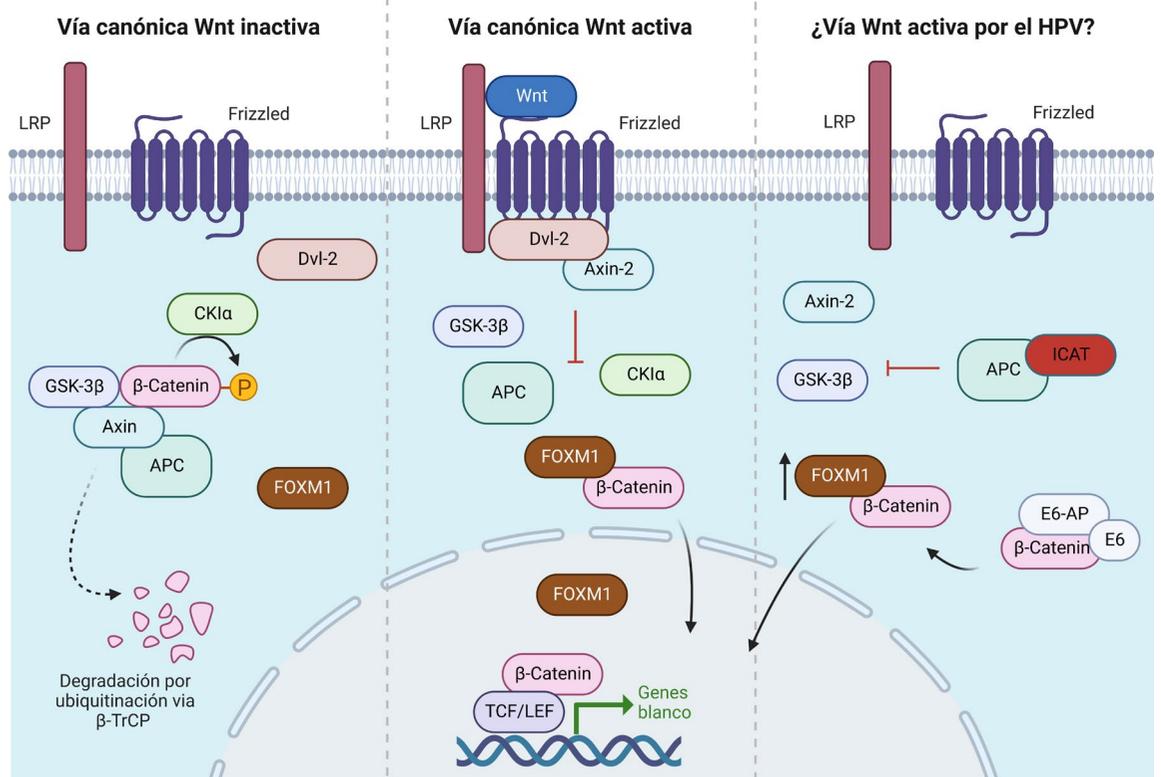


Revista de ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

2023

PARA COLPOSCOPISTAS



Volumen 16, número 1, Enero - Junio 2023

- La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped
- Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro
- Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino
- Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente
- Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México
- Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente
- Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas

QUERÉTARO
24 AL 26
noviembre
2023

6
CONGRESO
INTERNACIONAL DE
GINECÓLOGOS
ONCÓLOGOS
IX REUNIÓN
NACIONAL

AVALADO POR:

Academia Nacional de Medicina
Academia Mexicana de Cirugía
Consejo Mexicano de Oncología
Consejo Mexicano de Ginecología
y Obstetricia



Profesores
extranjeros
y nacionales

**CONGRESO
PRESENCIAL**

AUDITORIO DEL
HOSPITAL ÁNGELES
CENTRO SUR, QRO.

**CUOTA
PROMOCIONAL
\$3,500.00 MXN**
PARA COLEGIADOS
AL CORRIENTE DE
SU ANUALIDAD
ANTES DEL 30 DE JUNIO

PROFESORADO DEL CONGRESO

PROFESOR TITULAR PRESIDENTE EJECUTIVO

ACAD. DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS HERNÁNDEZ

PROFESORES ADJUNTOS SECRETARIOS

DRA. PATRICIA ALANIS LÓPEZ

DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS AGUILAR

COMITÉ CIENTÍFICO

COORDINADORA: ACAD. DRA. EVA
RUALCABA LIMÓN

DR. GUNTHER JOSÉ SCHMILINSKY
SCANDELA

DRA. ARGELIA ELISA CAMARILLO QUESADA

DRA. AMELIA RODRÍGUEZ TREJO

DR. SALIM ABRAHAM BARQUET MUÑOZ

COORDINADORES DE DÍA

COORDINADOR DÍA 24 NOVIEMBRE 2023

DR. GUILLERMO MORENO FLORES

COORDINADOR DÍA 25 NOVIEMBRE 2023

DR. JOSÉ LUIS BAÑUELOS RAMÍREZ

COORDINADOR DÍA 26 NOVIEMBRE 2023

DR. CÉSAR RAMÓN AGUILAR TORRES

PROFESORES INTERNACIONALES

ANGIOLI ROBERTO MD

ANTONIO SANTILLAN MD

MARCELA DEL CARNEN MD

ALEJANDRO RAUH-HAIN MD

ANDRES DEL CASTILLO MD

LUIS PADILLA PAZ MD

SCHMELER, KATHLEEN M MD

KARINA PESCE MD

RENE PAREJA MD

RIBEIRO REITAN MD

PROFESORES NACIONALES

DR. CÉSAR RAMÓN AGUILAR TORRES

DRA. PATRICIA ALANIS LÓPEZ

DR. JOSÉ LUIS BAÑUELOS RAMÍREZ

DRA. ARGELIA ELISA CAMARILLO QUEZADA

ACAD. DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE
LEÓN

DRA. DANIELA GÓMEZ PUE

DR. GUILLERMO SIDNEY HERBERT NUÑEZ

DR. ARNULFO MARTÍNEZ CHAPA

DR. GUILLERMO MORENO FLORES

DRA. MAGALY DENISE PEÑA ARRIAGA

DR. ROGELIO ROBLES MORALES

DRA. AMELIA RODRÍGUEZ TREJO

ACAD. DRA. EVA RUALCABA LIMÓN

DRA. GUNTHER JOSÉ SCHMILINSKY

SCANDELA

DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS AGUILAR

ACAD. DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS

HERNÁNDEZ

INFORMES

cmog@srcongress.mx

REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 16, número 1, Enero - Junio 2023

FUNDADOR Y EDITOR EN JEFE

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dra. Isabel Alvarado Cabrero Anatomopatóloga	Dr. José Antonio Moreno Sánchez Ginecólogo Colposcopista
Dra. Selene Sam Soto Ginecóloga Colposcopista	Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortés Ginecólogo Oncólogo
Dra. María de los Ángeles Madrigal de la Campa Ginecóloga Colposcopista	Dr. Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza Ginecólogo Colposcopista
Acad. Dr. Gustavo Acosta Altamirano Inmunólogo	Dr. Serafín Romero Hernández Ginecólogo Colposcopista
Dr. Germán Barrientos Vargas Ginecólogo Colposcopista	Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez Ginecólogo Oncólogo
Dr. Jean René Clemenceau Valdivia Cirujano Oncólogo	Dr. Víctor Manuel Vargas Aguilar Ginecólogo Oncólogo
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés Anatomopatóloga	Dr. Alfonso Jorge Ojeda Ortiz Cirujano Oncólogo
Dr. Guillermo Sídney Herbert Núñez Ginecólogo Oncólogo	Acad. Dr. Clemente Alejandro Moreno Collado Dermatólogo
Dr. José Luis López Velázquez Ginecólogo Colposcopista	Dra. Ivonne Arellano Mendoza Dermatóloga
Dr. José Alberto Brime Alfonso Ex presidente de CONADICO	Dr. Óscar Augusto Trejo Solórzano Ginecología y Obstetricia Colposcopia

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. Monserrat Cararach Tur (Barcelona, España)	Dr. Joel M. Palefsky (San Francisco, Estados Unidos)
Dr. Jacob Bornstein (Israel)	Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno (Colombia)
Dr. Enrique F. Copolillo (Buenos Aires, Argentina)	Dr. Mario Petri (Italia)
Dra. María Eulalia Fernández Montoli (Barcelona, España)	Dra. Christine Bergeron (París, Francia)
Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires, Argentina)	Dra. Claudia Marchitelli Ex Presidente ISSVD, Miembro fundador de (SoLaPaV) (Argentina)

PRODUCCIÓN EDITORIAL

Mtra. Adriana Salazar Juárez
Editora Adjunta
Ma. Luisa Santillán
Cuidado Editorial
Héctor Dorantes
Diseño Editorial

REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

CONTENIDO

Editorial. Sexo transaccional, amor e infecciones de transmisión sexual Acad. Víctor Manuel Vargas-Hernández	6
In Memoriam. Semblanza Dr. Drusso Vera Gaspar Dr. José Alberto Brime-Alfonso	8
La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped Iliana Alejandra Cortés-Ortiz, Alejandra Yareth Bonilla-Cortés, Guiedaana Ordaz-Pérez, Eduardo García-Moncada, Juan Carlos Bravata-Alcántara, Gustavo Acosta-Altamirano, Mónica Sierra-Martínez	11
Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro Juan Carlos Bravata-Alcántara, Miguel Pérez-Facio, Montserrat Ruiz-Santana, Wendy Daniela Jauregui-Morales, Gustavo Acosta-Altamirano y Mónica Sierra-Martínez	17
Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino Enoc Mariano Cortés-Malagón, Mónica Sierra-Martínez, Gustavo Acosta-Altamirano, Miguel Ángel Ontiveros-Torres, Carmen Palacios-Reyes, Julia Dolores Toscano-Garibay, José Bonilla-Delgado	25
Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente Eduardo García-Salazar, Lisbeth Samantha Sánchez-Hernández, Sandra Benavidez-López, Gustavo Acosta-Altamirano, María Guadalupe Frías de León	30
Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México J. Fernández-Hernández, Iván Cruz-Sánchez, J. C. Bravata-Alcántara, Monserrat Ruiz-Santana, G. Acosta-Altamirano y M. Sierra-Martínez	36
Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente Juan Carlos Bravata-Alcántara, Miguel Pérez-Facio, Montserrat Ruiz-Santana, Wendy Daniela Jauregui-Morales, Gustavo Acosta Altamirano y Mónica Sierra-Martínez	43
Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas Víctor Manuel Vargas-Hernández, Víctor Manuel Vargas-Aguilar	47

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior. Para suscripciones deben comunicarse o dirigirse al editor de la Revista Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández; al correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx. La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior se encuentra indizada en internet con derechos reservados conforme a la ley. Certificado de Licitud de Título (en trámite). Certificado de Licitud de Contenido (en trámite). Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2011-070613001200-102. Publicación periódica con ISSN 1870-7238. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) están reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacional de Derechos de Autor; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) www.imbiomed.com.mx.

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior, después de una década de publicación, ha cambiado, para ser una revista independiente, que está abierta para la difusión de trabajos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión, tanto den idioma español o inglés; conformada con un nuevo consejo editorial de profesores nacionales e internacional, con amplia experiencia; sea propuesto para los autores de los trabajos que envíen los siguientes puntos:

ORIGINALIDAD para garantizar que el trabajo de investigación sea original, no infringe, viole o malversa ningún derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual, o cualquier otro derecho de propiedad, contrato u otro derecho o interés de cualquier tercero; que no esté publicado su investigación, ni se envíe para publicación en otro lugar mientras esté siendo considerado por esta revista.

RESPONSABILIDAD DEL AUTOR (ES): Cada autor garantiza que ha participado lo suficiente en el contenido intelectual, análisis de datos, si corresponde, y redacción para asumir la responsabilidad del mismo. Cada autor garantiza que su investigación no contiene declaraciones difamatorias o ilegales y no infringe ni viola los derechos de publicidad o privacidad de terceros, o calumnia de terceros, no viole ningún otro derecho personal o de propiedad de otros. Cada autor garantiza que su investigación no contiene ningún material fraudulento, plagiado o atribuido incorrectamente. Cada autor garantiza que todas las declaraciones contenidas en el Trabajo que pretenden ser hechos son verdaderas.

Sexo transaccional, amor e infecciones de transmisión sexual

El sexo transaccional se refiere a las relaciones sexuales en las que dar y/o recibir regalos, dinero u otros servicios es factor importante; el intercambio de una recompensa material por sexo incluye un conjunto amplio de obligaciones (normalmente no maritales) sin implicar necesariamente un pago u obsequio predeterminado, para beneficiarse financieramente del intercambio sexual; esta estrategia de subsistencia, aunque poco reconocida, para personas en situaciones precarias, con violaciones a los derechos humanos, les ayuda a sobrevivir o mejorar su situación, en un mundo de desigualdad socioeconómica y cultural. Este vínculo mercantil, donde la persona deja de ser para convertirse en objeto de otro, propicia una relación en la que el individuo pasa a ocupar un segundo plano (fondo) y la ganancia monetaria un primer plano. Las motivaciones fundamentales para su ejercicio son la obtención de dinero y bienes materiales sin mucho esfuerzo, visitar lugares recreativos, pasear o viajar.

Cuando una mujer vulnerable, generalmente de clase baja, es invitada a un centro comercial o a un restaurante por un hombre bien vestido y con automóvil propio, debe ser como si le ofrecieran un paseo en el transbordador espacial. Desafortunadamente, estos hombres glamorosos también son los más propensos a ser infieles y, por lo tanto, a tener con mayor frecuencia infecciones de transmisión sexual (ITS).

La utilización de esta terminología evita un lenguaje prejuicioso y estigmatizante, sitúa a estas personas en víctimas indefensas o las condena tanto a ellas como a los intermediarios. Las personas que lo practican mantienen habitualmente relaciones con un elevado número de parejas sexuales, son vulnerables a contraer ITS, incluso el virus de la inmunodeficiencia humana; esta práctica se da en ambos sexos (heterosexuales u homosexuales); incluso, en mayor propensión que en otras mujeres que no toleran una pareja infiel, y que también buscan relaciones sexuales concurrentes adicionales con el riesgo de ITS.

Históricamente ha sido protagonizado por mujeres, lo cual refleja la dependencia socioeconómica tradicional de éstas y la tendencia a explotar la sexualidad femenina. En las relaciones no matrimoniales, en todas las categorías de ingresos, está estrechamente relacionada con las expectativas socioculturales de género según las cuales se espera que un hombre actúe como proveedor de sus parejas y las mujeres esperan una compensación por sexo. Esto da como resultado un intercambio, donde un hombre invita a una mujer a divertirse y su aceptación implica la voluntad de tener relaciones sexuales.

El sexo transaccional también se está convirtiendo en un vehículo para la migración en lugares donde las mujeres más jóvenes establecen relaciones sexuales con hombres mayores; está asociado

con la pobreza, el consumismo occidental, diferencias en el poder económico entre hombres y mujeres, también con el uso del poder erótico femenino, donde nuevas estrategias intergeneracionales son parte de una economía moral y el dinero que las mujeres ganan se redistribuye entre su familia.

Es totalmente diferente de la prostitución, que es vista como un negocio y se pone un precio, y que además considera la transacción o intercambio de favores sexuales por parte de una persona que a cambio de dinero se entrega a otra para la práctica sexual.

El sexo transaccional en su forma actual se ha vuelto mucho más común; no es simplemente que las mujeres con escasos recursos económicos quieran o necesiten estos regalos; su tendencia se ha acentuado por el consumo de bienes comerciales.

La familia debe promover una orientación sexual que se corresponda con los roles de género y fomentar valores en las nuevas generaciones, cumpliendo así con su función educativa cultural; cuando son disfuncionales, constituyen terreno fértil para la violencia, adicciones y desorientación sexual; la armonía y estabilidad familiar ofrecen seguridad económica, atenúan la incertidumbre y eliminan el estrés, contribuyendo a la identidad familiar y consolidando el sentimiento de pertenencia.

Las experiencias de vida vinculadas a la práctica del sexo transaccional consolidan las concepciones en torno a la doble moral, sirviendo de vehículo para la satisfacción de necesidades materiales. Las que más influyen en la práctica de este acto son las vivencias familiares, de pareja y psicosexual. La educación sexual en familia es decisiva en el enfrentamiento a este complejo y universal fenómeno; los médicos deben desarrollar dinámicas que estimulen el crecimiento y la armonía familiar, brindar apoyo psicológico a los familiares de estos pacientes; es difícil guiar a estas personas hacia otro comportamiento sexual, que generalmente expresan total conformidad con el que tienen, la forma en que desempeñan su actividad sexual y no muestran sentimientos de culpa ni inconformidad, desagrado o arrepentimiento; muchos catalogan la práctica del sexo transaccional como una forma de lucha por la subsistencia, que entorpece la aceptación de la necesidad de modificar los valores y cambio del estilo de vida, incluyendo, la sexualidad.

El problema del amor es: si fracasa, a nadie le puede dedicar su alma y ser una persona amable, amorosa, honesta, con una mente muy abierta, ¿qué pasa si no tiene mucho dinero? ¿cómo va a sobrevivir? Es controvertido; vale la pena hacer una campaña de fidelidad, incluso si es demasiado simplista; el desarrollo no se trata sólo de lo buena que es su infraestructura económica, sino también del corazón.



ACAD. VÍCTOR MANUEL VARGAS HERNÁNDEZ
EDITOR

Semblanza Dr. Drusso Vera Gaspar

Fue hace más de quince años que gracias a la presentación que me hizo de su persona mi buen amigo, el doctor José Antonio Moreno Sánchez, en el salón del último piso de reuniones y festejos en aquel entonces y hoy, Hospital Ángeles México, y con su carismática sonrisa y buen trato, me aceptó para colaborar como profesor adjunto en los diplomados de Colposcopia en el Centro de Docencia e Investigación en Patología del Tracto Genital Inferior y en la fundación de nuestro Colegio de Colposcopia, Conadico, así como participando directamente en los XV congresos internacionales de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior que se llevaron a cabo de manera exitosa gracias a su dirección, siendo el último en marzo del 2021, que iniciábamos con nuestro primer congreso virtual, dados los eventos de la pandemia y resultando exitoso.

XV años de ardua y tenaz labor que, sin embargo, lo hacía sentir fácil y agradable por la dinámica que imponía en las juntas y reuniones de trabajo del comité organizador para la realización y desarrollo del programa científico de cada congreso, siguiendo estricta y puntualmente el orden del día.

Siempre rodeado de un gran equipo colaborador y responsable, con la firme confianza del resultado en sus colaboradores por lo encomendado, misma situación corría con la colaboración de los profesores nacionales y extranjeros quienes expresaban su gran gusto y entusiasmo al venir y participar en nuestros congresos, así como

profesores invitados nacionales de gran prestigio nacional e internacional.

El dinamismo del doctor Vera siempre fue contagioso, incansable, puntual y firme en sus decisiones.

El doctor Drusso Vera fue un hombre del buen decir y del adecuado uso de nuestro lenguaje. Con una trayectoria ejemplar para la mayoría de las personas que lo conocimos, tratamos y escuchamos, con gran capacidad docente, innovador y creatividad continua.

Junto a grandes personalidades de la especialidad en México, estuvo involucrado en los cambios gigantescos que la Ginecología y Obstetricia, y la patología del tracto genital inferior y complejo perianal, han desencadenado.

Prácticamente dedicó toda su vida al cuidado y bienestar de la salud de la mujer. El doctor Vera realizó sus estudios primarios en la escuela federal tipo, en su natal Villahermosa, Tabasco y la secundaria y preparatoria en el Instituto Juárez del mismo estado.

En el año de 1957, a los 18 años, llegó a la Ciudad de México. Inició sus estudios profesionales en la Escuela Médico Militar de la Sedena, en el año de 1958. Y como cadete de la misma, realizó diversas maniobras militares, hasta llegar a ser 2º comandante de la 1ª compañía del cuerpo de guardias presidenciales.



Dr. Drusso Vera Gaspar

Destacó también como un excelente pentatleta en diversas áreas como: equitación, salto de valla, esgrima, atletismo y en fisicoculturismo, siempre manteniendo el físico como parte importante de sus hábitos.

El 29 de noviembre de 1963 sustentó su examen profesional sobre la tesis: "bocio endémico". Posteriormente, su internado lo realizó en el Hospital Central Militar. En 1966 inició la especialidad de Ginecología y Obstetricia, ya con el cargo de teniente coronel, médico en activo y médico de guardias presidenciales. Continuó con su formación de la especialidad en el Hospital Español con reconocimiento por la Universidad Nacional Autónoma de México, sustentando el examen de especialista el 31 de enero de 1970, sobre su título de tesis: "prolapso uterino".

El currículo del doctor Vera es muy amplio, asistió a cursos, fue profesor en cursos, conferencias, tiene trabajos publicados, videos y libros como coautor, perteneció a diversas sociedades certificadas, laboró en lo privado y contó con cientos de distinciones.

In Memoriam

El doctor Drusso Vera Gaspar hace muchos años, en su consultorio, en sus horas de descanso y después de terminar su consulta privada, cerraba los expedientes de sus pacientes y abría su carpeta con temas médicos previamente escogidos por él, para dar inicio a las clases de preparación de sus alumnos y amigos, con el fin de presentar el examen del consejo de certificación en la especialidad de Ginecología y Obstetricia, clase que duraba entre dos y tres horas, una o dos veces por semana y con el único interés que da la satisfacción de saber que posteriormente estos amigos y alumnos presentarían su examen y lo aprobarían, frutos que fueron muy frecuentes y muy pocos reprobaron el examen.

Transcurrieron así varios años hasta que un día en petit comité, en su mismo consultorio, se planteó el preparar a sus amigos y alumnos, pero ya no en forma doméstica sino impartiendo en un aula con un programa establecido con profesores bien escogidos y por supuesto dirigidos por él.

E inicia en el Hospital de México, en el año de 2002, el Curso de Educación Médica Continua con una duración de seis meses, avalado por el Consejo Mexicano de Certificación en Ginecología y Obstetricia, y dentro del programa académico de la asociación médica de dicho hospital. Un año después, en 2003, el doctor Drusso Vera imparte en este mismo hospital el primer diplomado en Colposcopia, los cuales continúan hasta la fecha en la CDMX, teniendo como sede los últimos años, el Hospital Dalinde, así como en diversos estados de la república.

A lo largo de su vida profesional, ha desempeñado diversos e importantes cargos como:

- Profesor de la UNAM.
- Titular en Medicina General en el Hospital López Mateos, y del Hospital Tecamachalco del ISSSTE.
- Realizó diversas actividades médico-administrativas dentro del propio ISSSTE.
- Profesor titular de Educación Médica Continua con realización de diplomados en Ginecoobstetricia en la asociación del Hospital de México (hoy Ángeles México), del año 2000 al 2006.
- Profesor titular de diplomados de seis meses en "capacitación en colposcopia y patología del tracto genital y del complejo anoperineal" de 2002 al 2021, con más de 910 alumnos egresados, con

In Memoriam

sedes en CDMX en el Hospital Dalinde y nuestro Centro Colposcópico en Ecatepec, Estado de México y en diversas ciudades y estados de la república como: Veracruz, Chiapas, Guanajuato, Querétaro, Sonora, Tamaulipas, Nuevo León, Coahuila y Baja California.

- Dentro de sus comisiones y cargos en sociedades científicas fue: vicepresidente y presidente de la Asociación de Exalumnos "Dr. Alfonso Álvarez Bravo", del Hospital Español en 1974.
- Presidente y fundador de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología del Tracto Genital en 1994.
- Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Estética en el año 2000.
- Presidente y fundador de la Federación Mexicana de Colposcopia y Patología del Tracto Genital en el 2001.
- Presidente de jurado examinador del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia desde el año 2002.
- Vocal, pro-tesorero, tesorero, secretario vicepresidente y presidente de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, hoy Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia, en el periodo 2002-2003.
- Vocal y tesorero de la Federación Latinoamericana de Patología Cervical y Colposcopia en el 2003.
- Fundador y tesorero de la Federación Latinoamericana de Colposcopia y Patología del Tracto Genital.
- Presidente del comité de finanzas del 57 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia en el 2006.
- Director de la región I de la FEMEGO del 2007 al 2008.
- ... presidente fundador del Colegio Nacional de Docencia e Investigación y del Centro Colposcópico de Docencia e Investigación en Patología del Tracto Genital y Colposcopia, A.C. del 2007-2021.

Fue un hombre incansable y más tratándose del aspecto científico, a todos los congresos, reuniones y consensos donde pudiera intervenir, allí estuvo, ya fuera dando algún tema, o participando activamente con preguntas o comentarios que aportaran enriquecimiento al tema tratado.

