

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”**

**Departamento de Ginecología y Obstetricia**  
**Subdirección de estudios de posgrado**



**TESIS COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**Título:**

Prevalencia de la asociación de la infección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano en pacientes de la consulta de colposcopia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

**Autor:**

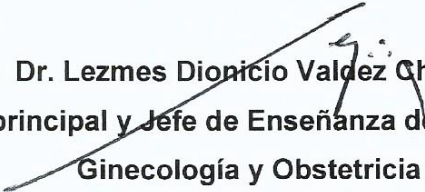
Dra. Ivanna González González

**Titular responsable del proyecto:**

Dr. Lezmes Dionicio Valdez Chapa

**Prevalencia de la asociación de la infección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano en pacientes de la consulta de colposcopia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"**

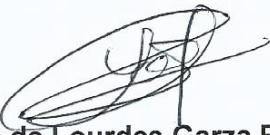
**Aprobación de tesis:**

  
**Dr. Lezmes Dionicio Valdez Chapa**  
**Investigador principal y Jefe de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia**

  
**Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor**  
**Coordinador de investigación**

  
**Dr. Med. Abel Guzmán López**  
**Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia**

  
**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

  
**Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez**  
**Profesor de investigación. Laboratorio de Investigación Básica Clínica (LIBAC) Centro Universitario Contra el Cáncer. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre Martha, que también fue mi padre, mi mejor amiga y mi mayor inspiración. Gracias por darme la vida y enseñarme a vivirla. Por ser una mujer fuerte y mantenerte así a pesar de los obstáculos. Gracias por encender la chispa en mí de dedicarme a esta bonita profesión, por apoyarme de manera incondicional y por tu incansable trabajo para asegurarte de que nunca me hiciera falta nada.

A mi hermana Silvana, que desde sus 6 añitos fue ese motor pequeño que me impulsaba con sus pucheros cada que me regresaba a estudiar a otra ciudad y por la que siempre quería volver a casa.

A mis abuelos Guillermina y Baltazar, que también fueron mis padres, me vieron crecer, me enseñaron el camino de Papá Dios y los que nunca se cansaron de consentirme y estar siempre para mí.

A mi papá Jaime, mi ángel guardián que me cuida desde el cielo.

A mis compañeros de residencia, que gracias a su compañía se hizo más llevadero este camino.

En especial a mi compañero de vida y futuro esposo Guillermo Aldape que se ha encargado de mí desde que decidimos estar juntos y quien me ha apoyado, guiado e impulsado en cada paso y que de igual manera me ha levantado cuando ha sido necesario. Gracias por los días felices y por recordarme que todos los días puedo ser mejor. Gracias por ser mi fan número uno, por cuidarme, consentirme todas mis postguardias y animarme cuando sentía que ya no podía más.

Por último, gracias a Dios por guiar mis decisiones y bendecir mis manos en la sala de quirófano. Gracias por los planes inesperados, por ser luz en la oscuridad y por las lecciones difíciles de la vida de las que sabe que aprenderemos a ser mejores.

## **TABLA DE CONTENIDO**

1.- INTRODUCCIÓN .....	1
2.- MARCO TEÓRICO .....	2
3.- JUSTIFICACIÓN .....	13
4.- HIPÓTESIS .....	14
5.- OBJETIVOS .....	14
6.- MATERIAL Y MÉTODO .....	14
7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	15
8.- RESULTADOS .....	17
9.- DISCUSIÓN .....	19
10.- CONCLUSIONES .....	20
11.- IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES .....	21
12.- BIBLIOGRAFÍA .....	23

## ÍNDICE DE TABLAS

1.- Variables del estudio .....	15
2.- Tabla de resultados .....	18
3.- Cuadro comparativo de la prevalencia de <i>Ureaplasma spp.</i> en pacientes con y sin el Virus del Papiloma Humano .....	18

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es el tipo más común de enfermedad de transmisión sexual en las mujeres que se encuentran en etapa reproductiva. La infección persistente por genotipos de alto riesgo se ha reconocido como factor determinante en la gran mayoría de lesiones epiteliales cervicales malignas; sin embargo, sólo una pequeña proporción de las mujeres infectadas desarrollan cáncer, lo que supone la existencia de factores adicionales que contribuyen en este proceso. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la presencia de infecciones concomitantes con otros microorganismos transmitidos igualmente por contacto sexual podría contribuir al riesgo incrementado de cáncer cervical.

Está descrito que en las mujeres sin compromiso inmunológico la mayoría de las lesiones producidas por el VPH resuelven de manera espontánea en un alto porcentaje; sin embargo, cuando existen infecciones adicionales, producen cambios celulares en el epitelio superficial que facilitan la entrada de viriones del VPH, así como cambios inmunológicos que comprometen la habilidad de respuesta del individuo para eliminar dicha infección. De manera que se propone que este estado inflamatorio asociado a infecciones persistentes no tratadas tiene un efecto promovedor sobre el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales.

## **MARCO TEÓRICO**

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena que produce infección en el ser humano. Pertenece a la familia Papillomaviridae y replica su genoma haciendo uso de las enzimas propias de la célula del huésped. El VPH tiene la capacidad de infectar el epitelio de la piel, así como mucosas, incluyendo vagina, cérvix, mucosa anogenital, entre otras. La presencia de microtraumatismos que comprometen la barrera epitelial permite el ingreso del virus y el acoplamiento de su genoma en las células basales. La infección por VPH se encuentra asociada con prácticamente el total de cáncer de cuello uterino y con una proporción significativa de cáncer orofaríngeo y anogenital. No se asocia únicamente a procesos neoplásicos, sino también a lesiones benignas en piel y mucosas, como verrugas y papilomas benignos.

Se han descrito en el ser humano más de 200 genotipos de VPH, los cuales se pueden clasificar en base a su potencial para causar cáncer. De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, quince tipos se clasifican como de alto riesgo, debido a que tienen la capacidad de transformar las células infectadas en células tumorales malignas; se incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 82. Los genotipos de bajo riesgo, como el 6 y el 11 se asocian a lesiones benignas como las verrugas genitales.<sup>2</sup>

El ciclo de vida del VPH inicia con la infección de la capa de células localizadas en el estrato basal, las cuales están destinadas a la maduración y senescencia, de manera que no cuentan con la maquinaria necesaria para la replicación viral. Para resolver este problema, el VPH cuenta con dos proteínas: E7 y E8, las cuales promueven la proliferación celular, prolongan el ciclo celular de la célula huésped y evitan la apoptosis. Esto vuelve a la célula permisiva a la replicación viral y a medida que ocurre la diferenciación de las células epiteliales de las capas superficiales, el virus se replica en mayor cantidad y expresa los genes para las proteínas de la cápside L1 y L2, hacia las capas más superficiales, donde tiene lugar el ensamblaje de las partículas virales, dando como resultado la producción de nuevos viriones los cuales se liberen en la superficie epitelial.<sup>3</sup> La desregulación por parte del huésped en la expresión génica conduce al crecimiento anormal de células escamosas en la superficie del cérvix. Durante este proceso, el cérvix se infecta con VPH y es posible que, durante la valoración con una citología cervicovaginal, la infección cause desde anomalías leves hasta grados variables de neoplasia intraepitelial cervical.<sup>2</sup>

Los serotipos de VPH de alto riesgo tienen diversos mecanismos para evitar la respuesta mediada por el sistema inmunitario, lo cual es importante para lograr la persistencia y la progresión de enfermedad. Esto se logra debido a su ciclo de vida, el cual es exclusivamente intraepitelial, no lítico, de manera que no genera respuesta inflamatoria.

