



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina
Departamento de Estudios Avanzados
Maestría en Ciencias de la Salud

**“Persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis
cervicovaginal en mujeres con cáncer cervicouterino
durante los tratamientos antineoplásicos y en la fase de
seguimiento post-tratamiento”**

TESIS

Que para obtener el grado de
Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta:

Daniela Méndez Gasca

Comité de Tutores:

Directora: Dra. Ninfa Ramírez Durán

Co-directora: Dra. Gaudy Lizeth Manzanares Leal

Asesor (Tutor externo): Dra. Sonia Dávila Ramos

Toluca, Estado de México

Año 2025

INDICE

	No. página
1. Resumen	3
2. Marco teórico	5
2.1 Microbiota cervicovaginal	6
2.2 Disbiosis cervicovaginal	7
2.3 Cáncer cervicouterino y tratamientos antineoplásicos.	8
2.3.1 Tratamientos antineoplásicos para cáncer cervicouterino localmente avanzado	11
2.3.2 Quimioterapia	13
2.3.3 Radioterapia externa e interna	13
2.3.4 Seguimiento post-tratamiento	16
2.4 Bacterias asociadas a cáncer cervicouterino	18
2.4.1 <i>Sneathia</i> spp.	20
2.4.2 <i>Atopobium vaginae</i>	20
2.4.3 <i>Fusobacterium</i> spp.	21
2.4.4 <i>Gardnerella vaginalis</i>	21
2.4.5 <i>Prevotella</i> spp.	22
2.5 Microbiota bacteriana y tratamientos antineoplásicos	22
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	28
4. Justificación	29
5. Hipótesis	30
6. Objetivos	31
7. Descripción metodológica	32
7.1. Diseño de estudio	33
7.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	33
7.3. Procedimientos	35
7.4. Variables de Estudio	35
7.5. Implicaciones Bioéticas	36
7.6. Recolección de Datos	36
7.7. Análisis Estadístico	36
8. Resultados (Carta de envío de artículo)	37
8.1 Discusión de resultados	39
9. Conclusiones	41
10. Referencias bibliográficas	42

1. Resumen

En la actualidad, el cáncer cervicouterino (CaCu) supone un reto de salud pública a nivel global con una alta mortalidad. La persistencia de ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH) constituye un factor etiológico indispensable, aunque no basta por sí solo para que se desarrolle el CaCu y sus lesiones precursoras. La respuesta inmunitaria puede limitar la infección, previniendo lesiones y tumores de alto grado. La microbiota actúa como barrera inmunitaria natural, y su desequilibrio o disbiosis, caracterizado por una menor presencia de *Lactobacillus* spp. junto con el incremento de bacterias anaerobias como *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp., puede favorecer la progresión hacia lesiones precancerosas o cáncer.

El presente estudio se propuso analizar la persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis cervicovaginal en mujeres con CaCu durante y después de los tratamiento antineoplásicos. Se analizaron 45 muestras de ADN metagenómico de exudados cervicovaginales tomadas en diferentes tiempos: previo al inicio de los tratamientos, posterior a quimio-radioterapia, posterior a braquiterapia y en la fase de seguimiento post-tratamiento. Se identificó la presencia de las bacterias mediante PCR y primers específicos. Se emplearon χ^2 y la prueba exacta de Fisher para comparar variables categóricas, y regresión logística para cuantificar la fuerza de las asociaciones encontradas.

Los resultados mostraron que *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp. persistieron a lo largo del tratamiento y en la fase de seguimiento, mientras que *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* y *Fusobacterium* spp. disminuyeron significativamente después de la braquiterapia. Además, se encontró una asociación entre el estadio IIB de la enfermedad y la presencia de *Fusobacterium* spp.

Abstract

Currently, cervical cancer (CC) is a global public health challenge with a high mortality rate. The persistence of certain types of human papillomavirus (HPV) is an indispensable etiologic factor, although it is not sufficient on its own for the development of CaCu and its precursor lesions. The immune response can limit infection, preventing high-grade lesions and tumors. The microbiota acts as a natural immune barrier, and its imbalance or dysbiosis, characterized by a lower presence of *Lactobacillus* together with an increase in anaerobic bacteria such as *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp. and *Prevotella* spp., can favor the progression to precancerous lesions or cancer.

The present study aimed to analyze the persistence of anaerobic bacteria associated with cervicovaginal dysbiosis in women with CC during and after antineoplastic treatments. 45 metagenomic DNA samples from cervicovaginal exudates taken at different times were analyzed: prior to the start of treatments, after chemo-radiotherapy, after brachytherapy and in the post-treatment follow-up phase. The bacteria were identified by PCR and specific primers. Chi² and Fisher's exact test were used to compare categorical variables, and logistic regression was used to quantify the strength of the associations found.

The results showed that *Sneathia* spp. and *Prevotella* spp. persisted throughout treatment and in the follow-up phase, while *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, and *Fusobacterium* spp. decreased significantly after brachytherapy. In addition, an association was found between stage IIB of the disease and the presence of *Fusobacterium* spp.

2. Marco teórico

A nivel mundial, en 2020, se estimaron 660 000 casos nuevos y alrededor de 350 000 muertes al año y en nuestro país constituye la segunda causa de mortalidad (2,3). Para que se desarrolle el cáncer de cérvix y sus lesiones iniciales, la presencia de una infección prolongada por algunos tipos de VPH es un agente causal imprescindible, aunque no el único determinante. La respuesta inmunitaria puede limitar la infección, previniendo lesiones y tumores de alto grado.

La evidencia sobre el rol esencial de la biota microbiana bacteriana en la oncogénesis y fisiopatología del cáncer humano ha aumentado en los últimos años (1). Las comunidades bacterianas disbióticas parecen causar una desregulación inmunitaria, favoreciendo un microambiente promotor de tumores, que pueden contribuir de forma destacada en el desarrollo de cáncer cervical. La biota vaginal y vaginal es considerada la barrera defensiva inicial frente a las infecciones por su generación de lactato, peróxido de hidrógeno y péptidos antimicrobianos, como bacteriocinas y biosurfactantes, sin embargo, en las mujeres con CaCu, la microbiota vaginal exhibe una gran diversidad microbiana y se caracteriza por un crecimiento excesivo de diversas bacterias (4).

Se han observado cambios en la microbiota cervicovaginal en mujeres infectadas por el VPH, con lesiones preneoplásicas o con cáncer cervicouterino. En estudios previos en la misma cohorte de la que se deriva el presente estudio, se analizaron especies de *Lactobacillus*, bacterias asociadas a salud cervicovaginal, principalmente *L. crispatus* considerada un signo de ecosistema saludable, *L. gasseri* asociada a una mejor respuesta inmune intestinal, *L. jensenii* que funge como protector vaginal y vesical actuando como bactericida y previniendo la colonización patógena y *L. iners* uno de los principales lactobacilos presente en hispanas (5), no considera como bacteria protectora, presente en CaCu y persistente aun después de la aplicación de los tratamientos antineoplásicos (5). Así mismo se realizó un estudio de bacterias anaerobias asociadas a enfermedad en pacientes sin cáncer cervicouterino en comparación con mujeres con cáncer, encontrándose asociación de estas bacterias con la presencia de genotipos del VPH causantes de cáncer cervicouterino y neoplasia cervical. Sin embargo, aún no se ha comprendido completamente el papel de ciertos grupos de bacterias

como *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp. especialmente cuando las mujeres con la enfermedad reciben tratamientos antineoplásicos, y cómo su persistencia puede afectar la respuesta al tratamiento (4,6).

2.1 Microbiota cervicovaginal

La microbiota cervicovaginal es un conjunto variado y heterogéneo de organismos microbianos presentes con frecuencia en muestras cervicovaginales de pacientes tanto en condiciones patológicas como no patológicas (7). Juega un papel importante en la salud femenina porque ayuda a mantener la homeostasis y proteger contra las infecciones. Mantener un equilibrio adecuado está relacionado con mantener un buen estado de salud del sistema reproductivo. En mujeres sanas en edad reproductiva, la microbiota vaginal presenta principalmente una baja diversidad microbiana (4,6,8,9).

La microbiota está principalmente compuesta por lactobacilos (7). Ravel et al. dividieron la microbiota en cinco tipos de estado comunitario (CST): de los cuales en cuatro predomina el género *Lactobacillus* (*L.*) (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*) (7). Existen más de veinte especies diferentes de lactobacilos acidófilos cervicovaginales, siendo seis esenciales para el entorno bacteriano vaginal: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. buchneri* y *L. vaginalis* (8).

Por otro lado, en el grupo cinco de los CST, hay una gran variedad de bacterias, incluyendo especies anaerobias como *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Atopobium*, *Prevotella*, así como *Pseudomonas*, *Shigella*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* y *Brevibacter* (9). Además, la microbiota vaginal sana incluye especies de *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* y *Mycoplasma* (8).

La microbiota cervicovaginal, especialmente los lactobacilos, contribuye a conservar un ambiente ácido, fundamental para combatir la proliferación microbiana patógena y preservar la salud del entorno por medio de tres mecanismos clave: La creación de una barrera que

protege cubriendo a los receptores de las células del epitelio e impide que los microorganismos patógenos se adhieran, la inactivación de la proliferación de agentes bacterianos nocivos y la síntesis de sustancias inhibitorias bacterianas (7).

Además, la microbiota tiene un impacto en la inmunidad innata y adaptativa del huésped (4,8–10). Las agrupaciones bacterianas protegen contra las infecciones vaginales al competir con otros microorganismos y producir lactato, que ejerce acción antibacteriana mediante la alteración de las membranas bacterianas y la activación del sistema inmunológico del huésped en presencia de endotoxinas o lipopolisacáridos (6).

El balance adecuado de la microbiota cervicovaginal es esencial para la salud vaginal (9). Se caracteriza por un alto porcentaje de *Lactobacillus* (más del 90%) (9). Los cambios en la microbiota alteran las respuestas inmunitarias y la fisiología humana, lo que incrementa la propensión de infecciones y la predisposición neoplásica (11). Cuando se produce un desequilibrio, que modifica la composición de los organismos que viven en un entorno específico y provoca diferentes modificaciones, a este proceso se le llama disbiosis, y esto puede resultar en el desarrollo de patologías (9).

2.2 Disbiosis Cervicovaginal

La disbiosis es una alteración en la composición y distribución de las especies microbianas en un entorno específico. Esta alteración favorece cambios que podrían provocar la aparición de enfermedades, entre ellas el cáncer (10). Cuando la disbiosis ocurre en el área cervicovaginal, puede causar enfermedades como la vaginosis bacteriana (VB), donde se observa un bajo número de *Lactobacillus* spp., microorganismos considerados biomarcadores de la salud vaginal (8).