Su vida profesional y social estuvieron comúnmente muy relacionadas con la personal... rodeado y acompañado de otras grandes personalidades reconocidas en el ámbito médico, así como con sus compañeros. Trascendiendo su nombre y persona a niveles públicos y sociales como en la aparición de revistas populares, como *I.Q.*, que en sus páginas centrales le hace un artículo de dos páginas destacando gran parte de su trayectoria y su currículo, y en la revista *Diversión* con el tema la salud sexual e infecciones de transmisión sexual en el año 2010.

Otra de sus características fue la gallardía y seguridad en su andar, ofreciendo siempre una imagen carismática que provocaba controversia, incluso, de grupos influyentes de los que tuvo mucha presión; pero superaba cualquier escollo gracias a su singular personalidad.

Tte. Cor M.C. Dr. Drusso Vera Gaspar. Un hombre de carácter, de gran espíritu y nobleza, cuya trayectoria hoy está reflejada y enmarcada por todas esas constancias humanas presentes en sus conferencias y como lo han sido los cientos de médicos alumnos y colposcopistas de muchos estados de nuestro país, a través de todos estos años de andanza científica y que enaltecen a los ponentes dando lo mejor de sí para acrecentar el acervo científico de todos los que escucharon sus ponencias.

Pero habrá algo que siempre lo va a caracterizar como lo dice este ejemplo:

"hacer un amigo es un don,
Tener un amigo, es una gracia,
Conservar un amigo, es una virtud, pero ser un amigo... es un honor".

... hasta siempre Dr. Vera...

Es un honor haber sido considerado para ser el facilitador de esta semblanza.

Dr. José Alberto Brime Alfonso

La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped

Iliana Alejandra Cortés-Ortiz¹, Alejandra Yareth Bonilla-Cortés¹, Guiedaana Ordaz-Pérez¹, Eduardo García-Moncada¹, Juan Carlos Bravata-Alcántara^{1,3}, Gustavo Acosta-Altamirano³, Mónica Sierra-Martínez³

RESUMEN

Los endosimbiontes son microorganismos que habitan en el interior de otro organismo generando una relación mutualista y se pueden adquirir por transferencia horizontal y vertical. Estos simbioses tienen importancia clínica, ya que algunos de ellos se encuentran coexistiendo dentro de microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual como en las *Trichomonas vaginalis*, donde se ha encontrado a *Mycoplasma hominis* como endosimbionte bacteriano y al virus de *T. vaginalis* (denominado TVV) como endosimbionte viral. Estos simbioses se benefician del huésped para su supervivencia, ya que el parásito proporciona los mecanismos de defensa y resistencia al tratamiento farmacológico, y el endosimbionte contribuye al incremento de la actividad citopática de la *Trichomonas*.

La relación entre endosimbiontes bacterianos y virales con el microbioma en la vagina puede aumentar el desequilibrio del ecosistema urogenital favoreciendo cuadros clínicos severos y fallas en el tratamiento, por lo que es importante conocer estas asociaciones microbianas que repercuten

directamente en la persistencia del proceso patológico.

Palabras clave: endosimbiosis, displasia, infección cervicovaginal, inflamación, *Trichomonas*, *Mycoplasma*

ABSTRACT

Endosymbionts are microorganisms that live inside another organism, generating a mutualistic relationship, and can be acquired by horizontal and vertical transfer. These symbionts are clinically important, since some of them coexist within microorganisms that cause sexually transmitted diseases, such as *Trichomonas vaginalis*, where *Mycoplasma hominis* has been found as a bacterial endosymbiont, and the *T. vaginalis* virus (called TVV) as a viral endosymbiont. These symbionts benefit the host for its survival, since the parasite provides the defense mechanisms and resistance to drug treatment, and the endosymbiont contributes to the increase in the cytopathic activity of *Trichomonas*. The relationship

¹ Laboratorio de Genética y Diagnóstico Molecular. Hospital Juárez de México. Instituto Politécnico Nacional, 5160, Col. Magdalena de las Salinas, 07360, Ciudad de México, México.

² Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía. Instituto Politécnico Nacional. Av. Guillermo Massieu Helguera, 239, La Purísima Ticomán, Gustavo A. Madero, 07320, Ciudad de México, México.

³ Hospital de Alta Especialidad Ixtapaluca. Carr Federal México-Puebla, Km 34.5, 56530, Ixtapaluca, Méx. México.

Autor correspondiente: Dra. Mónica Sierra Martínez. Unidad de Investigación en Salud. Hospital de Alta Especialidad Ixtapaluca. Carr Federal México-Puebla, Km 34.5, 56530, Ixtapaluca, Méx. Teléfono: + (52) 55 59 72 98 00. Ext. 1251.

Correo electrónico: sierrammtz@gmail.com.

Cortés-Ortíz, Iliana Alejandra; Bonilla-Cortés, Alejandra Yareth; Ordaz-Pérez, Guiedaana; García-Moncada, Eduardo; Bravata-Alcántara Juan Carlos; Acosta-Altamirano Gustavo y Sierra-Martínez Mónica. La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped. 2023, 16(1): 11-16

between bacterial and viral endosymbionts with the microbiome in the vagina can increase the imbalance of the urogenital ecosystem, favoring severe clinical pictures and treatment failures, so it is important to know these microbial associations that directly affect the persistence of the pathological process.

Key words: endosymbiosis, dysplasia, cervicovaginal infection, inflammation, *trichomonas*, *mycoplasma*

INTRODUCCIÓN

En la vagina existe un microbioma compuesto por múltiples microorganismos que conviven entre sí manteniendo un equilibrio. Cuando se presenta algún cambio que altera este ecosistema se puede producir una disbiosis, donde se ve aumentado el riesgo de infección por bacterias patógenas externas que favorecen el daño en el epitelio urogenital. Dentro de estos mecanismos existen asociaciones microbianas que intervienen en este proceso, siendo la endosimbiosis una de los más importantes, ya que incrementa el efecto citopático en el tejido del hospedador y la resistencia al tratamiento (Hinderfeld y Simoes-Barbosa, 2020).

La endosimbiosis es la asociación en la cual un organismo habita en el interior de otro, y los endosimbiontes son los microorganismos que pueden vivir dentro del cuerpo o células de otro organismo en una relación mutualista, en la mayoría de los casos. Estos endosimbiontes pueden adquirirse a través de dos rutas, la transferencia horizontal y la transferencia vertical. En la primera, cada nueva generación adquiere simbiontes de vida libre del ambiente; y la segunda es cuando el simbionte se transfiere directamente de padres a hijos. También existen combinaciones de estos tipos en los que se transfieren verticalmente durante una generación antes de que ocurra un cambio de hospedero, y después pueden adquirirse horizontalmente nuevos simbiontes del ambiente (Mercer y Johnson, 2018).

En las transmisiones verticales, los simbiontes usualmente tienen un genoma reducido y son incapaces de sobrevivir por sí mismos, por lo que

se desarrolla una codependencia muy fuerte, llegando a ser una endosimbiosis obligada, donde el huésped o el endosimbionte no pueden vivir sin el otro.

El interés médico por los endosimbiontes se produjo en 1976, a partir de un brote de neumonía en la convención de la Legión Americana en Filadelfia, donde 182 personas contrajeron neumonía grave y 29 de ellos murieron. *Legionella pneumophila* fue el agente etiológico aislado. Esta bacteria puede crecer en agua proveniente de aires acondicionados, spa o baños medicinales y torres de enfriamiento; y se ha evidenciado que puede incrementar su capacidad para resistir condiciones ambientales extremas cuando son endosimbiontes de *Acanthamoeba* o *Hartmannella*, amebas de vida libre cuyos quistes resisten pH extremos, altas temperaturas y cloro. Esta forma quística de *Acanthamoeba*, además de proteger a *Legionella* endosimbiótica, es el principal reservorio ambiental de esta bacteria (Jules y Buchrieser, 2007).

La relación endosimbionte también se ha reportado en microorganismos patógenos del aparato genital humano, y son responsables de cuadros clínicos severos y falla en el tratamiento. Por esta razón, es de suma importancia conocer estas asociaciones microbianas desde el punto de vista ecopatológico para poder entender las posibles complicaciones clínicas que generan este tipo de infecciones.

Además de los endosimbiontes bacterianos también existen los virales. *Trichomonas vaginalis* pueden ser portadoras de virus endosimbiontes de ácido ribonucleico bicatenario. Este tipo de virus no se replica en el humano directamente, pero dentro de los parásitos activan principalmente al sistema inmunológico del hospedador generando estados de inflamación muy marcados que repercuten en complicaciones clínicas y la fallas en el tratamiento (Mentel et al., 2008).

Dentro de la clasificación de este género viral, también se incluyen otros cuatro, de los cuales *Giardia Lamblia Virus* (GLV) y *Leishmaniavirus* (LRV) se hospedan en protozoos parásitos, y los *Totivirus* y *Victovirus* infectivos en los hongos (Wickner, 2012). En los últimos años se han

Cortés-Ortíz, Iliana Alejandra; Bonilla-Cortés, Alejandra Yareth; Ordaz-Pérez, Guiedaana; García-Moncada, Eduardo; Bravata-Alcántara Juan Carlos; Acosta-Altamirano Gustavo y Sierra-Martínez Mónica. La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped. 2023, 16(1): 11-16

incluido nuevas especies a la familia *Totiviridae*, incluyendo una que infecta protozoos parásitos de vertebrados (Wu et al., 2016), artrópodos (Zhai et al., 2010), peces (Haugland et al., 2011) y murciélagos.

DESARROLLO

Las principales enfermedades infecciosas en el aparato genital humano son las producidas por microorganismos que se transmiten por contacto sexual. En México, se ha estimado que 30% de las personas entre 18 y 30 años han padecido o padecen una enfermedad de transmisión sexual, y de acuerdo con el boletín epidemiológico, las infecciones más comunes son la vulvovaginitis, la candidiasis urogenital, la tricomoniasis y las infecciones virales como VIH, virus del papiloma humano (VPH) y virus herpes. Los eucariotas microbianos, como *Candida* y *Trichomonas vaginalis*, contribuyen a la disbiosis vaginal principalmente por la inflamación de los tejidos vaginales que producen (Pekmezovic et al., 2019). A la tricomoniasis se le ha considerado como la infección de transmisión sexual no viral más común en todo el mundo (Rowley et al., 2019), y también se ha asociado con la persistencia del VPH oncogénico, y un mayor riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Yang et al., 2020).

La simbiosis entre *T. vaginalis* y *Mycoplasma hominis* representa el primer caso reportado de una asociación endosimbiótica entre dos parásitos humanos obligados (Dessi et al., 2019). Esta asociación fue reportada por primera vez por Rappelli et al. (1998), en estudios de transmisión *in vitro* de *M. hominis* provenientes de *Trichomonas* infectadas a no infectadas. Esta relación es altamente específica de la especie, ya que no se ha detectado a *Mycoplasma genitalium* ni a *Ureaplasma spp.* asociados con *T. vaginalis* (Rappelli et al., 1998). En reportes siguientes, Dessi et al. (2005) demostraron la replicación intracelular de *M. hominis* en *Trichomonas vaginalis*. De esta forma, *Mycoplasma* logra la capacidad de resistir los mecanismos de defensa del hospedador, así como el tratamiento farmacológico durante la infección, y a su vez, este endosimbionte puede proporcionar a *T. vaginalis*, aumento en su actividad citopática, daño a la célula huésped (Vancini

y Benchimol, 2008), fagocitosis e incremento en la respuesta inflamatoria mediada por células monocíticas (Dessi et al., 2019).

Se ha reportado que las infecciones por *M. hominis* y *T. vaginalis* han presentado una tasa de asociación de 5 a 89% (Fichorova et al., 2017) y se encuentran altamente relacionadas con complicaciones en el embarazo. *M. hominis*, a través del gen *goiC* (Thi Trung Thu et al., 2018) puede colonizar el útero y membranas placentarias de mujeres embarazadas causando graves complicaciones, incluyendo parto prematuro y la corioamnionitis (Allen-Daniels et al., 2015). En contraste, *T. vaginalis* sólo infecta la vagina durante el embarazo e induce inflamación local, pero cuando se encuentra con este endosimbionte se convierte en un gran factor de riesgo en el embarazo, ya que puede ser transportadora y reservorio de *M. hominis* virulenta (Dessi et al., 2019).

Margarita et al. (2022) reportaron un nuevo micoplasma endosimbionte no cultivable en *T. vaginalis*: *Candidatus Mycoplasma girerdii* (*Ca. M. girerdii*), este sólo se ha encontrado en mujeres con tricomoniasis y con una microbiota vaginal caracterizada por alta abundancia de *Prevotella spp.*, y baja cantidad de *Lactobacillus*. Por otro lado, Stout et al. y Callahan et al. en el 2017, detectaron el DNA de este *Mycoplasma* en la saliva de bebés prematuros y en el flujo vaginal de mujeres infectadas con *T. vaginalis*. Interesantemente se ha visto que *Ca. M. girerdii* junto con *Mycoplasma hominis* compiten por las células tricomonadas e influyen de forma importante en la expresión génica del parásito, sobre todo en el metabolismo energético y la patogénesis, por lo que esta asociación microbiana puede modular la virulencia de *T. vaginalis*.

El tratamiento de elección para la tricomoniasis es el metronidazol (MTZ), que, junto con el tinidazol, son los medicamentos efectivos contra la infección. Además, el hecho de que *T. vaginalis* puede actuar como un caballo de Troya para *M. hominis*, hace que el tratamiento con metronidazol en el embarazo pueda inducir la liberación masiva de *M. hominis* de las tricomonas favoreciendo la infección de las membranas placentarias y el líquido amniótico.

Cortés-Ortiz, Iliana Alejandra; Bonilla-Cortés, Alejandra Yareth; Ordaz-Pérez, Guiedaana; García-Moncada, Eduardo; Bravata-Alcántara Juan Carlos; Acosta-Altamirano Gustavo y Sierra-Martínez Mónica. La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped. 2023, 16(1): 11-16

La resistencia al nitroimidazol, desde 1962, se ha reportado de 2 a 10% dependiendo de su origen geográfico (*Snipes et al.*, 2000). Sin embargo, aún se desconoce la proporción verdadera, pues los ensayos de resistencia sólo se realizan con fines de investigación en laboratorios especializados (*Margarita et al.*, 2022).

Otro tipo de endosimbiontes son las *Chlamydiae*, que se transmiten por línea vertical. A estas bacterias se les ha considerado como endosimbiontes o patógenos intracelulares obligados, que usualmente coexisten en sus hospederos específicos en estado asintomático (Huang y Gogarten, 2007). Las *Chlamydiae* crecen infectando células eucariotas en una forma intracelular replicativa llamados cuerpos reticulados (RB), que cuando salen de la célula, cambian a una forma infecciosa extracelular denominada cuerpo elemental (EB). Se han descrito tres especies que infectan a los seres humanos: *Chlamydia trachomatis*, que causa el tracoma y el linfogranuloma venéreo; *Chlamydophila pneumoniae*, la que produce neumonía atípica; y *Chlamydophila psittaci*, que ocasiona psitacosis en loros y enfermedad zoonótica. *Protochlamydia*, *Neochlamydia* y *Fritschea* son endosimbiontes en amebas e insectos ambientales (Everett *et al.*, 2005).

Además de los endosimbiontes bacterianos también existen los virales. Al virus que se encuentra dentro de *T. vaginalis* se le ha denominado virus de *T. vaginalis* (TVV), y en función de la presencia o ausencia de éste, se ha clasificado a *Trichomonas vaginalis* en dos linajes distintos (Conrad *et al.*, 2013), con cuatro diferentes especies de virus: TVV1, TVV2, TVV3 y TVV4 (Goodman *et al.*, 2011). Estos virus pertenecen a la familia *Totiviridae*, virus icosaédricos de genoma monosegmentario de dsRNA lineal, con dos marcos de lectura abierto (ORF), el de la proteína de cápside (CP) y de una RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), rodeado en los extremos por dos regiones no traducidas, 5UTR y 3UTR (Wickner 2021).

Estos virus participan en la sobreexpresión de proteinasas de cisteína Ig degradante promoviendo la citoadherencia del protozoo, por lo que se garantiza la supervivencia de la *Trichomonas* así como su evasión del sistema inmune del

huésped. Además del incremento de las proteinasas de cisteína, también se induce la sobreexpresión de un inmunógeno de superficie denominado P₂₇₀, molécula que puede encontrarse tanto en el citoplasma como en la superficie de *T. vaginalis* TVV positiva, evadiendo con mayor eficacia al sistema inmunológico del huésped. Este mecanismo sólo se ha reportado en *Trichomonas* con TVV positivo.

La presencia de los virus TVV y su correlación clínica todavía no está bien establecida, pues en algunos reportes se han encontrado estos virus en muestras de mujeres asintomáticas con *T. vaginalis*, pero en otros trabajos se reporta una clara asociación de este virus con síntomas específicos como la disuria, eritema y flujo. Estas diferencias pueden ser explicadas por la subespecie de virus presente, ya que pacientes con *T. vaginalis* con el virus TVV2 presentan síntomas cervicovaginales severos mientras que aquellos con *T. vaginalis* y virus TVV1 sólo presentan descarga vaginal, eritema cervical y disuria (Graves *et al.*, 2019).

Dentro de la clasificación de este género viral, también se incluyen otros cuatro tipos, de los cuales *Giardia lamblia virus* (GLV) y *Leishmanivirus* (LRV) se hospedan en protozoos parásitos, los Totivirus y Victovirus infectivos en hongos (Wickner, 2012). En los últimos años se han incluido nuevas especies a la familia *Totiviridae*, incluyendo aquellos que infectan protozoos parásitos de vertebrados (Wu *et al.*, 2016), artrópodos (Zhai *et al.*, 2010), peces (Haugland *et al.*, 2011) y murciélagos, entre otros (Yang *et al.*, 2012).

En *Giardia lamblia*, se ha encontrado el *Giardia lamblia virus* (GLV) que puede participar en la modulación del ciclo de vida del parásito, pues favorece el enquistamiento derivado de la alta concentración de viriones en el intestino del hospedero, otorgándole a *Giardia*, la posibilidad de invadir nuevos hospederos a la vez que los viriones también tendrían esta posibilidad de invadir nuevos trofozoítos.

La evidencia sugiere que todos los microorganismos asociados con el huésped y el parásito juegan un papel en la coevolución y la supervivencia. Dhelly (2014) menciona en su artículo de interac-

Cortés-Ortiz, Iliana Alejandra; Bonilla-Cortés, Alejandra Yareth; Ordaz-Pérez, Guiedaana; García-Moncada, Eduardo; Bravata-Alcántara Juan Carlos; Acosta-Altamirano Gustavo y Sierra-Martínez Mónica. La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped. 2023, 16(1): 11-16

ciones holobiente-holobiente que: El estudio de los microorganismos asociados con huéspedes y parásitos ya no es opcional; es, más bien, un camino obligatorio que debe tomarse para una comprensión integral de la ecología y la evolución de los huéspedes y parásitos. Es un paso necesario para la prevención y predicción de brotes de enfermedades, por lo que es indispensable mejorar nuestra comprensión del papel potencial de la microbiota que se encuentra relacionada con las infecciones de importancia médica.

CONCLUSIONES

La relación entre endosimbiontes bacterianos y virales con el microbioma en la vagina puede aumentar el desequilibrio del ecosistema urogenital favoreciendo cuadros clínicos severos y fallas en el tratamiento. Por esto, es importante identificar y analizar estas asociaciones microbianas desde el punto de vista fisiopatológico y de la respuesta inmunológica del paciente, ya que repercuten en la sobreexpresión de moléculas relacionadas con la citoadherencia y citotoxicidad en los tejidos del huésped, con el fin de garantizar un tratamiento temprano, oportuno y efectivo.

REFERENCIAS

- Hinderfeld, A. S. y Simoes-Barbosa, A. (2020). Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Microb Pathog*, 138, 103820. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103820>.
- Mercer, F. y Johnson, P. J. (2018). *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses. *Trends Parasitol*, 34(8), 683-693. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.006>.
- Jules, M. y Buchrieser, C. (2007). *Legionella pneumophila* adaptation to intracellular life and the host response: clues from genomics and transcriptomics. *FEBS Lett*, 581(15), 2829-2838. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.05.026>.
- Pekmezovic, M., Mogavero, S., Naglik, J. R. y Hube, B. (2019). Host-Pathogen Interactions during Female Genital Tract Infections. *Trends Microbiol*, 27(12), 982-996. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.006>.
- Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., Chico, R. M., Smolak, A., Newman, L., Gottlieb, S., Thwin, S. S., Broutet, N. y Taylor, M. M. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*, 97(8), 548-562P. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.228486>.
- Yang, M., Li, L., Jiang, C., Qin, X., Zhou, M., Mao, X. y Xing, H. (2020). Co-infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis*, 20(1), 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>.
- Dessi, D., Margarita, V., Cocco, A. R., Marongiu, A., Fiori, P. L. y Rappelli, P. (2019). *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis*: new tales of two old friends. *Parasitology*, 146(9), 1150-1155. <https://doi.org/10.1017/S0031182018002135>.
- Rappelli, P., Addis, M. F., Carta, F. y Fiori, P. L. (1998). *Mycoplasma hominis* parasitism of *Trichomonas vaginalis*. *Lancet*, 352(9136), 1286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)00041-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)00041-5). Vancini, R. G. y Benchimol, M. (2008). Entry and intracellular location of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis*. *Arch Microbiol*, 189(1), 7-18. <https://doi.org/10.1007/s00203-007-0288-8>.
- Fichorova, R., Fraga, J., Rappelli, P. y Fiori, P. L. (2017). *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with Trichomonasvirus and *Mycoplasma*. *Res Microbiol*, 168(9-10), 882-891. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.03.005>.
- Thi Trung Thu, T., Margarita, V., Cocco, A. R., Marongiu, A., Dessi, D., Rappelli, P. y Fiori, P. L. (2018). *Trichomonas vaginalis* Transports Virulent *Mycoplasma hominis* and Transmits the Infection to Human Cells after Metronidazole Treatment: A Potential Role in Bacterial Invasion of Fetal Membranes and Amniotic Fluid. *J Pregnancy*, 2018, 5037181. <https://doi.org/10.1155/2018/5037181>.
- Allen-Daniels, M. J., Serrano, M. G., Pflugner, L. P., Fettweis, J. M., Prestosa, M. A., Koparde, V. N., Brooks, J. P., Strauss, J. F., 3rd, Romero, R., Chaiworapongsa, T., Eschenbach, D. A., Buck, G. A. y Jefferson, K. K. (2015). Identification of a gene in *Mycoplasma hominis* associated with preterm birth and microbial burden in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 212(6), 779 e771-779 e713. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.032>.
- Margarita, V., Bailey, N. P., Rappelli, P., Diaz, N., Dessi, D., Fettweis, J. M., Hirt, R. P. y Fiori, P. L. (2022). Two Different Species of *Mycoplasma* Endosymbionts Can Influence *Trichomonas vaginalis* Pathophysiology. *mBio*, 13(3), e0091822. <https://doi.org/10.1128/mbio.00918-22>.