La infección por VPH es común después del inicio de la vida sexual y es considerada la infección de transmisión sexual más común. Entre las mujeres

los factores de riesgo más importantes son el inicio temprano de vida sexual, número de parejas sexuales, no utilizar dispositivos de barrera como método de planificación familiar, historia previa de infecciones de transmisión sexual, inmunodeficiencia, tabaquismo, entre otros.<sup>4</sup>

Afecta tanto a hombres como mujeres, sin embargo, debido a su alta susceptibilidad por las células del cuello uterino, es de este sitio de donde existe más información y objeto de la presente tesis. Es posible detectar una nueva infección después del contacto sexual con una pareja infectada dentro del primer año de exposición. Debido a esta alta transmisión, el pico de prevalencia se encuentra alrededor de los 20-25 años de edad, presentando una posterior disminución como resultado de la menor exposición a nuevas parejas sexuales. Este patrón es constante en las poblaciones de todo el mundo y confirma la transmisión sexual como el principal modo de transmisión. Se pudieran presentar algunas variaciones en la prevalencia con relación al número promedio de parejas sexuales, así como las prácticas de tamizaje para detección en las diferentes poblaciones.

Durante la infección por VPH, este en su mayoría no causa síntomas y en un periodo aproximado de 12-24 meses desaparece, sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes la infección se mantiene persistente, dando lugar a lesiones preneoplásicas. La persistencia de la infección por VPH depende de la duración de la infección, entre mayor tiempo de persistencia, la probabilidad de eliminación disminuye. De los factores que favorecen la persistencia, así como progresión se encuentran la inmunodeficiencia; por ejemplo, mujeres portadoras de VIH o receptoras de trasplantes, también el genotipo de VPH implicado, prácticas sexuales, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, coinfección por otros microorganismos transmitidos sexualmente, entre otras.<sup>3</sup>

En relación con el tipo de VPH implicado en la infección, Castle *et al.* realizaron una investigación en la que las mujeres con resultado positivo para VPH genotipo 16 en dos ocasiones en un intervalo de 9 a 21 meses tenían una incidencia acumulativa de 40% a 3 años para el desarrollo de una lesión NIC 2 o una de mayor grado.<sup>3</sup>



Se han realizado estudios prospectivos en los que se valora a mujeres con infección por VPH, observando que en aproximadamente la mitad de ellas la infección resuelve en un periodo de 6 a 18 meses, en donde la respuesta mediada por el sistema inmune juega un importante papel.

No existe una definición precisa para clasificar una infección como persistente, generalmente para pacientes con resultados positivos en pruebas para detección de VPH y citología negativa, está recomendado repetir la prueba en los 12 meses siguientes. Independientemente del tiempo de intervalo esperado para repetir la prueba, los mayores determinantes para esta persistencia son el genotipo de VPH implicado y la carga viral en la primera detección. Las infecciones persistentes pueden resultar en diversos grados de lesión intraepitelial escamosa, desde bajo hasta alto grado, incluso cáncer en un periodo de 5 a 14 años promedio, si permanecen sin ser detectadas. El genotipo de VPH que se encuentra implicado en una progresión más rápida hacia el desarrollo de lesiones cervicales y cáncer invasor es el 16.

Además de las características propias del virus, existen factores adicionales, entre ellos factores ambientales o exógenos que pueden intervenir modificando la historia natural de la infección. Dentro de los más importantes se incluyen múltiples parejas sexuales, multiparidad, uso de anticonceptivos orales, coinfección por otros microorganismos transmitidos sexualmente, tabaquismo, entre otras.

El tracto genital femenino es una región importante por su microecología y modificaciones en su ambiente pueden afectar de manera directa la salud cervical favoreciendo la infección por VPH y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Si la flora vaginal se ve alterada, perdiendo su balance dinámico y si además se acompaña de un sistema inmune deteriorado, será más fácil para diversos microorganismos invadir y generar un proceso inflamatorio. Mientras el estímulo inflamatorio persista, es mayor el riesgo de cáncer. En este estudio realizado por Liang Y. et al se tuvo el objetivo de valorar la relación entre el ambiente vaginal y la infección por VPH o el desarrollo de NIC. Se llegó a la

conclusión de que la infección por *Ureaplasma spp.* aumentaba el riesgo de infección por VPH 1.35 veces en las pacientes positivas. El posible mecanismo por el que *Ureaplasma spp.* se asocia a cambios citopatológicos podría estar relacionado a interacciones complejas que desencadenen inflamación, incluyendo la producción de metabolitos oxidativos reactivos, aumento en la expresión de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento angiogénico, disminución en la inmunidad mediada por células, así como la generación de radicales libres. Todo esto resultando en la infección por VPH con posterior agravamiento del ambiente vaginal, promoviendo la adhesión anormal del VPH en la vagina, causando un desbalance en la microecología vaginal y simultáneamente aumentando la adhesión, invasión y colonización por otros microorganismos; formando un ciclo vicioso induciendo de este modo lesiones cervicales.<sup>5</sup>

La presencia de coinfección por otros microorganismos se ha visto implicada en la facilitación para el desarrollo de lesiones preneoplásicas. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se ha considerado un cofactor importante para inducir cáncer cervicouterino, no como efecto directo del virus, sino por su mecanismo de inmunosupresión.

