, microaerófilas, tolerantes a los ácidos, no esporulantes y son capaces de producir ácido láctico. Los géneros predominantes de bacterias ácido lácticas que se son usadas como probióticos son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Pediococcus*. (Chee et al., 2020). La administración de probióticos de *Lactobacillus* en adecuadas cantidades, confiere beneficios para la salud por medio del restablecimiento de la homeostasis microbiana e inmune del huésped. Un probiótico puede actuar indirectamente mediante el tratamiento y prevención de la VB recurrente o directamente mediante la secreción de sustancias como el ácido láctico, el peróxido de hidrógeno y sustancias como las bacteriocinas que ayudan a proteger a la vagina de las ETS. La producción de ácido láctico por los probióticos neutraliza el potencial electroquímico de las membranas celulares y desnaturaliza las proteínas intracelulares de los patógenos. Los probióticos destruyen los patógenos como resultado de su competencia por los nutrientes y receptores en la mucosa y el epitelio. También producen bacteriocinas que eliminan patógenos, inhibiendo su actividad (Mizgier et al., 2020).

Los probióticos regeneran las condiciones fisiológicas, acidificando la cavidad vaginal, entonces los *Lactobacillus* indígenas (propios de la microbiota) de la microbiota vaginal comienzan a crecer y a multiplicarse de manera activa. El probiótico no pretende sustituir a los *Lactobacillus* indígenas, sino que el probiótico regenera las condiciones que permitan tener el estado de salud en la vagina que se tenía antes de la infección o de la pérdida de la eubiosis.

En un estudio (Bastani et al., 2012) se confirmó la eficacia de la terapia con probióticos *Lactobacillus* en especial las cepas *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* RC-14, administrados por dos meses con 10^8 UFC, ayudando a restablecer y mantener la microbiota urogenital, además de ayudar a curar infecciones existentes y prevenir la recurrencia de las VB.

Los probióticos podrían ayudar en la eliminación del VPH en base a los siguientes mecanismos: Por la competencia espacial, nutricional y producción de compuestos inhibitorios (biosurfactantes con propiedades antiadherentes al epitelio vaginal, peróxido de hidrógeno, ácido láctico, bacteriocinas y moléculas de coagregación) contra los microorganismos patógenos. Mejorando la respuesta inmunitaria, tanto la inmunidad innata y adaptativa, que son los principales mecanismos de defensa contra las infecciones virales y por un efecto antiviral directo mediante la secreción de metabolitos específicos. (Ou et al., 2019). *Lactobacillus* activa el sistema inmunológico para inhibir la proliferación de tumores malignos al secretar varios metabolitos antitumorales, incluidos polisacáridos fosforilados y polisacáridos extracelulares (Mei et al., 2022). Además los *Lactobacillus* pueden afectar la inmunidad celular y humoral, promover la proliferación y diferenciación de células derivadas del timo y promover aún más el reconocimiento inmunológico y la proliferación de células derivadas de la médula ósea (Mei et al., 2022).

Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo demostró que tomando el probiótico vaginal *Lactobacillus crispatus* cepa CTV-05 después de un tratamiento de 28 días inhibió el crecimiento de *Atopobium* asociado a la VB (Dai et al., 2021). *L. crispatus* mejora la expresión de TLR2 y TLR6 de la membrana celular para activar las LC (Song et al., 2018).

Verhoeven et al (2013), en un estudio prospectivo controlado en el que 54 mujeres con diagnóstico de VPH y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado en su prueba de Papanicolaou fueron seguidas durante seis meses. El grupo de intervención consumió una bebida probiótica diaria que contenía *Lactobacillus casei* durante el período de estudio. El grupo control no recibió tratamiento. Las medidas de resultado fueron las pruebas de Papanicolaou de control y el estado del VPH después de seis meses. Las usuarias que consumieron la bebida probiótica tuvieron el doble de posibilidades de eliminar las anomalías citológicas (60% frente a 31%). El VPH se eliminó en el 19% de los pacientes de control versus el 29% de las usuarias de probióticos. Este estudio sugiere que el probiótico estudiado promueve la eliminación de anomalías citológicas relacionadas con el VPH.