Numerosas secuelas ginecológicas y obstétricas se han relacionado con la disbiosis, incluido un incremento en la posibilidad de adquirir infecciones de transmisión sexual, parto prematuro, abortos espontáneos, enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis y cáncer ginecológico (9). Los cambios en la microbiota alteran las respuestas inmunitarias y la fisiología humana, lo que incrementa la propensión de infecciones y la predisposición

neoplásica (10). Estas alteraciones pueden conducir la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) así como su evolución hacia distintos grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) (6). Se ha identificado una asociación entre la adquisición de la infección por VPH y una microbiota vaginal anormal (8). Cada vez existe más evidencia de que la disbiosis del tracto genital desempeña un rol relevante en la progresión y desarrollo de la infección por VPH, la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y, como resultado, el CaCu (11).

La disbiosis vaginal puede ser causada principalmente por microorganismos como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* y *Atopobium vaginae*. Los primeros colonizadores durante una vaginosis bacteriana son *G. vaginalis* y *P. bivia*, que se encuentran en gran cantidad. Sin embargo, no causan una gran respuesta inflamatoria en las células epiteliales ya que tienen la habilidad de eludir la defensa inmunitaria mediante la creación de su propio biofilm. Los colonizadores secundarios como *A. vaginae* y *Sneathia* spp. aumentan la respuesta inmunitaria y promueven signos y síntomas como leucorrea y mal olor (6).

Además de la reducción de *Lactobacillus* spp. en la disbiosis, se observa que ciertas modificaciones en la microbiota cervical pueden alterar el patrón de citocinas presentes en el microambiente local, influyendo en la progresión del cáncer cervicouterino (8). Investigaciones recientes (1,4,11,12) sugieren que el estado de la microbiota podría afectar el desarrollo del cáncer, un fenómeno también observado en la microbiota gastrointestinal. El desarrollo de la inflamación crónica en las neoplasias cervicales es uno de los posibles mecanismos por los cuales el impacto de la microbiota puede relacionarse con la oncogénesis (10). Este papel crucial de la microbiota en la evolución neoplásica es relevante, dado que el sistema inmunológico, junto con otros factores, ejerce predominio en la progresión o regresión del daño epitelial cervical, explicando por qué no todas las pacientes infectadas por el VPH desarrollan cáncer (7).

2.3 Cáncer cervicouterino y tratamientos antineoplásicos

El CaCu y las lesiones precursoras son causados por la infección persistente de algunos tipos de VPH en las mucosas. Varios cofactores, ya sea favoreciendo o previniendo la infección y

la persistencia del virus del papiloma humano, juegan un rol en la génesis y evolución de la enfermedad cervical (13).

Con un estimado de 660 000 casos nuevos y alrededor de 350 000 muertes al año, el CaCu es la neoplasia maligna más frecuente relacionada con el VPH y el cuarto cáncer más común en mujeres en todo el mundo. Las mujeres hispanas en Estados Unidos tienen un 60% más posibilidad de padecer y ser diagnosticadas con CaCu y un 30% más de fallecer que las mujeres blancas no hispanas (2,9).

Aunque el CaCu es el tipo de cáncer que presenta la mayor capacidad comprobada para la prevención secundaria debido a la disponibilidad de la vacuna para el virus del papiloma humano, se calcula que la carga CaCu será significativa durante las próximas 3 a 5 décadas debido a las bajas tasas de inmunización en países de bajos y medianos ingresos y la ausencia de pruebas de detección adecuadas. Esta enfermedad representa el 13% de cáncer en la mujer y más del 85% ocurre en países en vías de desarrollo (8,11).

Solo entre el 10% y el 15% de las infecciones por VPH de alto riesgo persisten, esto conduce al desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) precancerosa y posterior progresión a carcinoma cervical invasivo (CCI) y entre el 85% y el 90% desaparecen espontáneamente. Esta discrepancia indica que la carcinogénesis junto con el VPH podría ser promovida por otros factores en el microambiente cervicovaginal local. De acuerdo con la clasificación de Richart, estos cambios se representan como anormalidades histológicas en: NIC I, NIC II, NIC III y CaCu. La presencia de microorganismos como *A. vaginae*, *G. vaginalis* y *Snethia* spp. en mujeres con algún grado de NIC sugiere que otros factores pueden influir en la progresión de estos microorganismos a CaCu (6,9).

El patrón de progresión del carcinoma cervical es relativamente ordenado. Primero se disemina local y regionalmente a órganos pélvicos y ganglios linfáticos, y luego se disemina a órganos distantes. Terapia con radiación y la cirugía son la opción primaria de tratamiento, pero la decisión de tratamiento depende de varios factores, incluido el estadio clínico y el

tamaño del tumor, la presencia de ganglios pélvicos infiltrados, las características histológicas, las condiciones de salud y la preferencia del paciente (14,15).

La clasificación clínica de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) sirve de base para estadificación de las enfermedades. La etapa clínica del carcinoma cervicouterino determina el tratamiento (16). Todo esto se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento del cáncer cervicouterino de acuerdo con estadio de la enfermedad.		
Etapa	Descripción	Tratamiento (16).
I	CaCu limitado al cuello uterino	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conización quirúrgica 2. Histerectomía total con salpingooforectomía bilateral
• IA	CaCu diagnosticado por microscopia con profundidad máxima de ≤ 5 mm	
○ IA1	CaCu invade el estroma ≤ 3 mm de profundidad	
○ IA2	CaCu invade el estroma > 3 mm y ≤ 5 mm de profundidad	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histerectomía radical modificada y extirpación de ganglios linfáticos. 2. Cervicectomía uterina radical. 3. Radioterapia interna
• IB	CaCu con invasión > 5 mm limitado a cuello uterino	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quimio-radioterapia concomitante 2. Histerectomía radical y extirpación de ganglios linfáticos con quimioterapia con o sin radioterapia a pelvis 3. Cervicectomía uterina radical 4. Radioterapia sola
○ IB1	CaCu > 5 mm de profundidad de invasión estromal y ≤ 2 cm de dimensión	
○ IB2	CaCu > 2 cm y ≤ 4 cm de dimensión	
○ IB3	CaCu > 4 cm de dimensión	
II	CaCu se ha extendido más allá del útero sin extensión a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quimio-radioterapia concomitante
• IIA	CaCu limitado a los 2 tercios superiores de la vagina sin afección parametrial	
○ IIA1	CaCu ≤ 4 cm	
○ IIA2	CaCu > 4 cm	
• IIB	CaCu afecta al parametrio sin llegar a la pared pélvica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quimio-radioterapia concomitante

III	CaCu se extiende a la pared pélvica y/o al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o insuficiencia renal y/o afecta a los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos	2. Cirugía para extirpación de ganglios linfáticos pélvicos seguida de radioterapia con o sin quimioterapia
• IIIA	CaCu se ha extendido al tercio inferior de la vagina, pero no a la pared pélvica	
• IIIB	CaCu se ha extendido a la pélvica y/o causa hidronefrosis o disfunción renal	
• IIIC	CaCu con afección a ganglios linfáticos independientemente del tamaño o extensión del tumor	
○ IIIC1	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos	
○ IIIC2	Metástasis a ganglios linfáticos para-aórticos	
IV	CaCu se ha extendido más allá de la pelvis o afecta a la vejiga o recto	
• IVA	CaCu se propaga a órganos pélvicos adyacentes	1. Radioterapia como paliativa para detención del sangrado 2. Quimioterapia paliativa
• IVB	CaCu se propaga a órganos distantes	

Estadificación del cáncer cervicouterino FIGO 2018. Tratamiento del Instituto Nacional del Cáncer (NIH) 2022.(17)

2.3.1 Tratamientos antineoplásicos para cáncer cervicouterino localmente avanzado

En países subdesarrollados, el CaCu es uno de los cánceres invasores más frecuentes. Como se vio anteriormente existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer cervicouterino. El tratamiento depende del estadio de la enfermedad; en la etapa IA1-IB1, la opción más efectiva es la cirugía. El concepto de cáncer cervicouterino localmente avanzado abarca los estadios IB2 hasta IVA. Para las pacientes que se encuentran en las etapas IIB, III y IV, la cirugía no se considera una opción terapéutica adecuada. Esto se debe a la elevada probabilidad de que existan márgenes tumorales positivos y a la presencia de múltiples

factores que elevan el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Tales características conducirían a una mayor necesidad de aplicar radioterapia después de la cirugía, lo que a su vez incrementaría sustancialmente la morbilidad asociada al tratamiento (18,19).

La radioterapia ha sido la terapia estándar para pacientes con CaCu localmente avanzado durante muchos años; su impacto es el control local, pero las dosis de radioterapia requeridas para alcanzar un alto control tumoral en lesiones de tamaño grande sobrepasan las dosis que son toleradas por el tejido normal de la pelvis, y las recurrencias son una problemática importante con porcentajes de falla pélvica en etapas II y III del 35 al 90 %. Por ende, se han intentado mejorar los resultados de las terapéuticas mediante estrategias que emplean más de dos opciones de tratamiento, como cirugía, radioterapia y quimioterapia. La quimio-radioterapia se utiliza actualmente para tratar la etapa IB2-IVA (18,19).

Se han realizado intentos para aumentar los resultados del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y con radioterapia. La quimio-radioterapia basada en cisplatino ha demostrado beneficios significativos en la sobrevida en cinco estudios randomizados y dos metaanálisis (15). El National Cancer Institute hizo una publicación clínica que respalda la aplicación de quimio-radioterapia a base de cisplatino como terapia estándar para el CaCu localmente avanzado basándose en los resultados de estos cinco estudios randomizados (17). A pesar de que los nuevos tratamientos han aumentado la tasa de curación para las mujeres con enfermedades localmente avanzadas, un gran número de pacientes fallecerán debido a la recidiva local y/o metástasis a distancia (19).

El 80% de los casos en México se diagnostican cuando son localmente avanzados. Las recidivas locales y a distancia son más comunes en las pacientes con patología localmente avanzada, con una sobrevida global de aproximadamente el 65% (15). En 2004, un estudio examinó los resultados de seiscientos pacientes con CaCu de etapa IB2 que recibieron una histerectomía radical. Se encontró que el 28 % de los pacientes tenían ganglios positivos, el 79 % tuvieron una invasión al tercio externo del estroma cervical, seis de los pacientes tenían margen vaginal positivo y cinco tuvieron extensión parametrial. Estos factores indicaron la

necesidad de una terapia adicional. Por lo tanto, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitantes debería ser una opción en lugar de la cirugía (15).