Una de las características en común que poseen los cofactores del VPH en su capacidad para desarrollar cáncer es su habilidad para establecer infecciones persistentes. Menos del 1% de las mujeres con infección por genotipos de VPH de alto riesgo van a desarrollar cáncer, ya que factores adicionales previamente mencionados también se encuentran implicados en este proceso. Historia previa de infecciones de transmisión sexual por VIH, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, Virus herpes simple, *Trichomonas vaginalis* se han asociado a una habilidad menor para lograr la eliminación del VPH o a un mayor riesgo de adquirir la infección.<sup>6</sup>

Para demostrar la asociación del VPH y otras infecciones de transmisión sexual, se han realizado diversos estudios, encontrando relación entre la infección por VPH y algunas bacterias como *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia*

*trachomatis*, de manera que se piensa que incluir su detección en el tamizaje podría ayudar a disminuir la prevalencia del cáncer cervicouterino.

Según resultados de estudios realizados por Suehiro T. *et al.* en Brasil ayudaron a refrozar la hipótesis de que algunos agentes implicados en las vaginosis bacterianas pudieran jugar un rol como cofactores en la carcinogénesis cervical mediada por el VPH. En este estudio fueron evaluadas un total de 213 mujeres referidas a un clínica de colposcopia con historia de citología anormal, con edad promedio de 33.54 años. Un total de 83 pacientes (39%) tuvieron citología normal, mientras que 130 (61%) presentaron algún grado de lesión: 37 pacientes LIEBG (28.5%), 87 pacientes LIEAG (66.9%) y 6 pacientes cáncer escamoso de cérvix (4.6%). La prevalencia de VPH fue muy alta (69.9%) debido a este grupo especial de población con antecedente de citología anormal. El genotipo más prevalente fue el VPH 16 con un 28.64%. Los genotipos de bajo riesgo se detectaron en un 25.3% de las mujeres estudiadas y se asociaron a LIEBG. Se logró detectar la presencia de bacterias en 155 de 213 muestras (72.7%) siendo la más frecuente *Gardnerella vaginalis* (33.8%) seguida de *Megasphaera tipo I* (22.5%) y *Ureaplasma urealyticum* (12.7%), entre otras. Se observó además que las co infecciones entre un único agente bacteriano con ADN del VPH y VPH de alto riesgo se asoció a un riesgo incrementado de LIEBG en la citología, así como LIEAG y cáncer; también se observó que esta asociación era más fuerte cuando estaba implicada más de una bacteria.<sup>7</sup>

En un estudio realizado por Sang Il Kim *et al.* para describir la asociación del VPH a otras bacterias transmitidas sexualmente se estudiaron 264 pacientes asintomáticas y se reportó una prevalencia de VPH 31.1%, *Chlamydia trachomatis* 2.3%, *Mycoplasma genitalium* 1.9%, *Mycoplasma hominis* 6.1% y *Ureaplasma urealyticum* 36%. De las 95 pacientes con infección por *U. urealyticum*, 35 de ellas (33.7%) mostraron colonización de alta densidad, definido por la presencia de un valor mayor o igual a  $10^4$  unidades de color cambiante por mililitro, sugiriendo de esta manera una asociación entre la infección asintomática por *U. urealyticum* en pacientes de todas las edades incluidas en el estudio con vida sexual activa y la infección por VPH.<sup>8</sup>

Las especies de micoplasma se encuentran comunmente en la boca, tracto respiratorio superior y tracto genitourinario distal en humanos. Son parte de la flora normal con una tasa de colonización de aproximadamente 40 a 80%, sin embargo al verse implicados en procesos como son la uretritis no gonocócica, prostatitis, litiasis renal, enfermedades ginecológicas, infertilidad, entre otras, son considerados patógenos oportunistas al aislarlos del tracto genital tanto de un individuo sano así como en aquel con alguna condición previa mencionada. De las especies que colonizan tracto genital, *Ureaplasma spp.* es la más prevalente tanto en hombres como mujeres. Además de asociarse a infecciones del tracto genital e infertilidad, también se han descrito resultados adversos en el embarazo y enfermedades en el recién nacido. Este microorganismo únicamente penetra la mucosa en casos de inmunosupresión o instrumentación. En los humanos se puede transmitir por medio del contacto sexual o por transmisión vertical de la madre al feto durante el embarazo o al momento del nacimiento.<sup>9</sup>

Leli C. *et al.* realizaron un estudio multicéntrico observacional en Italia sobre la prevalencia de la colonización cervical por diferentes especies de *Ureaplasma* y *Mycoplasma* en pacientes de sexo femenino en edad reproductiva que reportaran síntomas de cervicitis/vaginitis o que refirieran historia de infertilidad, embarazo actual, abortos o antecedente de parto pretérmino. El estudio incluyó un total de 1761 pacientes, de las cuales se obtuvieron muestras cervicales y fueron procesadas mediante la técnica de PCR en tiempo real. Se reportó un total de 994/1761 (56.4%) pacientes colonizadas por una o múltiples especies de micoplasmas. El microorganismo aislado con mayor prevalencia fue *Ureaplasma parvum* con un total de 675 pacientes (38.3%), seguido de *Ureaplasma urealyticum* con 151 pacientes (9%), *Mycoplasma hominis* 151 pacientes (8.6%) y *Mycoplasma genitalium* 9 pacientes (0.5%). A pesar de la alta prevalencia de la infección por estos microorganismos no existe evidencia suficiente para saber si considerarlos como patógenos o meros co-factores asociados a infecciones genitales.<sup>10</sup>

En otro estudio realizado en Italia Lukic, A. *et al* valoraron a 239 pacientes con resultados anormales en su citología de control, incluyeron aquellas de 18-54 años con vida sexual activa, asintomáticas, premenopáusicas, no embarazadas,

VIH negativo, sin uso de anticonceptivos orales, antibióticos ni tratamiento inmunosupresor por al menos un mes previo. Se dividieron en 3 grupos de estudio según el reporte de la citología, 66 pacientes (18.6%) en el grupo ASC-US, 115 pacientes (65%) en el grupo LIEBG y 58 pacientes (16.4%) en el grupo LIEAG. La presencia simultánea de VPH y *Ureaplasma urealyticum* se observó en 56% de las pacientes en el grupo ACU-US, 49% en LIEBG y 83% en LIEAG; además se incluyó un grupo control, conformado por 118 pacientes asintomáticas, con citología cervicovaginal y colposcopia normales, de las cuales 19% fueron positivas para *Ureaplasma urealyticum*.

En este estudio se reveló una asociación muy alta entre la infección por *Ureaplasma* y el grado de lesión cervical. Esta asociación VPH-Uu era más fuerte en el grupo LIEAG, a comparación del grupo LIEBG y del grupo ASC-US.