Di Pierro et al (2021) en un estudio abierto, no controlado en donde 35 mujeres VPH positivas y que en su mayoría (N=24) demostraron CST IV y las otras mujeres se clasificaron con CST III (N=10) y CST II (N=1), después de 90 días de tratamiento oral con un probiótico *L. crispatus* M247 se observó una reducción de aproximadamente el 70% en la positividad del VPH y un cambio significativo en el CST, con el 94% de las mujeres ahora clasificadas con CST I. La cepa probiótica M247 sobrevive en el jugo gástrico por noventa minutos y sales biliares por cuarenta y ocho horas. *L. crispatus* M247 es un muy buen productor de peróxido de hidrógeno y se ha observado que lo utiliza como una molécula transdutora de señales para inducir la activación de PPAR- γ en las células epiteliales intestinales, modulando directamente la capacidad de respuesta de las células epiteliales a los estímulos inflamatorios. El mismo mecanismo aumenta la cantidad de TLR-2 al tiempo que reduce la cantidad de TLR-4, mejorando la fuerza de las uniones estrechas y reduciendo la capacidad de las bacterias Gram-negativas dotadas de lipopolisacárido (LPS) para determinar los procesos inflamatorios mediados por TNF- α . También se evaluó la capacidad de M247 para colonizar la vagina después de la administración oral de 10 mil millones de células vivas diariamente durante dos semanas a mujeres sanas y los resultados preliminares de PCR mostraron que M247 estaba presente en el colon del 70% de las mujeres y en la vagina del 40% de las mujeres. (Di pierro et al., 2018).

Palma et al (2021) realizaron un estudio con el objetivo de confirmar si la implementación prolongada de *Lactobacillus* vaginal en mujeres con infecciones por VPH y vaginosis bacteriana o vaginitis concomitante podría ayudar a resolver la infección viral, restableciendo la eubiosis original. Participaron un total de 117 mujeres afectadas por vaginosis bacteriana o vaginitis con infecciones concomitantes por VPH. Las mujeres fueron asignadas al azar en dos grupos, con tratamiento estándar (metronidazol 500 mg dos veces al día durante siete días o fluconazol 150 mg por vía oral una vez al día durante dos días consecutivos) más la implementación vaginal de *Lactobacillus* a corto plazo (3 meses). Grupo 1, grupo de protocolo de tratamiento corto con probióticos (n=60) versus el mismo

tratamiento estándar más administración vaginal prolongada (6 meses) de *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 (grupo 2, grupo de tratamiento n=57). Los resultados arrojaron que después de una mediana de seguimiento de 14 meses, la posibilidad de resolver anomalías citológicas relacionadas con el VPH fue dos veces mayor en las usuarias de probióticos a largo plazo (grupo 2) versus el grupo de implementación corta de probióticos (grupo 1) (79.4% vs. 37.5%). Se demostró además una eliminación total del VPH en el 11.6% de las pacientes que recibieron probióticos de esquema corto en comparación con un porcentaje del 31.2% en las usuarias de *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 vaginales a largo plazo, evaluado como prueba negativa de ADN del VPH documentada al final del período de estudio. Concluyen que se necesitan estudios más amplios y aleatorizados para confirmar los alentadores resultados. El restablecimiento de la eubiosis podría ser la clave para abordar eficazmente incluso la infección por VPH (Palma et al., 2021).

En un estudio hecho por Iniesta et al (2022), mostraron que el probiótico *Ligilactobacillus salivarius* PS11610 podría estar asociado con el cambio del perfil inmunológico de proinflamatorio a antiinflamatorio, además de ayudar a solucionar la infertilidad idiopática. Revelando así los potenciales efectos beneficiosos de este probiótico administrado por vía oral en la mucosa gastrointestinal e incluso en otras mucosas como la de la vagina.