Cortés-Ortiz, Iliana Alejandra; Bonilla-Cortés, Alejandra Yareth; Ordaz-Pérez, Guiedaana; García-Moncada, Eduardo; Bravata-Alcántara Juan Carlos; Acosta-Altamirano Gustavo y Sierra-Martínez Mónica. La relación de los endosimbiontes con los microorganismos de transmisión sexual en el incremento del daño al huésped. 2023, 16(1): 11-16

13. Stout, M. J., Zhou, Y., Wylie, K. M., Tarr, P. I., Macones, G. A. y Tuuli, M. G. (2017). Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 217(3), 356 e351-356 e318. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.030>.
14. Callahan, B. J., DiGiulio, D. B., Goltsman, D. S. A., Sun, C. L., Costello, E. K., Jeganathan, P., Biggio, J. R., Wong, R. J., Druzin, M. L., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., Holmes, S. P. y Relman, D. A. (2017). Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(37), 9966-9971. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705899114>.
15. Snipes, L. J., Gamard, P. M., Narcisi, E. M., Beard, C. B., Lehmann, T. y Secor, W. E. (2000). Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. *J Clin Microbiol*, 38(8), 3004-3009. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.8.3004-3009.2000>.
16. Huang, J. y Gogarten, J. P. (2007). Did an ancient chlamydial endosymbiosis facilitate the establishment of primary plastids? *Genome Biology*, 8(6), R99. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-6-r99>.
17. Everett, K. D. E., Thao, M., Horn, M., Dyszynski, G. E. y Baumann, P. (2005). Novel *Chlamydiae* in whiteflies and scale insects: endosymbionts '*Candidatus Fritschea bemisiae*' strain Falk and '*Candidatus Fritschea eriococci*' strain Elm. *Int J Syst Evol Microbiol*, 55(Pt 4), 1581-1587. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63454-0>.
18. Mentel, M., Zimorski, V., Haferkamp, P., Martin, W. y Henze, K. (2008). Protein import into hydrogenosomes of *Trichomonas vaginalis* involves both N-terminal and internal targeting signals: a case study of thioredoxin reductases. *Eukaryot Cell*, 7(10), 1750-1757. <https://doi.org/10.1128/EC.00206-08>.
19. Conrad, M. D., Kissinger, P., Schmidt, N., Martin, D. H. y Carlton, J. M. (2013). Genetic diversity of *Trichomonas vaginalis* reinfection in HIV-positive women. *Sex Transm Infect*, 89(6), 473-478. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051053>.
20. Goodman, R. P., Ghabrial, S. A., Fichorova, R. N. y Nibert, M. L. (2011). Trichomonasvirus: a new genus of protozoan viruses in the family *Totiviridae*. *Arch Virol*, 156(1), 171-179. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0832-8>.
21. Wickner, R.B., Ghabrial, S.A., Nibert, M.L., Patterson, J. L. y W. (2012). *Totiviridae*. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-249951-7.50001-8>.
22. Graves, K. J., Ghosh, A. P., Kissinger, P. J. y Muzny, C. A. (2019). *Trichomonas vaginalis* virus: a review of the literature. *Int J STD AIDS*, 30(5), 496-504. <https://doi.org/10.1177/0956462418809767>.
23. Wu, B., Zhang, X., Gong, P., Li, M., Ding, H., Xin, C., Zhao, N. y Li, J. (2016). *Eimeria tenella*: a novel dsRNA virus in *E. tenella* and its complete genome sequence analysis. *Virus Genes*, 52(2), 244-252. <https://doi.org/10.1007/s11262-016-1295-0>.
24. Zhai, Y., Attoui, H., Mohd Jaafar, F., Wang, H. Q., Cao, Y. X., Fan, S. P., Sun, Y. X., Liu, L. D., Mertens, P. P., Meng, W. S., Wang, D. y Liang, G. (2010). Isolation and full-length sequence analysis of *Armigeres subalbatus* *totivirus*, the first totivirus isolate from mosquitoes representing a proposed novel genus (Artivirus) of the family *Totiviridae*. *J Gen Virol*, 91(Pt 11), 2836-2845. <https://doi.org/10.1099/vir.0.024794-0>.
25. Haugland, Ø., Mikalsen, A. B., Nilsen, P., Lindmo, K., Thu, B. J., Eliassen, T. M., Roos, N., Rode, M. y Evensen, Ø. (2011). Cardiomyopathy Syndrome of Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.) Is Caused by a Double-Stranded RNA Virus of the *Totiviridae* Family. *Journal of Virology*, 85(11), 5275-5286. <https://doi.org/doi:10.1128/JVI.02154-10>.
26. Yang, X., Zhang, Y., Ge, X., Yuan, J. y Shi, Z. (2012). A novel totivirus-like virus isolated from bat guano. *Arch Virol*, 157(6), 1093-1099. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1278-y>.
27. Dheilly N. M. (2014). Holobiont-Holobiont Interactions: Redefining Host-Parasite Interactions. *PloS Pathog*. 10(7): e1004093. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004093>.

Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro

Juan Carlos Bravata-Alcántara, Miguel Pérez-Facio, Montserrat Ruiz-Santana, Wendy Daniela Jauregui-Morales, Gustavo Acosta-Altamirano y Mónica Sierra-Martínez^{1*}

RESUMEN

El parto prematuro (PTB) es aquel definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, afecta hasta 15 millones de embarazos cada año y es la principal causa de muerte en bebés menores de cinco años en todo el mundo, por lo que resalta la necesidad urgente de mayor atención internacional en el desarrollo de métodos alternos para el diagnóstico, prevención y manejo. Su etiología es multifactorial, aún no se conoce por completo, en los últimos años se apoya la hipótesis donde el estado microbiano puede influir significativamente en él. Se realizó la búsqueda de artículos provenientes de diferentes regiones del mundo que se enfocaran en la posible relación entre el estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro, teniendo como resultados que *Lactobacillus crispatus* (CST I) se relacionó con un parto a término sin complicaciones posiblemente debido a que tiene características únicas como una mayor producción de ácido láctico en comparación con otras especies de su género, mientras que *Lactobacillus iners* (CST III) al igual que la presencia de especies anaerobias (CST IV) lo hizo con un embarazo pretérmino y se cree que están relacionados entre sí, ya que CST III probablemente actúa como un intermediario para pasar a CTS IV. Se necesitan más estudios para comprender

la compleja interacción entre el tipo de estado comunitario vaginal y el huésped.

Palabras clave: microbiota cervicovaginal, microbioma, parto prematuro espontáneo, microbioma vaginal

ABSTRACT

Preterm birth (PTB) is defined as birth before the 37th week of gestation, affects up to 15 million pregnancies each year and is the leading cause of death in babies under five years of age worldwide, for which it stands out the urgent need for greater international attention in the development of improved methods for its diagnosis, prevention and management. Its underlying etiology is multifactorial and is still not fully understood. In recent years, it has been hypothesized that the state of the microbiome can significantly influence it. A search was made for articles from different regions of the world that focused on the possible relationship between the community status (CST) of the vaginal microbiome and preterm birth, with the results that *Lactobacillus crispatus* (CST I) was associated with a delivery at Uncomplicated term, possibly because it has unique characteristics such as a higher lactic acid production com-

* Autor correspondiente: Dra. Mónica Sierra Martínez. Unidad de Investigación en Salud. Hospital de Alta Especialidad Ixtapaluca. Carr. Federal México-Puebla Km 34.5, 56530, Ixtapaluca, Méx. Teléfono: + (52) 55 59 72 98 00 Ext. 1251. Correo electrónico: sierramtmz@gmail.com.

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

pared to other species of its genus, while *Lactobacillus iners* (CST III) as well as the presence of anaerobic species (CST IV) did so with a preterm pregnancy and are thought to be related to each other, as CST III probably acts as an intermediary to move to CTS IV. Further studies are needed to understand the complex interaction between the type of vaginal community state and the host.

Key words: cervicovaginal microbiota, microbiome, spontaneous preterm birth, vaginal microbiome

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro (PTB) es definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación y afecta hasta 15 millones de embarazos cada año (Green y Arck, 2020), en Estados Unidos, la tasa es alrededor del 9.6%, en Europa y otros países desarrollados oscila entre 5 y 9%, en el sur de Asia y el África subsahariana, las tasas superan 15% (De Freitas *et al.*, 2020), mientras que en nuestro país tan sólo en 2018, representó 7.3% de todos los partos (Chávez *et al.*, 2020), convirtiéndose en la principal causa de muerte en bebés menores de cinco años en todo el mundo (Feehily *et al.*, 2020). Los recién nacidos prematuros requieren de hospitalizaciones prolongadas y tienen un alto riesgo de resultados adversos, que incluyen: dificultad respiratoria, secuelas del desarrollo neurológico, enterocolitis necrotizante, dificultades para alimentarse, ceguera, sordera y hemorragia intraventricular, por lo tanto, sus necesidades de salud pueden ser extensas, de por vida, tanto para la familia como para la sociedad en su conjunto, lo que constituye un importante problema de salud pública (Glover y Manuck, 2018) en Estados Unidos, la carga económica a través de los costos de atención médica relacionados con la prematuridad se estima en \$26 mil millones (Feehily *et al.*, 2020) y en México está reportado que más de 40% de los niños menores de cinco de años tienen ceguera secundaria a retinopatía del parto prematuro (Bear Méndez, 2021).

En general, estas tendencias resaltan la necesidad urgente de una mayor atención internacional en el desarrollo de métodos mejorados para el diagnóstico, prevención y el manejo de los

partos prematuros (Haque *et al.*, 2017), aunque varios factores de riesgo para PTB están bien reconocidos; como embarazos gemelares, enfermedades maternas preexistentes, factores genéticos, grupo étnico, nivel socioeconómico y una edad avanzada (de Freitas *et al.*, 2020), sin embargo, una gran proporción de ellos no tienen una causa identificable (Green y Arck, 2020), ya que su etiología subyacente es multifactorial y aún no se conoce por completo (Bayar *et al.*, 2020).

En los últimos años ha tomado fuerza la idea de que los factores ambientales, incluido el microbioma, son los contribuyentes más importantes al PTB (Fettweis *et al.*, 2019), debido a que se supone que la infección intrauterina que conduce a PTB es secundaria a la ascensión de patógenos desde la vagina.

MARCO TEÓRICO

Microbioma Vaginal

El cuerpo humano alberga comunidades ecológicas de organismos comensales, simbióticos y patógenos, conocidos como microbiota, que residen en superficies y cavidades expuestas o no al ambiente exterior, estos tipos de organismos presentes incluyen bacterias, arqueas, protistas, hongos y virus, éstos pueden diferir mucho entre los sitios del cuerpo y los individuos (Barrientos *et al.*, 2020). En el caso de la vagina, a diferencia de otras superficies mucosas como el intestino, la baja diversidad en el microbioma y el predominio de especies de *Lactobacillus* se considera un sello distintivo de la salud, particularmente durante los años reproductivos (Pruski *et al.*, 2021), ya que producen ácido láctico y otros compuestos, como el peróxido de hidrógeno y la bacteriocina, que mantienen el ambiente vaginal ácido (alrededor de pH 4,0) (Fudaba *et al.*, 2021) evitando así el desarrollo de patógenos potenciales (Shen *et al.*, 2022) entre los que destacan: el virus del papiloma humano (VPH), microorganismos responsables de las infecciones de transmisión sexual (ITS) como *Trichomonas vaginalis* y *Chlamydia trachomatis*, además de *G. vaginalis* y *A. vaginae*, especies asociadas a la vaginosis bacteriana (VB) (Bayar *et al.*, 2020)

Se ha realizado una clasificación con base en las especies presentes de *Lactobacillus*, teniendo

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

do cinco tipos de estado comunitario (CST) en función de las especie bacterianas dominante: CST I, CST II, CST III y CST V están dominados por *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus jensenii*, respectivamente, mientras que CST IV se ha definido como una falta de *Lactobacillus spp.*, comprende un conjunto diverso de anaerobios estrictos y facultativos (Zhang *et al.*, 2022), que a su vez se subdivide en dos: CST IV-A que contiene especies de los géneros *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Finexgoldia* y *Streptococcus* y CST IV-B que se caracteriza por *Atopobium*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Mobiluncus*, *Megasphaera* y otros taxones del orden Clostridiales (Kalia *et al.*, 2020). El tipo de CST que pudiera tener una mujer está determinado por factores tanto intrínsecos como extrínsecos y puede cambiar a lo largo de su vida (Bayar *et al.*, 2020). Dentro de los factores intrínsecos se encuentra la herencia genética, los lactobacilos dominan el microbioma entre las mujeres asiáticas y blancas, mientras que es más probable que las mujeres negras o afroamericanas e hispanas estén dominadas por CST IV; las hormonas reproductivas y especialmente los estrógenos también juegan un papel clave, a lo largo de la vida desde el inicio de la pubertad, durante los años reproductivos hasta la menopausia y la posmenopausia cuando los niveles de estrógeno disminuyen, éste aumenta el almacenamiento de glucógeno, que es una fuente de energía importante para los lactobacilos; de igual forma la interacción entre el sistema inmunitario y el microbioma vaginal es compleja e involucra factores variables como células epiteliales e inmunitarias, péptidos antimicrobianos, citocinas/quimiocinas pro/antiinflamatorias, así como anticuerpos secretores, las células epiteliales e inmunitarias (células dendríticas) en la mucosa cervicovaginal mantienen la homeostasis en dicho microambiente y simultáneamente buscan patógenos. Por otro lado, dentro de los factores extrínsecos, un ejemplo es el estilo de vida, se sugiere riesgo de disbiosis vaginal como tener duchas vaginales, múltiples parejas sexuales, ya que causa el agotamiento de *Lactobacillus*, fumar y consumo de alcohol, igualmente, la dieta no sólo da forma a la microbiota intestinal, teniendo efectos que se extienden al tracto vagina, la investigación sugiere que una dieta saludable rica en nutrientes y con un índice glucémico bajo, una

menor ingesta de grasas y una mayor ingesta de micronutrientes, en particular el aumento de folato, vitamina A y calcio, podría disminuir el riesgo de vaginosis bacteriana, mientras que una dieta rica en betaína se asocia con un mayor número de *Lactobacillus spp.*, al igual que el consumo de probióticos (Lehtoranta *et al.*, 2022).

Microbioma durante la gestación y parto prematuro

Diferentes estudios han demostrado consistentemente que las comunidades microbianas vaginales de mujeres embarazadas están dominadas por especies de *Lactobacillus*, se caracterizan por una menor riqueza y diversidad de especies, pero una mayor estabilidad, en comparación con las de mujeres no embarazadas (Chang *et al.*, 2020), esto debido que durante la gestación, las concentraciones elevadas de estrógeno circulante impulsan la acumulación de glucógeno en el epitelio vaginal, que se descompone por la α -amilasa del huésped en productos de azúcar complejos como maltotetraosa, maltotriosa y maltosa, lo que proporciona fuentes de carbono, esta disponibilidad de sustrato conduce a un aumento de *Lactobacillus* provocando abundancia y estabilidad de las especies con el avance del embarazo y una disminución en el número de mujeres que albergan comunidades microbianas sin lactobacilos (Kindinger *et al.*, 2017), la microbiota vaginal se mantiene estable durante todo el embarazo y las especies dominantes rara vez cambian (Feehily *et al.*, 2020), no obstante, aunque este microbioma puede afectarse durante el embarazo (CST IV), que se caracteriza por una baja de lactobacilos y grandes cantidades de bacterias anaerobias que pueden causar disbiosis, que a su vez se superpone con el diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana (VB) (Gudnadottir *et al.*, 2022), asociada con especies como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus sp.*, *Prevotella sp.*, aumenta el doble en el riesgo de PTB en mujeres que la padecen (Feehily *et al.*, 2020), además se le asocia con un mayor riesgo de infecciones y complicaciones genitales, incluidas las infecciones por el VPH y la enfermedad pélvica inflamatoria (Gudnadottir *et al.*, 2022), algunos autores prefieren referirse a ella como una variante comunitaria (CST IV) que es presenta asintomática en al menos 50 % de los casos y

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

tiene una prevalencia de hasta 60 % (Pace *et al.*, 2021).

Respecto a lo anterior, la hipótesis que sustenta esta condición comenta que por la composición atípica conduce a una migración ascendente de taxones bacterianos específicos desde el medio vaginal hasta la membrana amniótica y el líquido amniótico (Kumar *et al.*, 2021), lo que posiblemente activa el sistema inmunitario innato local, desencadenando una cascada inflamatoria que conduce a la remodelación y alteración prematura de la arquitectura de la membrana fetal, finalmente, conduce a la ruptura prematura (Brown *et al.*, 2019), en los humanos esta noción está respaldada por la similitud observada entre las especies bacterianas que se encuentran en la placenta y las membranas fetales (amnios y corion) de los casos de PTB las que se encuentran en la vagina. Dada esta evidencia, la caracterización de la microbiota vaginal para predecir un PTB ha ganado cada vez mayor atención (Bayar *et al.*, 2020), si bien existen otros marcadores diagnósticos, por ejemplo, la evaluación del origen étnico, el estado socioeconómico, la salud periodontal, la presión arterial, el peso, la diabetes, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la duración entre embarazos, entre otros, estos valores predictivos clínicos son bastante limitados, por lo que algunos estudios recientes han indicado el potencial de emplear las características de las comunidades microbianas vaginales en mujeres embarazadas como marcador de diagnóstico para predecir resultados adversos como el PTB en una etapa temprana del embarazo (Haque *et al.*, 2017), una vez identificado este riesgo se podrían tomar medidas de tratamiento como la administración de probióticos.

Administración de probióticos para disminuir riesgo de PTB

La predicción temprana permite la aplicación y administración de intervenciones físicas y/o farmacológicas disponibles (ya sea profilácticas o terapéuticas), con el objetivo de reducir el riesgo inminente (Haque *et al.*, 2017), hoy en día la administración de la progesterona se utiliza como un agente terapéutico dirigido a la prevención del parto prematuro (Gerson *et al.*, 2021), su mecanismo de acción implica su capacidad para

promover vías antiinflamatorias y pro-relajantes en el útero (a través de la señalización dominante del receptor B de progesterona para inhibir la producción de óxido nítrico, prostaglandinas y citocinas), reduciendo así la contractilidad uterina, lo que inhibe el inicio prematuro del trabajo de parto (Kindinger *et al.*, 2017), sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado reciente, no demostró la reducción del riesgo utilizando la progesterona sobre el placebo, dejando en duda la utilidad de esta intervención farmacológica (Gerson *et al.*, 2021), de igual forma se ha intentado la administración de antibióticos dirigidos a las bacterias que causan la VB, pero su eficacia parece ser mínima, se informó que las tasas de recurrencia de la VB eran altas después del tratamiento con antibióticos, por lo tanto, recientemente, se han probado enfoques alternativos que no incluyen antibióticos, como el uso de productos probióticos o prebióticos que incluyen la aplicación de lactobacilos, ácido láctico y gel de sacarosa, combinados con estriol, lo que ha mostrado mejores resultados que el placebo, esto sugiere además, que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel interactivo con la de la vagina (Fudaba *et al.*, 2021).

ANTECEDENTES

En años recientes se han llevado a cabo estudios en diferentes partes del mundo con la finalidad de evaluar la posible relación entre el tipo del CST vaginal y el parto prematuro.

Feehily *et al.* (2020) y Fudaba *et al.* (2021) asociaron a *Lactobacillus crispatus* (CST I) con el embarazo a término, mientras que a CST IV con los partos prematuro, al igual que Gerson *et al.* (2020). Por otro lado, Payne *et al.* (2021) y Kumar *et al.* (2021), además de relacionar al CST I con un parto a término, también lo hicieron con *Lactobacillus gasseri* (CST II) y *Lactobacillus jensenii* (CST V), y por el contrario a *Lactobacillus iners* (CST III) y CST IV con un parto pretérmino, Chang *et al.* (2020), también relacionaron estos dos últimos tipos de CST con el PTB y nuevamente al CST I con un embarazo a término. Finalmente, de Freitas *et al.* (2020) relacionaron al CST III y CST V con los partos a término, mientras que CST IV fue más abundante en el grupo de partos prematuros.

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se presenta una tabla donde se resumen las características más relevantes de los estudios.

Tabla 1. Resumen de los diferentes estudios enfocados en la caracterización del tipo de estado comunitario (CST) vaginal y el parto prematuro.

Autores	País de Origen	Trimestre en que se tomaron los hisopos vaginales	Técnica de análisis	Tipo de Estado Comunitario (CST) asociado a partos a término	Tipo de Estado Comunitario (CST) asociado a partos prematuros
Feehily <i>et al.</i> , (2020)	Irlanda	2do	Secuenciación metagenómica	CST I	CST IV
Payne <i>et al.</i> , (2021)	Australia	1er y 2do	Secuenciación del gen 16S rRNA	CST I CST II CST V	CST III CST IV
Chang <i>et al.</i> , (2020)	Corea	2do	Secuenciación del gen 16S rRNA	CST I	CST III CST IV
Gerson <i>et al.</i> , (2020)	Estados Unidos	2do	Secuenciación del gen 16S rRNA	Sin especificar	CST IV
de Freitas <i>et al.</i> , (2020)	Brasil	Sin especificar	Secuenciación del gen 16S rRNA	CST III CST V	CST IV
Fudaba <i>et al.</i> , (2021)	Japón	3er	Secuenciación del gen 16S rRNA	CST I	CST IV
Kumar <i>et al.</i> , (2021)	India	1er, 2do y 3er	Secuenciación del gen 16S rRNA	CST I CST II	CST III CST IV

En la mayoría de los estudios a *Lactobacillus crispatus* (CST I) se le asoció con un embarazo a término, mientras que a CST IV y sorprendentemente a *Lactobacillus iners* (CST III) con los partos prematuros. Estos resultados concuerdan con las características de cada uno de los microorganismos que pueden colonizar al ambiente vaginal, como por ejemplo, se sabe que especies microbianas potenciales, solas o en combinación como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Mycoplasma*, *Megasphaera* y otros,

producen metabolitos o antígenos (Kumar *et al.*, 2021), que aumentan el nivel de citocinas pro-inflamatorias específicas, como la interleucina (IL)-6, IL-1 α , IL-8, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína C reactiva (pcr) lo que a su vez se estimula la liberación de prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz, lo que provoca la contractilidad uterina y el posterior cambio cervical (Glover y Manuck, 2018), además, el metabolismo de algunas de estas bacterias también puede producir ureasa, una enzima que cataliza la hidrólisis de la urea en dióxido

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

de carbono y amoníaco, su actividad aumenta el pH vaginal, condición ambiental de estrés para la madre y el feto puede influir en un resultado prematuro espontáneo (de Freitas *et al.*, 2020). Por otro lado, se sabe que *L. iners* produce menos ácido que otras especies de *Lactobacillus*, por lo tanto menos efectivo para mantener el pH bajo, como anteriormente se ha mencionado, caracteriza la salud vaginal (Dunlop *et al.*, 2021), además, se ha demostrado su papel en la alteración de la barrera epitelial cervical (Gerson *et al.*, 2020), a diferencia de otras especies de su género, se ha observado que induce la secreción de citocinas proinflamatorias en células epiteliales vaginales humanas *in vitro* (Kindinger *et al.*, 2017), asimismo, en los últimos años se le ha relacionado a este organismo comensal con el desequilibrio microbiano y la vaginosis bacteriana (VB) (Gerson *et al.*, 2020) lo que es producido probablemente por sus interacciones con el huésped materno, proporcionando un entorno de mucosa vaginal que permite la colonización por patógenos (Kindinger *et al.*, 2017), lo que sugiere que su predominio aumenta la susceptibilidad a un cambio a la microbiota de tipo CST IV (Gerson *et al.*, 2020).

Mientras que el genoma de *L. crispatus* destaca por diferentes características únicas, en primer lugar las altas concentraciones de ácido láctico se asocian con dominio (Kindinger *et al.*, 2017) esto se puede explicar porque se ha revelado que tiene genes adicionales relacionados con la fermentación de lactosa, galactosa, sacarosa y fructosa, también codifica bacteriocina helvética y helvética J, que no solo ayudan a reducir la diversidad bacteriana en el medio vaginal, sino que también disminuyen el nivel de compuestos inflamatorios de origen microbiano, alberga al sistema CRISPR-Cas (sistema de edición genética), un importante mecanismo en la defensa bacteriana, proporciona inmunidad adaptativa contra la invasión de fagos y plásmidos, curiosamente este sistema no se encuentra en el genoma de *L. gasseri* y *L. iners*, de igual manera, un conjunto de elementos transponibles como la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MdtG), la histidina cinasa sensora (RcsC) y la proteína de unión a la fosfato (PstS) prevalecen en dicha especie, lo que le ayuda a competir con la microbiota exógena (Kumar *et al.*, 2021).

Los marcadores físicos/bioquímicos existentes para predecir el riesgo de parto prematuro son en su mayoría adecuados para su aplicación en las etapas intermedias o tardías del embarazo, lo que deja muy poco tiempo (entre el diagnóstico y el parto) para adoptar las estrategias de intervención adecuadas. Estudios recientes que indican correlaciones entre el parto prematuro o a término y la composición de la microbiota vaginal en mujeres embarazadas han abierto nuevas posibilidades diagnósticas, en la presente revisión se vislumbró que en la mayoría de los casos la toma de las muestras para el análisis del microbioma vaginal se llevó a cabo en el segundo trimestre, en contraste con esto, diferentes estudios indican después de las 20 semanas de embarazo la diversidad del microbioma vaginal en caso de resultados tanto de término como prematuros parece converger y permanecer más o menos estable en las semanas restantes del embarazo (Haque *et al.*, 2017) por lo que sería un buen periodo para realizar los análisis.

En cuanto a la técnica implementada, todos los estudios utilizaron la secuenciación del amplicón dirigido al gen 16S rRNA a excepción de uno que utilizó la secuenciación metagenómica, la primer técnica en ocasiones da como resultado perfiles microbianos que generalmente se limitan solo a identificar a nivel de género en el mejor de los casos, teniendo en cuenta la gran cantidad de especies contenidas dentro de los diversos géneros de bacterias vaginales humanas, solo algunas de las cuales son patógenos conocidos, es probable que se necesite una resolución a nivel de especie, genotipo o cepa para que un panel de biomarcadores de diagnóstico mantenga una especificidad lo suficientemente alta para fines clínicos (Payne *et al.*, 2021), como es el caso de la secuenciación metagenómica, la cual ofrece una herramienta poderosa para revelar estructuras comunitarias y sus funciones genéticas a una resolución mucho mayor (Feehily *et al.*, 2020), además de que presenta una oportunidad para superar muchas de las limitaciones de la secuenciación de amplicones, con el beneficio adicional de comprender el potencial funcional de una comunidad (Feehily *et al.*, 2020).