Además el grupo control mostró un porcentaje más bajo de infección por *Ureaplasma urealyticum*, con tan solo 19%, mucho menor a comparación de los grupos positivos en la citología cervicovaginal. Por tal motivo se sugiere que *Ureaplasma*, podría jugar un rol muy importante, tanto en el inicio de las anomalías celulares así como en la persistencia viral. Teniendo como hipótesis que este proceso inicial podría estar facilitado por un estado de inflamación cervical, en el cual podrían contribuir múltiples microorganismos.<sup>11</sup>

Se han hecho investigaciones además, en pacientes con verrugas anogenitales en las que se ha observado una mayor incidencia de genotipos de alto riesgo de VPH así como otras infecciones transmitidas por contacto sexual, de manera predominante *Ureaplasma spp*. En este estudio realizado en Grecia se incluyeron un total de 689 mujeres de las cuales 315 pertenecían al grupo de VPH cervical, 196 al grupo de pacientes con verrugas anogenitales y 178 al grupo control. El grupo de verrugas anogenitales incluía pacientes con tabaquismo positivo en mayor cantidad (52%) a comparación del grupo con VPH cervical (37%) y del grupo control (22%). Como parte de los resultados se detectó una mayor incidencia de genotipos de alto riesgo de VPH en el grupo de verrugas anogenitales, representado por el 34.2% de las pacientes, mientras que en el grupo de VPH cervical fue del 29.2% y en el grupo control de 8.4%. Igualmente se pudo observar que esta incidencia aumentaba en caso de tratarse de verrugas anogenitales recurrentes, observándose con un episodio único una prevalencia

de 25.3%, mientras que en las pacientes con verrugas recurrentes aumentaba a 63%. En este estudio también se evaluó la coinfección por otros microorganismos transmitidos sexualmente, incluyendo *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* y *Chlamydia*, siendo la prevalencia total de 50.8%, significativamente el grupo de verrugas anogenitales nuevamente, fue el que mostró tasas mayores de estas infecciones. El microorganismo encontrado en un mayor porcentaje fue *Ureaplasma spp.* con un total de 90 pacientes (45.9%). A pesar de que las verrugas anogenitales son consideradas enfermedades benignas, el hecho de asociarse en mayor medida a genotipos de VPH de alto riesgo pudiera conferirle a las pacientes un riesgo mayor al estimado para carcinogénesis cervical. De igual manera, la presencia de una mayor prevalencia de infecciones de transmisión sexual en estas pacientes en las citologías cervicovaginales, no se tiene claro si es lo que condiciona la aparición de verrugas genitales o viceversa.<sup>12</sup>

No existen guías internacionales para el manejo de infecciones ni indicaciones para tamizaje de infecciones producidas por especies de *Ureaplasma*. Debido a que estas especies carecen de pared celular son intrínsecamente resistentes a los beta lactámicos, entre ellos, penicilinas y cefalosporinas, así como otros antimicrobianos cuyo mecanismo de acción es en la pared celular. *Ureaplasma* se considera moderadamente sensible a los macrólidos como azitromicina, eritromicina y claritomicina; aunque en general, erradicar a estos microorganismos urogenitales se considera complicado. Existe controversia porque una carga bacteriana alta de *Ureaplasma spp.* a nivel urogenital se asocia sólo a proporciones muy pequeñas de enfermedad clínica tanto en hombres como en mujeres, es difícil el tratamiento antibiótico que erradique al microorganismo, ya sea por verdadera resistencia antimicrobiana, baja actividad a pH bajo o baja actividad bactericida y dicho tratamiento puede resultar en el desarrollo de resistencia bacteriana a otros microorganismos que si pudieran comprometer la salud del individuo, de manera que no se recomienda el tamizaje ni tratamiento de rutina en pacientes positivos.<sup>13</sup>

Sin embargo, existen otras investigaciones que apoyan el tamizaje simultáneo de *Ureaplasma* durante el tamizaje ginecológico para VPH, aún en pacientes

asintomáticas por motivo de su alta prevalencia y su asociación con infecciones persistentes por VPH y la progresión hacia lesiones pre neoplásicas y cáncer, con el fin de disminuir su prevalencia. De igual manera se recomienda el tratamiento empírico, en caso de no contar con pruebas de susceptibilidad.<sup>13</sup>

Zhen M. y colaboradores realizaron una investigación con la intención de correlacionar el VPH y otros agentes mediante la obtención de muestras cervicales. Se incluyeron un total de 857 pacientes, de las cuales 266 resultaron positivas para el ADN del VPH (31%), se identificaron 35 genotipos, de los cuales el más prevalente fue el 16, con el 14.5% de prevalencia. Entre las pacientes positivas para el ADN del VPH, los resultados del cepillado cervical mostraron 60% de citologías normales, 3.8% (10/266) con LIEAG, 29.7% (79/266) con LIEBG y 3% (8/266) con ASCUS. El análisis estadístico mostró una asociación significativa entre la infección por VPH y *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum* por arriba de las 10,000 UFC/ml; mientras que no se encontró asociación positiva entre VPH y la vaginosis bacteriana, *Streptococcus agalactie*, *Cándida*, *Trichomonas vaginalis* o *Ureaplasma urealyticum* por debajo de las 10,000 UFC/ml. Este estudio sugiere la importancia del tamizaje simultáneo para diferentes microorganismos que, aunque sus efectos como agentes únicos sea mínimo si puedan contribuir como un todo a la infección por VPH, así como a su persistencia y probable contribución en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer.<sup>14</sup>

Para establecer una mayor asociación entre la infección por genotipos de alto grado de VPH y otros microorganismos, Wang et al. evaluaron específicamente a pacientes con este antecedente, siendo uno de los primeros estudios que ha logrado describir la asociación entre lesiones cervicales y la prevalencia de especies y serotipos de *Ureaplasma*.

Se incluyeron 360 pacientes positivas para genotipos de VPH de alto riesgo, 160 pacientes negativas y se dividieron en 3 grupos: el grupo de pacientes con LIEAG y cáncer cervical invasivo, el grupo de pacientes con LIEBG y el grupo control negativo para lesiones. Como se ha observado en la literatura la causa más aceptada para el cáncer cervical es la infección persistente por VPH,

especialmente de los genotipos de alto grado, de ahí la importancia de este estudio. De las 160 pacientes negativas para genotipos de VPH de alto riesgo, 93 correspondían a casos sin lesiones cervicales, 13 pacientes con LIEBG, 33 pacientes con LIEAG y 17 pacientes con cáncer cervical invasor. De las 320 pacientes positivas para genotipos de VPH de alto riesgo, 186 correspondían a pacientes sin lesiones, 24 pacientes con LIEBG, 66 pacientes con LIEAG y 34 pacientes con cáncer cervical invasor. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Ureaplasma urealyticum*. La coinfección por el serotipo 14 de *Ureaplasma* mostró un riesgo incrementado de LIEAG y cáncer cervical invasor. Otros estudios apoyan este hallazgo al reportar mayor prevalencia de *Ureaplasma* en pacientes con cáncer cervical a comparación de aquellas sin este antecedente. Este estudio también describió que la infección por *Ureaplasma* en pacientes de 20 a 29 años era mayor en caso de infección por genotipos de VPH de alto riesgo. De manera que pacientes en este grupo de edad son más sensibles a la interacción de VPH con otros patógenos tal vez debido a una mayor actividad sexual y menores hábitos de salud.<sup>15</sup>