Las bacterias probióticas del ácido láctico ayudan a respaldar un sistema inmunológico funcional y equilibrado y contribuyen a los efectos inmunomoduladores en la lucha contra los patógenos microbianos incluidos los virus. *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus acidophilus* CRL431 interfiere con la patología inducida por virus indirectamente al favorecer la homeostasis celular, estimulando la inmunidad innata y adaptativa y también se evaluaron en un estudio los efectos inhibidores sobre el ARNm y la expresión de proteínas del oncogén del VPH. El proceso de carcinogénesis del cuello uterino está asociado con la sobreexpresión de las proteínas oncogénicas virales E6/E7 del VPH que inactivan los supresores de tumores P53 y pRb, bloquean la apoptosis, acortan los telómeros y reducen el reconocimiento inmunológico. Los resultados indican que el probiótico

Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A puede regular negativamente la expresión de ambos genes E6/E7. En particular la expresión de ambos genes disminuyó significativamente con el tratamiento con *B. adolescentis* SPM1005-A. En este estudio se llegó a la conclusión de que el probiótico *B. adolescentis* SPM1005-A tiene actividad antiviral mediante la supresión de la expresión de los oncogénos E6/E7, lo que sugiere que este probiótico podría ser útil para la prevención del cáncer de cuello uterino asociado al VPH. (Cha et al., 2012).

Conclusión

Como se ha ido explicando y comentando a lo largo del trabajo, la microbiota cervicovaginal tiene un papel crucial en la salud reproductiva de la mujer. La microbiota del FRT necesita continuar estudiándose para comprender en su totalidad las formas en las que influye y modula a todos los factores participantes en el mantenimiento de la homeostasis reproductiva, para así lograr brindar terapias más efectivas y adecuadas, con menos recidivas para las distintas patologías reproductivas de la mujer, como la vaginosis bacteriana, vaginitis bacteriana, candidiasis vulvovaginal, infecciones del tracto urinario y las ETS. En la revisión de los diferentes estudios que hasta ahora existen, se confirma la asociación que hay entre la microbiota cervicovaginal con una dominancia de bacterias anaeróbicas como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium*, etc, y la persistencia del VPH así mismo con una mayor inflamación que son factores que favorecen el proceso de carcinogénesis.

Además un CTS-IV está asociado a mayor vulnerabilidad para contraer una infección por VPH y a menores tasas de aclaramiento del virus todo ello debido a la disminución de *Lactobacillus* que son los encargados de la defensa de la cavidad con la producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y compuestos antimicrobianos y a regular la respuesta inmunológica favoreciendo un estado antiinflamatorio.

El uso de cepas probióticas tanto por vía oral como vaginal han tenido alentadores resultados para el restablecimiento de la eubiosis vaginal y se ha visto en estudios

que las mujeres que han sido sometidas a un tratamiento con probióticos tienen el doble de posibilidades de resolver las anomalías citológicas relacionadas con el VPH además de menores recidivas de infecciones del tracto urinario y VB. Los estudios también han indicado el potencial de los probióticos en la promoción de la apoptosis y la supresión de la inflamación que ayuda en la prevención y en el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial. Se necesita continuar realizando estudios e investigaciones para tener un mayor entendimiento en las respuestas inmunes y fisiológicas mediadas por la microbiota. Así mismo se necesitan realizar estudios sobre el potencial que tiene la realización de trasplantes de fluido vaginal para lograr el restablecimiento de la microbiota y lograr obtener la cura definitiva de las diferentes patologías reproductivas y lograr hacerlo un procedimiento habitual, que sería la dirección del futuro.