2.3.2 Quimioterapia

La quimioterapia constituye un pilar esencial en la lucha contra el cáncer, basándose en la administración de fármacos diseñados para interferir con la división y el crecimiento de las células malignas. Estos medicamentos actúan alterando diversas fases del ciclo celular, ya sea dañando el ADN, impidiendo la producción de moléculas vitales o perturbando la mitosis. Aunque su objetivo primordial es eliminar el tumor, su naturaleza sistémica a menudo provoca efectos secundarios adversos, dado que también afecta a células sanas con alta tasa de replicación (20).

Los medicamentos utilizados en la quimioterapia tienen como objetivo detener el crecimiento de células cancerosas, ya sea mediante la eliminación de estas células o al evitar su multiplicación. Se puede tomar por sí solo o en conjunto con otras formas de terapia. Los tratamientos de quimioterapia más comunes para el CaCu son Cisplatino, Carboplatino, Gemcitabina, Ifosfamida, Irinotecán, Paclitaxel, Topotecán y Vinorelbina. Es posible utilizar una mezcla de fármacos y, en ocasiones, se dan diferentes tipos de quimioterapia. El cisplatino es el tratamiento recomendado de primera línea (15,18).

La quimiorradioterapia definitiva es el estándar de terapia en cáncer localmente avanzado (IB3-IVA). El agente radiosensibilizador indicado es el cisplatino a 40 mg/m² semanalmente de 5 a 6 aplicaciones. El hazard ratio (HR) del tratamiento, que basado en más de 5 ensayos clínicos aleatorios y confirmado por varios metanálisis, es del 0,81% para la supervivencia global (SG) y del 0,78 para la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Equiparado con la radioterapia sola, el tratamiento ofrece un beneficio absoluto en SG del 6% y en SLE del 8%. (15)

2.3.3 Radioterapia

La radioterapia es una estrategia terapéutica fundamental en oncología que emplea radiación ionizante para dañar el material genético (ADN) de las células tumorales, lo que inhibe su

capacidad de dividirse y proliferar, llevando finalmente a su muerte celular. Este tratamiento tiene como finalidad eliminar tumores o disminuir su volumen, mediante la aplicación de la radiación de forma localizada para optimizar su efecto sobre el tejido maligno, al mismo tiempo que se protege al máximo la exposición de los órganos y tejidos sanos adyacentes (21).

La radioterapia con alta energía u otros tipos de radiación es lo que se utiliza con la finalidad de eliminar células cancerosas y evitar su división celular al lesionar su ADN. La radioterapia externa y la radioterapia interna son los dos tipos principales de radioterapia. El CaCu se trata con ambas formas de radioterapia. Se utilizan ocasionalmente para aliviar síntomas y mejora en la calidad de vida de las pacientes con CaCu avanzado (17).

Radioterapia externa

La radioterapia externa (RTE), también conocida como teleterapia o radioterapia de haz externo, constituye un tratamiento primordial para el cáncer de cuello uterino, especialmente en etapas localmente avanzadas. Esta modalidad terapéutica utiliza fuentes externas de radiación para dirigir haces de energía hacia la región pélvica, con el objetivo de eliminar las células cancerosas en el tumor primario, así como en los ganglios linfáticos cercanos. Las técnicas modernas de RTE, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia guiada por imagen (IGRT), permiten una dosificación más precisa de la radiación, lo que ayuda a maximizar el control tumoral mientras se minimizan los efectos adversos sobre órganos sanos circundantes como la vejiga, el recto y el intestino delgado. La RTE es fundamental para reducir la carga tumoral antes de la braquiterapia y para tratar la diseminación regional de la enfermedad (22). Una forma de administrar radioterapia externa es la radioterapia de intensidad modulada (RTIM), lo que evita que la radiación dañe el tejido sano alrededor del tumor (17). Se recomienda radioterapia externa, entre 45 y 50.4Gy en la pelvis junto con braquiterapia (15).

Radioterapia interna

En esta radioterapia, se utiliza alguna sustancia radioactiva en agujas, semillas, alambres o catéteres que se ponen directamente en el tumor cancerígeno o cerca de él. También conocida

como BT. En 1905, se comenzó a utilizar Radio para tratar el carcinoma cervicouterino, y se le conoció como Curiterapia. Este método marcó el inicio de la braquiterapia en sí mismo (17).

La BT es una forma de terapia de radiación que implica poner materia radioactiva en el lugar del tumor y colocar la cantidad que es necesaria, con dosis que sean tolerables para los órganos cercanos. Es una parte importante de la terapia contra el cáncer de cérvix localmente avanzado porque permite dosis más alta de radiación mientras evita el tejido sano circundante (15).

La BT es crucial porque libera una alta dosis localizada en la lesión primaria del cérvix y al tejido parametrial circundante mientras limita la dosis en el tejido sano. Existen diferentes tipos de BT: La BT de baja tasa de dosis (BDR), durante esta BT, la radiación se mantiene en el lugar durante 1-7 días. y la BT de alta tasa de dosis (ADR), en este tipo BT, la radiación se mantiene en el sitio durante diez a veinte minutos antes de retirarse. La BDR ha sido utilizada por cerca de cien años y la ADR por casi treinta años. (23).

Según la American Brachytherapy Society, el fraccionamiento más utilizado para el tratamiento de altas dosis es de 5 fracciones de 6Gy; sin embargo, dependiendo de cada centro hospitalario, también se aceptan otros con dosis biológicas equivalentes al rango anterior (15).

El tamaño del tumor después de la radioterapia externa (teleterapia) determina la dosis de Braquiterapia. La dosis total recomendada es de al menos 80 Gy si hay respuesta completa o el residual es menor de 4 cm. La dosis total es de 85-90Gy para pacientes que no responden o tienen un residual >4 cm al momento de la BT (15). El tratamiento del cáncer cervicouterino requiere RTE y braquiterapia (BT). La BT de alta tasa libera alta dosis de radiación a la lesión primaria y una baja a los órganos que se encuentran adyacentes, lo que aumenta el local control y reduce la toxicidad (23).

Es crucial realizar un estudio imagenológico para determinar si existe afección a ganglios y las características de los márgenes patológicos en mujeres con estadio clínico (EC) IA1 con permeación linfovascular, etapa IA2-IB, márgenes positivos o enfermedad residual. En caso de tener márgenes positivos con imagenología negativa para afección a ganglios, la administración de quimioterapia (QT)/radioterapia (RT) pélvica junto con braquiterapia es lo más recomendable (14).

El uso simultáneo de quimio-radioterapia concomitante en comparación con la radioterapia sola resulta en un aumento de la sobrevida del 6% a 5 años. Ambos grupos de quimioterapia basada en platinos y no basada en platinos mostraron un aumento significativo de la sobrevida. Además, la sobrevida libre de progresión y recurrencia local y a distancia disminuyeron. La braquiterapia es una parte importante de la terapia contra el CaCu localmente avanzado permitiendo mayor dosis de radiación al cérvix sin dañar el tejido sano alrededor (15).

Según los hallazgos colectivos de seis estudios aleatorios y dos metanálisis, la quimio-radioterapia concomitante con cisplatino es el tratamiento estándar para el CaCu localmente avanzado. El esquema estándar es el cisplatino 40 mg/m² semanalmente durante seis semanas, debido a eficacia y bajo perfil de toxicidad. Se debe prestar especial atención a los detalles de la RT, como la dosis, el tiempo de administración, la corrección de la anemia y el equilibrio entre la radioterapia externa y la BT, para obtener mejores resultados. La radioterapia exclusiva es el tratamiento preferido para los pacientes con una mala salud general y comorbilidades que contraindiquen la quimioterapia (19).

La terapia estándar para el cáncer cervicouterino localmente avanzado que incluye los estadios IB3, IIA2, IIB, III y IVA es RT externa en la pelvis con BT y QT concomitante con platino. Cuando el cáncer se limita al cuello o a los ganglios de la pelvis, la recomendación estándar es RT externa seguida de BT (implantes locales de cesio). La QT es la primera línea de tratamiento para el CaCu en estadio IVB con una tasa de respuesta aproximadamente del 38% (24).

2.3.5 Seguimiento post-tratamiento

Al finalizar el tratamiento, el objetivo del seguimiento es diagnosticar una recurrencia susceptible a tratamiento que mejore la supervivencia a largo plazo. Las recomendaciones de vigilancia se centran en la exploración física adecuada porque podría ayudar al diagnóstico de la enfermedad en el 29 al 75% de los casos. Por lo tanto, los ganglios supraclaviculares e inguinales, el examen bimanual de la pelvis, la especuloscopia y el tacto rectal y vaginal deben examinarse minuciosamente (14).

Se recomienda una revisión cada 3-6 meses durante 2 años, cada 6-12 meses durante 3 años, cada 5-12 meses durante 5 años y luego 1 vez al año de acuerdo a los factores de riesgo para la recurrencia. La Sociedad de Ginecología Oncológica (SGO) hace la recomendación de que los pacientes considerados con alto riesgo (histología con mal pronóstico y etapa avanzada) acudan a revisión cada 3 meses durante los primeros 2 años, posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años y después cada año (14).

Los subtipos histológicos más frecuentes de cáncer cervicouterino, como el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, tienden a metastatizar a órganos distantes únicamente en fases localmente avanzadas o en casos de recurrencia. La supervivencia a cinco años se estima en un 80–90% para el estadio I, 60–75% para el estadio II, 30–40% para el estadio III y 0–15% para el estadio IV. Aproximadamente el 80% de las recaídas ocurre en los primeros dos años. (24).

Es crucial enfatizar la importancia de la prevención del cáncer cervical, ya que esta enfermedad cursa con etapas previas donde las condiciones del entorno cervicovaginal se modifican significativamente, incluyendo cambios en el pH vaginal y en los patrones de citocinas, lo que puede derivar en una inmunosupresión local. La persistencia de la infección por VPH se ve facilitada por la presencia de citocinas inmunosupresoras como TGF- β 1, IL-4 e IL-10 en el ambiente tumoral (8,10).