Xie Li et al. realizaron un estudio similar en Shanghai, incluyendo un total de 668 pacientes de las cuales 62.13% tenían infección por VPH (415 pacientes). 19.6% presentaron infección por *Ureaplasma urealyticum parvum 3*, 15.72% por *Ureaplasma urealyticum parvum 6*, 11.83% por *Ureaplasma urealyticum* y 9.88% por *Ureaplasma urealyticum parvum 1*. Este patógeno se reportó presente en el grupo de pacientes tanto positivas como negativas para VPH; sin embargo la frecuencia siempre fue mayor en el grupo de pacientes positivas; además las tasas de infección también son más altas en pacientes con cáncer cervical, motivo por el cual se presume que está relacionado con la persistencia de la infección por VPH así como cambios tempranos en la citología cervical y para el caso de algunos serotipos están asociados a la persistencia de VPH de alto riesgo (Uup3 y Uup6) otros más se asocian a la progresión de las neoplasias intraepiteliales (Uup6 y Uup4).<sup>16</sup>

En la población mexicana también se ha estudiado la prevalencia de otros patógenos transmitidos sexualmente asociados a la infección por el VPH. Los hallazgos han sido muy similares a los reportados en otros países. En este caso



se valoraron 201 muestras cervicales de pacientes sometidas a su estudio ginecológico anual de rutina. Se encontró que la prevalencia total de otras infecciones asociadas era del 57.7% donde la más común fue por *Ureaplasma spp.* (39.8%), esta mayor prevalencia se encontró en pacientes de 31 a 40 años. Se buscó analizar la asociación entre *Ureaplasma* y VPH; tanto infecciones de un único patógeno así como de múltiples, se asoció de manera positiva a la infección por VPH, incluyendo genotipo de alto riesgo, sin embargo al evaluar la asociación de cada patógeno de forma aislada, se llegó a la conclusión que sólo la infección por *Ureaplasma spp.* apenas se asoció con la positividad de VPH (P=0.50) la asociación no fue estadísticamente significativa al considerar únicamente genotipos de alto riesgo del VPH.<sup>17</sup>

De manera que el rol que juega este microorganismo como un factor de riesgo en la progresión de lesiones cervicales no se ha logrado explicar por completo y se requiere más investigación. Se ha propuesto que el proceso inflamatorio provocado por *Ureaplasma* contribuye a la adquisición de VPH. De hecho, pacientes infectados con *Ureaplasma urealyticum* tienen un riesgo 4.7 veces más grande de desarrollar infección por el Virus de Papiloma Humano.

Se ha descrito el manejo de este microorganismo en el contexto de otras patologías o infecciones incluidos los padecimientos obstétricos como la ruptura prematura de membranas en embarazos pretérmino. El tratamiento profiláctico ayuda a evitar complicaciones de tipo infecciosas tanto maternas como fetales, sin embargo no existe suficiente información para determinar el régimen óptimo de antibioticoterapia. De acuerdo a información publicada en 2018 por la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) está descrito un régimen vía oral e intravenosa para el manejo de la ruptura prematura de membranas con esquemas de ampicilina, amoxicilina y eritromicina;<sup>18</sup> la azitromicina pertenece al mismo grupo que la eritromicina y debido a su buena actividad frente a patógenos pélvicos se han realizado comparaciones retrospectivas, por ejemplo en el 2019, Schreiber y colaboradores afirmaron que la azitromicina se puede usar como tratamiento de primera línea en combinación con ampicilina debido a la comodidad para su administración en una única dosis, a comparación de otros regímenes de administración vía oral por siete días como

eritromicina, roxitromicina, entre otros. Con resultados similares entre ambos antibióticos en relación a tasas de corioamnionitis, vías de nacimiento, peso de recién nacidos y puntajes de APGAR; y sin embargo, con mayor periodo de latencia, es decir más tiempo desde la primera administración hasta completar el manejo conservador para interrupción del embarazo a las 34 semanas de gestación.<sup>19</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

El Virus del Papiloma Humano es la infección de transmisión sexual más común y responsable de más del 90% de casos de cáncer cervicouterino. El tamizaje se realiza por medio de citología cervicovaginal y tipificación viral. Se asocia a lesiones benignas, así como a lesiones preneoplásicas y cáncer. La presencia del Virus del Papiloma Humano en el cuello uterino en mujeres con factores de riesgo también se asocia a la presencia de otros patógenos que pueden intervenir en su persistencia a pesar del tratamiento y con esto facilitar el desarrollo de lesiones cervicales.

Dentro de los patógenos más comúnmente asociados se encuentra *Ureaplasma spp.* existiendo publicaciones que han logrado demostrar que su presencia, aunque ocasione cuadros de infección asintomática, favorece un estado inflamatorio crónico, siendo más prevalente en presencia del Virus del Papiloma Humano.

Tomando en cuenta que el cáncer cervical es prevenible por medio de la citología cervicovaginal con la detección precoz de lesiones y su tratamiento. Se sugiere que incluir también en el tamizaje a patógenos como *Ureaplasma spp.* es muy importante con el fin de obtener información sobre su prevalencia en la población mexicana, así como investigar si su tratamiento supone evitar la persistencia del VPH a nivel cervical y con esto el desarrollo futuro de lesiones cervicales y cáncer.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de la asociación de la infección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano en pacientes de la consulta de colposcopia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”?

## **HIPÓTESIS**

La prevalencia de la asociación de la infección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano es mayor en presencia de serotipos de alto riesgo.