Además, algo que cabe resaltar es que la mayoría de los estudios no tomaron en cuenta la cla-

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

sificación de parto prematuro espontáneo y parto prematuro por indicación, el primero se relaciona con mayor frecuencia con infección o inflamación intrauterina, mientras que el tipo indicado a menudo se relaciona con complicaciones médicas (Dunlop *et al.*, 2021).

Finalmente, ningún estudio hizo su análisis en diferentes orígenes étnicos y como anteriormente se ha mencionado, varios informes han indicado que el microbioma vaginal puede diferir según la raza, lo que enfatiza la gran necesidad de estudios individuales para evaluar adecuadamente la microbiota vaginal en varios grupos étnicos (Chang *et al.*, 2020).

CONCLUSIONES

El estudiar el tipo de estado comunitario (CST) vaginal puede proporcionar información valiosa para un diagnóstico rápido de las condiciones en las que se encuentra el embarazo, y así prevenir resultados adversos, como lo es el parto prematuro. La presencia de *Lactobacillus crispatus* (CST I) se relacionó con un parto a término sin complicaciones, mientras que *Lactobacillus iners* (CST III) al igual que la presencia de especies anaerobias (CST IV) lo hizo con un embarazo pretérmino. Sin embargo, todavía se necesitan más estudios para comprender en profundidad cómo los diferentes CST regulan su compleja interacción con el huésped y sobre todo haciendo énfasis en algunos factores de riesgo, como el origen étnico.

REFERENCIAS

- Barrientos-Durán, A., Fuentes-López, A., de Salazar, A., Plaza-Díaz, J., y García, F. (2020). Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*, 12(2). doi:10.3390/nu12020419
- Bayar, E., Bennett, P. R., Chan, D., Sykes, L., y MacIntyre, D. A. (2020). The pregnancy microbiome and preterm birth. *Semin Immunopathol*, 42(4), 487-499. doi:10.1007/s00281-020-00817-w
- Bear-Méndez, JY., (2020). Proteína C reactiva en el segundo trimestre del embarazo como predictor de parto pretérmino en pacientes del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México del 01 mayo del 2020 al 01 de octubre 2020.
- Brown, R. G., Al-Memar, M., Marchesi, J. R., Lee, Y. S., Smith, A., Chan, D., . . . MacIntyre, D. A. (2019). Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res*, 207, 30-43. doi:10.1016/j.trsl.2018.12.005
- Chang, D. H., Shin, J., Rhee, M. S., Park, K. R., Cho, B. K., Lee, S. K., y Kim, B. C. (2020). Vaginal Microbiota Profiles of Native Korean Women and Associations with High-Risk Pregnancy. *J Microbiol Biotechnol*, 30(2), 248-258. doi:10.4014/jmb.1908.08016
- Chávez, Y., López-Rocha, G., y Sanín, L. H. J. R. d. I. A. D. M. (2021). Asociación entre enfermedad periodontal y parto pretérmino en un grupo de mujeres púrpuras del norte de México. 77(6), 295-300.
- de Freitas, A. S., Dobbler, P. C. T., Mai, V., Procionoy, R. S., Silveira, R. C., Corso, A. L., y Roesch, L. F. W. (2020). Defining microbial biomarkers for risk of preterm labor. *Braz J Microbiol*, 51(1), 151-159. doi:10.1007/s42770-019-00118-x
- Dunlop, A. L., Satten, G. A., Hu, Y. J., Knight, A. K., Hill, C. C., Wright, M. L., . . . Corwin, E. J. (2021). Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 641005. doi:10.3389/fcimb.2021.641005
- Feehily, C., Crosby, D., Walsh, C. J., Lawton, E. M., Higgins, S., McAuliffe, F. M., y Cotter, P. D. (2020). Shotgun sequencing of the vaginal microbiome reveals both a species and functional potential signature of preterm birth. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 6(1), 50. doi:10.1038/s41522-020-00162-8
- Fettweis, J. M., Serrano, M. G., Brooks, J. P., Edwards, D. J., Girerd, P. H., Parikh, H. I., . . . Buck, G. A. (2019). The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med*, 25(6), 1012-1021. doi:10.1038/s41591-019-0450-2
- Fudaba, M., Kamiya, T., Tachibana, D., Koyama, M., y Ohtani, N. (2021). Bioinformatics Analysis of Oral, Vaginal,

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela, Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Relación entre el tipo de estado comunitario (CST) del microbioma vaginal y el parto prematuro. 2023, 16(1): 17-24

- and Rectal Microbial Profiles during Pregnancy: A Pilot Study on the Bacterial Co-Residence in Pregnant Women. *Microorganisms*, 9(5). doi:10.3390/microorganisms9051027
12. Gerson, K. D., McCarthy, C., Ravel, J., Elovitz, M. A., y Burris, H. H. (2021). Effect of a Nonoptimal Cervicovaginal Microbiota and Psychosocial Stress on Recurrent Spontaneous Preterm Birth. *Am J Perinatol*, 38(5), 407-413. doi:10.1055/s-0040-1717098
 13. Glover, A. V., y Manuck, T. A. (2018). Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med*, 23(2), 126-132. doi:10.1016/j.siny.2017.11.007
 14. Green, E. S., y Arck, P. C. (2020). Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol*, 42(4), 413-429. doi:10.1007/s00281-020-00807-y
 15. Gudnadottir, U., Debelius, J. W., Du, J., Hugerth, L. W., Danielsson, H., Schuppe-Koistinen, I., . . . Brusselsaers, N. (2022). The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*, 12(1), 7926. doi:10.1038/s41598-022-12007-9
 16. Haque, M. M., Merchant, M., Kumar, P. N., Dutta, A., y Mande, S. S. (2017). First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep*, 7(1), 16145. doi:10.1038/s41598-017-16352-y
 17. Kalia, N., Singh, J., y Kaur, M. (2020). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 19(1), 5. doi:10.1186/s12941-020-0347-4
 18. Kindinger, L. M., Bennett, P. R., Lee, Y. S., Marchesi, J. R., Smith, A., Cacciatore, S., . . . MacIntyre, D. A. (2017). The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*, 5(1), 6. doi:10.1186/s40168-016-0223-9
 19. Kumar, S., Kumari, N., Talukdar, D., Kothidar, A., Sarkar, M., Mehta, O., . . . Das, B. (2021). The Vaginal Microbial Signatures of Preterm Birth Delivery in Indian Women. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 622474. doi:10.3389/fcimb.2021.622474
 20. Lehtoranta, L., Ala-Jaakkola, R., Laitila, A., y Maukonen, J. (2022). Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol*, 13, 819958. doi:10.3389/fmicb.2022.819958
 21. Pace, R. M., Chu, D. M., Prince, A. L., Ma, J., Seferovic, M. D., y Aagaard, K. M. (2021). Complex species and strain ecology of the vaginal microbiome from pregnancy to postpartum and association with preterm birth. *Med (N Y)*, 2(9), 1027-1049. doi:10.1016/j.medj.2021.06.001
 22. Payne, M. S., Newnham, J. P., Doherty, D. A., Furfaro, L. L., Pendal, N. L., Loh, D. E., y Keelan, J. A. (2021). A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol*, 224(2), 206.e201-206.e223. doi:10.1016/j.ajog.2020.08.034
 23. Pruski, P., Correia, G. D. S., Lewis, H. V., Capuccini, K., Inglese, P., Chan, D., . . . MacIntyre, D. A. (2021). Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nat Commun*, 12(1), 5967. doi:10.1038/s41467-021-26215-w
 24. Shen, L., Wang, W., Hou, W., Jiang, C., Yuan, Y., Hu, L., y Shang, A. (2022). The function and mechanism of action of uterine microecology in pregnancy immunity and its complications. *Front Cell Infect Microbiol*, 12, 1025714. doi:10.3389/fcimb.2022.1025714
 25. Zhang, X., Zhai, Q., Wang, J., Ma, X., Xing, B., Fan, H., . . . Liu, W. (2022). Variation of the Vaginal Microbiome During and After Pregnancy in Chinese Women. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 20(2), 322-333. doi:10.1016/j.gpb.2021.08.013

Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino

Enoc Mariano Cortés-Malagón^{1,2}, Mónica Sierra-Martínez³, Gustavo Acosta-Altamirano³, Miguel Ángel Ontiveros-Torres⁴, Carmen Palacios-Reyes¹, Julia Dolores Toscano-Garibay,³ José Bonilla-Delgado,^{3,4}

RESUMEN

En México, el cáncer cervicouterino (CC) ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad. La infección con virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-HPVs) es el factor etiológico principal del CC; sin embargo, la mayoría de las infecciones con HR-HPVs son benignas, transitorias y subclínicas; y solamente ~10% de las lesiones progresarán a CC. Debido a lo anterior, otros factores inherentes al huésped y a su medio ambiente juegan un papel decisivo para el desarrollo del CC. Una de las vías de señalización poco comprendidas en CC es la vía canónica de Wnt, cuyo principal efector es la proteína b-catenina. El inhibidor de b-catenina y TCF, ICAT, es una proteína que originalmente fue descrita por interactuar directamente con b-catenina, y con ello, teóricamente jugaría un papel negativo en la regulación de la vía al evitar la formación de complejos TCF-b-catenina. No obstante, lejos de inhibir la vía, trabajos pioneros en pacientes han reportado

un aumento en la expresión de la proteína ICAT en lesiones cancerosas de mal pronóstico. Este aumento, correlaciona también con un aumento en la localización nuclear de b-catenina en las células de la lesión cancerosa. Aunque se ha propuesto que ICAT pudiera estabilizar a b-catenina a través de su unión directa con APC (un regulador negativo de la vía canónica de Wnt), aún se desconoce qué proteína del HR-HPV16 es la responsable del aumento de ICAT. La presente revisión presenta evidencias de la posible participación de ICAT en CC.

Palabras clave: CC, HR-HPV, Wnt, ICAT, E6, E7

ABSTRACT

In Mexico, cervical cancer (CC) ranks second in incidence and mortality. Infection with high-

¹Unidad de Investigación. Hospital Juárez de México. CDMX. 5160. México.

²Laboratorio de Genética. Hospital Nacional Homeopático. CDMX. 06800. México.

³Unidad de Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. EDOMEX. 56530. México.

⁴Departamento de Biotecnología. Escuela de Ingeniería y Ciencias. Campus Toluca. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. EDOMEX. 50110. México.

Cortés-Malagón, Enoc Mariano; Sierra-Martínez, Mónica; Acosta-Altamirano, Gustavo; Ontiveros-Torres, Miguel Ángel; Palacios-Reyes, Carmen; Toscano-Garibay, Julia Dolores y Bonilla-Delgado José. Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino. 2023, 16(1): 25-29

risk human papillomaviruses (HR-HPVs) is the primary etiologic factor for CC; however, most infections with HR-HPVs are benign, transient, and subclinical; and only ~10% of lesions will progress to CC. Due to the above, other factors inherent to the host and its environment play a decisive role in the development of CC. One poorly understood signaling pathway in CC is the canonical Wnt pathway, whose main effector is the β -catenin protein. The inhibitor of β -catenin and TCF, ICAT, is a protein that was originally described to interact directly with β -catenin. Thus, it would theoretically play a negative role in regulating the pathway by preventing the formation of TCF- β -catenin complexes. However, far from inhibiting the pathway, pioneering studies in patients have reported an increase in the expression of the ICAT protein in cancerous lesions with a poor prognosis. This increase also correlates with an increase in the nuclear localization of β -catenin in the cells of the cancerous lesion. Although it has been proposed that ICAT could stabilize β -catenin through its direct binding to APC (a negative regulator of the canonical Wnt pathway), it is still unknown which HR-HPV16 protein is responsible for the increase in ICAT. This review presents evidence of the possible participation of ICAT in CC.

Key words: CC, HR-HPV, Wnt, ICAT, E6, E7

INTRODUCCIÓN

En población femenina, el cáncer cervicouterino (CC) ocupa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En países desarrollados como Estados Unidos los programas de tamizaje, y el acceso a vacunas profilácticas han posicionado al CC como la doceava causa tanto en incidencia, como mortalidad. No obstante, en países en vías de desarrollo, como México, ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad.¹

La infección con Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (HR-HPVs) es el factor etiológico principal de la carcinogénesis cervical; sin embargo, la mayoría de las infecciones con HR-HPVs suelen ser transitorias y subclínicas (~90% de los casos), y eliminadas espontáneamente en cuestión de meses gracias al recambio normal

de la mucosa cervical, y al sistema inmunológico. Lo anterior, sugiere que otros factores inherentes al huésped, o ambientales, juegan un papel decisivo en la progresión de la carcinogénesis cervical para el restante ~10% de los casos.^{2,3} Adicionalmente, la metástasis del CC es responsable de ~90% de todos los casos de mal pronóstico. Por lo que la identificación de vías de señalización y biomarcadores implicados en el proceso metastásico también es de vital importancia para disminuir la mortalidad por CC.⁴

Una de las vías de señalización poco entendida en CC es la vía canónica de Wnt, cuyo principal efector es la proteína intracelular b-catenina, que es producto del gen *CTNNB1* en humanos, y posee dos roles importantes en las células epiteliales que la expresan: operar como una proteína estructural de las uniones de tipo adherente célula-célula (Zonula Adherens), y ser un coactivador transcripcional que señala a través de la unión con factores de transcripción de la familia TCF/LEF.

Aunque la proteína b-catenina puede estabilizarse de manera endógena, canónicamente es estabilizada por la unión de ligandos Wnt en la membrana de las células blanco que responderán a la vía. A los ligandos Wnt, junto con todas las proteínas responsables de estabilizar, degradar, y localizar a b-catenina, conforman la vía de señalización Wnt/b-catenina, o vía canónica de Wnt. Al igual que otras vías de señalización, la vía debe su nombre a los ligandos que la activan a nivel de membrana.⁵

En ausencia de ligandos Wnt, b-catenina es fosforilada por un conjunto de proteínas que conforman “el complejo de destrucción de b-catenina”; éstas incluyen a las cinasas GSK-3b, y CK-1a, así como a las proteínas de andamiaje Axin-2, y APC. El complejo de destrucción de b-catenina fosforila a b-catenina en tres residuos aminoacídicos en su extremo N-Terminal (S33, S37, y S45) y en particular, los residuos S33 y S37 permiten que b-catenina sea reconocida por la ubiquitina ligasa de la familia E3, b-TrCP, para su ubiquitinación, y posterior destrucción vía proteasoma.⁵

Cortés-Malagón, Enoc Mariano; Sierra-Martínez, Mónica; Acosta-Altamirano, Gustavo; Ontiveros-Torres, Miguel Ángel; Palacios-Reyes, Carmen; Toscano-Garibay, Julia Dolores y Bonilla-Delgado José. Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino. 2023, 16(1): 25-29

A nivel de membrana, y en presencia de un ligando Wnt activante (Ejem Wnt-1, Wnt-3, Wnt-3a), el receptor FZD-2, el co-receptor LRP-5/6, y Dvl-2, forman un complejo con Wnt, y pueden secuestrar a Axin-2 a nivel de membrana. En ausencia de Axin-2, ya no es posible la formación del complejo de destrucción de b-catenina, y esta comenzará a acumularse en el citoplasma. Por tanto, la presencia de b-catenina citoplasmática sugiere que la vía ha sido activada; sin embargo, aún es necesario que b-catenina sea translocada al núcleo para que pueda regular la expresión de sus genes blanco.

EVIDENCIAS DE LA PARTICIPACIÓN DE LA VÍA WNT EN CC

En células epiteliales normales del exocervix, la vía canónica de Wnt está finamente regulada, y la inmuno-tinción de b-catenina suele ocurrir en las células suprabasales del primer tercio del epitelio estratificado, y a nivel de membrana. En las células basales, la inmuno-tinción suele ocurrir en el citoplasma, y rara vez en el núcleo. No obstante, en distintos cánceres, como mama⁶, gástrico⁷, óseo⁸, colorrectal⁹ y hepático¹⁰, entre otros, b-catenina se localiza en membrana y citoplasma para lesiones precursoras (tinción heterogénea), y en citoplasma y núcleo en lesiones malignas (en lesiones cancerosas suele perderse la tinción en membrana). La acumulación citoplasmática de b-catenina, y su posterior translocación hacia el núcleo permite que b-catenina opere como un coactivador transcripcional, desplazando al corepresor transcripcional Groucho, y favoreciendo la transcripción de diversos protooncogenes como: CCD1, c-Myc y Survivina, entre otros, así como genes que favorecen a la transición epitelio-mesénquima.

La acumulación y deslocalización de b-catenina en muchos cánceres suele deberse a polimorfismos en APC, GSK3b, o en la misma b-catenina. Interesantemente, 80% de los cánceres de colon presenta una expresión truncada de la proteína APC, la cual es capaz de unir a b-catenina, pero incapaz de unir a Axin-2, por lo que este tipo de polimorfismo ya es usado de manera rutinaria como predictor de riesgo de cáncer de colon.¹¹

Para el caso del cérvix, varias líneas de evidencia sugieren que la vía canónica de Wnt también se encuentra desregulada en pacientes con CC. Por ejemplo, Immura y colaboradores demostraron que en los estadios de bajo grado (CIN I-II), la expresión de b-catenina al menos a nivel histológico se encuentra en citoplasma y membrana, mientras que lesiones (CIN III, CC) b-catenina suele encontrarse en citoplasma y núcleo.¹⁰

Desde los trabajos pioneros de Immura, algunas contribuciones que han permitido bosquejar aún más la participación de la vía Wnt en CC sugieren que:

1. b-catenina puede formar un complejo con la proteína E6-HPV16 y E6AP. Esto probablemente sea un mecanismo para eludir al complejo de destrucción de b-catenina al impedir que éste una a b-catenina.¹²
2. E6-HPV16 es capaz de activar el eje MZF1/NKX2-1/FOXM1, esta última (FOXM1) opera como una proteína que puede translocar a b-catenina gracias a una interacción directa con ésta, y gracias a que FOXM1 posee secuencias NLS.¹³
3. miR-135a podría indirectamente regular la estabilidad de b-catenina debido a que es capaz de silenciar a Siah1 y probablemente a APC. La expresión de miR-135a es elevada en presencia del HPV16-E6/E7.¹⁴

El inhibidor de b-catenina y TCF, ICAT es una proteína pequeña de ~81 aminoácidos identificada por primera vez en el año 2000.¹⁵ Los ensayos cristalográficos indican que ICAT interactúa con b-catenina a través de su dominio CTD,¹⁶ impidiendo la correcta formación de uniones adherentes, y con ello, la polarización celular.¹⁷

Aunque ICAT originalmente fue descrita por interactuar directamente con la proteína b-catenina, y con ello, teóricamente inhibir los complejos TCF-b-catenina para inhibir la vía de señalización; Ji y colaboradores demostraron que ICAT interactúa directamente con la proteína APC, y de esta manera, impide que se formen los complejos APC-b-catenina, provocando la estabilización y acumulación de b-catenina.

La falta de polarización celular en los epitelios conlleva a importantes cambios fenotípicos

Cortés-Malagón, Enoc Mariano; Sierra-Martínez, Mónica; Acosta-Altamirano, Gustavo; Ontiveros-Torres, Miguel Ángel; Palacios-Reyes, Carmen; Toscano-Garibay, Julia Dolores y Bonilla-Delgado José. Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino. 2023, 16(1): 25-29

que pueden favorecer la transición epitelio-mesénquima (EMT). La EMT es un proceso muy importante en la metástasis no solo del CC, sino también de la gran mayoría de los cánceres^{18,19} y, por ello, identificar la participación de ICAT en CC es importante para definir su uso como biomarcador y blanco terapéutico.

Aunque la participación de ICAT en CC aún se desconoce, Jiang y cols. analizaron la expresión de ICAT en muestras histológicas de 41 pacientes con CC vs 30 sujetos control (cabe mencionar que el CC no fue genotipificado). Reportan que: 1) La proteína ICAT se encuentra sobre-expresada en las muestras de pacientes con CC vs Control, 2) La sobre-expresión exógena de ICAT en líneas celulares SiHa provoca el arresto celular en G1, sin embargo, se incrementa su potencial de migración celular e invasión, y 3) Ensayos knockdown de ICAT en células CasKi, las cuales expresan el gen ICAT, sugieren que la sobreexpresión de ICAT potencia la EMT al competir con E-cadherina para unirse con b-catenina.²⁰

CONCLUSIÓN

La transición EMT es un proceso importante en CC, y la acción de los oncogenes E6 y E7 de los HR-HPVs es crucial para la transición EMT. ICAT se encuentra sobre-expresada en pacientes con CC y en células CasKi de acuerdo con la literatura. Adicionalmente, ICAT puede promover la transición EMT.²⁰ Falta por definir ¿cuál oncogen de los dos oncogenes principales del HR-HPV16 es el responsable de la inducción de ICAT?, y ¿cuál de éstos está relacionado la EMT? Es necesario realizar acercamiento tanto *in vitro* como en modelos animales (K14E6, K14E7, K14E6/E7, y K14HPV16) así como en pacientes con lesiones cervicales previamente genotipificadas (para determinar si son genotipo-específicas). Finalmente, hay que destacar que las evidencias del papel de ICAT en CC son recientes (año 2017) y poco claras.