Un creciente cuerpo de investigación respalda la idea de que las comunidades bacterianas presentes en el tracto reproductor femenino pueden influir en la etiología, la gravedad de la

enfermedad y la respuesta a la terapia en neoplasias malignas ginecológicas (9,12,25). Los cambios en la microbiota pueden afectar la génesis y progresión del cáncer a múltiples niveles (20). Esto incluye la acción directa de microorganismos o sus derivados oncogénicos, alteraciones en la diversidad de la biota microbiana que impactan los metabolitos circulantes y promueven el crecimiento tumoral, el fomento de la producción de cofactores de crecimiento y otros factores tróficos, y la inducción de efectos proinflamatorios e inmunosupresores que pueden comprometer la vigilancia inmunológica contra el cáncer (25).

La microbiota del cuello uterino exhibe variaciones notables en su diversidad y composición a lo largo de todas las fases de la historia natural del cáncer cervical (8,10). Específicamente, en pacientes con carcinoma cervical, la microbiota anaerobia tiende a predominar. Por otro lado, en pacientes con lesión intraepitelial escamosa, se ha observado una microbiota vaginal con una mayor diversidad (8,10).

En el contexto de las lesiones precancerígenas, la lesión intraepitelial cervical de grado I (NIC I) se caracteriza por un proceso inflamatorio prolongado en el que predominan bacterias como *Sneathia* spp. y *Fusobacterium* spp. (6). La NIC III, por su parte, es considerada una lesión de alto riesgo con una frecuente progresión a cáncer cervicouterino (CaCu). Un estudio en mujeres hispanas reveló que, en mujeres mexicanas, la presencia de *Sneathia* spp. en la microbiota vaginal puede servir como biomarcador para NIC III. En contraste, en mujeres de Puerto Rico, se encontró que la disminución de *Lactobacillus* se correlaciona con una mayor presencia de *Atopobium vaginae* y *Gardnerella vaginalis* (6).

2.4 Bacterias asociadas a cáncer cervicouterino

La mayoría de las bacterias que se enriquecieron en mujeres con displasia o cáncer o infectadas por el VPH no se limitan a los microorganismos relacionados con la VB (como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus*, *Sneathia*, *Shuttleworthia* y *Gemella*), sino también a los que causan disbiosis de otras formas (como *Streptococcus agalactiae* y *Clostridium*) (9).

Distintos estudios en otros países han asociado la presencia de diferentes bacterias relacionadas con el cáncer cervicouterino. Di Paola et al. (13) evaluaron la microbiota cervicovaginal de mujeres positivas para ADN del VPH y lo revaluaron después de un año de tratamiento. Encontrando predominio de bacterias anaerobias como *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia* y escasas especies de *Lactobacillus*. (13) Así mismo en un estudio realizado en la República de Corea actualmente se están considerando bacterias, como *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Campylobacter*, como posibles biomarcadores de cáncer cervical positivo para VPH (12).

El único microorganismo que se enriqueció en las mujeres durante todo el proceso de carcinogénesis cervical fue *Sneathia*, un miembro del filo *Fusobacteria* (9). En otros estudios se encontró que *Sneathia* y *Fusobacterium* spp. solo estaban presentes en pacientes con cáncer o displasia cervical, pero ausentes en mujeres sin neoplasia. En particular, se observó un aumento significativo del pH cervicovaginal, que se correlacionó fuertemente con el agotamiento de *Lactobacillus* spp. y con la gravedad de la neoplasia cervical (8,9). La existencia presente de *Sneathia* spp. es común en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas positivas a papiloma; en cambio *Fusobacterium* spp. es mucho más prevalente en etapas finales de CaCU que en las etapas tempranas. En la biota microbiana vaginal de pacientes en Corea con elevado riesgo de NIC, también se observa predominio de *Fusobacteria* y *Atopobium vaginae* (8).

Como antecedente directo al presente proyecto se realizó un estudio con muestras de una cohorte integrada por pacientes con CaCu donde se encontró que en ellas las principales bacterias fueron: *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Sneathia* spp., y *Fusobacterium* spp. (25). En cambio, no se ha detectado la persistencia de estas a través de los tratamientos antineoplásicos.

2.4.1 *Sneathia* spp.

La microbiota vaginal de las pacientes con CaCu muestra una alta diversidad microbiana y un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias, especialmente *Sneathia*; bacteria Gram negativa con morfología típica de bacilo. Anteriormente se descubrió que este microorganismo está relacionado con la displasia cervical, por lo tanto, la presencia de *Sneathia* en la microbiota vaginal podría ser un marcador biológico de la persistencia del VPH y la progresión de la neoplasia cervical. *Sneathia* fue detectada mayormente en mujeres hispanas, estas observaciones podrían comenzar a explicar la incidencia de CaCu y las disparidades de cáncer en este grupo étnico (11).

En estudios previos se observó la prevalencia de *Sneathia* spp. en las lesiones premalignas del cérvix. Los estudios de la microbiota cervical en cáncer cervicouterino muestran una amplia variedad y de lo que está compuesta la biota microbiana en cada una de las etapas de la evolución natural del cáncer cervicouterino. Además, ciertos miembros de la microbiota cervical pueden alterar el patrón de citocinas en el microambiente local durante la progresión del cáncer (8).

La presencia de *Sneathia* spp. ha sido asociada con un proceso inflamatorio prolongado en lesiones precancerosas como la NIC I y se ha sugerido como un biomarcador para lesiones de alto grado como NIC III en algunas poblaciones (26). Su rol patogénico puede estar relacionado con la inducción de inflamación y la alteración del microambiente inmune local, lo que podría facilitar la persistencia viral y la progresión de la enfermedad.

2.4.2 *Atopobium vaginae*

Esta bacteria es un microorganismo grampositivo, forma parte de la microbiota cervicovaginal y es una de las bacterias más comunes junto con *Gardnerella vaginalis* en la vaginosis bacteriana. Se considera una de las bacterias pioneras en la colonización del epitelio tras la formación del biofilm. En ausencia de esta, *Atopobium vaginae* no puede colonizar. Algunos han propuesto que *Atopobium vaginae* sea un componente esencial para que *Gardnerella vaginalis* mantenga sus mecanismos de patogenicidad. Se ha relacionado con infecciones causadas por VPH, neoplasia intraepitelial cervical y CaCu debido al papel principal en la vaginosis bacteriana ya que *A. vaginae* es un factor importante en la resistencia

al tratamiento de la VB y se ha vinculado con una mayor inflamación y una respuesta inmunitaria más pronunciada. Su presencia persistente se ha correlacionado con un riesgo elevado de parto prematuro y de progresión de la enfermedad del VPH (25,27).

2.4.3 *Gardnerella vaginalis*

Bacteria anaerobia Gram-variable con gran presencia en cérvix y vagina. Es parte de la biota microbiana habitual, se asocia principalmente con la VB y puede desempeñar un papel promotor para que bacterias, como *Atopobium vaginae*, se establezcan. Al desplazar a los lactobacilos, aumenta el riesgo de infecciones cervicovaginales, entre ellas las causadas por el VPH. Se ha detectado en pacientes con VPH y lesiones precancerosas, y se ha relacionado tanto con la progresión hacia neoplasia intraepitelial cervical como con una eliminación más lenta del virus. Algunos estudios señalan que no actúa sola, en la vaginosis bacteriana, sino que trabaja en sinergia con otras bacterias (13,25).

Gardnerella vaginalis y *Prevotella timonensis* producen una toxina llamada vaginolisina, que tiene la capacidad de formación de poros en el epitelio vaginal y sialidasa, que descompone el moco vaginal. Las lesiones precancerosas del cuello uterino que presentan regresión tienen un microambiente inmunológico diferente a las que progresan a cáncer. Un aumento en la diversidad microbiológica y bacterias particulares, como *Gardnerella*, pueden usarse como biomarcadores de cambios cervicales para identificar a mujeres con un alto riesgo de desarrollar infecciones persistentes por VPH, NIC y cáncer (28).

2.4.4 *Fusobacterium* spp.

Pertenece al grupo de los bacilos Gram negativos, forma parte de la microbiota cervicovaginal sin predominio en los 5 estadios propuestos por Ravel et al (10). La infección por *Fusobacterium* spp. puede contribuir significativamente a la evolución de un microambiente inmunosupresor caracterizado por citocinas antiinflamatorias (perfil de citocinas Th2), como IL-4 y TGF- β 1, en células del cuello uterino modificadas por VPH (10). Se encontró que las comunidades bacterianas dominadas por anaerobios del género *Fusobacterium* predominaban en poblaciones femeninas mexicanas sin lesiones en el cérvix y con lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino (CaCU) (8).

Se plantea que ciertos componentes de la microbiota cervical pueden alterar el perfil de citocinas en el ambiente microbiano cervical durante la progresión del CaCU y lesiones premalignas. En particular, en el CST dominado por *Fusobacterium* spp., se observan niveles elevados de RNAm de IL-4 y TGFβ1 en el cérvix (8).

2.4.5 *Prevotella* spp.

El género *Prevotella* abarca una diversidad de bacterias anaerobias gramnegativas que son comensales comunes en las mucosas del cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio superior y, de manera muy relevante, el tracto genitourinario femenino. A nivel cervicovaginal, *Prevotella* spp. es un componente prominente de la microbiota asociada a la vaginosis bacteriana (VB) y a otras disbiosis. Estas bacterias contribuyen activamente a la patogénesis de la VB mediante la producción de enzimas que degradan la mucina y otras sustancias de la barrera protectora vaginal. Algunas especies de *Prevotella* se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias pélvicas, parto prematuro y un peor pronóstico en la infección por VPH y la progresión de lesiones cervicales. (29).

La colonización inicial de *Gardnerella vaginalis*, generalmente después de una exposición sexual, marca el inicio de la disbiosis vaginal. *G. vaginalis* coloniza las células epiteliales vaginales, reemplaza a los lactobacilos y proporciona soporte para la formación de biopelículas. *Prevotella bivia*, un anaerobio estricto, ingresa a la biopelícula. El metabolismo del amoníaco y los aminoácidos ayuda a *G. vaginalis* y *P. bivia* a crecer juntas. Tanto *G. vaginalis* como *P. bivia* pueden producir enzimas, como la sialidasa, que pueden causar la degradación del moco y la alteración de la barrera. No hay signos de inflamación, lo que indica que estas especies bacterianas pueden escapar de la respuesta inmunitaria del huésped por medios desconocidos (28). La microbiota tiene un influencia marcada en el avance y progresión del CaCu, e incluso puede modificar los efectos de la quimioterapia e inmunoterapia (9).

2.5 Microbiota bacteriana y tratamientos antineoplásicos

La diversidad y composición microbiana pueden verse afectadas por las terapias contra el cáncer ginecológico, como la cirugía, la RT, la QT e inmunoterapia. Los efectos negativos de la radiación y la quimioterapia en la microbiota intestinal están bien documentados. Los estudios iniciales sobre la microbiota en el cáncer demostraron que la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped interactúan entre sí de manera bidireccional y que la microbiota también puede controlar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas (9).