## **OBJETIVOS**

### **Principal**

Conocer la prevalencia de la asociación de la infección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano en pacientes de la consulta de colposcopia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

### **Secundarios**

- Conocer la prevalencia de la coinfección de *Ureaplasma spp.* con el Virus del Papiloma Humano en pacientes con lesiones cervicales.
- Conocer si existe relación entre el grado de lesión cervical y la infección por *Ureaplasma spp.*
- Conocer si existe relación entre el serotipo de Virus del Papiloma Humano y la coinfección por *Ureaplasma spp.*

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se realizará un estudio transversal, descriptivo y observacional en la consulta de colposcopia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León en un periodo de 6 meses comprendido entre noviembre 2022 y mayo 2023 el cual incluirá a pacientes con resultado anormal en la citología cervicovaginal incluyendo lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, así como atipia de células escamosas y glandulares. Se tomarán muestras cervicales para tipificación del Virus del Papiloma Humano (VPH) y detección de *Ureaplasma spp.*

### **Criterios de inclusión**

- Edad mayor o igual a 18 años de edad
- Pacientes con algún grado de lesión cervical en la citología cervicovaginal
- Pacientes con muestras para tipificación viral con aislamiento de algún serotipo del Virus del Papiloma Humano

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes embarazadas
- Pacientes en su periodo menstrual el día de la prueba
- Pacientes con histerectomía total
- Pacientes con VIH o alguna enfermedad autoinmune
- Uso de antibiótico en los 30 días previos a la prueba
- Tratamiento oral o vaginal para infecciones urogenitales en los 30 días previos a la prueba
- Tipificación viral negativa para el Virus del Papiloma Humano

### **Métodos**

Se tomarán muestras de citología cervicovaginal en base líquida sobre las cuales se realizará PCR en tiempo real para tipificación del Virus del Papiloma Humano y detección de *Ureaplasma spp.*

### **VARIABLES**

<b>Pacientes</b>	<b>Procedimientos</b>
Edad	Resultado de citología vaginal
Gestas	Resultados de biopsia
Edad de inicio de vida sexual	Resultados de PCR
Número de parejas sexuales	Serotipo de VPH
Método anticonceptivo	
Antecedente de lesiones cervicales	
Infecciones de transmisión sexual	

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información obtenida se analizó en el programa estadístico SPSS Statistics versión 25. Se realizó epidemiología descriptiva y comparaciones entre las

variables para establecer relación entre la infección por el Virus del Papiloma Humano y *Ureaplasma spp.* Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para establecer la distribución de las variables cuantitativas, de acuerdo a esto se determinó su reporte en media, desviación estándar o mediana y rango intercuartil. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t Student y U Mann Whitney, mientras que para las variables cualitativas se utilizó la prueba  $X^2$  y test de Fisher. Un valor de p menor a .05 se consideró como estadísticamente significativo.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se garantizará que el presente estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, brindando la mayor protección a los participantes del estudio.

De acuerdo a este reglamento, en su Título 2°, Capítulo 1°, Artículo 17, Fracción II, el riesgo de esta investigación está considerado como riesgo mínimo, debido a que se realizará un procedimiento de rutina, la colocación de un espejo vaginal para toma de citología cervicovaginal, además de tomar una segunda muestra para su análisis por medio de un kit comercial con el objetivo de identificar patógenos asociados al Virus del Papiloma Humano.

El presente protocolo será sometido para su autorización al Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **CONFIDENCIALIDAD**

En este estudio se mantendrá privada la información personal de los participantes para salvaguardar la confidencialidad de su participación en el estudio de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales. Se garantizará la confidencialidad de los datos e información obtenida por el investigador y a esta solo tendrán acceso además el tesista y el estadístico. No se expondrán los datos personales en todo el curso de la investigación. Los resultados de la investigación se darán a conocer por medio de presentación de

tesis y de publicación de artículo de revista sin mencionar datos personales de las pacientes.

### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD**

**Recursos.** El Departamento de Ginecología y Obstetricia en conjunto con el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” cuentan con el personal capacitado para la recolección, organización y análisis estadístico de los datos.

**Financiamiento.** Se realizará con recursos propios del Departamento de Ginecología y Obstetricia y del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

**Factibilidad.** El presente protocolo es factible debido a que en la consulta de Ginecología se atiende a un volumen considerable de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión necesarios para su participación en el estudio, acceso a los expedientes clínicos de las pacientes a investigar y un equipo con la experiencia necesaria para la recolección y análisis de las muestras; así como la experiencia y antecedentes del grupo de investigadores que hacen factible el desarrollo del presente proyecto.

### **RESULTADOS**

La media de edad de la población de estudio fue de 35.58 años. En los resultados de citología cervicovaginal predominó la atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) en el 57.7%, seguido de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) en 16.9%. Los resultados de las biopsias revelaron LIEBG en 39.4% y lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) en 22.5%, seguido de carcinoma in situ (9.9%) y carcinoma invasor (5.6%). Se encontró una prevalencia de cualquier serotipo de Virus del Papiloma Humano de 63.4%. De esta proporción 50.7% tenía una combinación de VPH de alto riesgo con bajo riesgo, 11.3% y 1.4% con infección única por VPH de bajo y alto riesgo, respectivamente. La prevalencia general de infección por *Ureaplasma spp.* fue de 52.1%, predominando las pacientes con infección por *Ureaplasma parvum* con un 32.4%. **(Tabla 1)**

Se procedió a evaluar la prevalencia de coinfección por cualquier tipo de VPH y cualquier especie de *Ureaplasma* la cual fue de 49.3%. De esta proporción, 23.9% correspondió a coinfección por VPH de alto riesgo, 7% por VPH de bajo riesgo y 18.3% por VPH de bajo y alto riesgo simultáneamente. **(Tabla 1)**

<b>Tabla 1. Tabla de resultados</b>	
	<b>N= 71</b>
Edad (media, DE)	35.58 (12.53)
Resultado citología cervicovaginal (n, %)	
ASC-US	41 (57.7)
LIEBG/displasia leve/condiloma	12 (16.9)
LIEAG/displasia moderada/displasia severa	11 (15.5)
Carcinoma in situ	7 (9.9)
Resultado biopsia (n, %)	
Sin evidencia de lesión	2 (2.8)
LIEBG/displasia leve/condiloma	28 (39.4)
LIEAG/displasia moderada/displasia severa	16 (22.5)
Carcinoma in situ	7 (9.9)
Carcinoma invasor	4 (5.6)
Infección por VPH (n, %)	
Negativo	26 (36.6)
VPH alto riesgo	1 (1.4)
VPH bajo riesgo	8 (11.3)
VPH alto riesgo + VPH bajo riesgo	36 (50.7)
Infección por <i>Ureaplasma spp.</i> (n, %)	
Negativo	34 (47.9)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	14 (19.7)
<i>Ureaplasma parvum</i>	23 (32.4)
Coinfección VPH + <i>Ureaplasma spp.</i>	
Negativo	36 (50.7)
VPH AR + <i>Ureaplasma spp.</i>	17 (23.9)
VPH BR + <i>Ureaplasma spp.</i>	5 (7)
VPH AR + VPH BR + <i>Ureaplasma spp.</i>	13 (18.3)
DE: Desviación estándar; LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado; LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado; VPH: Virus del Papiloma Humano; AR: Alto riesgo; BR: Bajo riesgo; ASC: Atipia de células escamosas de significado incierto o indeterminado	