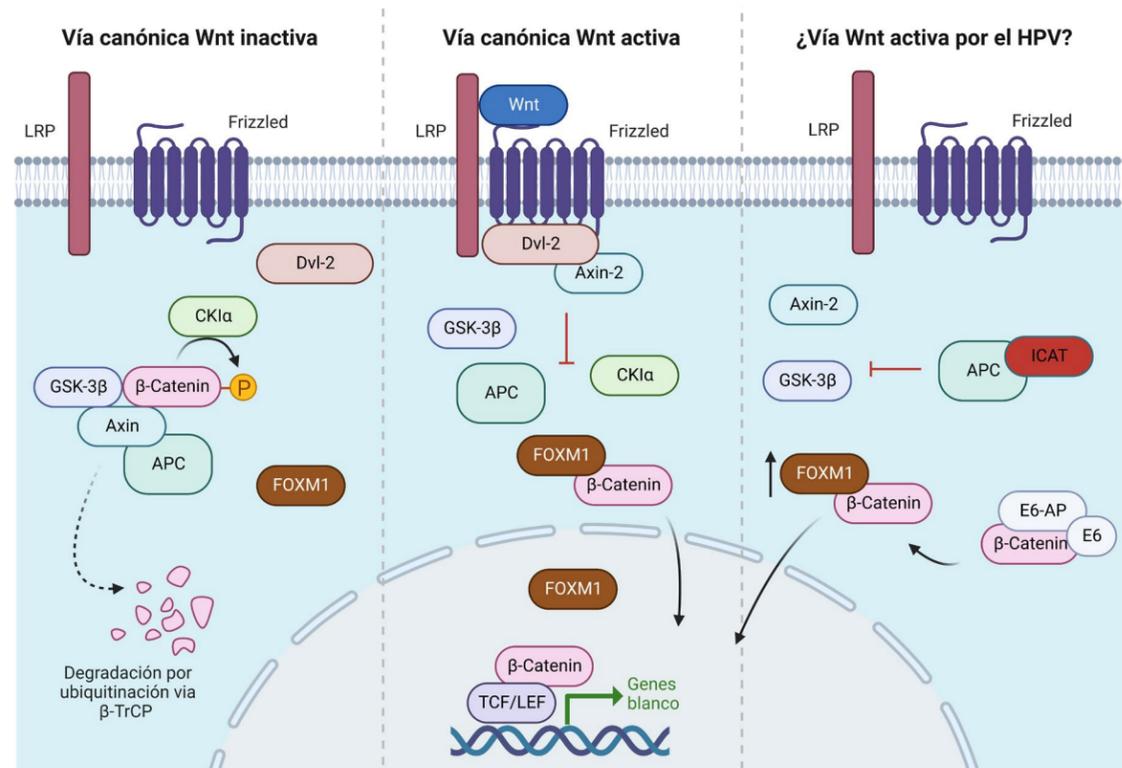


Figura. Representación de la vía canónica de Wnt (inactiva y activa) vs el mecanismo propuesto, al menos para la oncoproteína E6-VP16. La activación de la vía Wnt por la oncoproteína E6 ocurre a nivel intracelular. E6 protege a b-catenina de ser reconocida por el complejo de degradación a través de una interacción directa mediada por E6-AP. Por otro lado, ICAT puede reforzar esta protección interactuando con APC. E6 también es capaz de aumentar la proteína FOXM1 la cual puede importar a b-catenina al núcleo. Figura creada en BioRender.com

Cortés-Malagón, Enoc Mariano; Sierra-Martínez, Mónica; Acosta-Altamirano, Gustavo; Ontiveros-Torres, Miguel Ángel; Palacios-Reyes, Carmen; Toscano-Garibay, Julia Dolores y Bonilla-Delgado José. Papel de ICAT, un inhibidor de la vía canónica de Wnt, en la carcinogénesis del cuello uterino. 2023, 16(1): 25-29

REFERENCIAS

1. WHO. Global Cancer Observatory (GCO). (2020).
2. Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S. y Markowitz, L. E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 41, 660-664, doi:10.1097/OLQ.000000000000193 (2014).
3. Ostor, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 12, 186-192 (1993).
4. Vaccarella, S., Lortet-Tieulent, J., Plummer, M., Franceschi, S. y Bray, F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer.* 49, 3262-3273, doi:10.1016/j.ejca.2013.04.024 (2013).
5. Kim, S. E. *et al.* Wnt stabilization of beta-catenin reveals principles for morphogen receptor-scaffold assemblies. *Science.* 340, 867-870, doi:10.1126/science.1232389 (2013).
6. Khrantsov, A. I. *et al.* Wnt/beta-catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome. *Am J Pathol.* 176, 2911-2920, doi:10.2353/ajpath.2010.091125 (2010).
7. Wang, S. *et al.* Genetic variation of CTNNB1 gene is associated with susceptibility and prognosis of gastric cancer in a Chinese population. *Mutagenesis.* 27, 623-630, doi:10.1093/mutage/ges027 (2012).
8. Tian, J., He, H. y Lei, G. Wnt/beta-catenin pathway in bone cancers. *Tumour Biol.* 35, 9439-9445, doi:10.1007/s13277-014-2433-8 (2014).
9. Krausova, M. y Korinek, V. Wnt signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal.* 26, 570-579, doi:10.1016/j.cellsig.2013.11.032 (2014).
10. Wang, B., Li, X., Liu, L. y Wang, M. beta-Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res.* 53, 33, doi:10.1186/s40659-020-00301-7 (2020).
11. Smits, R. *et al.* Apc1638T: a mouse model delineating critical domains of the adenomatous polyposis coli protein involved in tumorigenesis and development. *Genes Dev.* 13, 1309-1321, doi:10.1101/gad.13.10.1309 (1999).
12. Lichtig, H. *et al.* HPV16 E6 augments Wnt signaling in an E6AP-dependent manner. *Virology.* 396, 47-58, doi:10.1016/j.virol.2009.10.011 (2010).
13. Gong, A. y Huang, S. FoxM1 and Wnt/beta-catenin signaling in glioma stem cells. *Cancer Res.* 72, 5658-5662, doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0953 (2012).
14. Leung, C. O. *et al.* miR-135a leads to cervical cancer cell transformation through regulation of beta-catenin via a SIAH1-dependent ubiquitin proteasomal pathway. *Carcinogenesis.* 35, 1931-1940, doi:10.1093/carcin/bgu032 (2014).
15. Tago, K. *et al.* Inhibition of Wnt signaling by ICAT, a novel beta-catenin-interacting protein. *Genes Dev.* 14, 1741-1749 (2000).
16. Graham, T. A., Clements, W. K., Kimelman, D. y Xu, W. The crystal structure of the beta-catenin/ICAT complex reveals the inhibitory mechanism of ICAT. *Mol Cell.* 10, 563-571, doi:10.1016/s1097-2765(02)00637-8 (2002).
17. Gottardi, C. J. y Gumbiner, B. M. Role for ICAT in beta-catenin-dependent nuclear signaling and cadherin functions. *Am J Physiol Cell Physiol.* 286, C747-756, doi:10.1152/ajpcell.00433.2003 (2004).
18. An, H. T., Yoo, S. y Ko, J. alpha-Actinin-4 induces the epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenesis via regulation of Snail expression and beta-catenin stabilization in cervical cancer. *Oncogene.* 35, 5893-5904, doi:10.1038/onc.2016.117 (2016).
19. Li, Q. *et al.* Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8 promotes the metastasis of cervical cancer via the epithelial-mesenchymal transition. *Mol Med Rep.* 14, 3220-3228, doi:10.3892/mmr.2016.5638 (2016).
20. Jiang, Y. *et al.* Inhibitor of beta-catenin and TCF (ICAT) promotes cervical cancer growth and metastasis by disrupting E-cadherin/beta-catenin complex. *Oncol Rep.* 38, 2597-2606, doi:10.3892/or.2017.5962 (2017).

Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente

Eduardo García-Salazar¹, Lisbeth Samantha Sánchez-Hernández^{1,1}, Sandra Benavidez-López¹, Gustavo Acosta-Altamirano², María Guadalupe Frías de León^{1*}

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar, a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las diferentes especies de *Candida* aisladas de pacientes con CVVR, atendidas en diferentes hospitales de la Ciudad de México, durante el periodo octubre-diciembre de 2019, a quienes se les realizaron cultivos vaginales por prescripción médica.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron en el estudio las levaduras aisladas de 22 pacientes con síntomas de CVV (flujo vaginal, prurito, quemazón, disuria, edema, eritema y/o dispareunia) que refirieron ≥ 4 episodios de CVV en el último año. Las levaduras se identificaron por PCR, usando los oligonucleótidos CandF y CandR. Los datos sobre edad, número de episodios de candidiasis vulvovaginal en el último año, síntomas, tratamiento recibido y comorbilidades se obtuvieron del expediente clínico de las pacientes. **RESULTADOS.** En la identificación molecular sólo se encontraron dos especies: *C. albicans* (8, 36.4%) y *C. glabrata* (14, 63.6%). La media de edad de las pacientes fue de 32.8 años. El síntoma más frecuente fue el flujo vaginal. Todas las pacientes, excepto una, presentaron cuatro episodios de CVV por año y recibieron tratamiento con clotrimazol (11 mujeres), fluconazol (10 mujeres) e itraconazol (1 mujer). Cinco mujeres presentaban comorbilidades: diabetes mellitus 2 (4, 80%) e hipertensión arterial (1, 20%). **CONCLUSIONES.** La especie *C. glabrata* es la más frecuente en los

casos de CVVR, principalmente en mujeres de mayor edad (36-45 años) y con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Candidiasis genital, infección recurrente, *Candida glabrata*

ABSTRACT

AIM. Molecularly determine the different species of *Candida* isolated from patients with CVVR, treated in different hospitals in Mexico City, during the period October-December 2019, who underwent vaginal cultures by medical prescription. **MATERIAL AND METHODS.** Yeasts isolated from 22 patients with CVV symptoms (vaginal discharge, pruritus, burning, dysuria, edema, erythema and/or dyspareunia) who reported ≥ 4 CVV episodes in the last year were included in the study. Yeasts were identified by PCR, using the oligonucleotides CandF and CandR. Data on age, number of episodes of vulvovaginal candidiasis in the last year, symptoms, treatment received, and comorbidities were obtained from the patients' clinical records. **RESULTS.** In the molecular identification only two species were found: *C. albicans* (8, 36.4%) and *C. glabrata* (14, 63.6%). The mean age of the patients was 32.8 years. The most frequent symptom was vaginal discharge. All but one patient had four CVV episodes per year

¹ Unidad de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

² Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

and received treatment with clotrimazole (11 women), fluconazole (10 women), and itraconazole (1 woman). Five women had comorbidities: type 2 diabetes mellitus (4.80%) and arterial hypertension (1.20%). **CONCLUSIONS.** The *C. glabrata* species is the most frequent species in CVVR cases, mainly in older women (36-45 years) and with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Genital candidiasis, recurrent infection, *Candida glabrata*

INTRODUCCIÓN

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una infección frecuente de la mucosa de la parte inferior del tracto reproductor femenino, que se manifiesta con signos y síntomas de inflamación del epitelio vaginal y vulvar debido a la presencia de especies de *Candida*.^{1,2} A nivel mundial, la CVV representa un problema de salud pública importante, ya que se estima que alrededor de 75% de la población femenina padece esta infección al menos una vez en la vida.³ Y de esta población, alrededor de 50 % padece un segundo episodio de CVV, mientras que entre 8-10% es susceptible a la CVV recurrente (CVVR), la cual se define por la presentación de cuatro o más episodios por año.⁴⁻⁶ El comienzo de la mayoría de los casos de CVV está asociado con una amplia gama de factores predisponentes o eventos desencadenantes, que incluyen el uso de antibióticos, aumento de los niveles de estrógeno (por uso de anticonceptivos orales con alto contenido de estrógeno, terapias de reemplazo hormonal, embarazo), uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2, diabetes mellitus no controlada, actividad sexual y uso de ropa ajustada.⁶ Las infecciones recurrentes múltiples suelen ser idiopáticas independientemente de la variedad de factores de riesgo potenciales. A diferencia de la mayoría de los casos de VVC episódica o esporádica, los de RVVC requieren regímenes de mantenimiento con uso a largo plazo de antifúngicos durante varios meses o más para prevenir la recurrencia.^{1,7}

En la etiología de la CVV se encuentran diferentes especies de *Candida*, siendo *C. albicans* la causante de alrededor de 90% de los casos, mientras que 10% son provocados

por especies de *Candida no-albicans*, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. lusitanae*, entre otras.⁸⁻¹⁰ Es importante mencionar que en menos de 10% de los casos de CVV se han encontrado dos o más especies, donde la combinación de *C. albicans* y *C. glabrata* es la más frecuente.^{11,12} Asimismo, otro aspecto relevante es que se ha reportado que las especies *no-albicans* son aisladas con mayor frecuencia en los casos de CVVR en comparación con los de CVV esporádica, y muchas de esas especies presentan resistencia a los antifúngicos, particularmente a los azoles.¹¹ En algunos estudios, la frecuencia de *C. glabrata* se ha asociado con la edad (a mayor edad, mayor predisposición a infección por esta levadura), así como con algunas enfermedades, entre ellas la diabetes no controlada o la infección por VIH.¹³⁻¹⁵

En México, pocos son los estudios donde se informa sobre la etiología de la CVV^{8,10} y menos aún sobre la CVVR. Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar las diferentes especies de *Candida* aisladas de pacientes con CVVR, atendidas en diferentes hospitales del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal, retrospectivo.

Población de estudio

Levaduras aisladas de mujeres que acudieron a atención ginecológica en dos hospitales de segundo nivel en la Ciudad de México, durante el periodo octubre-diciembre de 2019, a quienes se les realizaron cultivos vaginales por prescripción médica.

Criterios de inclusión

Levaduras aisladas de pacientes con síntomas de CVV (flujo vaginal, prurito, quemazón, disuria, edema, eritema y/o dispareunia) y que refirieran ≥ 4 episodios de CVV al año.

Criterios de exclusión

Levaduras aisladas de pacientes con síntomas de CVV que no refirieran ≥ 4 episodios de CVV al año o que hayan recibido tratamiento un mes previo a la consulta.

García-Salazar, Eduardo; Sánchez-Hernández, Lisbeth Samantha; Benavidez-López, Sandra; Acosta-Altamirano, Gustavo y Frías de León, María Guadalupe. Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 30-35

García-Salazar, Eduardo; Sánchez-Hernández, Lisbeth Samantha; Benavidez-López, Sandra; Acosta-Altamirano, Gustavo y Frías de León, María Guadalupe. Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 30-35

Recolección de datos

Del expediente clínico de las pacientes, se obtuvieron los siguientes datos: edad, número de episodios de candidiasis vulvovaginal en el último año, síntomas, tratamiento recibido y comorbilidades.

Obtención de levaduras

Los cultivos de levaduras aisladas de exudados cervicovaginales fueron proporcionados por el Laboratorio Clínico de cada nosocomio participante. De cada cultivo se tomó una asada de la colonia levaduriforme, se resembró en placas con agar Sabouraud y se incubaron a 28 °C por 24h, para su posterior identificación.

Extracción de DNA

Una colonia de cada aislado levaduriforme se inoculó en tubos de ensayo conteniendo 3 mL de medio YPD (extracto de levadura 1%, peptona 2%, glucosa 2%) y se incubó a 28 °C con agitación orbital (100 rpm) durante toda una noche. Después se centrifugó el cultivo a 3000 rpm durante 5 minutos, se desechó el sobrenadante, se agregaron 500 µL de amortiguador fosfato salino pH 7,4 y se centrifugó a 10 000 rpm por 3 minutos para lavar el botón. El lavado se realizó dos veces y posteriormente se extrajo el DNA utilizando el kit comercial Yeast DNA Preparation (Jena Bioscience, GE). La cantidad y calidad de los DNAs se determinó por espectrofotometría a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro (DeNovix, Inc., DS-11 Spectrophotometer, USA).

PCR

El DNA (10 ng) se amplificó con los oligonucleótidos CandF y CandR, que identifican, con base en el tamaño del amplicón, *C. albicans* (850 pb), *C. glabrata* (1000 pb), *C. tropicalis* (790 pb), *C.*

parapsilosis (731 pb), *C. krusei* (800 pb), *C. guilliermondii* (1100 pb), *C. lusitaniae* (590 pb) y *C. dubliniensis* (810 pb) (16). Como controles positivos se utilizaron DNAs de las cepas de referencia de *C. albicans* ATCC 10231 y *C. glabrata* ATCC 90030.

Los amplicones obtenidos se separaron por electroforesis en gel de agarosa (Pronadisa, ES) al 1.5%, teñidos con GelRed™ 3X (Biotium, USA) en amortiguador TBE 0.5X (45 mM Tris-Base, 45 mM ácido bórico, 1 mM EDTA pH 8.3), y se utilizó un marcador de tamaño molecular de 100 pb (Jena Bioscience). Las imágenes de los gels fueron capturadas en un fotodocumentador Gel Doc™ EZ Imager (Bio-Rad Laboratories, Inc.).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se realizaron 93 cultivos vaginales de pacientes que acudieron a atención ginecológica con antecedentes de infección vaginal, de los cuales sólo 22 se incluyeron en el estudio, debido a que el resto procedía de pacientes con CVV esporádica. La identificación molecular de las levaduras de los 22 cultivos reveló la presencia de sólo dos especies de *Candida*: *C. albicans* (8, 36.4%) y *C. glabrata* (14, 63.6%) (Figura 1). Las características de las pacientes de donde se aislaron estas levaduras se describen en la tabla 1. La media de edad fue de 32.8 años. El síntoma más frecuente fue el flujo vaginal, seguido por eritema, prurito, edema, sensación de quemazón, dispareunia y disuria. Todas las pacientes, excepto una, presentaron 4 episodios de CVV en los últimos 12 meses en los que el tratamiento antifúngico que recibieron fue clotrimazol, fluconazol o itraconazol. Sólo cinco mujeres presentaban comorbilidades, siendo la diabetes mellitus 2 la más frecuente (4, 80%),

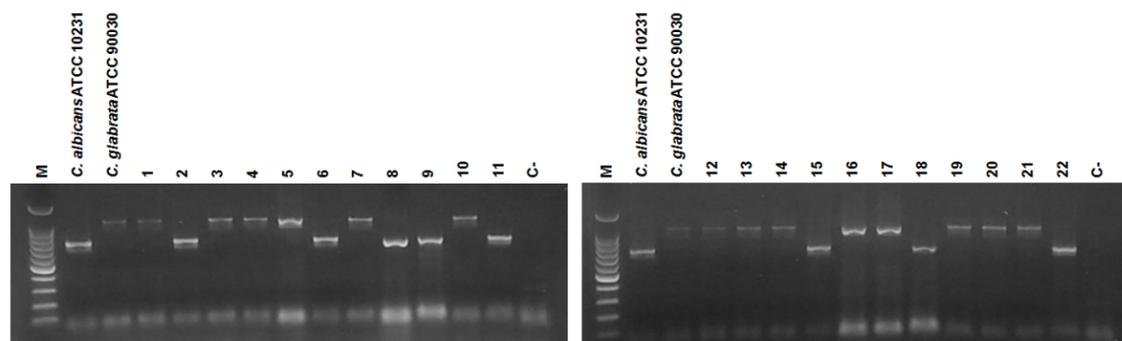


Figura 1. Identificación molecular de las 22 levaduras de *Candida* aisladas de mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente. M: marcador de 100 pb. C: Control negativo.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con CVVR, de quienes se aislaron las levaduras incluidas en el estudio.

No. registro	Edad (años)	Síntomas	Episodios de CVV*	Tratamiento antifúngico	Comorbilidades	Especie identificada
1	26	FV, ED, ER	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
2	34	FV, P, DI	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
3	29	FV, ED, ER	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
4	41	FV, P, D, ER, DI	5	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
5	45	FV, Q, ED, ER	4	Fluconazol	Diabetes mellitus 2	<i>C. glabrata</i>
6	40	FV, P	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
7	39	FV, P, ER, DI	4	Fluconazol	Diabetes mellitus 2	<i>C. glabrata</i>
8	24	FV, P, Q	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
9	19	FV, Q	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
10	36	FV, Q, ED, ER, DI	4	Itraconazol	Diabetes mellitus 2	<i>C. glabrata</i>
11	34	FV	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
12	18	FV, ER	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
13	22	FV, ED, ER	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
14	36	FV, DI	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
15	29	FV, D	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
16	34	FV, ED, ER	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
17	26	FV, P, Q	4	Clotrimazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
18	42	FV, P, ER	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. albicans</i>
19	40	FV, P, ED, ER, DI	4	Clotrimazol	Diabetes mellitus 2	<i>C. glabrata</i>
20	41	FV, P, D, ED, ER	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
21	23	FV, Q	4	Fluconazol	Sin comorbilidad	<i>C. glabrata</i>
22	43	FV, P, Q	4	Clotrimazol	Hipertensión arterial	<i>C. albicans</i>

FV: flujo vaginal, P: prurito, Q: quemazón, D: disuria, ED: edema, ER: eritema, DI: dispareunia; *episodios durante el último año

García-Salazar, Eduardo; Sánchez-Hernández, Lisbeth Samantha; Benavidez-López, Sandra; Acosta-Altamirano, Gustavo y Frías de León, María Guadalupe. Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 30-35

seguida por hipertensión arterial (1, 20%).

DISCUSIÓN

La CVV es una micosis frecuente en el mundo que no pone en riesgo la vida de quienes la padecen, pero merma mucho la calidad de vida, principalmente de las pacientes que presentan la infección de manera recurrente. En la CVVR se ha observado que las especies no-*albicans* son más frecuentemente aisladas que *C. albicans* (17). En este estudio, encontramos que 63.6% de los casos de CVVR fueron por *C. glabrata*, lo que está por encima de la frecuencia reportada por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, en Estados Unidos.¹⁸ No obstante, nuestros resultados concuerdan con otro estudio llevado a cabo en México por Pineda-Díaz *et al.*¹⁹ en donde se encontró que 80.4% de los casos de CVVR eran causados por *C. glabrata*. La alta prevalencia de *C. glabrata* puede estar asociada con la automedicación, ya que esto puede conllevar a que los microorganismos más resistentes, como *C. glabrata*, adquieran la capacidad de provocar infecciones recurrentes.¹⁹ Es importante mencionar que la frecuencia de *C. glabrata* plantea un nuevo reto en el diagnóstico de la CVVR, ya que existen otras especies, *C. bracarensis* y *C. nivariensis*, que morfológicamente son indistinguibles de *C. glabrata*, pero que suelen presentar resistencia a diferentes azoles.²⁰ Por lo que es recomendable implementar el uso de métodos moleculares para el diagnóstico en pacientes con CVVR. Una limitación del presente estudio fue que no se realizaron pruebas moleculares para distinguir entre *C. glabrata sensu stricto* de *C. bracarensis* y *C. nivariensis*.

En este estudio se observó que en las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el agente etiológico fue *C. glabrata*, lo que concuerda con lo reportado por otros autores, quienes observaron que

tanto *C. glabrata* como *C. tropicalis* representan una proporción significativa de las especies aisladas de pacientes con diabetes tipo 1 y 2.^{13,15}

Por otra parte, con respecto a la edad de las mujeres con CVVR, observamos que *C. glabrata* se aisló mayoritariamente en mujeres con mayor edad (36-45 años), estos resultados coinciden con otros estudios donde se reporta que a mayor edad la frecuencia de infección por especies no-*albicans* aumenta.^{14,21}

Se ha informado que la recurrencia puede ser consecuencia del desarrollo de resistencia al tratamiento antifúngico, particularmente cuando éste es prolongado o con un solo agente.²² Esto resulta importante, ya que en este estudio se puede observar que siete de las pacientes en quienes se identificó *C. glabrata* habían recibido anteriormente tratamiento con fluconazol, un azol al que con frecuencia las especies de *Candida* no-*albicans* no responden adecuadamente.²³ Por lo que es posible que la recurrencia en estas mujeres se deba a la resistencia. Esto también pone de manifiesto la necesidad de que el tratamiento de la CVV se lleve a cabo conociendo el perfil de susceptibilidad a los antifúngicos del agente causal.²⁴ Desafortunadamente, en México, como en muchos otros países, la elección del agente terapéutico no siempre se hace con base en este tipo de análisis, y en muchas ocasiones ni siquiera se identifica la levadura a nivel de especie, por lo que es importante considerar la implementación de los métodos moleculares en el diagnóstico de la CVV.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados, la especie *C. glabrata* es la especie no-*albicans* más frecuente en los casos de CVVR, principalmente en mujeres de mayor edad (36-45 años) y con diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

1. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 253-273.
2. Dadar M, Tiwari R, Karthik K, Chakraborty S, Shahali Y, Dhama K. *Candida albicans*-Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control-An update. *Microb Pathogen* 2018; 117: 128-138. doi: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
3. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. Recurrent vulvovaginal candidiasis: An immunological perspective. *Microorganisms* 2020; 8: 144. doi:10.3390/microorganisms8020144.
4. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1): 15-21.
5. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol*. 2017; 27(9): 575-582.

García-Salazar, Eduardo; Sánchez-Hernández, Lisbeth Samantha; Benavidez-López, Sandra; Acosta-Altamirano, Gustavo y Frías de León, María Guadalupe. Identificación molecular de levaduras causantes de candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 30-35

6. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, Sobel R, Williams VL, Yu Q, *et al.* Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post treatment outcomes. *BMC Women's Health*. 2019; 19: 48. doi:10.1186/s12905-019-0748-8.
7. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis. *Pathogens* 2022; 11: 618. doi:10.3390/pathogens11060618.
8. Reyes-Montes MDR, Duarte-Escalante E, Martínez-Herrera E, Acosta-Altamirano G, Frías-De León MG. Current status of the etiology of candidiasis in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2017; 34(4): 203-210. doi: 10.1016/j.riam.2017.05.001.
9. Kalia N, Singh J, Kaur M. Immunopathology of recurrent vulvovaginal infections: New aspects and research directions. *Front Immunol* 2019; 10: 2034.
10. Frías-De León MG, Rodríguez-Vizcaíno AC, Torres-Páez OU, Acosta-Altamirano G, Martínez-Herrera E. Datos epidemiológicos de la candidiasis en un hospital de tercer nivel en el Estado de México. *Dermatol Rev Mex* 2020; 64(2): 109-114.
11. Amouri I, Sellami H, Borji N, Abbes S, Sellami A, Cheikhrouhou F, *et al.* Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses* 2011; 54(5): e499-505. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01965.x.
12. Mahmoudi Rad M, Zafarghandi S, Abbasabadi B, Tavallaee M. The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155(2): 199-203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.022.
13. Ray D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Goswami D, Mandal P, *et al.* Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care*. 2007; 30(2): 312-317. doi: 10.2337/dc06-1469.
14. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, *et al.* Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46(4): 1501-1503.
15. Gunther LS, Martins HP, Gimenes F, Abreu AL, Consolaro ME, Svidzinski TI. Prevalence of *Candida albicans* and non-*albicans* isolates from vaginal secretions: Comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 116-120.
16. García-Salazar E, Acosta-Altamirano G, Betancourt-Cisneros P, Reyes-Montes MDR, Rosas-De-Paz E, Duarte-Escalante E, *et al.* Detection and molecular identification of eight *Candida* species in clinical samples by simplex PCR. *Microorganisms* 2022; 10(2): 374. doi: 10.3390/microorganisms10020374.
17. Amouri I, Sellami H, Borji N, Abbes S, Sellami A, Cheikhrouhou F, *et al.* Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses*. 2011; 54(5): e499-505. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01965.x
18. Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal candidiasis (VVC), 2021, <https://www.cdc.gov/std/treatmentguidelines/candidiasis.htm>
19. Pineda Díaz J, Gómez Meraz Y, Xoconostle Cázares B, García Mena J. Detección de *Candida glabrata* en mujeres mexicanas sanas y con candidiasis vulvovaginal recurrente. *Ginecol Obstet Mex* 2017; 85(2): 71-79.
20. Hou X, Xiao M, Chen SC, Wang H, Yu SY, Fan X, *et al.* Identification and antifungal susceptibility profiles of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a multi-center chinese collection of yeasts. *Front Microbiol* 2017; 8: 5. doi: 10.3389/fmicb.2017.00005.
21. Guzel AB, Aydin M, Meral M, Kalkanci A, Ilkit M. Clinical characteristics of Turkish women with *Candida*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 698736. doi: 10.1155/2013/698736.
22. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(9): 971-977.
23. Neal CM, Martens MG. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Medicine* 2022; 10: 1-7.
24. Mankanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the roles of non-*albicans Candida* species in vulvovaginitis. *J Fungi* 2018; 4(4): 121.

Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México

J. Fernández-Hernández,^{1,2} Iván Cruz-Sánchez,¹ J. C. Bravata-Alcántara,³ Monserrat Ruiz-Santana,³ G. Acosta-Altamirano⁴ y M. Sierra-Martínez³

RESUMEN

Más de la mitad de las mujeres y hombres con vida sexual activa están infectados por el virus del papiloma humano (VPH), debido a la facilidad de transmisión y a la persistencia de la infección de estos virus. A pesar de que en muchas ocasiones la infección es eliminada por el sistema inmunitario (hasta 91%), en mujeres infectadas con los genotipos virales de alto riesgo (VPH-HR) pueden ocasionar lesiones cervicales que son un importante factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino (CaCu); por ello, el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de los genotipos de HPV-HR y HPV-LR en pacientes de la región del Valle de México. Para este estudio se incluyó a un grupo de pacientes del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), del periodo de marzo a junio del 2022. La detección de los genotipos se realizó mediante microarreglos de baja densidad (35 genotipos), a través el sistema Direct Flow Chip VPH microarreglo de baja densidad (MDB) (Diagnóstica, Granada,

España). En los resultados se encontró una elevada prevalencia de los genotipos de VPH-HR -52 (11/82), 51 (9/82) y 59 (9/82) mientras que para los genotipos de bajo riesgo (VPH-LR) la mayor prevalencia fue de los genotipos VPH-81 (11/92), 62 (11/92), 44 (10/92) y 42 (10/92). Concluimos que es importante mantener una estrecha vigilancia de los genotipos de alto riesgo (VPH-HR 52, 51 y 59) como de bajo riesgo (VPH-LR 81, 62, 44 y 42) debido a su elevada frecuencia en la presente investigación.

Palabras claves: VPH, alto riesgo, bajo riesgo

ABSTRACT

More than half of sexually active women and men are infected with the human papillomavirus (HPV), due to the ease of transmission and the persistence of infection with these viruses. Although the infection is often eliminated by the immune system (up to 91%), in women infected with high-risk viral genotypes (HR-HPV) they can

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

cause cervical lesions that are an important risk factor for developing cervical cancer (CaCu), that is why the objective of this work is to determine the prevalence of the HPV-HR and HPV-LR genotypes in patients from the Valley of Mexico region. For this study, a group of patients from the Department of Gynecology and Obstetrics at the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI) from March to June 2022 was included. Detection of genotypes was performed using low-density microarrays (35 genotypes) using the Direct Flow Chip HPV low-density microarray (MDB) system (Diagnostica, Granada, Spain). The results found a high prevalence of the HPV-HR genotypes -52 (11/82), 51 (9/82) and 59 (9/82) while for the low-risk genotypes (HPV-LR) the highest. The prevalence was of the HPV-81 (11/92), 62 (11/92), 44 (10/92) and 42 (10/92) genotypes. We conclude that it is important to keep a close watch on high-risk (HR-HPV 52, 51, and 59) and low-risk (LR-HPV 81, 62, 44, and 42) genotypes due to their high frequency in this study.

Key words: HPV, high risk, low risk

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la plataforma GCO (Global Cancer Observatory), el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común entre las mujeres en México.¹ En este sentido, el virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso que se transmite principalmente por vía sexual.² Los VPH son virus de cerca de 60 nm de diámetro, compuestos por una cápside que contiene ADN de doble cadena con aproximadamente 800 pb, estos virus son capaces de infectar el epitelio escamoso.³

Más de la mitad de las mujeres y hombres con vida sexual activa están infectados por el virus del papiloma humano (VPH), debido a la facilidad de transmisión y a la persistencia de la infección de éste.⁴

A pesar de que en muchas ocasiones la infección es eliminada por el sistema inmunitario (hasta 91%), en mujeres infectadas con los genotipos virales de alto riesgo (HPV-HR; Human Papiloma

Virus High Risk) pueden ocasionar lesiones cervicales que son un importante factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino (CaCu).⁵ Actualmente, se han reportado alrededor de 207 genotipos de VPH, aproximadamente 40 de ellos son transmitidos por vía sexual, de los cuales cerca de 18 se han catalogado como de alto riesgo (HPV-HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, ya que pueden desencadenar el desarrollo de cáncer debido a que las células infectadas con HPV-HR aumentan su tasa de reproducción y pueden formar lesiones precancerosas o tumores, si el sistema inmunitario no las controla.⁶ Por otro lado, los tipos de bajo riesgo (HPV-LR; Human Papiloma Virus Low Risk) se encuentran asociados a la región anogenital; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81 y 84⁵ no son cancerígenos, pero pueden provocar diferentes tipos de lesiones benignas como condilomas.⁷

Uno de los factores más importantes que puede afectar la prevalencia de los diferentes genotipos del VPH, tanto de alto como de bajo riesgo es la región geografía,⁸ por lo anterior expuesto, el propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de los genotipos de HPV-HR y HPV-LR en pacientes de la región del Valle de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó con muestras de exudado cervical de 200 pacientes que acudieron a revisión en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo de marzo a junio del 2022.

La extracción de las muestras de exudado cervical se llevó a cabo utilizando el kit de extracción Invsorb INVITEK, siguiendo las indicaciones del fabricante, el DNA obtenido fue cuantificado en el espectrofotómetro (EPOCH Biotek Instruments Inc. USA), la genotipificación del VPH se realizó por el sistema Direct Flow Chip VPH microarreglo de baja densidad (Master Diagnostica, Granada, España), este microarreglo es capaz de identificar 35 genotipos: 18 de alto riesgo y 17 de bajo riesgo.

¹ Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Guelatao No. 66. Col. Ejército de Oriente, Iztapalapa, C.P. 09230 Ciudad de México, México.

² Escuela Superior Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis, Colonia Casco de Santo Tomas, Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11340, México.

³ Unidad de Investigación en Salud. Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

⁴ Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Carretera Federal México-Puebla Km 34.5, Pueblo de Zoquiapan Municipio de Ixtapaluca, Estado de México 56530, México.

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software Jamovi Project (2022) versión 2.3 y GraphPad Prism, versión 8 (San Diego, California USA), la prevalencia se describió por frecuencias, usando medias y desviación estándar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron muestras de exudado cervical de 200 pacientes que acudieron a revisión en el Departamento de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo de marzo a junio del 2022 de las cuales 55.5% (111/200) fueron negativas mientras que 44.5% (89/200) fueron positivas, la media de edad de todas las pacientes estudiadas fue 42, con un rango de edad de 18 a 77 años y una desviación estándar de 12. La media de edad de las pacientes negativas fue 43.5 y

40.1 de las pacientes positivas (Cuadro 1). Con respecto a lo anterior, se realizó un análisis estadístico para identificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las edades de las pacientes con resultado negativo y positivo, para ello se realizó la prueba de U- de mann Whitney con un intervalo de confianza de 95%. Un estudio publicado por González y col. (2022) menciona que el número de parejas sexuales y pertenecer a grupos de adultos jóvenes representó una asociación más fuerte a la infección por VPH que el tipo de sexo practicado.⁹ En nuestro estudio, a pesar de la tendencia a aumentar el riesgo de infección por VPH con respecto a la disminución en la edad de las pacientes (Figura 1), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, es importante mencionar que dicho efecto puede no verse reflejado a la limitada población de estudio (n=200), por lo cual incrementar dicha población es importante para futuras investigaciones.

Cuadro 1. Edades de las pacientes con respecto al resultado de detección del virus del papiloma humano.

	RESULTADO	N	Media	Mediana	D.E	Minimo	Maximo
EDAD (AÑOS)	NEGATIVO	111	43.6	44	11.5	18	77
	POSITIVO	89	40.1	40	12.4	19	71

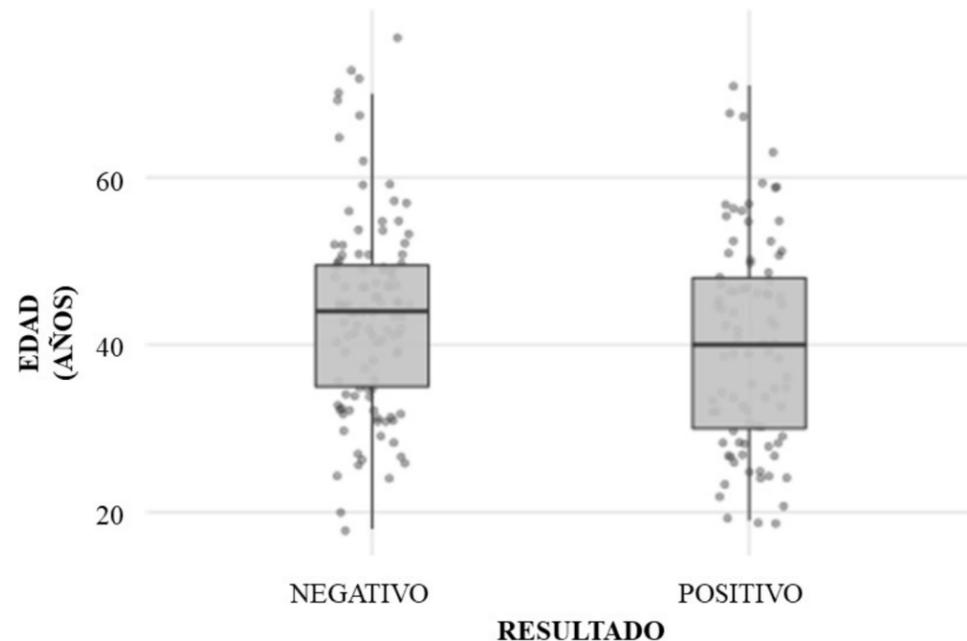


Figura 1. Comparación de edad de pacientes con resultado negativo y positivo para la detección del virus del papiloma humano.

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

De las pacientes con resultado positivo (n=89), 64 % (57/89) fueron positivas para genotipos de VPH-HR, mientras que 59.6% (53/89) lo fueron para los genotipos de VPH-LR. Es importante mencionar que algunas de las pacientes presentaron infección para más de un genotipo, tanto de alto como de bajo riesgo, sin embargo, analizar dichas coinfecciones escapa del objetivo principal de nuestra investigación. De las 57 pacientes positivas para los diferentes genotipos de VPH-HR detectables por el sistema Direct Flow Chip VPH (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, -56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) se encontró la presencia de un total de 82 infecciones (Cuadro 2) (Cuadro 3). de las cuales aquellas que tuvieron mayor prevalencia fueron causadas por los subtipos de VPH 52 (11/82), 51 (9/82) y 59 (9/82). En este sentido, un estudio reportado por Miramontes y col. (2015) refiere en la población de la república mexicana una mayor prevalencia de los genotipos de VPH 16, 52, 53, 54, 84.¹⁰ En nuestro estudio concuerda ya que se observa una elevada frecuencia del genotipo 52, sin embargo, difiere en el resto de los genotipos, esto probablemente debido a que nuestra población de estudio pertenece a una región geográfica específica del territorio mexicano, en comparación con el estudio de Miramontes y col. que abarcaba todo el territorio.

De igual importancia mencionar el estudio publicado por Gallegos-Bolaños y col. (2017), en el cual describe una elevada frecuencia de coinfección entre los genotipos VPH-51 y VPH-52 en la población mexicana.¹¹ En este sentido, ambos genotipos tienen frecuencias elevadas en nuestro estudio, por lo cual es importante realizar futuras investigaciones para dilucidar el patrón de coinfecciones entre diferentes subtipos de VPH, tanto de alto como de bajo riesgo, en la población del Valle de México. En cuanto al VPH-59, un estudio publicado por Luna-Aguirre y col. menciona una prevalencia elevada de este genotipo en la región noroeste de la república mexicana, pero baja prevalencia en la región Centro-Sur (2.6% en mujeres y no detectado en hombres), por lo cual nuestro estudio sugiere un aumento en la prevalencia de este genotipo viral en la población del Valle de México.¹³

Por otra parte, de las pacientes positivas para los genotipos de VPH-LR (n=53) identificables mediante el sistema Direct Flow Chip VPH (VPH-84, 81, 71, 70, 69, 67, 62, 61, 55, 54, 44, 43, 42, 40, 6) se detectaron un total de 92 infecciones. De las cuales sobresalen las frecuencias de los VPH-81 (11/92), 62 (11/92), 44 (10/92) y 42 (10/92) (Figura 2) (Cuadro 2).

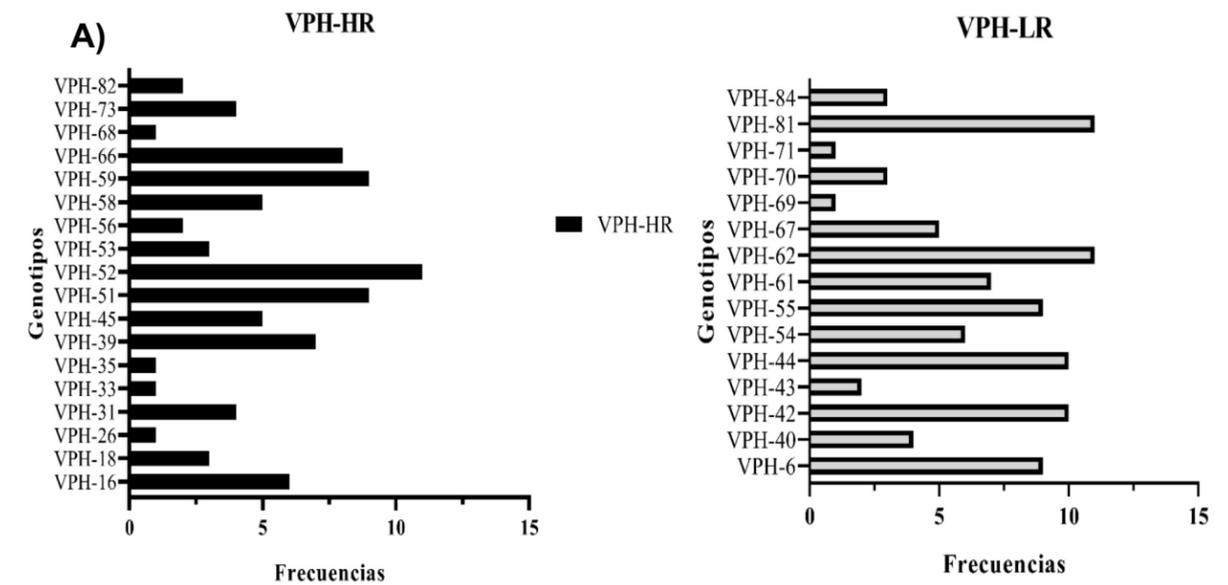


Figura 2. A) Frecuencias de genotipos del virus de papiloma humano de alto riesgo (VPH-HR) detectados en pacientes del Valle de México. Resalta el genotipo VPH-52 por presentarse en 11 pacientes. **B)** Frecuencias de genotipos del virus de papiloma humano de bajo riesgo (VPH-LR) detectados en pacientes del Valle de México. Resalta el genotipo VPH-62 y VPH-81 por presentarse en 11 pacientes cada uno.

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

Cuadro 2. Frecuencia de genotipos.

Clasificación	Genotipo	Frecuencia	Porcentaje por grupo
			(%)
Alto Riesgo (HR)	VPH-16	6	7.31
	VPH-18	3	3.65
	VPH-26	1	1.21
	VPH-31	4	4.87
	VPH-33	1	1.21
	VPH-35	1	1.21
	VPH-39	7	8.53
	VPH-45	5	6.09
	VPH-51	9*	10.97
	VPH-52	11*	13.41
	VPH-53	3	3.65
	VPH-56	2	2.43
	VPH-58	5	6.09
	VPH-59	9*	10.97
	VPH-66	8	9.75
	VPH-68	1	1.21
	VPH-73	4	4.87
	VPH-82	2	2.43
	VPH-6	9	9.78
	VPH-11	0	0
VPH-40	4	4.34	
VPH-42	10*	10.86	
VPH-43	2	2.17	
VPH-44	10*	10.86	
VPH-54	6	6.52	
VPH-55	9	9.78	
Bajo Riesgo (LR)	VPH-61	7	7.6
	VPH-62	11*	11.95
	VPH-67	5	5.43
	VPH-69	1	1.086
	VPH-70	3	3.26
	VPH-71	1	1.086
	VPH-72	0	0
VPH-81	11*	11.95	
VPH-84	3	3.26	
VPH-89	0	0	

Con * se señalan las frecuencias más altas.

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

En este sentido, la investigación publicada por Luna-Aguirre y col. (2018) menciona una baja prevalencia para los genotipos de VPH-81, 62, 44, 42 (1%, 0.5%, 0.3% y 0.3%, respectivamente) es probable que esta diferencia se deba principalmente a dos razones, la primera de ellas es atribuible al periodo de recolección de las muestras ocupadas en su estudio (2011-2015), lo que a su vez puede reflejar un aumento en los casos de infección por los diferentes subtipos del virus del papiloma humano en la población mexicana y la segunda debido al método de detección utilizado, ya que un estudio publicado por Martínez y col.¹³ (2022) menciona que pueden existir diferencias en la detección de distintos genotipos de VPH al utilizar los métodos de detección de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real, metodología utilizada en la investigación de Luna y col. (2018) y microarreglos de baja densidad utilizada en la presente investigación.¹⁴

De igual importancia lo reportado Aguilar-Lemay y col. en 2015, donde se menciona que el VPH-62 ha sido infradiagnosticado, a pesar de esa condición muchos países como Chile, India y Estados Unidos lo ubican dentro de los primeros lugares de prevalencia de VPH de bajo riesgo.¹⁵ Debido a la elevada frecuencia de este VPH en el presente estudio, es importante incluir a este genotipo dentro de futuras investigaciones.

CONCLUSIÓN

Es importante mantener una estrecha vigilancia de los genotipos de alto riesgo (VPH-HR -52, -51 y -59) como de bajo riesgo (VPH-LR -81, -62, -44 y -42) debido a sus elevadas frecuencias en la presente investigación.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory [Internet]. *Global Cancer Observatory*; [consultado el 27 de abril de 2023]. Disponible en <https://gco.iarc.fr/>.
2. Dunne, E. F., Park, I. U. HPV and HPV-Associated Diseases. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. Diciembre de 2013 [consultado el 27 de abril de 2023]; 27(4):765-78. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.001>.
3. Muñoz-Bello J. O., Carrillo-García, A., Lizano, M. Epidemiology and molecular biology of HPV variants in cervical cancer: the state of the art in Mexico. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de agosto de 2022 [consultado el 27 de abril de 2023];23(15):8566. Disponible en <https://doi.org/10.3390/ijms23158566>.
4. Vázquez-Vega, S. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Rev Médica del Inst Mex del Seguro Soc.* [Internet]. 5 de agosto de 2021 [consultado el 27 de abril de 2023];58(3). Disponible en <https://doi.org/10.24875/rmimss.m20000027>.
5. Rideg, O., Dergez, T., Farkas, K., Kovács, K., Kálmán, E., Tornóczy, T., Oszter, A. High Prevalence of Non-Vaccinated Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes in High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: Thought-Provoking Results of a Detailed HPV Genotype Analysis. *Vaccines* [Internet]. 10 de mayo de 2022 [consultado el 27 de abril de 2023];10(5):748. Disponible en <https://doi.org/10.3390/vaccines10050748>.
6. González-Yebra, B., Mojica-Larrea, M., Alonso, R., González, A. L., Romero-Morelos, P., Taniguchi-Ponciano, K., Ruiz-Romero, J. A., López-Romero, R., Salcedo, M. Perfil de infecciones por VPH en lesiones cervicales. *Gac Médica de México* [Internet]. 14 de julio de 2022 [consultado el 27 de abril de 2023];158(4). Disponible en <https://doi.org/10.24875/gmm.21000781>.
7. Anna Szymonowicz, K., Chen, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2020 [consultado el 27 de abril de 2023];17(4):864-78. Disponible en <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370>.
8. Orosco, R. K., Kedarisetty, S., Hecht, A. S., Chang, D. C., Coffey, C. S., Weissbrod, P. A. Predictors of high-risk and low-risk oral HPV infection in the United States. *Laryngoscope* [Internet]. 28 de diciembre de 2015 [consultado el 27 de abril de 2023]; 126(6):1365-72. Disponible en <https://doi.org/10.1002/lary.25822>.
9. González-Yebra, B., Mojica-Larrea, M., Alonso, R., González, A. L., Romero-Morelos, P., Taniguchi-Ponciano, K., Ruiz-Romero, J. A., López-Romero, R., Salcedo, M. Perfil de infecciones por VPH en lesiones cervicales. *Gac Médica de México* [Internet]. 14 de julio de 2022 [consultado el 27 de abril de 2023];158(4). Disponible en <https://doi.org/10.24875/gmm.21000781>.

Fernández-Hernández, J.; Cruz-Sánchez, Iván; Bravata-Alcántara, J. C.; Ruiz-Santana, Monserrat; Acosta-Altamirano, G. y Sierra-Martínez, M. Prevalencia de genotipos del virus del papiloma humano en una cohorte de pacientes del Valle de México. 2023, 16(1): 36-42

10. Pauli, S., Kops, N. L., Bessel, M., Lina Villa, L., Moreno Alves Souza, F., Mendes Pereira, G. F., Neves Hugo, F., Comerlato, J., Bandeira, I., Fernandes, B., Fetzner, T., Soto, M. M., Baptista, T., Mello, B. P., Mota, G., Marcia Wendland, E. Sexual practices and HPV infection in unvaccinated young adults. *Sci Rep* [Internet]. 20 de julio de 2022 [consultado el 27 de abril de 2023];12(1). Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15088-8>.
11. Gallegos-Bolaños, J., Rivera-Domínguez, J. A., Presno-Bernal, J. M., Cervantes-Villagrana, R. D. High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population. *BMC Cancer* [Internet]. 8 de agosto de 2017 [consultado el 27 de abril de 2023]; 17(1). Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3519-7>.
12. [HPV genotypes prevalence in México and worldwide detected by Linear Array]. *Rev Méd del Inst Mex del Seguro Soc*. 2015;53:22-30.
13. Jarquin-Martínez, M., Iglesias Vázquez, N., Bravata Alcántara, J., Sierra-Martínez, M., Acosta-Altamirano, G. Comparación de dos métodos de diagnóstico molecular del virus del papiloma humano. *Rev Enfermedades del Tracto Genit Infer*. 2022; 15(2):37-41.
14. Luna-Aguirre, C. M., Reyes-Cortés, L. M., Torres-Grimaldo, A. A., Karr-de-León, S. F., Cerda-Flores, R. M., Melo-Nava, B., Aizpuru-Akel, V. E., Barrera-Saldaña, H. A. Prevalence of human papillomavirus types in North and Central regions of Mexico. *Epidemiology Infect* [Internet]. 27 de junio de 2018 [consultado el 27 de abril de 2023];146(13):1724-30. Disponible en <https://doi.org/10.1017/s0950268818001747>.
15. Aguilar-Lemarroy, A., Vallejo-Ruiz, V., Cortés-Gutiérrez, E., Salgado-Bernabé, M. E., Ramos-González, N. P., Ortega-Cervantes, L., Arias-Flores, R., Medina-Díaz, I. M., Hernández-Garza, F., Santos-López, G., Piña-Sánchez, P. Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections. *J Med Virol* [Internet]. 24 de febrero de 2015 [consultado el 27 de abril de 2023];87(5):871-84. Disponible en <https://doi.org/10.1002/jmv.24099>.

Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente

Juan Carlos Bravata-Alcántara,¹ Miguel Pérez-Facio,¹ Montserrat Ruiz-Santana,¹ Wendy Daniela Jauregui-Morales,² Gustavo Acosta-Altamirano³, Mónica Sierra-Martínez⁴

RESUMEN

Candida es una levadura que se encuentra comúnmente en la vagina como parte del microbioma normal, pero por razones desconocidas cambia de ser un organismo comensal a uno patógeno, ocasionando la candidiasis vulvovaginal (CVV) y si se experimentan ≥ 3 episodios de dicha infección, en ≤ 12 meses se define como Candidiasis Vulvovaginal Recurrente (CVVR), la cual representa una baja calidad de vida para las mujeres que la padecen, afectando a 138 millones anualmente en todo el mundo, además de una carga económica importante. Por ello, en los últimos años se han realizado múltiples estudios para comprender su etiología, dentro de sus factores desencadenantes se encuentra el desequilibrio del microbioma vaginal, las mutaciones genéticas que afectan el desempeño del sistema inmune, el tipo de especie de *Candida* presente, así como un tratamiento deficiente.

Palabras clave: candidiasis vulvovaginal, *Candida albicans*, candidiasis

ABSTRACT

Candida is a yeast commonly found in the vagina as part of the normal microbiome, but, for largely unknown reasons, changes from being a commensal to a pathogenic organism, causing vulvovaginal candidiasis (VVC) and if ≥ 3 episodes are experienced of said infection, in ≤ 12 months it is defined as Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (RCVV), which represents a low quality of life for women who suffer from it, affecting 138 million annually worldwide, in addition to a significant economic burden. For this reason, in recent years, multiple studies have been carried out to understand its etiology, among its triggering factors are the imbalance of the vaginal microbiome, genetic mutations that affect the performance of the immune system, the type of *Candida* species present, as well as poor treatment.

Key words: vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, candidiasis

¹ Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Unidad de Investigación en Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

² Universidad Autónoma Metropolitana.

³ Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

⁴ Unidad de Investigación en Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela; Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 43-46

INTRODUCCIÓN

Candida es una levadura que se encuentra comúnmente en la vagina como parte del microbioma normal sin causar síntomas (Cooke *et al.*, 2022), habitando en más de 30% de las personas sanas durante su vida (Rosati *et al.*, 2020), pero por razones en gran parte desconocidas cambia de ser un organismo comensal a uno patógeno (Cooke *et al.*, 2022) debido a su crecimiento excesivo que puede desencadenar una infección sintomática (Neal y Martens, 2022) conocida como candidiasis vulvovaginal (CVV) (Cooke *et al.*, 2022), la cual se considera la segunda infección vaginal más común (afectando entre 75-80% de las mujeres al menos una vez en la vida) y se caracteriza por picazón vulvar, ardor, dolor al orinar y flujo vaginal (Rosati *et al.*, 2020). Por otro lado, si se experimentan ≥ 3 episodios de dicha infección, en ≤ 12 meses se define como Candidiasis Vulvovaginal Recurrente (CVVR) (Martens *et al.*, 2022) representando efectos negativos en la vida diaria de las mujeres que pueden llegar a ser significativos, por ejemplo, éstas tienen más probabilidades de informar signos de agotamiento, estrés emocional y físico (Cooke *et al.*, 2022), disminución de la autoestima, más probabilidades de sufrir depresión clínica, además de ansiedad y miedo con respecto a las interacciones sociales, las citas y la evitación de la actividad sexual (Neal y Martens, 2022).

Además, si bien la CVVR no se correlaciona directamente con las tasas de mortalidad, la morbilidad está aumentando drásticamente y sumado a esto los costos asociados con la atención médica aumentan en consecuencia (Rosati *et al.*, 2020), imponiendo una carga económica sustancial, tan sólo en los Estados Unidos los costos totales anuales se estimaron de \$368 millones para 2017 (Neal y Martens, 2022).

Es necesario realizar más esfuerzos, por un lado, para comprender la inmunopatogénesis y, por otro lado, para tratar a los pacientes de manera eficiente y prevenir las recurrencias (Rosati *et al.*, 2020), en la presente revisión se abordarán ambos aspectos.

DESARROLLO

Prevalencia

La prevalencia mundial y los datos epidemiológicos son raros e inexactos porque en su mayoría se obtienen a partir de autoinformes y diagnósticos de médicos generales locales (Rosati *et al.*, 2020), sin embargo, se estima que aproximadamente 9% de las mujeres con VVC pueden experimentar VVCR (Martens *et al.*, 2022), afectando a 138 millones de mujeres en todo el mundo anualmente (Lírio *et al.*, 2019) y se prevé que este número aumente a casi 158 millones de mujeres para 2030 (Neal y Martens, 2022).

Diagnóstico

Debido a que *Candida* es un comensal vaginal común que se puede encontrar en ausencia de infección, su presencia no es diagnóstica en sí misma, pero, cuando se presenta una CVV los signos y síntomas como anteriormente se ha mencionado, incluyen disuria y prurito vulvar, dolor, hinchazón y enrojecimiento, sin embargo, éstos son en gran medida inespecíficos y no deben usarse de forma aislada, ya que esto puede dar lugar a un diagnóstico insuficiente y excesivo, así como a uno erróneo (Neal y Martens, 2022), por lo tanto las pruebas de laboratorio son necesarias, siendo el estándar de oro el cultivo de células, no obstante, el cultivo no es el procedimiento más selectivo y se necesitan métodos moleculares (van Riel *et al.*, 2021), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar la presencia y especies de levaduras de manera oportuna y eficaz (Neal y Martens, 2022).

Factores desencadenantes

La etiología de la VVCR no está clara (Cooke *et al.*, 2022), y si bien hasta en un 20-30% de las mujeres no se han identificado factores predisponentes (Neal y Martens, 2022), se sabe que es una enfermedad multifactorial, cuyos síntomas se rigen por la interacción de diversos factores (van Riel *et al.*, 2021).

En primer lugar, la incidencia de infecciones por *Candida* está relacionada con la especie, los estudios epidemiológicos y de distribución realizados en cohortes en los Estados Unidos, Europa

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela; Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 43-46

y Australia han identificado a *C. albicans* como la principal especie, aislada en 75-90% de los cultivos positivos para VVC y en cuanto a las infecciones por *Candida* no *albicans* (NAC), las tasas de frecuencia más altas se han reportado para *C. glabrata*, en torno a 10-20% de los casos, seguida de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. africana*, además, se cree que es más probable que las especies de NAC favorezcan las infecciones recurrentes en pacientes con VVC, tal vez debido a su refractariedad al tratamiento actual con azoles (Rosati *et al.*, 2020).

Por otro lado, el ambiente vaginal juega un papel fundamental, un microbioma vaginal sano se compone de diferentes microorganismos, donde las especies de lactobacilos juegan un papel importante en el mantenimiento de su estado saludable, ejerciendo propiedades beneficiosas como, por ejemplo, disminuir el pH vaginal (entre 4 y 4.5), producen bacteriocinas y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que afectan positivamente a la comunidad comensal al limitar los patógenos a través de su función antimicrobiana, además, inducen la expresión de genes que evitan la adherencia de la levadura al epitelio y limitan la formación de levadura a hifa, manteniendo la *Candida* en su forma menos invasiva y, en consecuencia, inhibiendo su crecimiento excesivo (van Riel *et al.*, 2021), por lo tanto, un desequilibrio en la microbiota vaginal ocasiona un crecimiento excesivo del hongo (Rosati *et al.*, 2020).

También el sistema inmunológico junto con anomalías genéticas está fuertemente relacionado con el desarrollo de una CVVR. Se ha planteado la hipótesis de que una desregulación inmunológica por parte del huésped podría explicar la mayoría de los episodios, aunque aún no se ha aclarado si puede deberse a una respuesta deficiente o hipersensible del sistema inmunitario del huésped (Rosati *et al.*, 2020), por ejemplo, cuando ocurre una candidiasis, los patrones en *Candida*, denominados patrones moleculares asociados a patógenos, son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR) en las células inmunitarias innatas, lo que desencadena señales intracelulares de las células epiteliales de la vagina, las cuales estimulan una respuesta de citocinas proinflamatorias que recluta células inmunitarias, como fagocitos y células T, para erradicar este patógeno, y se

ha observado que mutaciones genéticas, incluidos polimorfismos en TLR2 y lectina 2 de unión a manosa, pueden aumentar la susceptibilidad a generar CVVR (Neal y Martens, 2022).

Finalmente, un manejo inadecuado de la infección, de igual forma, influye significativamente. El tratamiento actualmente recomendado para la CVVR rara vez cura esta afección, sino que tiene como objetivo suprimir los síntomas, inicialmente, se utilizan dosis altas de agentes antimicóticos orales o tópicos durante un máximo de dos semanas para inducir la supresión de los síntomas (Cooke *et al.*, 2022), donde los azoles son los más utilizados (Rosati *et al.*, 2020), sobre todo el fluconazol que es el tratamiento estándar actual (van Riel *et al.*, 2021) sin embargo, en la última década, se ha informado resistencia a dicho medicamento en mujeres con RVVC (Lírio *et al.*, 2019) presentado hasta 57% de los casos, recaídas dentro de los seis meses posteriores a la terapia y esto se puede deber a que el fluconazol es fungistático en lugar de fungicida (van Riel *et al.*, 2021). Por lo tanto, actualmente se están desarrollando varios tratamientos prometedores para la candidiasis vulvovaginal recurrente (Neal y Martens, 2022), uno de ellos es el oteseconazol, el cual ha demostrado una eficacia impresionante, un perfil de tolerabilidad (Sobel y Nyirjesy, 2021) y ha sido aprobado para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente (Martens *et al.*, 2022). De igual manera, recientemente, una vacuna inmunoterapéutica fúngica (NDV-3A) ha sido objeto de ensayos y muestra potencial para reducir las recurrencias de la CVV (Cooke *et al.*, 2022).

CONCLUSIONES

La Candidiasis Vulvovaginal Recurrente (CVVR) es una enfermedad que afecta a millones de mujeres en todo el mundo, ocasionándoles una baja calidad de vida, en la actualidad se conoce más sobre su etiología, la cual parece estar mediada por las interacciones entre el hongo, el sistema inmune y el estado del microbioma vaginal principalmente. Sin embargo, aún queda mucho por comprender, ya que el desarrollo y dinámica de la infección está mediado por muchas otras variables, que incluso se podrían desconocer hasta el momento.

Bravata-Alcántara, Juan Carlos; Pérez-Facio, Miguel; Ruiz-Santana, Montserrat; Jáuregui-Morales, Wendy Daniela; Acosta-Altamirano, Gustavo y Sierra-Martínez, Mónica. Origen de la candidiasis vulvovaginal recurrente. 2023, 16(1): 43-46

REFERENCIAS

1. Cooke, G., Watson, C., Deckx, L., Pirotta, M., Smith, J., y van Driel, M. L. (2022). Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd009151. doi:10.1002/14651858.CD009151.pub2.
2. Lírio, J., Giraldo, P. C., Amaral, R. L., Sarmento, A. C. A., Costa, A. P. F., y Gonçalves, A. K. (2019). Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 9(5), e027489. Doi:10.1136/bmjopen-2018-027489.
3. Martens, M. G., Maximos, B., Degenhardt, T., Person, K., Curelop, S., Ghannoum, M., . . . Brand, S. R. (2022). Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections. *Am J Obstet Gynecol*, 227(6), 880.e881-880.e811. doi:10.1016/j.ajog.2022.07.023.
4. Neal, C. M., y Martens, M. G. (2022). Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SAGE Open Med*, 10, 20503121221115201. doi:10.1177/20503121221115201.
5. Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., Ten Oever, J., y Netea, M. G. (2020). Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*, 8(2). Doi:10.3390/microorganisms8020144.
6. Sobel, J. D., y Nyirjesy, P. (2021). Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiol*, 16, 1453-1461. doi:10.2217/fmb-2021-0173.
7. van Riel, S., Lardenoije, C., Oudhuis, G. J., y Cremers, N. A. J. (2021). Treating (Recurrent) Vulvovaginal Candidiasis with Medical-Grade Honey-Concepts and Practical Considerations. *J Fungi (Basel)*, 7(8). doi:10.3390/jof7080664.

Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas

Víctor Manuel Vargas-Hernández¹, Víctor Manuel Vargas-Aguilar²

RESUMEN

El tamizaje para la detección del cáncer de cuello uterino (CaCu) está transitando de la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) a la detección de la prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) primaria, basado en la evidencia para este cambio, con opciones de apoyo o triage para los resultados en la prueba de VPH positivo con innovaciones de mejor acceso. La prueba de mayor especificidad como la citología la hace una opción para triage en prueba de VPH positivos; pero se han recomendado la citología y el genotipado para todas las pruebas de VPH positivos, especialmente para los otros VPH-ar, positivos del pool; pero VPH-16/18 negativos. Se ha demostrado que la detección con la prueba de VPH primaria es efectiva, económica y aceptable para las mujeres, especialmente en países emergentes; el uso de la tinción dual (DS) para clasificar los resultados VPH positivos tiene mayor sensibilidad y especificidad que el genotipado VPH-16/18 o la citología en el triage. Conclusión: la transición a la Prueba de VPH primaria en lugar de la Pap en la detección del CaCu presenta muchos desafíos. La evidencia lo respalda por su mejor sensibilidad, y las opciones de triage o apoyo en las pruebas de VPH están mejorando.

Palabras clave: tamizaje, citología, pruebas de VPH y triage, colposcopia, cáncer de cuello de útero

ABSTRACT

Screening for the detection of cervical cancer (CC) is moving from cytology or Papanicolaou (Pap) test to the detection of the primary high-risk human papillomavirus (HPV) test, based on evidence for this change, with support or triage options for positive HPV test results with better access innovations. The test of higher specificity such as cytology makes it an option for triage in positive HPV tests; but cytology and genotyping have been recommended for all positive HPV tests, especially for the other pool-positive hr-HPVs; but HPV-16/18 negative. Screening with primary HPV testing has been shown to be effective, affordable, and acceptable to women, especially in emerging countries; the use of dual staining (DS) to classify positive HPV results has higher sensitivity and specificity than HPV-16/18 genotyping or cytology at triage. **Conclusion:** The transition to primary HPV testing instead of Pap testing for cervical cancer presents many challenges. The evidence supports it for its better sensitivity, and options for triage or HPV testing support are improving.

* Academia Mexicana de Cirugía, Academia Nacional de Medicina de México.

** Hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca.

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

Key words: screening, cytology, HPV tests and triage, colposcopy, cervical cancer

ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino (CaCu) es un problema de salud mundial importante con un estimado de 604,127 casos nuevos y 341,831 muertes en 2020.¹ Casi 85% de la enfermedad afecta a países de bajos y medianos ingresos (LMIC), la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el objetivo de que todos los países alcancen y mantengan una tasa de incidencia inferior a 4 por cada 100,000 mujeres para 2030, como parte de la Estrategia Global para Acelerar la Eliminación del CaCu. Aunque la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) tradicional ha sido la piedra angular de los programas de tamizaje, su sensibilidad de 50% y las limitaciones en la accesibilidad requieren nuevas estrategias para lograr la eliminación del CaCu. El descubrimiento de que la infección con el virus del papiloma humano de alto riesgo (I-VPH-ar) u oncogénico persistente es un paso esencial en el desarrollo del CaCu que condujo al desarrollo de las pruebas de diagnóstico basadas en VPH-ar, que tienen mayor sensibilidad que la citología (96.1% vs 53.0%), pero un poco menor de especificidad (90.7 frente a 96.3%) para la detección de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor (NIC-2+).²⁻⁶ Inicialmente, la prueba del VPH se incorporó como un método para clasificar los resultados de la Pap con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), posteriormente surgió el concepto de pruebas conjuntas o Co-testing (Pap más prueba de VPH),²⁻⁵ que han demostrado eficacia en la detección primaria del VPH.⁴⁻⁶

En 2020, la OMS recomendó las pruebas de ADN del VPH como método de detección primaria a partir de los 30 años, con pruebas periódicas cada 5 a 10 años, para la población en general.⁷ Actualmente, la prueba de VPH-ar primaria se ha adoptado en varios países, aunque existen actualmente tres estrategias de tamizaje aceptables: Pap, Co-testing y prueba de VPH-ar primaria. La figura 1 describe el desarrollo de las pruebas de tamizaje para CaCu.

PRUEBA DE VPH

La sociedad americana contra el cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) establece específicamente que se prefiere la prueba del VPH sola cada cinco años a partir de los 25 años; Co-testing cada cinco años o Pap solo cada tres años son aceptables.⁸ El Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. (USPSTF) establece que Pap sola cada tres años a partir de los 21 años y luego la prueba de VPH-ar sola o Co-testing cada cinco años o P1p cada tres años a partir de los 30 años son todas estrategias aceptables (figura 1).⁹

Al aplicar estas directrices es importante tener en cuenta que están destinados al tamizaje de pacientes con todos los resultados normales previos sin síntomas; este programa de tamizaje rutinario para la detección de CaCu no se aplica en poblaciones especiales, como aquellas con antecedentes de resultados o tratamiento anormales, inmunosupresión,¹⁰ antecedentes de VIN o ValN relacionada con el VPH¹¹ o antecedentes de histerectomía por patología benigna sin HSIL.^{12,13} Por el contrario, la vigilancia con las pruebas de intervalo en aquellas que tienen un resultado de prueba anormal o tratamiento anterior; su manejo está basado en el riesgo, proporcionadas por la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP).^{13,14}

Finalmente, el diagnóstico es la evaluación (incluye Pap diagnóstica) en paciente con signos y/o síntomas anormales (como hemorragia, dolor, secreción o masa cervical) la evidencia para la prueba de VPH primaria, el manejo de las opciones para un resultado positivo mejorará la aceptación de la prueba de VPH primaria, así como la accesibilidad para cambiar el paradigma del tamizaje.

EVIDENCIA PARA LA PRUEBA PRIMARIA DE VPH

Las pruebas de ADN del VPH son múltiples que detectan el ADN de genotipos de VPH-ar usando múltiples sondas para la detección genómica directa o por amplificación del fragmento de ADN viral utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{15,16} Alternativamente, las pruebas basadas en el ARNm del VPH detectan la expresi-

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

ción de las oncoproteínas E6 y E7, marcadores de integración viral¹⁵, no todas las pruebas utilizadas están aprobadas por la (FDA) para prueba de VPH primaria.

PRUEBAS DE VPH APROBADAS

Actualmente, dos pruebas están aprobadas por la FDA para la detección primaria del VPH. La prueba de VPH Cobas (Roche Molecular Diagnostics) fue la primera aprobada en mujeres de 25 años o más,⁴ informa los resultados combinados de 12 VPH-ar (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) con genotipado reflejo para VPH-16/18, ofrece la opción de triage inmediata para mujeres con VPH+; también está aprobado para Co-testing La segunda prueba aprobada fue BD Onclarity HPV (Becton, Dickinson and Company) para la detección primaria de VPH;¹⁷ detecta 14 genotipos de VPH-AR, específicamente los Genotipos VPH-16/18/45, así como los Genotipos VPH-31/33/35/39/51/52/56/58/59/66/68.

Otras pruebas de VPH están aprobadas para Co-testing y pruebas reflejas, pero no para la prueba de VPH primaria. La de captura híbrida (HC2) (Qiagen Inc) fue la primera prueba de VPH aprobada en 1997 para prueba refleja de mujeres con Pap de ASC-US. En 2003, fue aprobada para Co-testing en mujeres de 30 años o mayores.^{15,16} En 2009, la prueba Cervista HPV HR (Hologic Inc) se aprobó para Co-testing. La prueba Aptima HPV (Hologic Inc) también se aprobó para Co-testing, está basada en ARN que permite la detección de ARNm de E6/E7 con transcripciones de 14 Genotipos de VPH.¹⁸

Comparación de las pruebas de VPH con Pap

Los datos de cuatro estudios controlados aleatorios (ECA) –Swedescreen, POBASCAM, NTCC, ARTÍSTICO: con un total de 176,464 participantes asignados al azar con tamizaje con prueba de VPH o Pap;¹⁹ Swedescreen y POBASCAM utilizaron GP5/GP6 PCR, mientras que ARTÍSTICO y NTCC usaron HC2 para la detección de prueba de VPH primaria, el intervalo de tamizaje fue de tres años en todos, excepto cinco años en POBASCAM. La detección agrupada de la tasa de CaCu fue similar, con una razón de tasas para la detección de CaCu de 0.79 (intervalo de con-

fianza [IC] del 95%, 0.46-1.36) en los primeros 2.5 años, pero fue 0.45 (IC del 95 %, 0.25-0.81), a favor del grupo de la prueba de VPH, después de 2.5 años. La prueba de VPH fue más efectiva en la prevención de casos de adenocarcinoma que el carcinoma de células escamosas (SCC) (0.31 [IC 95%, 0.14-0.69] frente a 0.78 [IC 95 %, 0.49-1.25]), el tamizaje basado en VPH a partir de los 30 años proporcionaba 60 a 70% mejor protección que el Pap.

El resultado del metaanálisis anterior fue confirmado por el ECA FOCAL VPH que investigó la eficacia de la prueba de VPH (HC2) en comparación con Pap.²⁰ La detección de las tasas para NIC-3 respaldadas por el tamizaje con prueba de VPH primario, con una diferencia absoluta en la tasa de incidencia de 2,67/1000 (IC 95%, 0.53-4.88) en aleatorización del estudio y 3.22/1000 (IC del 95%, 5.12-1.48) al finalizar el estudio cuatro años después.

El Co-testing y Pap: su beneficio sobre el riesgo de NIC-3 basado en VPH como Pap;²¹ las tasas de incidencia de NIC-3 después de seis años de seguimiento aumentaron consistentemente en mujeres con VPH positivos y un resultado positivo señala con mayor precisión NIC-3+ en cinco años que Pap sola.

La negatividad del VPH proporcionó mayor tranquilidad que el Pap sola. A los cinco años de seguimiento, las tasas de NIC-3+ fueron 0.25% (0.12%-0.41 %) para las mujeres negativas para el VPH comparadas con 0.83% (0.50%-1.13%) para mujeres con resultados de Pap negativos, con poca diferencia en las tasas de NIC-3+ entre mujeres con resultados negativos en ambas pruebas y mujeres que dieron negativo para el VPH, el beneficio del Co-testing, es importante opción de detección. Un estudio de 331.818 mujeres inscritas para Co-testing en Kaiser Permanente encontró que el riesgo de NIC-3+ citado por la prueba del VPH solo, en comparación con Pap, fue significativamente mayor en ambos a tres años (5.0 vs 3.8%; p = 0.046) y a cinco años (7.6 frente a 4.7%; p = 0,001).²² Un resultado en Pap negativo no disminuyó el riesgo de NIC-3+ para pacientes VPH negativos (tres años: 0.047 frente a 0.063%, p = 0.6; a cinco años: 0.16 frente a 0.17%, p = 0,8); una prueba de VPH negativa

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

da suficiente tranquilidad con bajo riesgo de NIC-3+ y un Pap negativo adicional no proporciona tranquilidad adicional, un metaanálisis sistemático de 48 estudios, incluidos 8 ECA, encontraron que la adición de Pap a la prueba del VPH la sensibilidad es 2% para NIC-3 en comparación con prueba de VPH sola. Ésta mejora la sensibilidad a expensas de una pérdida considerable de especificidad, con una razón de 0.93 (IC 95%, 0.92-0.95) para²³ NIC-3 también se evaluó la contribución relativa de la prueba de VPH y Pap en la detección de NIC-3 y CaCu.²⁴ El componente VPH por sí solo identificó una proporción significativamente mayor de HSIL y CaCu que Pap; 3.5% de HSIL y 5.9% de CaCu fueron precedidos por resultados positivos para VPH que en Pap negativos. El Pap contribuyó sólo cinco casos por millón de mujeres por año para la sensibilidad del Co-testing, pero significativamente más colposcopias, la evidencia sugiere que existe beneficio limitado de agregar Pap a la prueba del VPH.²⁵

Pruebas de triaje o apoyo de un resultado positivo de VPH

La prueba del VPH sola no puede discriminar entre infecciones transitorias de las persistentes. La derivación de todos los casos VPH positivos a colposcopia lleva a sobretreatmento de procedimientos innecesarios asociados, una estrategia de triaje es esencial para identificar infecciones clínicamente importantes que realmente requieren evaluación colposcópica (figura 3).

Genotipificación del VPH

Una estrategia para clasificar una prueba de VPH positiva el resultado es el Genotipado. VPH-16 y 18 tienen el mayor riesgo de persistencia y progresión y amerita envío inmediato a colposcopia. El ATHENA, se identificó NIC-3 en 17.8% (IC 95%, 14.8-20.7%) de mujeres positivas VPH,²¹⁻²³ y el riesgo aumentó a 25.2% (IC 95%, 21.7-28.7%) después de tres años. El riesgo a tres años de NIC-3 fue 5.4% (IC 95%, 4.5-6.3%) en mujeres con genotipos de VPH distintos de VPH-16/18. Las mujeres VPH-18 positivas tuvieron un riesgo a tres años que fue intermedia entre las mujeres con VPH-16 y mujeres con los otros 12 genotipos de⁴ VPH-ar.