Es importante recordar que los tratamientos antineoplásicos podrían alterar significativamente la microbiota que nos ayudaría para monitorear y controlar las respuestas inmunitarias que ocurren durante el desarrollo de tumores (8). Se ha observado un incremento en la evidencia que demuestra la conexión entre la microbiota y el cáncer, particularmente el cáncer cervicouterino. Sin embargo, hay muy pocas investigaciones que examinan la microbiota en la carcinogénesis.

De acuerdo con revisiones recientes (8) en el campo de la inmunoterapia como terapia para el cáncer, se plantea que la utilización de modelos preclínicos que integren la génesis del cáncer, la evolución del tumor y las reacciones al tratamiento, junto con una microbiota estandarizada, resultaría más adecuado que emplear modelos animales con microbiotas variables. Para el desarrollo de un esquema que combine células tumorales, aparato inmunitario y microbiota del individuo, una alternativa propuesta es la humanización de ratones mediante la implantación de tumores y células inmunes derivadas de pacientes, complementada con trasplante de microbiota fecal (8).

El desarrollo de nuevas intervenciones contra el cáncer podría hacerse posible gracias a los avances en la exploración funcional de las microbiotas de origen humano y en la creación de modelos preclínicos optimizados. Estas terapias tienen la capacidad de aplicarse tanto de manera individual como en combinación con otros tratamientos, entre ellos la quimioterapia citotóxica, las terapias dirigidas o la inmunoterapia. Asimismo, se contempla el uso de microorganismos probióticos, administrados por vía oral y modificados ya sea de manera natural o genética, que pueden emplearse de forma aislada o como parte de un ecosistema microbiano completo. (8).

Se pueden utilizar tratamientos dietéticos o medicamentosos que fomentan la proliferación de biota benéfica que actúan sobre microorganismos propios o probióticos suministrados, generando "simbióticos", y medicamentos que atacan enzimas microbianas que producen toxinas y metabolitos perjudiciales. Finalmente, se pueden administrar productos microbianos con propiedades anticancerígenas (8).

La diarrea o estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, mucositis, estenosis vaginal y la atrofia vulvovaginal son algunos de los aspectos tóxicos de la QT y la RT del intestino y ecosistemas vaginales. Se ha demostrado que la modulación de la microbiota intestinal altera la efectividad y la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer. La respuesta a la terapia contra el cáncer puede verse impulsada por la reducción de la biota del intestino a través de la administración de fármacos antibacterianos u otros agentes inhibidores, la reposición de la microbiota mediante un trasplante de microbiota fecal (FMT) o un trasplante de microbiota vaginal (VMT) y la suplementación de la microbiota con prebióticos o probióticos (9).

El rol directo de la biota microbiana de la vagina en la terapia contra el cáncer es desconocido. La biota vaginal pudiera tener un rol en la eficacia de las terapias contra el cáncer teniendo en cuenta la conexión que existe entre la microbiota intestinal y vaginal (10). La microbiota puede ser un objetivo importante para el manejo de efectos tóxicos terapéuticos o eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, además de mediar en respuestas terapéuticas. Las toxicidades urogenitales, vaginales, rectales y relacionadas con la piel pueden ser causadas por la radioterapia y la quimioterapia para los cánceres ginecológicos. Ha sido evidenciado en modelos preliminares en estudios con animales que la microbiota intestinal puede controlar las toxicidades gastrointestinales causadas por la quimioterapia (9).

Reacciones adversas comunes de RT o braquiterapia pélvica en terapia contra el CaCu y de endometrio incluyen la estenosis vaginal y la atrofia vulvovaginal (AVV). Se ha demostrado que las comunidades bacterianas en la vagina pueden verse afectadas negativamente por la radiación. Hay muy pocos estudios al respecto, uno de ellos caracterizó los perfiles de

microbiota vaginal en mujeres con cáncer ginecológico antes y después de la radioterapia mostró un aumento en particular de bacterias asociadas con la vaginosis bacteriana, como *Mobiluncus*, *Atopobium* y *Prevotella* y disminución en *Gardnerella* y *Peptostreptococcus* y *Lactobacillus* spp. postratamiento (9).

Los efectos tóxicos agudos y a largo plazo después de la terapia contra el cáncer ginecológico son capaces de influir significativamente en el bienestar de los pacientes que sobreviven. Por lo tanto, la investigación de la microbiota y su relación con los efectos tóxicos terapéuticos resulta fundamental para la elaboración de estrategias que reduzcan estas toxicidades terapéuticas y eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, y para un aumento del bienestar en la vida de los pacientes (9).

Con lo anteriormente descrito se muestra que, pese a los notables progresos en el campo investigativo oncológico, hay limitaciones en la información respecto al impacto específico de la microbiota cervicovaginal en la respuesta a los tratamientos antineoplásicos. Esta, por lo tanto, es un área emergente de investigación. En la Tabla 2 se presenta un resumen de los artículos publicados hasta el día de hoy sobre el tema.

Tabla 2. Principales informes sobre microbiota bacteriana cervicovaginal y tratamientos antineoplásicos para cáncer cervicouterino

No.	Nombre del artículo	Año	País	Metodología	Hallazgos
1	Cambios en la microbiota cervical de pacientes con CaCu después de la radioquimioterapia primaria (25). Changes in the cervical microbiota of cervical cancer patients after primary radio-chemotherapy	2020	Alemania	Muestra: citocepillado cervical Tamaño de muestra: 15 pacientes con tratamiento de quimio-radiación. Método: Secuenciación del amplicón de ARNr 16S de la región V3-V4	La quimio-radiación produce cambios cuantitativos, pero no cualitativos, en la microbiota cervical.
2	Comparación de la microbiota vaginal en pacientes con cáncer ginecológico antes y después de la radioterapia y mujeres sanas (30). Comparison of vaginal microbiota in gynecologic cancer patients pre- and post-radiation therapy and healthy women	2020	USA	Muestra: Hisopados vaginales Tamaño de muestra: 65 mujeres con cáncer, 25 mujeres post-radioterapia, 65 controles sanos. Método: Secuenciación de la región V4 del gen 16S ARNr.	La radioterapia por sí sola parece afectar a varios filogrupos (12 géneros bacterianos). El cáncer ginecológico y sus modalidades de tratamiento están asociados con cambios significativos aún mayores en la microbiota vaginal, incluido el enriquecimiento de patógenos bacterianos oportunistas.
3	Cambios en el microbioma vaginal y toxicidades asociadas después de la radioterapia para cánceres ginecológicos (28). Changes in the Vaginal Microbiome and Associated Toxicities Following Radiation Therapy for Gynecologic Cancers	2021	USA	Muestra: Hisopados vaginales Tamaño de muestra: 64 pacientes ginecológicas tratadas con radioterapia y 68 controles sanos. Seguimiento longitudinal a 52 mujeres trimestralmente (4 veces en un año: antes de la radioterapia, 2, 6 y 12 meses después de la terapia). Método: región V4 del gen 16S rRNA se amplificó con los cebadores F515 y R806 utilizando la PCR de 2 pasos.	La terapia del cáncer ginecológico se asocia con una reducción de la estabilidad del microbioma vaginal y la persistencia de los síntomas vaginales.

Tabla 2. Principales informes sobre microbiota bacteriana cervicovaginal y tratamientos antineoplásicos para cáncer cervicouterino (continuación)

No.	Nombre del artículo	Año	País	Metodología	Hallazgos
4	Cambios en la diversidad de bacterias cervicales locales en mujeres con cáncer de cuello uterino que reciben tratamiento antineoplásico (1). Changes in the diversity of local cervical bacteria in women with cervical cancer receiving antineoplastic treatment	2021	México	Muestra: Hisopado cervicovaginal Tamaño de la muestra: 68 pacientes con CaCu uterino localmente avanzado, seguimiento en quimio-radioterapia, braquiterapia y post tratamiento. Método: aislamiento de cepas bacterianas. Identificación bacteriana por secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S.	La diversidad bacteriana disminuyó a medida que avanzaba el tratamiento antineoplásico y aumentó al final de la terapia. Los tratamientos antineoplásicos generan cambios en la diversidad de comunidades bacterianas locales del cuello uterino de mujeres con CC.
5	Efecto de <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis</i> sobre radioterapia vaginal para el cáncer ginecológico (31). Effect of <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis</i> on vaginal radiotherapy for gynecological cancer	2023	China	Muestra: hisopados vaginales. Tamaño de muestra: 54 pacientes con tumores ginecológicos, 26 con radioterapia divididos en 2 grupos y 28 tratado con radioterapia e intervención con <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis</i> Método: Secuenciación del gen ARNr 16S.	La radioterapia resultó en una disbiosis del microbioma vaginal caracterizada por una mayor diversidad filogenética. La aplicación de <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis</i> puede aliviar la disbiosis vaginal inducida por la radiación y restaurar el predominio de <i>Lactobacillus</i> en el microbioma vaginal.

3. Planteamiento del problema

En la actualidad, el CaCu es un problema de salud pública (25). A escala global, en 2020 se calcularon 604 127 casos de cáncer cervicouterino y 341 831 defunciones (2). La presencia sostenida de algunos tipos de virus del papiloma humano es un componente esencial, aunque insuficiente, para el desarrollo del cáncer cervical." y sus lesiones precursoras. La respuesta inmunitaria puede limitar la infección, previniendo lesiones y tumores de alto grado.

Por otro lado, algunas comunidades bacterianas disbióticas parecen causar una desregulación inmunitaria, favoreciendo un microambiente promotor de tumores, que tienen el potencial de contribuir a la progresión del cáncer de cuello uterino, mientras que la microbiota cervicovaginal actúa como primera línea defensiva frente a las infecciones por su producción de peróxido de hidrógeno, péptidos antimicrobianos, como bacteriocinas y biosurfactantes, sin embargo, en mujeres con CaCu, su microbiota vaginal exhibe una gran diversidad microbiana y se caracteriza por un crecimiento excesivo de diversas bacterias anaerobias, entre las que se encuentran predominantemente: *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp. La microbiota cervicovaginal ha surgido, por tanto, como una variable que podría influir en gran medida en el ciclo natural de la infección por VPH y su desarrollo a cáncer.