Al comparar la prevalencia de *Ureaplasma spp.* en pacientes con y sin Virus del Papiloma Humano, esta fue de 77.8% y 7.7% respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa. **(Tabla 2)**

<b>Tabla 2. Asociación entre VPH y <i>Ureaplasma spp.</i></b>			
	<b>VPH (n= 45)</b>	<b>Negativo (n= 26)</b>	<b>Valor de p</b>
<b><i>Ureaplasma spp.</i></b>	35 (77.8)	2 (7.7)	<.0001
VPH: Virus del papiloma humano			

## DISCUSIÓN

Como se ha descrito previamente, se ha formulado la hipótesis de que la coinfección por microorganismos diferentes al Virus del Papiloma Humano en el cérvix puede contribuir a un estado inflamatorio crónico, aumentando el riesgo de progresión de lesiones intraepiteliales hacia grados más avanzados de displasia o cáncer cervicouterino. Entre estos microorganismos, se ha prestado mayor atención a *Ureaplasma spp.* debido a su mayor prevalencia en mujeres con infección por VPH. Por lo tanto, este estudio se centró en evaluar la prevalencia de la coinfección por ambos microorganismos.

Se encontró una prevalencia general de *Ureaplasma spp.* del 49.3% y esta se asoció principalmente con serotipos de alto riesgo de VPH. Además, al comparar la prevalencia de este microorganismo en mujeres con y sin el virus, el 77.8% de las portadoras de VPH también presentaban infección por alguna especie de *Ureaplasma*, a diferencia del 7.7% en aquellas sin el virus. Estos hallazgos respaldan la fuerte asociación entre estos microorganismos y confirman observaciones previas de otros estudios.

Un metaanálisis realizado por Liang y su equipo reveló que la infección por *Ureaplasma urealyticum* se asociaba con 1.35 veces más posibilidades de tener una coinfección por VPH.<sup>20</sup> Así mismo, en un estudio observacional liderado por Kim y colaboradores, se evaluó la tasa de coinfección de estos patógenos en 264 pacientes asintomáticas.<sup>21</sup> Evaluaron la coinfección con *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, encontrando que este último microorganismo se relacionaba más estrechamente con el VPH con una prevalencia de coinfección del 36%, aunque sin asociación estadísticamente significativa. Amorim y sus colegas identificaron una asociación entre una alta carga de *U. parvum* y lesiones cervicales,<sup>22</sup> de igual manera Lu y su equipo determinaron que la detección de todos los patógenos mencionados previamente era estadísticamente superior en pacientes positivas para VPH.<sup>23</sup> Esta asociación también se ha observado en otros estudios realizados en diversas poblaciones.<sup>24-26</sup>



Los ureaplasmas pertenecen a la clase Mollicutes, parásitos obligados de eucariotas que carecen de pared celular y poseen un código genético no convencional, un tamaño de genoma extremadamente reducido y necesidad de colesterol para sobrevivir. Aunque no se ha demostrado que los ureaplasmas produzcan toxinas, cuentan con varios factores de virulencia. La IgA proteasa se ha considerado uno de los factores principales que contribuyen a su potencial patógeno al permitirles evadir las defensas del huésped. Además, se ha informado que los ureaplasmas poseen actividad de fosfolipasa A1, A2 y C, que podrían activar la síntesis de prostaglandinas, lo que conduce a enfermedades reproductivas. A pesar de la alta tasa de coinfección por VPH y *Ureaplasma spp.* encontrada en este estudio y que la literatura respalda, los mecanismos fisiopatológicos que explicarían por qué esta coinfección se asocia a una mayor tasa de lesiones intraepiteliales y cáncer cervicouterino siguen siendo inciertos. La única hipótesis hasta ahora es que la infección por *Ureaplasma spp.* contribuye a un proceso proinflamatorio crónico a nivel cervical que aumenta el riesgo de la infección viral y la persistencia del VPH. No obstante, esta asociación no debe pasarse por alto y resalta la necesidad de realizar un cribado de esta infección en pacientes con lesiones intraepiteliales e infección por VPH.<sup>24,26</sup>

Este estudio es uno de los primeros en la población latinoamericana en evaluar esta asociación, que es un tema de investigación en crecimiento. Nuestros resultados tendrán implicaciones tanto en la prevención como en el tratamiento oportuno del Virus del Papiloma Humano. Una de las fortalezas del estudio fue que se llevó a cabo exclusivamente en mujeres con lesiones intraepiteliales, lo cual contribuye a determinar si esta coinfección se relaciona con grados más avanzados de lesiones cervicales. Sin embargo, no podemos concluir si nuestros resultados se replicarían en población infectada por VPH pero sin lesiones cervicales. Entre las limitaciones, cabe mencionar que no se evaluó la presencia de otras infecciones de transmisión sexual que también podrían contribuir al estado proinflamatorio y posterior desarrollo de lesiones intraepiteliales.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se evaluó la prevalencia de la coinfección por el Virus del Papiloma Humano y *Ureaplasma spp.* encontrando una asociación

estadísticamente significativa para la infección simultánea. A sí mismo, se encontró que los serotipos de alto riesgo del VPH fueron los que más se asociaron a esta coinfección y que la presencia de *Ureaplasma spp.* se relacionó a presentaciones clínicas más avanzadas. Se trata de uno de los primeros estudios sobre el tema en la población hispana. La alta prevalencia de esta coinfección es un dato de alarma que obliga a realizar más investigación en el tema para valorar la necesidad de desarrollar estrategias de cribado y tratamiento oportuno de infecciones por *Ureaplasma spp.* con el fin de prevenir el estado proinflamatorio a nivel cervical y con esto la progresión hacia lesiones intraepiteliales de mayor grado o cáncer cervicouterino. Una de las principales barreras a la que nos enfrentamos es al hecho de que las infecciones por *Ureaplasma spp.* cursan típicamente asintomáticas y por lo general no se busca hacer cribado de las mismas. Se requiere de más estudios con un mayor número de pacientes para corroborar esta asociación y determinar en qué pacientes sería conveniente buscar de manera intencionada al patógeno. De igual manera valdría la pena valorar si el tratamiento con azitromicina que está indicado para *Ureaplasma spp.* bajo diferente contexto médico, por ejemplo en el embarazo con ruptura prematura de membranas pretérmino con manejo conservador para prevención de corioamnionitis, sería eficaz para eliminar este patógeno a nivel cervical permitiendo así que al tratar las lesiones clínicas por el Virus del Papiloma Humano se evitara su persistencia al eliminar también la fuente de inflamación crónica.