Los casos positivos para VPH-16/18 se envían a colposcopia inmediata y los negativos se siguen con Pap y solo se envía a colposcopia si el Pap es²⁶ ASC-US+.

En julio de 2020, se realizó el genotipado extendido aprobado por la FDA con detección individual de VPH-31,51,52 (además de 16,18 y 45) y detección agrupada de 33/58,35/39/68 y 56/59/66, los genotipos individuales de VPH-16 y 31 llevan valores de riesgo de referencia para NIC-3+ (8.1% y 7.5%, respectivamente) que están por encima del umbral de riesgo a cinco años para envío a colposcopia basada en riesgos de la ASCCP.²⁷

Pap o citología en base líquida (LBC)

La mayor especificidad del Pap la convierte en una opción para el triaje de casos positivos para el VPH, y el manejo actual recomiendan triaje para genotipado y Pap para pacientes que VPH positivos, y especialmente si son VPH positivos pero VPH-16/18 negativos, los resultados del Pap siguen siendo subjetivos que los de la prueba primaria de VPH, pero la combinación de la prueba inicial de VPH con Pap reflejo es una opción razonable y rentable.¹³ El VASCAR encontró mayores referencias de colposcopia en VPH del grupo de detección y triaje de citología en comparación con Pap sola (19.36 vs. 14.54 por 1.000 mujeres)²⁸ ATHENA investigó varias estrategias de clasificación para casos positivos de VPH y su impacto del envío a colposcopia.⁴

La realización del Genotipado para VPH; si es positivo para VPH-16/18 se envía a colposcopia; si alguno de los otros 12 VPH son positivos se re-evalúan con Co-testing al año. Aunque esta estrategia redujo el número de colposcopias, las referencias fueron más altas en la prueba de VPH primaria (3,769 colposcopias por 294 casos) en comparación con Pap (1,934 colposcopias por 179 casos) o Co-testing (3,097 colposcopias por 240 casos) en mujeres de 25 años.²¹⁻²³

P16/Ki-67 tinción doble (DS)

La tinción inmunohistoquímica (IHQ) de p16 difusa, a diferencia de la tinción focal, se asocia con la infección activa por VPH, se puede presentar

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

en LSIL o HSIL,²⁹ Ki-67 es un marcador de proliferación celular. La coexpresión de p16 y Ki-67 indica una pérdida de la regulación del ciclo celular y es un sello distintivo de la transformación neoplásica. Cuando son positivas, son de apoyo de infección activa por VPH y HSIL. La incorporación de estas tinciones al Pap por sí sola brinda tranquilidad objetiva adicional a éste, donde existe variabilidad inter e intraobservador. Estas tinciones son realizadas usando las tinciones solas o IHQ de doble tinción (DS) p16/Ki-67 aprobada por la FDA, CINtec PLUS Cytology (Diagnósticos Roche), DS aún no está incorporado formalmente a los algoritmos de triaje. El IMPACT³⁰ evaluó el rendimiento del SD en comparación con Pap en el triaje de resultados positivos para VPH, con o sin genotipificación del²⁰ VPH-16/18.35, de pacientes VPH positivos con resultados de DS, la sensibilidad de DS p16/ki67 para NIC-3+ fue 91.9% (IC 95%, 86.1-95.4 %) y 86.0% (IC 95 %, 77,5 %-91,6 %) en VPH-16/18-positivo y en los otros 12 genotipos, respectivamente. El uso de DS solo para clasificar los resultados positivos del VPH mostró resultados significativamente más altos de sensibilidad y especificidad que el genotipado VPH-16/18 o con Pap de triaje para los otros 12 genotipos, y una sensibilidad mayor, pero menor especificidad que el uso de Pap solo. El triaje con DS p16/ki67 se envían menos mujeres a colposcopia que la genotipificación del VPH 16/18 o triaje de Pap para los otros 12 genotipos (48.6 frente a 56,0%; p < 0.0001).

Un análisis retrospectivo de ATHENA da resultados positivos para VPH en pacientes de 25 años o más, también demostró una mayor sensibilidad de DS p16/ki67 en comparación con Pap (74.9 vs 51.9%; p < 0.0001) y especificidades similares (74.1 vs. 75%; p = 0,3198).²¹⁻²³ El PALMS, en mujeres de 18 años o mayores, en cinco países que se realizó de rutina con prueba de VPH, Pap y DS, confirmaron estos hallazgos.³¹ La sensibilidad de DS p16/ki67 fue mayor que el Pap (86.7 frente a 68.5%; p < 0,001) para NIC-3+ con especificidades comparables (95.2 frente a 95.4%; p = 0,15).

RETOS Y OPORTUNIDADES

El éxito histórico del Pap para reducir la incidencia de CaCu dependía de las personas que tenían

acceso a la prueba. Esto sigue siendo cierto con la transición en la detección con la prueba de VPH primaria. Las limitaciones de la detección basada en el VPH incluyen conocimiento del médico y paciente, el acceso a las pruebas, costo, necesidad de nueva infraestructura de laboratorio, necesidad de aprovechar el registro electrónico de salud para registrar los resultados, calcular el riesgo de la paciente y determinar los próximos pasos, y la necesidad de reeducar a pacientes y médicos sobre este nuevo modelo de atención, las agrupaciones medicas actualmente lideran iniciativas para ayudar a adoptar la detección primaria del VPH y para facilitar nuevos enfoques de atención. La auto-toma e independencia del Pap subjetiva mejoraría aún más acceso. Múltiples estudios de eficacia y de aceptabilidad de las pacientes han demostrado que la detección primaria de VPH a través de la auto-toma es eficaz, rentable y aceptable para mujeres, especialmente entre las poblaciones menos seleccionadas.³² La sensibilidad es comparable a las muestras obtenidas por el médico con Pruebas de VPH basadas en reacción en cadena de la polimerasa. Además, nuevas pruebas moleculares que detectan genes del huésped diana con la metilación.

El genoma viral se puede utilizar para clasificar los casos positivos para el VPH. Varios marcadores de metilación del huésped que identifican los genes específicos de éste (por ejemplo, CADM1, MAL y miR-124-2) han demostrado ser más específicos, reproducibles y pueden usarse en muestras, ya que se basan en análisis de metilación molecular.³³ La incorporación de las pruebas y enfoques prometedores una vez validado y aprobadas en el manejo basadas en riesgos, y la calculadora de riesgos también está disponible.³⁴

COSTO BENEFICIO

Son difíciles de valorar en la detección del CaCu, existen múltiples factores y cada país tendrá que diseñar un programa de detección, pruebas y tratamiento del CaCu que sea adecuado en su contexto. El modelo económico de salud se basa en PALMS y ATHENA; ayudan a comprender la rentabilidad de las pruebas de tamizaje y de apoyo o triaje para la detección del CaCu, el rendimiento de la prueba e incidencia de la enfermedad determinan si las mujeres son enviadas a

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

pruebas de seguimiento o tamizaje de rutina; en base anual, la detección con la prueba del VPH primaria con triage o apoyo con la tinción dual con p16 y Ki67 en edades de 25-65 años o 30-65 años significaría un ahorro de atención médica; sin poder valorar la ansiedad que provoca en las pacientes.³⁵⁻³⁸

CONCLUSIÓN

La transición a Prueba de VPH primaria de la Pap en la detección del CaCu presenta muchos desafíos, pero también oportunidades, la experiencia de países que ya han adoptado la prueba

primaria de VPH es crucial para el éxito e implementación de este nuevo paradigma de detección. La evidencia que respalda la detección de VPH con su mejor sensibilidad es clara y las opciones de triage existentes, y las innovaciones continuarán mejorando el triage de pacientes con lesiones clínicamente importantes, así como la accesibilidad. Con una fuerte promoción e implementación sólida. El objetivo de la OMS para eliminar el CaCu, que 70% de las mujeres sea tamizada por una prueba de alto rendimiento a los 35 y nuevamente a los 45 años es factible de alcanzar.

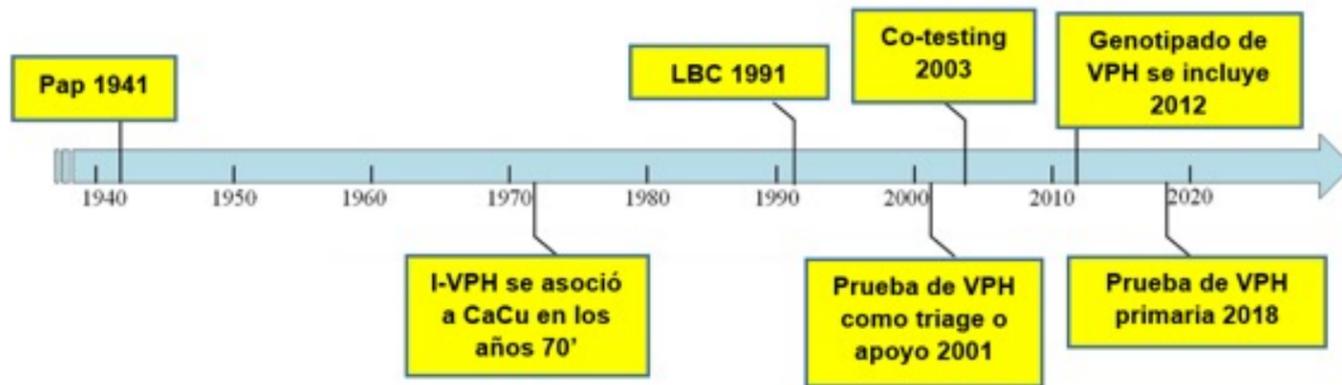


Fig. 1 Desarrollo de las pruebas de tamizaje para CaCu
 Pap (citología o prueba de Papanicolaou)
 LBC (citología en base líquida)
 Co-testing (Pap más prueba de VPH)
 VPH (virus del papiloma humano)
 I-VPH (infección por VPH)

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

RECOMENDACIONES PARA TAMIZAJE		
	USPSTF 2018	ASC 2020
Edad para iniciar el Tamizaje	21	25
Edad para suspender el Tamizaje	65	65
Intervalos y opciones de pruebas de tamizaje	21-29 años de edad; LBC primaria cada 3 años 30-65 años de edad Prueba de VPH primaria o 21 a 29 años LBC primaria cada 3 años 30 a 65 años Co-testing cada 5 años o 21 a 29 años LBC primaria cada 3 años 30 a 65 años de edad Prueba de VPH primaria cada 5 años	Prueba de VPH primaria cada 5 años o Co-testing cada 5 años o LBC primaria cada 3 años

Fig. 2 Recomendaciones en el tamizaje para cáncer de cuello de útero

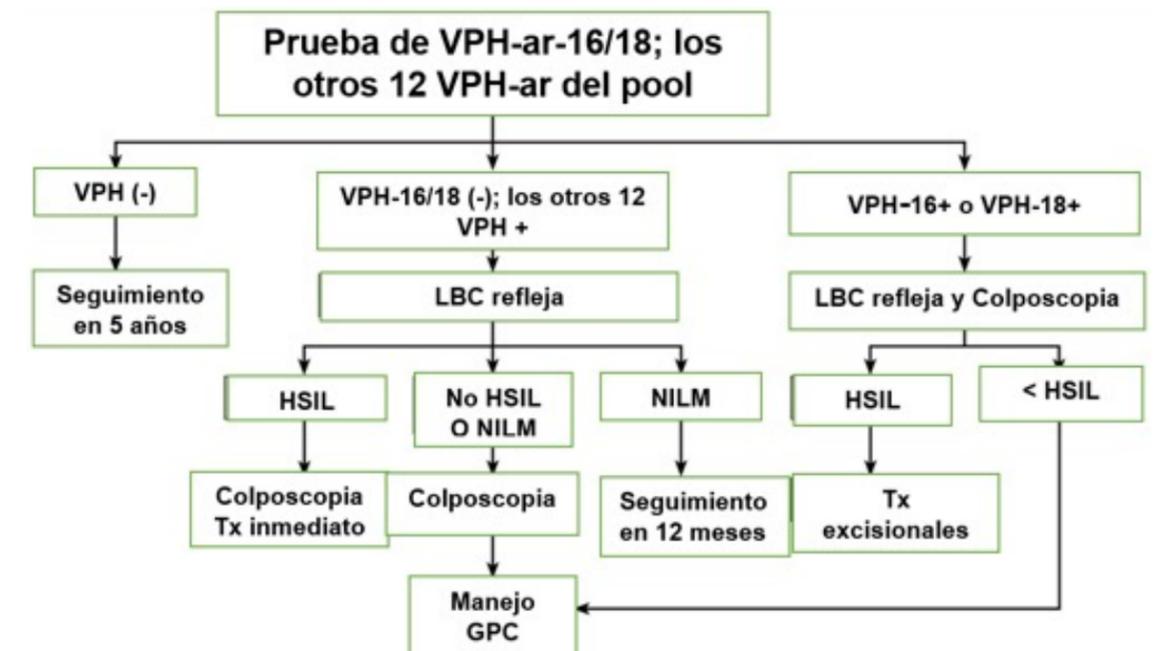


Fig. 3 Manejo después de la detección con la prueba de VPH primaria para CaCu

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

Vargas-Hernández, Víctor Manuel y Vargas-Aguilar, Víctor Manuel. Pruebas de tamizaje y apoyo en pruebas de virus del papiloma humano positivas. 2023, 16(1): 47-55

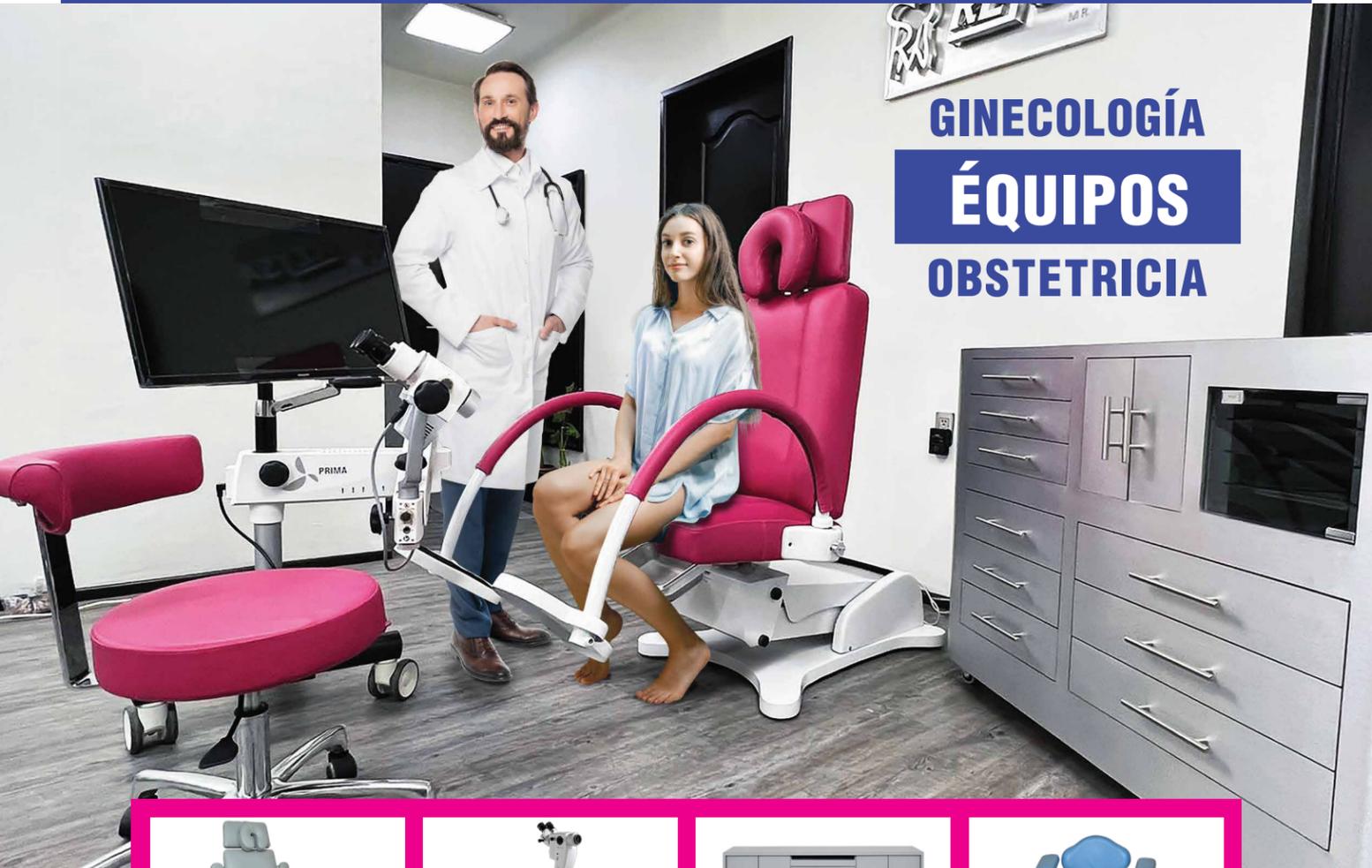
REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. 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.
- Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017;98:5-14.
- Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:107-118.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136:189-197.
- Víctor Manuel Vargas-Hernández, José Luis López-Velázquez, Jesús Cruz-Martínez, Serafín Romero-Hernández. Avances recientes en virus del papiloma humano. *Rev Enf Trac Gen Inf.* ene-dic 2017;10(1-4):28-38.
- Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer.* 2004;110:94-101.
- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd edition. Geneva: 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Accessed April 28, 2022.
- American Cancer Society. The American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *American Cancer Society*; 2020. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>. Accessed April 28, 2022.
- US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens KD, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:674-686.
- Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Gen Tract Dis.* 2019;23:87-101.
- Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2018;148:126-131.
- Schiffman M, Wentzensen N, Khan MJ, et al. Preparing for the next round of asccp-sponsored cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:87-90
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; Comité de Directrices de Consenso de Gestión Basada en el Riesgo de ASCCP 2019. 2019 ASCCP Risk-based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. 2020 Abril;24(2):102-131
- Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Gen Tract Dis.* 2020;24:132-143.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Mexico. *Summary Report 22* October 2021
- Elizabeth TH Fontham, Andrew MD Wolf, Timothy R Church, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA CANCER J CLIN* 2020;0:1-26.
- Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, et al. The BD Onclarity HPV assay on samples collected in SurePath medium meets the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol.* 2016;54:2267-2272.
- World Health Organization (WHO). Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem, *DRAFT* April 2019. https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf?sfvrsn=380979d6_4
- Pimple SA, Mishra GA, Deodhar KK. Evidence based appropriate triage strategies for implementing high risk HPV as primary technology in cervical cancer screening. *Minerva Ginecol.* 2020 Apr;72(2):96-105. doi: 10.23736/S0026-4784.20.04511-6.
- Ogilvie GS, van Niekerk D, Kraiden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:43-52.
- Vargas-Hernández, V. M. Current Screening in Cervical Cancer. *Arc Cancer Sci Treat.* 2018;1(1):103
- Vargas-Hernández, V. M. Maximizing Screening for Cervical Cancer. *Ann Gynecol Cancer.* 2021; 4(1): 1005
- Vargas Hernández, Víctor Manuel. Toward A Better Screening for Cervical Cancer. *Cytol Histol Int J* 2020, 4(1): 000116
- Schiffman M, Kinney WK, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Nat Cancer Inst.* 2018;110:501-508.
- Jin XW, Lipold L, Foucher J, et al. Cost-effectiveness of primary HPV testing, cytology and co-testing as cervical cancer screening for women above age 30 years. *J Gen Intern Med.* 2016;31:1338-1344.
- Tota JE, Bentley J, Blake J, et al. Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Prev Med.* 2017;98:15-20.
- Stoler MH, Wright TC Jr, Parvu V, et al. Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥25 years of age, with NILM cytology. *Gynecol Oncol.* 2019;153:26-33.
- Vargas-Hernández MV. Screening Tests for Cervical Cancer Up-To-Date. *Clin Onco.* 2021; 5(4): 1-7
- Qin Han, Hongyan Guo, Li Geng, Yanjie Wang. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening Chin *J Cancer Res.* 2020 Apr; 32(2): 208-217
- Wright TC Jr, Stoler MH, Ranger-Moore J, et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPVpositive women: results from the IMPACT trial. *Int J Cancer.* 2022;150:461-471.
- Yu L, Fei L, Liu X, Pi X, Wang L, Chen S. Application of P16/Ki-67 Dual-Staining Cytology in Cervical Cancers. *J Cancer* (2019) 10:2654-60. doi: 10.7150/jca.32743
- Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Nat Cancer Inst.* 2013;105:1550-1557.
- Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ.* 2018;363:k4823.
- Verhoef VMJ, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:315-322.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. Erratum: 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Gen Tract Dis.* 2021;25:330-331
- Tjalma WAA, Kim E, Vandeweyer K. The impact on women's health and the cervical cancer screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 May;212:171-181. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.010
- Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019;4:e19-e27.
- Vargas Hernández, V. M., Vargas Aguilar, V. M. Eliminación del cáncer cervical. *Revista de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG)* 15 de marzo de 2020.



LLÁMANOS

CONOCE MÁS SOBRE NUESTROS
55 4131 7882
MUEBLES Y EQUIPOS MÉDICOS



GINECOLOGÍA ÉQUIPOS OBSTETRICIA



EQUIPOS ESPECIALIZADOS PARA APOYAR AL MÉDICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MUJER.

Proporcione la confianza, calidad y tranquilidad que su paciente necesita en un ambiente amable y de confort en el momento de su revisión con productos de alta calidad. Seleccione el modelo y el producto que su consultorio necesita.

www.reysaequiposmedicos.com

[reysamueblesmedicos](https://www.instagram.com/reysamueblesmedicos)

- > MESA GINECOLÓGICA
- > SILLÓN MARK I GINECOLÓGICO
- > PLANCHA GINECOLÓGICA
- > SILLÓN STANDARD GINECOLÓGICO
- > SILLÓN JET GINECOLÓGICO
- > COLPOSCOPIOS LABOMED
- > LÁMPARAS
- > MUEBLES
- > BANCOS

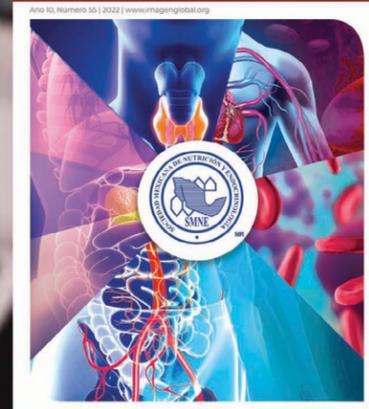


Creamos tu proyecto:

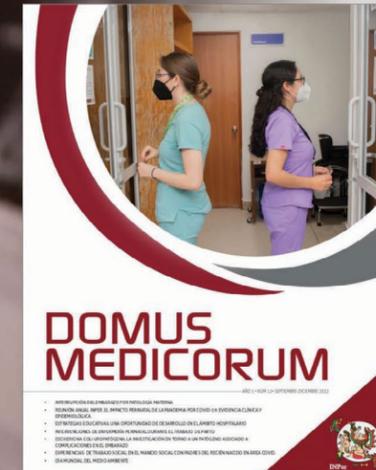
- Revistas especializadas
- Revistas institucionales
- Libros
- Boletines
- Catálogos
- Manuales
- Gacetas



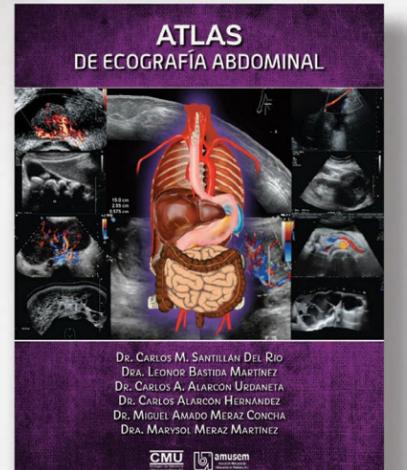
FAMILIA MÉDICA



REVISTA



REVISTA



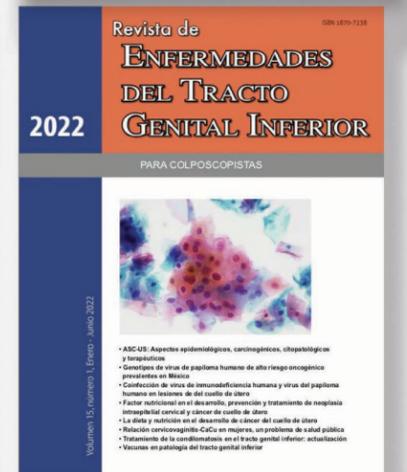
LIBRO



REVISTA



LIBRO



REVISTA

15 AÑOS DE EXPERIENCIA Y PROFESIONALISMO

55 5589 1754 | 55 8939 1701

imagenglobal.org