Se ha demostrado, para otros tipos de cáncer, que la microbiota posee un amplio conjunto de funciones enzimáticas que influyen en la respuesta y la toxicidad de la quimioterapia (7). Así mismo, se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en la respuesta al tratamiento en distintos tipos de cáncer, mejora la eficacia de la terapia y disminuye los efectos tóxicos derivados de los agentes antineoplásicos en beneficio del paciente (7). En estudios con ratones se ha visto una regresión del cáncer y una supervivencia general reducida cuando se tratan con antibióticos en comparación con los ratones no tratados con antibióticos. La terapia probiótica en ratones mitigó eficazmente el daño intestinal y hepático inducido por antineoplásicos en comparación con ratones no tratados con probióticos. También se ha visto mejoría en los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos cuando se da conjuntamente algún probiótico.

Si bien los estudios previos han arrojado información sobre la influencia de la microbiota en la respuesta y la toxicidad de la quimioterapia en distintas variedades neoplásicas, siendo relevante enfatizar que la investigación en relación con el cáncer cervicouterino en este contexto sigue siendo limitada. Basado en ello surge la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta investigación

¿Hay persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis cervicovaginal durante los tratamientos antineoplásicos, así como en la fase de seguimiento post-tratamiento en mujeres con cáncer cervicouterino?

4. Justificación

A pesar de haberse detectado cambios en la microbiota cervicovaginal en mujeres infectadas por el VPH, con lesiones preneoplásicas o con cáncer cervicouterino no se comprende bien el papel de grupos de bacterias específicos en el desarrollo, progresión, prevención o regresión de patologías asociadas al VPH. Tampoco se tiene suficiente conocimiento acerca de la persistencia de la disbiosis y de especies bacterianas en particular cuando las mujeres con la patología son sometidas a tratamientos antineoplásicos y cómo pueden influir en la respuesta a los tratamientos.

Comprender la persistencia o supresión de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis como son *Sneathia* spp., *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* y *Fusobacterium* spp. puede aportar información crucial sobre su posible impacto en la eficacia del tratamiento, la respuesta inmune del huésped y el riesgo de recurrencia.

Esta investigación posee un valor clínico y social significativo. Los hallazgos podrían contribuir sustancialmente a la formulación de estrategias terapéuticas complementarias, tales como el uso dirigido de probióticos o antibióticos, y al diseño de protocolos de seguimiento más personalizados para las pacientes. Además, una comprensión profunda de la dinámica de la microbiota cervicovaginal durante el tratamiento del CaCu puede mejorar el pronóstico y el bienestar personal de las mujeres afectadas, optimizando la atención médica basada en la microbiota. Por ende, dilucidar la persistencia de bacterias anaerobias durante el tratamiento del CaCu puede perfeccionar las estrategias terapéuticas, optimizar la respuesta a los tratamientos y prevenir recurrencias, beneficiando directamente a las pacientes y fortaleciendo el sistema de salud pública.

5. Hipótesis

Hipótesis Alterna: Si hay persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis cervicovaginal, durante los tratamientos antineoplásicos, así como en la fase de seguimiento post-tratamiento en mujeres con cáncer cervicouterino.

Hipótesis Nula: No hay persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis cervicovaginal durante los tratamientos antineoplásicos, así como en la fase de seguimiento post-tratamiento en mujeres con cáncer cervicouterino.

6. Objetivos

General

Analizar la persistencia de bacterias anaerobias, asociadas a disbiosis cervicovaginal en mujeres con cáncer cervicouterino durante los tratamientos antineoplásicos y en la fase de seguimiento post-tratamiento.

Específicos:

1. Confirmar la presencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp. en las muestras antes de los tratamientos antineoplásicos.
2. Detectar la persistencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp. posterior al tratamiento con quimio-radioterapia concomitante.
3. Detectar la persistencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp. posterior al tratamiento con braquiterapia.
4. Detectar la persistencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp., y *Prevotella* spp proveniente del mismo grupo de mujeres en la fase de seguimiento post-tratamiento.
5. Calcular la frecuencia de las bacterias existentes en cada etapa de estudio para determinar sus persistencia.
6. Confirmar las especies de bacterias anaerobias estudiadas por identificación genética.
7. Analizar qué especies persistieron a los tratamientos antineoplásicos.

7. Descripción metodológica

a. Diseño de Estudio

Tipo de estudio: Cuantitativo, observacional, descriptivo, longitudinal.

Universo: Muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con cáncer cervicouterino del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) bajo tratamiento antineoplásico y en la fase de seguimiento post-tratamiento.

Método de muestreo: Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

Tamaño de muestra: 45 muestras analizadas en cuatro tiempos, con lo que se conformarán cuatro grupos de estudio:

Grupo 1: Muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con cáncer cervicouterino antes del tratamiento antineoplásico; al momento del diagnóstico. (n=45)

Grupo 2: Muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con cáncer cervicouterino posterior al tratamiento con quimio-radioterapia concomitante (n=45).

Grupo 3: Muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con cáncer cervicouterino posterior al tratamiento con braquiterapia (n=45).

Grupo 4: Muestras de ADN metagenómico proveniente de las mismas mujeres de los grupos anteriores, tomadas en la fase de seguimiento post-tratamiento, dos meses después de finalizados todos los tratamientos (n=45)

b. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

-Criterios de inclusión:

1. Muestras de ADN con volumen superior a 30 μ L
2. Muestras de ADN con adecuada integridad detectada por electroforesis
3. Muestras de ADN con pureza dentro de los rangos de absorbancia 260/280, 1.8-2.2
4. Muestras de ADN con concentraciones de ADN superiores a 10ng/ μ L

-Criterios de exclusión:

1. Muestras de ADN contaminadas.
2. Muestras de ADN no etiquetadas adecuadamente.

-Criterios eliminación

1. Muestras de ADN metagenómico cuyo contenido se pierda por algún accidente o error.

c. Procedimientos

7.3.1 Análisis de la concentración, pureza y calidad del ADN

Para establecer la adecuación del ADN empleado en la investigación, las muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente. Luego, se analizó su concentración por medio de espectrofotometría de luz UV (EPOCH, BioTek Instruments) con longitudes de onda de 260 a 280 nm. Después, se confirmó la integridad del material genético a través de electroforesis en gel de agarosa al 1% bajo las siguientes condiciones : 120V, 3000mA, 50W durante 45 minutos, con un marcador de peso molecular de 1kb; el gel de agarosa fue teñido con bromuro de etidio. Para determinar el volumen de ADN, se centrifugaron los tubos a 1000 rpm durante un minuto, y se calculó su volumen mediante pipeteo.

7.3.2 Conformación de los grupos de estudio

Una vez determinadas las condiciones de las muestras, se conformaron los cuatro grupos de estudio de acuerdo con lo establecido en los criterios de inclusión y exclusión. Un grupo de estudio 1 (Previo a Tx) conformado por 45 muestras de ADN metagenómico obtenido a partir de hisopados cervicovaginales de mujeres con CaCu localmente avanzado previo al inicio de tratamiento. Un grupo de estudio 2 (Post QRT) conformado por 45 muestras de ADN metagenómico obtenido a partir de hisopados cervicovaginales de mujeres con CaCu localmente avanzado posterior a su tratamiento con quimioradioterapia concomitante. Un grupo de estudio 3 (Post BT), conformado por 45 muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con CaCu localmente avanzado posterior al tratamiento con braquiterapia y un grupo de estudio 4 (Post Tx) conformado por 45 muestras de ADN metagenómico proveniente de mujeres con CaCu localmente avanzado dos meses después de la finalización de todos los tratamientos antineoplásicos.

7.3.3 Detección de bacterias anaerobias estrictas por PCR

Para la detección bacteriana, en el grupo 1 previamente se detectó la presencia de cuatro de las cinco bacterias anaerobias estrictas que se incluyeron en el estudio, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium* spp. y *Sneathia* spp. (11). En el caso de *Prevotella* spp., se realizó su detección en este grupo mediante PCR con los primers específicos descritos en la Tabla 3. Con ello se detectó por completo la presencia de las cinco bacterias antes del inicio de los tratamientos antineoplásicos.

Posteriormente se realizó la detección de las cinco bacterias en los tres grupos de estudio restantes mediante PCR y cebadores específicos. Las características de estos se detallan en la Tabla 3.

Bacteria	Cebador	Tamaño del amplicón (bp)	Secuencia (5'-3')
<i>Gardnerella vaginalis</i> (32).	Gard154-454	301	CTCTTGGAACGGGTGGTAA TTGCTCCCAATCAAAGCGGT
<i>Atopobium vaginae</i> (32).	Atop109-329	221	GAGTAACACGTGGGCAACCT CCGTGTCTCAGTCCCAATCT
<i>Sneathia</i> spp. (33).	Lepto-395F Lepto-646R	252	CAATTCTGTGTGTGTGAAGAAG ACAGTTTTGTAGGCAAGCCTAT
<i>Fusobacterium</i> spp. (34).	FUSO1 FUSO2	610	GAGAGAGCTTTGCGT CC TGGGCGCTGAGGTTTCGAC
<i>Prevotella</i> spp. (35).	Prevo-F Prevo-R	151	CCAGCCAAGTAGCGTGCA TGGACCTCCGTATTACCGC

Las condiciones que se utilizaron para la detección de las bacterias anaerobias estudiadas en la PCR fueron las siguientes:

-*Sneathia* spp.: Un ciclo de desnaturalización inicial a 95°C por 10 minutos, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95°C por 30 segundos, alineamiento a 55°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 30 segundos y extensión final a 72°C por 7 minutos.

-*Atopobium vaginae*: Un ciclo de desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C por 30 segundos, alineamiento a 62°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 1 minuto y extensión final a 72°C por 5 minutos.

-*Gardnerella vaginalis*: Un ciclo de desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, 40 ciclos de desnaturalización a 94°C por 30 segundos, alineamiento a 62°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 5 minutos y extensión final a 72°C por 5 minutos.

-*Fusobacterium* spp.: Un ciclo de desnaturalización inicial a 94°C por 5 minutos, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 94°C por 30 segundos, alineamiento a 60°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 30 segundos y extensión final a 72°C por 7 minutos.

Prevotella spp.: Un ciclo de desnaturalización inicial a 94°C por 1 minuto, seguido de 30 ciclos de desnaturalización a 94°C por 45 segundos, alineamiento a 53°C en 30 segundos, extensión a 72°C durante 35 segundos y una extensión final a 72°C por 5 minutos.

Para detectar la amplificación de las bacterias anaerobias estudiadas se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 2% con marcadores de peso molecular de 50pb y 100pb de acuerdo con el peso esperado de cada amplicón, bajo las siguientes condiciones: 120V, 3000mA, 50W, con una duración de 35 minutos.