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

### **Principal**

#### **Dr. Lezmes Dionicio Valdez Chapa**

Jefe de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Cédula profesional 3508534

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 82526234

Correo electrónico: dr.lezmes@gmail.com

### **Tesista y Co-investigador**

#### **Dra. Ivanna González González**

Residente de tercer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Matrícula 1652984

Cédula profesional 12104436

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 10689250

Correo electrónico: iivanna\_glz@hotmail.com

### **Co-investigador**

#### **Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez**

Profesor de investigación. Laboratorio de Investigación Básica Clínica (LIBAC) Centro Universitario Contra el Cáncer. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Cédula profesional 6874652

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 18014350

Correo electrónico: lulugarza87@gmail.com

### **Co-investigador**

#### **Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor**

Maestro del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Cédula profesional 11794505

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 12745841

Correo electrónico: dr\_ortm@hotmail.com

### **Co-investigador**

#### **Dr. Med. Abel Guzmán López**

Jefe del Servicio de Obstetricia, Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Cédula profesional 1862836, 4371186, 4371187

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 82536143

Correo electrónico: abelmed@yahoo.com

### **Sub-investigador**

#### **Dra. Alicia Jocabeth Hernández Moreno**

Estudiante de sexto año de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Matrícula 1796781

Domicilio: Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México

Teléfono: (81) 83891173

Celular: (81) 22097019

Correo electrónico: aliciajocabeth1796@gmail.com

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;47(1):2–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
2. Manini I, Montomolo E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Annali di Igiene*. 2018;30(1):28–32.  
DOI:10.7416/ai.2018.2231

3. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2013;382(9):889–899. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60022-7)
4. Hodges AL, Chism A. Common sexually transmitted infections in women. *Nursing Clinics in North America*. 2018;53(2):189-202. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.013>
5. Lian Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infectious agents and cancer*. 2019;14:29. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>
6. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Research*. 2017;231:139-147. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002
7. Suehiro T, Malaguti N, Damke E, Shozo N, Gimenes F, Pantarotto R, et al. Association of human papillomavirus and bacterial vaginosis with increased risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29:242–249. DOI:10.1136/ijgc-2018-000076
8. Kim SI, Yoon JH, Park DC, Lee DS, Lee SJ, Choe HS, Kim JH, Park TC. Co-infection Of *Ureaplasma urealyticum* And Human Papilloma Virus In Asymptomatic Sexually Active Individuals. *International Journal of Medical Sciences*. 2018;15(9):915–920. <https://doi.org/10.7150/ijms.26523>
9. Kokkayil P, Dhawan B. *Ureaplasma*: Current perspectives. *Indian Journal of medical microbiology*. 2015;33(2):205-214. DOI:10.4103/0255-0857.154850
10. Leli C, Menacci A, Latino MA, Clerici P, Rassu M, Perito S, et al. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2017.05.004>
11. Lukic A, Canzio C, Patella A, Giovagnoli MR, Cipriani PR, Frega A, et al. Determination of Cervicovaginal Microorganisms in Women with Abnormal

- Cervical Cytology: The Role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Research*. 2006;26(6):4843–4849.
12. Mortaki D, Tsitsopoulos E, Louizou E, Tsiambas E, Peschos D, et al. Prevalence of Cervico-vaginal High-risk HPV Types and Other Sexually Transmitted Pathogens in Anogenital Warts Patients. *Anticancer Research*. 2020;40:2219–2223. DOI:10.21873/anticancer.14183
  13. Horner B, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32:1845–1851. DOI: 10.1111/jdv.15146
  14. Zheng M, Zhao H, Di J, Lin G, Lin Y, Lin X et al. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology. 2010; 45(6):424–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2010.06.006
  15. Wang L, Zhu L, L Han, Ma N, Huang H, Zhang X et al. Association between asymptomatic sexually transmitted infections and high-risk human papillomavirus in cervical lesions. *Journal of International Medical Research*. 2019;0(0)1–12. DOI: 10.1177/0300060519865633
  16. Xie L, Li Q, Dong X, Kong Q, Duan Y, Chen X et al. Investigation of the association between ten pathogens causing sexually transmitted diseases and high-risk human papilloma virus infection in Shanghai. *Molecular and Clinical Oncology*. 2021;15(1):132. DOI: 10.3892/mco.2021.2294
  17. Magaña M, Contreras A, Chavez A, Lizano M, De la Cruz D, De la Cruz E. Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV Infection in cervical samples in a Mexican population. *Journal of Medical Virology*. 2015;87:2098–2105. DOI 10.1002/jmv
  18. Rodríguez M, Miranda O, Reséndiz A. Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24-33.6 semanas): evidencia científica reciente. *Ginecol Obstet Mex*. 2018 mayo;86(5):319-334. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.573>
  19. Schreiber H, Shitrit P, Man-El G, Engel O. Macrolide antibiotics roxithromycin vs. azithromycin for preterm premature rupture of

- membranes: a retrospective comparison. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05221-w>
20. Liang Y, Chen M, Qin L, Wan B, Wang H. Correction: A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia (*Infectious Agents and Cancer* (2019) 14 (29) DOI: 10.1186/s13027-019-0243-8). *Infect Agent Cancer*. 2019;14(1):4–11.
21. Kim S Il, Yoon JH, Park DC, Lee DS, Lee SJ, Choe HS, et al. Co-infection of *Ureaplasma urealyticum* and human papilloma virus in asymptomatic sexually active individuals. *Int J Med Sci*. 2018;15(9):915–20.
22. Amorim AT, Marques LM, Campos GB, Lobão TN, de Souza Lino V, Cintra RC, et al. Co-infection of sexually transmitted pathogens and Human Papillomavirus in cervical samples of women of Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–12.
23. Lu H, Jiang PC, Zhang XD, Hou WJ, Wei ZH, Lu JQ, et al. Characteristics of bacterial vaginosis infection in cervical lesions with high risk human papillomavirus infection. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21080–8.
24. Martinelli M, Musumeci R, Sechi I, Sotgiu G, Piana A, Perdoni F, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIS) among Italian women referred for a colposcopy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24).
25. Noma IHY, Shinobu-Mesquita CS, Suehiro TT, Morelli F, de Souza MVF, Damke E, et al. Association of High-Risk Human Papillomavirus and *Ureaplasma parvum* Co-Infections with Increased Risk of Low-Grade Squamous Intraepithelial Cervical Lesions. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(4):1239–46.
26. Tantengco OAG, Nakura Y, Yoshimura M, Nishiumi F, Llamas-Clark EF, Yanagihara I. Co-infection of human papillomavirus and other sexually transmitted bacteria in cervical cancer patients in the Philippines. *Gynecol Oncol Reports* [Internet]. 2022;40:100943. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.100943>