Bibliografía

- Adapen, C., Réot, L., Nunez, N., Cannou, C., Marlin, R., Lemaître, J., d'Agata, L., Gilson, E., Ginoux, E., Le Grand, R., Nugeyre, M.-T., & Menu, E. (2022). Local innate markers and vaginal Microbiota composition are influenced by hormonal cycle phases. *Frontiers in immunology*, 13. Fecha de acceso: 21 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841723>
- Anahtar, M. N., Byrne, E. H., Doherty, K. E., Bowman, B. A., Yamamoto, H. S., Soumillon, M., Padavattan, N., Ismail, N., Moodley, A., Sabatini, M. E., Ghebremichael, M. S., Nusbaum, C., Huttenhower, C., Virgin, H. W., Ndung'u, T., Dong, K. L., Walker, B. D., Fichorova, R. N., & Kwon, D. S. (2015). Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*, 42(5), 965–976. Fecha de acceso: 10 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.019>
- Badia, M. (s/f). *Wiki*. Sociedad Española de Microbiota Probióticos y Prebióticos. Fecha de acceso: 26 de agosto de 2023, de <https://semipyp.es/wiki/>
- Barrientos-Durán, A., Fuentes-López, A., de Salazar, A., Plaza-Díaz, J., & García, F. (2020). Reviewing the composition of vaginal Microbiota: Inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. *Nutrients*, 12(2), 419. Fecha de acceso: 3 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.3390/nu12020419>
- Bastani, P., Homayouni, A., Gasemnezhad, V., & Ziyadi, S. (2012). Dairy probiotic foods and bacterial vaginosis: A review on mechanism of action. En E. C. Rigobelo (Ed.), *Probiotics*. InTech. 51. Fecha de acceso: 22 de octubre 2023 <https://www.intechopen.com/chapters/39621#:~:text=Mechanism%20through%20high%20probiotics%20play,of%20polyamines%3B%20and%20%5B4%5D>
- Behnsen, J., Deriu, E., Sassone-Corsi, M., & Raffatellu, M. (2013). Probiotics: Properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(3), a010074–a010074. Fecha de acceso: 18 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010074>
- Bhatla, N., & Singhal, S. (2020). Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, 98–108. Fecha de acceso: 9 de agosto 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
- Borgogna, J. C., Shardell, M. D., Santori, E. K., Nelson, T. M., Rath, J. M., Glover, E. D., Ravel, J., Gravitt, P. E., Yeoman, C. J., & Brotman, R. M. (2020). The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(2), 182–192. Fecha de acceso: 26 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>

- Cha, M.-K., Lee, D.-K., An, H.-M., Lee, S.-W., Shin, S.-H., Kwon, J.-H., Kim, K.-J., & Ha, N.-J. (2012). Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A on human papillomavirus type 16. *BMC Medicine*, *10*(1), 72. Fecha de acceso: 22 de octubre 2023 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-72>
- Chao, X.-P., Sun, T.-T., Wang, S., Fan, Q.-B., Shi, H.-H., Zhu, L., & Lang, J.-H. (2019). Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, *29*(1), 28–34. Fecha de acceso: 10 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000032>
- Chee, W. J. Y., Chew, S. Y., & Than, L. T. L. (2020). Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial Cell Factories*, *19*(1). Fecha de acceso: 17 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
- Dai, W., Du, H., Li, S., & Wu, R. (2021). Cervicovaginal microbiome factors in clearance of human Papillomavirus infection. *Frontiers in Oncology*, *11*. Fecha de acceso: 29 de agosto 2023 de <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.722639>
- De Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *47*, 2–13. Fecha de acceso: 27 de julio 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
- Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A. M., Iossa, A., Perissi, E., Castronovo, G., Tanturli, M., Rivero, D., Cozzolino, F., Cavalieri, D., Carozzi, F., De Filippo, C., & Torcia, M. G. (2017). Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Scientific Reports*, *7*(1). Fecha de acceso: 29 agosto 2023 de <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>
- Di Pierro, F., Criscuolo, A. A., Dei Giudici, A., Senatori, R., Sesti, F., Ciotti, M., & Piccione, E. (2021). Oral administration of Lactobacillus crispatus M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. *Minerva obstetrics and gynecology*, *73*(5). Fecha de acceso: 4 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.23736/s2724-606x.21.04752-7>
- 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*. Fecha de acceso: 18 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1124591>
- Ebner, S., Smug, L. N., Kneifel, W., Salminen, S. J., & Sanders, M. E. (2014). Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *20*(43), 16095. Fecha de acceso: 20 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16095>