7.3.4 Identificación genética bacteriana

Para determinar la especificidad de los cebadores utilizados, se identificaron genéticamente las especies de bacterias anaerobias estrictas detectadas en este estudio. Para ello, se seleccionaron al azar un amplicón representativo de cada especie y se enviaron al servicio de secuenciación de MacroGen Corea. Las secuencias obtenidas se procesaron con el programa Bioedit (36) y se compararon con la base de datos BLAST del Centro Nacional de Biotecnología de Estados Unidos (NCBI) (37).

d. Variables de Estudio

Independientes: Tratamientos antineoplásicos, seguimiento post-tratamiento

Dependientes: Persistencia bacteriana

Intervinientes: No hay variables intervinientes.

Tabla 4. Operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis Estadísticos
Tratamientos antineoplásicos	Todo aquel tratamiento que impide el desarrollo, crecimiento o proliferación de células tumorales.	Aplicación de tratamientos de quimioterapia con cisplatino, radioterapia de haz externo y braquiterapia de alta y baja tasa a mujeres con CaCu.	Independiente, cualitativa, nominal	Dosis de quimio-radioterapia concomitante. -Dosis de braquiterapia	Pruebas de diferencias de proporciones: Chi2, prueba exacta de Fisher; análisis de varianza, regresión múltiple.
Seguimiento post-tratamiento	Periodo de observación que sigue después de que un paciente ha completado el esquema de tratamiento para el cáncer	Periodo de dos meses posteriores al término del esquema de tratamiento con quimioterapia, radioterapia y braquiterapia de mujeres con CaCu.	Independiente, cualitativa, nominal.	-Enfermedad persistente -Remisión de la enfermedad	Pruebas de diferencias de proporciones: Chi2, prueba exacta de Fisher; análisis de varianza, regresión múltiple.
Persistencia bacteriana	Microorganismo que requiere una tensión de oxígeno reducida para crecer. No sobreviven si hay más de medio porcentaje de oxígeno en el entorno.	Presencia o ausencia. Especie de bacteria identificada, <i>Sneathia</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., y <i>Prevotella</i> spp.	Dependiente, cualitativa, nominal	Presencia o ausencia. Especie de bacteria identificada, <i>Sneathia</i> spp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Fusobacterium</i> spp., y <i>Prevotella</i> spp.	Pruebas de diferencias de proporciones: Chi2, prueba exacta de Fisher; análisis de varianza, regresión múltiple.

7.5 Implicaciones Bioéticas

El protocolo de esta investigación se ajusta a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El estudio de cohorte del cual se deriva este trabajo contó con la aprobación de los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Cancerología de México, bajo las claves 016/011/ICI y CEI/1016.

7.6 Recolección de Datos

Los resultados obtenidos fueron registrados en una base de datos en el programa Excel y posteriormente, se analizaron con el software estadístico STATA versión 15 para realizar los análisis correspondientes.

7.7 Análisis Estadísticos

Se realizó el análisis de estadística descriptiva mediante frecuencias de los datos sociodemográficos, de la enfermedad y de los tratamientos antineoplásicos, así como de las bacterias anaerobias. Para comparar los grupos con las variables categóricas, se aplicaron la prueba de Chi-cuadrado y, cuando correspondió, la prueba exacta de Fisher. Además, se realizó la prueba de Regresión Logística para determinar el grado de relación entre variables estadísticamente significativas.

8 Resultados:

Envío de un artículo científico original a la revista Sao Paulo Medical Journal F.I 1.6 Q3



São Paulo Medical Journal

Published by Associação Paulista de Medicina (APM)

São Paulo, SP, Brazil

2 September 2025

To Whom It May Concern,

São Paulo Medical Journal Editorial Office confirms that a manuscript entitled “Persistence of anaerobic bacteria in cervicovaginal dysbiosis associated with cervical cancer during and after antineoplastic treatment: a longitudinal study” was successfully submitted to the *São Paulo Medical Journal* (SPMJ) on 18 August 2025.

The details of the submission are as follows:

Corresponding Author: Dr. Ninfa Ramírez-Durán

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3108-895X>

Affiliation: Laboratorio de Investigación en Microbiología Médica y Ambiental, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México.

Date of Submission: 18 August 2025

Manuscript ID: SPMJ-2025-3352_OA

The manuscript has been received by our editorial office and is currently undergoing ad hoc peer review.

We hereby confirm the status of this submission for the purposes of the author’s institutional records.

Sincerely,

Paulo Manuel Pêgo-Fernandes, MD, PhD
Editor-in-Chief
São Paulo Medical Journal
Associação Paulista de Medicina

Av. Brigadeiro Luís Antônio, 278 Bela Vista - São Paulo/SP
CEP 01318-901 ☎ Tel: (11) 3188-4200

www.apm.org.br

Resumen del artículo enviado para publicación

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer (CC) is a global public health problem and the second leading cause of cancer-related mortality among women in Mexico. Anaerobic bacteria have been associated with HPV infection, a pro-inflammatory microenvironment, and precancerous lesions; however, their behavior during and after antineoplastic treatment remains unknown.

OBJECTIVES: To evaluate the persistence or suppression of anaerobic bacteria associated with cervicovaginal dysbiosis in women with CC throughout antineoplastic treatment and post-treatment follow-up.

DESIGN AND SETTING: Longitudinal observational study conducted at the Instituto Nacional de Cancerología, Mexico.

METHODS: A total of 45 metagenomic DNA samples from cervicovaginal swabs were analyzed, grouped into four time points: before treatment, after concurrent chemoradiotherapy, after brachytherapy, and during post-treatment follow-up. Bacterial detection was performed by PCR with specific primers. Categorical variables were compared using χ^2 and Fisher's exact test, and associations were estimated through logistic regression.

RESULTS: Mean participant age was 45 years; 53% were diagnosed with stage IIIB disease. Sixty-two percent received cisplatin (65 mg/week), 87% external radiotherapy (50 Gy), and 74% high-dose-rate brachytherapy. *Sneathia* spp. and *Prevotella* spp. persisted as treatment progressed. *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, and *Fusobacterium* spp. were suppressed, particularly after brachytherapy ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Certain anaerobes persist during CC treatment, whereas others decrease markedly following brachytherapy. These patterns may inform microbiological surveillance strategies and potential adjuvant interventions.

CLINICAL TRIAL OR SYSTEMATIC REVIEW REGISTRATION: Not applicable (observational study).

8.1 Discusión de resultados

La presente investigación evidencia que *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp. se encuentran con elevada frecuencia en mujeres con CaCu antes del inicio del tratamiento antineoplásico. Esto coincide con investigaciones anteriores que han señalado, de manera particular, la asociación de *Sneathia* spp. y *Atopobium vaginae* con dicha patología. Por ejemplo, el trabajo de Mohd Wahid et al. (2022) identificó estas bacterias en casos de cáncer ginecológico, lo que sugiere un posible papel en la génesis o progresión de la enfermedad. Adicionalmente, el presente estudio aporta la identificación de *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp., lo que permite expandir la comprensión sobre el tema de la composición microbiana en mujeres con CaCu. Estos resultados respaldan la existencia de un patrón de disbiosis bacteriana asociado con esta neoplasia, en concordancia con lo publicado previamente (1,4,6–9,11,38).

En este estudio se encontró en relación con el tratamiento de quimioterapia que las pacientes tratadas con menos de 65 mg de cisplatino presentaron mayor presencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp., en contraste, a dosis superiores a 65 mg de cisplatino, predominó *Gardnerella vaginalis*. Estos resultados no coinciden con lo reportado en estudios previos sobre microbiota intestinal donde se muestra resistencia a cisplatino en cáncer de ovario (39). Sin embargo, en otra investigación se encontró que el cisplatino disminuye algunas comunidades bacterianas, pero aumenta otras en osteosarcoma (40). Hasta el momento no existen estudios previos que aborden sobre la microbiota cervicovaginal sometida a cisplatino ni en los grupos bacterianos identificados en este trabajo. Los resultados observados podrían sugerir que el cisplatino posee actividad frente a estas especies bacterianas, excepto *Gardnerella*, lo cual podría presentarse como una estrategia coadyuvante en el manejo de la disbiosis.

El tratamiento con radioterapia mostró que la radiación es poco efectiva para disminuir la presencia de las bacterias, ya que a dosis mayores se encontró más persistencia de estas. Al respecto hay varios estudios que se dirigen a este tratamiento y han demostrado que efectivamente no afecta a la microbiota cervicovaginal en cuanto a su presencia, en cambio ocasiona disbiosis y enriquecimiento de patógenos bacterianos oportunistas (1,28,30,31). Nuestro estudio aborda grupos bacterianos en específico y bacterias anaerobias que no habían sido estudiadas con anterioridad en relación a la radioterapia, esto aumenta el conocimiento sobre la microbiota cervicovaginal patógena y como persiste o disminuye con la radioterapia, lo que

indica que esta no modifica sustancialmente el ambiente cervicovaginal y sigue prevaleciendo una microbiota disbiótica lo que es de suma importancia ya que es el principal tratamiento antineoplásico utilizado en CaCu.

En cuanto a la braquiterapia, esta generó una mayor disminución de las bacterias respecto los otros tratamientos reportados en esta investigación. Aunque no eliminó en su totalidad a las bacterias estudiadas, estas disminuyeron considerablemente. El procedimiento de alta tasa (Iridio 192) afectó principalmente la presencia de *Sneathia* spp, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp., mientras que *Gardnerella vaginalis* se vio afectada con el procedimiento de baja tasa (Cesio 137), respecto a *Atopobium vaginae* no hay diferencia entre alta y baja tasa de braquiterapia. En este tema actualmente no hay estudios que evalúen el efecto de la braquiterapia en la microbiota en general ni en la microbiota cervicovaginal en particular, por lo que este constituye el primer análisis en esta línea. Sería importante estudiar a profundidad el tratamiento con braquiterapia en otros tipos de cáncer y como este afecta a la microbiota asociada con salud, así como la asociada con enfermedad. Este estudio muestra que la braquiterapia, es una herramienta prometedora no solo para el tratamiento directo del cáncer cervicouterino, sino también para modular la disbiosis asociada, con efectos que varían según el isótopo y la tasa de dosis utilizada.

Finalmente, en el seguimiento post tratamiento se observó un aumento en la presencia de *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp., hubo supresión de la presencia de *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* y *Fusobacterium* spp. principalmente tras la aplicación de braquiterapia ($p < 0.05$). Hasta el momento no existen investigaciones acerca de la presencia de estas bacterias al finalizar el esquema completo de los tratamientos antineoplásicos ni sobre la recuperación de una microbiota saludable con el paso del tiempo. Es importante investigar más sobre el aumento de *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp., posterior a la terapia antineoplásica para evaluar su impacto en la salud cervicovaginal. En cuanto a *Atopobium vaginae* *Gardnerella vaginalis* y *Fusobacterium* spp. su supresión posterior a los tratamientos puede ser un indicativo de su sensibilidad a las terapias administradas y a la probable disminución de la disbiosis cervicovaginal.

9 Conclusiones

- La alta frecuencia de *Sneathia* spp., *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp. en mujeres con cáncer cervicouterino previo al tratamiento antineoplásico muestra que hay un patrón de disbiosis presente durante la patología.
- La quimio-radioterapia concomitante no redujo de forma significativa la proporción de las bacterias anaerobias estudiadas, lo que podría indicar que hay variables que podrían influir en la persistencia bacteriana.
- La braquiterapia tuvo un mayor efecto en la reducción de la microbiota anaerobia cervicovaginal, con excepción de *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp., que demostraron persistencia durante el tratamiento, lo que sugiere que podrían tener características biológicas adaptativas de importancia en el contexto de la enfermedad.
- La microbiota cervicovaginal anaerobia mostró cambios durante las terapias antineoplásicas, se suprimieron bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana, pero persistieron aquellas asociadas con el desarrollo de neoplasia intraepitelial. Lo que implicaría que las terapias antineoplásicas, de forma indirecta, no ayudan al restablecimiento de la microbiota cervicovaginal. Es importante estudiar terapias coadyuvantes que ayuden a combatir la disbiosis cervicovaginal asociada a CaCu, así como los efectos tóxicos relacionados a las terapias.
- La persistencia de *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp. y la supresión de *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* y *Fusobacterium* spp. en la etapa de seguimiento de las pacientes indican la necesidad de monitoreo a largo plazo de la microbiota y la posible implementación de estrategias de intervención para restaurar un ecosistema bacteriano saludable.
- La persistencia de *Sneathia* spp. y *Prevotella* spp. podría mostrar su capacidad para adaptarse al microambiente generado por los tratamientos antineoplásicos, lo que sugiere que estas bacterias podrían tener mecanismos de resistencia o adaptación. En contraparte, la supresión de *Gardnerella Vaginalis*, *Atopobium vaginae* y *Fusobacterium* spp. indica su probable sensibilidad a los cambios en el ambiente cervicovaginal.
- Este estudio indica que hay persistencia de bacterias anaerobias asociadas a disbiosis cervicovaginal, durante los tratamientos antineoplásicos, así como en la fase de seguimiento post-tratamiento en mujeres con cáncer cervicouterino.

10 Referencias bibliográficas:

1. Manzanares-Leal GL, Coronel-Martínez J, Rodríguez-Morales M, Bustamante-Montes LP, Sandoval-Trujillo H, Ramírez-Durán N. Changes in the diversity of local cervical bacteria in women with cervical cancer receiving antineoplastic treatment. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* el 30 de agosto de 2021;26:56.
2. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. [citado el 28 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
3. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health.* febrero de 2023;11(2):e197–206.
4. Aucancela MCD, Mera TEA. The role of the vaginal microbiota in gynecological health: an updated view. *Dominio Las Cienc.* el 26 de julio de 2023;9(3):703–14.
5. Guadarrama-Sánchez CE. Detección de *Lactobacillus* spp. en muestras de exudado cervicovaginal de mujeres con y sin cáncer cervicouterino [Internet]. 2020 [citado el 1 de abril de 2025]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/109768>
6. Elizabeth B, Noemi S, Cherey G, Paula A, Eliseht C. Characterization of the vaginal microbiota in women with lesions caused by the Human Papillomavirus.
7. Kyrgiou M, Moscicki AB. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol.* noviembre de 2022;86(Pt 3):189–98.
8. Kirvisx P. The importance of cervicovaginal microbiota in cervical cancer. 2018;
9. Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol.* 2021;88(2):187–97.
10. Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol.* abril de 2020;17(4):232–50.
11. Hernández Ramón MJ. Asociación de genotipos del virus del papiloma humano con bacterias anaerobias vinculadas al desarrollo de neoplasia cervical en mujeres mexicanas con y sin cáncer cervicouterino. el 24 de enero de 2024 [citado el 4 de julio de 2024]; Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/139789>
12. Nguyen HDT, Le TM, Lee E, Lee D, Choi Y, Cho J, et al. Relationship between Human Papillomavirus Status and the Cervicovaginal Microbiome in Cervical Cancer. *Microorganisms.* el 27 de mayo de 2023;11(6):1417.
13. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-Vaginal Microbiota Interactions in the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *Curr Opin Infect Dis.* febrero de 2020;33(1):59–65.
14. Isla Ortiz D, Aguilar Villanueva SI, Cantú De León DF, Salcedo Hernández RA, Barquet Muñoz SA, Cetina Pérez L, et al. Cervical Cancer Guidelines in Oncology 2020. *Lat Am J Clin Sci Med Technol.* el 20 de abril de 2021;3(1):69–80.

15. Rodríguez DGP. GPC Tratamiento del cáncer cervicouterino en segundo y tercer nivel de atención.
16. TNM Classification of Malignant Tumours | UICC [Internet]. [citado el 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm>
17. Instituto nacional del cáncer. Tratamiento del cáncer de cuello uterino según el estadio [Internet]. 2022 [citado el 8 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/tratamiento/segun-estadio>
18. Bautista-Hernández Y, Lujan-Castilla P, Flores-Vázquez F, Zavala-López J, Romero-Ortiz M de J, Ibarra-Yee R. Experience in the treatment with radiotherapy of cervico-uterine cancer in the department of radio-oncology from Hospital General de México. *Gac Mex Oncol.* el 1 de marzo de 2011;10(2):71–83.
19. Solís C J. Manejo del Cáncer Cervicouterino localmente avanzado. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71(5):349–56.
20. Fischer E. *Materia Medica and Therapeutics—Medical Chemistry—Toxicology and Legal Medicine.* *North Am Medico-Chir Rev.* enero de 1861;5(1):154–65.
21. Abdel-Wahab M, Giammarile F, Carrara M, Paez D, Hricak H, Ayati N, et al. Radiotherapy and theranostics: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* el 1 de noviembre de 2024;25(11):e545–80.
22. Marnitz S, Kohler U. Radiation therapy and chemoradiation in cervical cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2023 Feb;86:102318.
23. Bautista-Hernández Y, Villavicencio-Queijeiro MA, Portillo-Reyes J, Luján-Castilla J, Montoya-Monterrubio J, Ruesga-Vázquez DR, et al. High Dose Rate Brachytherapy in Cervico-Uterine Cancer: Experience in the Department of Radio-Oncology from Hospital General de Mexico. 2011;10.
24. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado el 21 de noviembre de 2024]. Cáncer de cuello uterino - Ginecología y obstetricia. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecología-y-obstetricia/tumores-ginecológicos/cáncer-de-cuello-uterino>
25. Tsakmaklis A, Vehreschild M, Farowski F, Trommer M, Kohler C, Herter J, et al. Changes in the cervical microbiota of cervical cancer patients after primary radio-chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* septiembre de 2020;30(9):1326–30.
26. Gao W, Long H, Li Z, Zhang X, Guo Y. The role of vaginal microbiota in cervical intraepithelial neoplasia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Apr 12;13:1162468.
27. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Teieh B, Kuzevska I, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis are associated with vaginal *Atopobium vaginae* levels and resistant to repeat metronidazole therapy. *J Clin Microbiol.* 2006 Dec;44(12):401-7.

28. Tsementzi D, Meador R, Eng T, Patel P, Shelton J, Arluck J, et al. Changes in the Vaginal Microbiome and Associated Toxicities Following Radiation Therapy for Gynecologic Cancers. *Front Cell Infect Microbiol.* el 27 de octubre de 2021;11:680038.
29. Sardana K, Kaur H, Verma S, Sharma D, Khurana S. The diverse roles of *Prevotella* in human health and disease: A comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jul 24;13:1232824.
30. Tsementzi D, Pena-Gonzalez A, Bai J, Hu Y, Patel P, Shelton J, et al. Comparison of vaginal microbiota in gynecologic cancer patients pre- and post-radiation therapy and healthy women. *Cancer Med.* el 1 de abril de 2020;9(11):3714–24.
31. Bi Z, Wang Q, Yang T, Liu Y, Yuan J, Li L, et al. Effect of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* on vaginal radiotherapy for gynecological cancer. *Sci Rep.* el 21 de junio de 2023;13:10105.
32. Salinas AM, Osorio VG, Endara PF, Salazar ER, Vasco GP, Vivero SG, et al. Bacterial identification of the vaginal microbiota in Ecuadorian pregnant teenagers: an exploratory analysis. *PeerJ.* el 21 de febrero de 2018;6:e4317.
33. Fredricks DN, Fiedler TL, Thomas KK, Oakley BB, Marrazzo JM. Targeted PCR for Detection of Vaginal Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *J Clin Microbiol.* octubre de 2007;45(10):3270–6.
34. Nagano Y, Watabe M, Porter KG, Coulter WA, Millar BC, Elborn JS, et al. Development of a genus-specific PCR assay for the molecular detection, confirmation and identification of *Fusobacterium* spp. *Br J Biomed Sci.* 2007;64(2):74–7.
35. Ling Z, Liu X, Chen X, Zhu H, Nelson KE, Xia Y, et al. Diversity of cervicovaginal microbiota associated with female lower genital tract infections. *Microb Ecol.* abril de 2011;61(3):704–14.
36. Hall T. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/ NT [Internet]. 1999 [citado el 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/BIOEDIT%3A-A-USER-FRIENDLY-BIOLOGICAL-SEQUENCE-EDITOR-Hall/0ae262d9cf78536754bc064e07113ab5e978f208>
37. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* el 5 de octubre de 1990;215(3):403–10.
38. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis.* el 26 de agosto de 2020;20(1):629.
39. Chambers LM, Rhoades EL, Bharti R, Braley C, Tewari S, Trestan L, et al. Disruption of the gut microbiota confers cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* el 16 de diciembre de 2022;82(24):4654–69.

40. Tian Z, Qiao X, Wang Z, Li X, Pan Y, Wei X, et al. Cisplatin and doxorubicin chemotherapy alters gut microbiota in a murine osteosarcoma model. *Aging*. el 16 de enero de 2024;16(2):1336–51.