- Frąszczak, K., Barczyński, B., & Kondracka, A. (2022). Does *Lactobacillus* exert a protective effect on the development of cervical and endometrial cancer in women? *Cancers*, *14*(19), 4909. Fecha de acceso: 10 de septiembre 2023 <https://doi.org/10.3390/cancers14194909>
- Garza-Velasco, R., Garza-Manero, S. P., & Perea-Mejía, L. M. (2021). Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. Gut microbiota: our fundamental allied. *Educación química*, *32*(1), 10. Fecha de acceso: 20 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2021.1.75734>
- Hearps, A. C., Tyssen, D., Srbinovski, D., Bayigga, L., Diaz, D. J. D., Aldunate, M., Cone, R. A., Gugasyan, R., Anderson, D. J., & Tachedjian, G. (2017). Vaginal lactic acid elicits an anti-inflammatory response from human cervicovaginal epithelial cells and inhibits production of pro-inflammatory mediators associated with HIV acquisition. *Mucosal Immunology*, *10*(6), 1480–1490. Fecha de acceso: 22 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1038/mi.2017.27>
- Iniesta, S., Esteban, S., Armijo, Ó., Lobo, S., Manzano, S., Espinosa, I., Cárdenas, N., Bartha, J. L., & Jiménez, E. (2022). *Ligilactobacillus salivarius* PS11610 exerts an effect on the microbial and immunological profile of couples suffering unknown infertility. *American Journal of Reproductive Immunology*, *88*(1). Fecha de acceso: 22 de octubre 2023 <https://doi.org/10.1111/aji.13552>
- 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. Fecha de acceso: 28 de julio 2023 de <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
- Kovachev, S. M. (2020). Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Archives of Microbiology*, *202*(2), 323–327. Fecha de acceso: 21 de octubre del 2023 de: <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4>
- Lebeer, S., Vanderleyden, J., & De Keersmaecker, S. C. J. (2008). Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, *72*(4), 728–764. Fecha de acceso: 22 de septiembre 2023 <https://doi.org/10.1128/mmbr.00017-08>
- Lee, J. E., Lee, S., Lee, H., Song, Y.-M., Lee, K., Han, M. J., Sung, J., & Ko, G. (2013). Association of the vaginal Microbiota with human Papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PloS One*, *8*(5), e63514. Fecha de acceso: 27 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063514>
- Li, Y., Yu, T., Yan, H., Li, D., Yu, T., Yuan, T., Rahaman, A., Ali, S., Abbas, F., Dian, Z., Wu, X., & Baloch, Z. (2020). Vaginal Microbiota and HPV infection: Novel

mechanistic insights and therapeutic strategies. *Infection and Drug Resistance*, 13, 1213–1220. Fecha de acceso: 27 de julio 2023 de <https://doi.org/10.2147/IDR.S210615>

López-Moreno, A., & Aguilera, M. (2021). Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 1461. Fecha de acceso: 12 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>

Magalhães, G. M., Vieira, É. C., Garcia, L. C., De Carvalho-Leite, M. de L. R., Guedes, A. C. M., & Araújo, M. G. (2021). Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 96(1), 1–16. Fecha de acceso: 10 de agosto 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>

Manzoor, S., Wani, S. M., Ahmad Mir, S., & Rizwan, D. (2022). Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 96(111602), 111602. Fecha de acceso: 20 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111602>

Martin, D. H. (2012). The Microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(1), 2–9. Fecha de acceso: 10 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e31823ea228>

Martín, R., Soberón, N., Vázquez, F., & Suárez, J. E. (2008). La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 26(3), 160–167. Fecha de acceso: 10 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1157/13116753>

Mei, Z., & Li, D. (2022). The role of probiotics in vaginal health. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 963868. Fecha de acceso: 22 de octubre 2023 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.963868>

Miller, E. A., Beasley, D. E., Dunn, R. R., & Archie, E. A. (2016). Lactobacilli dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? *Frontiers in Microbiology*, 7. Fecha de acceso: 26 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>

Mizgier, M., Jarzabek-Bielecka, G., Mruczyk, K., & Kedzia, W. (2020). The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekologia Polska*, 91(7), 412–416. Fecha de acceso: 12 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.5603/gp.2020.0070>

- Moosa, Y., Kwon, D., de Oliveira, T., & Wong, E. B. (2020). Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10. Fecha de acceso: 20 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00467>
- Ou, Y.-C., Fu, H.-C., Tseng, C.-W., Wu, C.-H., Tsai, C.-C., & Lin, H. (2019). The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Women's Health*, 19(1). Fecha de acceso: 23 de octubre 2023 <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0798-y>
- Palma, E., Recine, N., Domenici, L., Giorgini, M., Pierangeli, A., & Panici, P. B. (2018). Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. *BMC Infectious Diseases*, 18(1). Fecha de acceso: 28 de septiembre 2023 de <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2938-z>
- Petca, A., Borislavski, A., Zvanca, M., Petca, R.-C., Sandru, F., & Dumitrascu, M. (2020). Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 20(6), 1–1. Fecha de acceso: 27 de julio 2023 de <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9316>
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(Suppl 1), S49–S66. Fecha de acceso: 22 de agosto 2023 de <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Sendagorta-Cudós, E., Burgos-Cibrián, J., & Rodríguez-Iglesias, M. (2019). Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 37(5), 324–334. Fecha de acceso: 8 de agosto 2023 de <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
- So, K. A., Yang, E. J., Kim, N. R., Hong, S. R., Lee, J.-H., Hwang, C.-S., Shim, S.-H., Lee, S. J., & Kim, T. J. (2020). Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PloS One*, 15(9), e0238705. Fecha de acceso: 22 de octubre 2023 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705>
- Soheili, M., Keyvani, H., Soheili, M., & Nasser, S. (2021). Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 65. Fecha de acceso: 27 de julio 2023 de <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.65>
- Song, J., Lang, F., Zhao, N., Guo, Y., & Zhang, H. (2018). Vaginal lactobacilli induce differentiation of monocyte precursors toward Langerhans-like cells: In vitro evidence. *Frontiers in Immunology*, 9. Fecha de acceso: 23 de octubre 2023 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02437>

- Valenti, P., Rosa, L., Capobianco, D., Lepanto, M. S., Schiavi, E., Cutone, A., Paesano, R., & Mastromarino, P. (2018). Role of Lactobacilli and Lactoferrin in the Mucosal Cervicovaginal Defense. *Frontiers in Immunology*, 9. Fecha de acceso: 20 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00376>
- Verhoeven, V., Renard, N., Makar, A., Van Royen, P., Bogers, J.-P., Lardon, F., Peeters, M., & Baay, M. (2013). Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: A prospective controlled pilot study. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 22(1), 46–51. Fecha de acceso: 16 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.1097/cej.0b013e328355ed23>
- View of Lactobacillus crispatus M247: a possible tool to counteract CST IV.* (s/f). Nutrafoods.Eu. Fecha de acceso: 16 de octubre de 2023, de <https://www.nutrafoods.eu/index.php/nutra/article/view/50/44>
- Villa, P., Cipolla, C., D'Ippolito, S., Amar, I. D., Shachor, M., Ingravalle, F., Scaldaferrri, F., Puca, P., Di Simone, N., & Scambia, G. (2020). The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(10). Fecha de acceso: 10 de octubre 2023 de https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21359
- Wira, C. R., Rodriguez-Garcia, M., & Patel, M. V. (2015). The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews. Immunology*, 15(4), 217–230. <https://doi.org/10.1038/nri3819>
- Zang, L., & Hu, Y. (2021). Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304(6), 1409–1416. Fecha de acceso: 7 de Agosto 2023 de <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06217-1>
- Zayats, R., Murooka, T. T., & McKinnon, L. R. (2022). HPV and the risk of HIV acquisition in women. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12. Fecha de acceso: 14 de Agosto 2023 de <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.814948>
- Zhou, Z.-W., Long, H.-Z., Cheng, Y., Luo, H.-Y., Wen, D.-D., & Gao, L.-C. (2021). From microbiome to inflammation: The key drivers of cervical cancer. *Frontiers in Microbiology*, 12. Fecha de acceso: 18 de octubre 2023 de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.767931>