

**Universidad Autónoma de Baja California**

**Facultad de Medicina de Mexicali**



**Hospital General de Tijuana**

Instituto de servicios de Salud de Baja California

Departamento de Enseñanza e Investigación



**ASOCIACION DE LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES DE ALTO Y BAJO GRADO EN MUJERES PORTADORAS DEL VIH/SIDA DEL CAPASITS TIJUANA CON INMUNOSUPRESION.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA INTEGRADA DEL ADULTO**

PRESENTADO POR:

**Dra. Teresa de Jesús Ramírez Huaracha**

ASESORES:

**Dr. Samuel Navarro Álvarez**

Médico Internista e Infectólogo

**Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña**

Ginecóloga y Colposcopista

Tijuana B.C. 2011

## HOJA DE FIRMAS

---

**Dr. José Manuel Robles Barbosa**  
**Director del Hospital General de Tijuana**

---

**Dra. Leticia Falcón Noriega**  
**Jefatura de Enseñanza e Investigación**

---

**Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña**  
**Tutora de la Especialidad de Medicina Integrada del Adulto**

---

**Dr. Samuel Navarro Álvarez**  
**Asesor de Tesis**

---

**Dra. Ana Elizabeth Medrano Ureña**  
**Asesor de tesis**

---

**Dra. Teresa de Jesús Ramírez Huaracha**  
**Autor de Tesis y Residente de Medicina Integrada del Adulto**

## DEDICATORIA

A **Dios** por estar siempre conmigo y que me permitió cumplir una meta más en mi vida y darle un enfoque y fin a este trabajo.

A **toda mi Familia** quienes son los motores que impulsan mi vivir diario y que me han sido mi soporte y compañía durante toda mi profesión.

A **mis sobrinos Tristan y Matías** a los que simplemente amó con todo mi corazón.

A **mis asesores** por su paciencia y gran apoyo para la dirección de este trabajo.

A **todos mis amigos** que siempre estuvieron conmigo, en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad y que son parte de mi alegría.

A **todas las enfermeras y el personal del Hospital General Tijuana** por su disponibilidad e invaluable ayuda que me brindaron durante este periodo.

A las personas que más me enseñaron sin ellas saberlo, y que gracias a ellos logre mi especialidad "**Mis Pacientes**"

# INDICE

## CONTENIDO

### Capítulo I

1. Introducción.....	6
----------------------	---

### Capítulo II

2. Circulo Escamocolumnar.....	7
3. Biología molecular del VPH.....	8
4. El ciclo viral del VPH.....	9
a) Infección y desensamble del virión.....	9
b) Mantenimiento del genoma.....	9
c) Fase proliferativa.....	10
d) Amplificación del genoma y síntesis de los viriones..	10
e) Nomenclatura y clasificación del los VP's.....	11
f) Las variantes intratipo del VPH.....	12

### Capítulo III

5. Epidemiología.....	12
6. Etiología.....	13
7. Factores de Riesgo.....	14

### Capítulo IV

8. Prevalencia, Regresión y persistencia del VPH.....	16
9. Desarrollo de lesiones y cáncer.....	17

## Capítulo V

10.	Cuadro Clínico.....	18
11.	Diagnóstico.....	19
12.	LIE y VIH.....	25

## Capítulo VI

Objetivo General, Objetivos Específicos, Objetivos secundarios, Hipótesis, Justificación.....	27
---	----

## Capítulo VII

Material y métodos, área de estudio, diseño, universo de estudio, unidad de análisis, tamaño de la muestra.....	28
---	----

Criterios de inclusión, criterios de exclusión, criterios de eliminación, variables dependientes, variables independientes sociodemograficas.....	29
---	----

Variables independientes ( Ginecológicas, en relación con VIH/SIDA), Recursos materiales disponibles .....	30
--	----

Anexo N° 1.....	31
-----------------	----

Procedimientos, consideraciones éticas, análisis estadístico.....	32
---	----

## Capítulo VIII

Resultados .....	33
------------------	----

## **Capítulo IX**

Discusión.....	41
----------------	----

## **Capítulo X**

Conclusiones .....	42
--------------------	----

## **Capítulo XI**

Glosario .....	44
----------------	----

## **Capítulo XII**

Referencias Bibliográficas .....	46
----------------------------------	----

## CAPITULO I

### 1. INTRODUCCION

El cáncer de cérvix uterino constituye uno de los principales problemas de salud del mundo siendo la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, después del cáncer de mama.(34)

En su etiología se admite que hay agentes que actúan sobre las células de reserva o sobre el epitelio metaplásico de la zona de transformación del cérvix. La gran mayoría de los casos es causada por el virus de papiloma humano (HPV), un virus de transmisión sexual que infecta las células del cuello uterino y lentamente provocan alteraciones celulares que pueden evolucionar hacia cáncer. En últimos estudios se establece con mayor claridad la implicación de los virus del papiloma de alto riesgo como agentes causales en la transformación tumoral de los carcinomas cervicales. Estudios realizados en varios países detectaron asociación positiva con varios tipos de HPV, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentemente encontrados con alto potencial oncogénico y los biológicamente más activos. Se piensa que los dos tipos de HPV son capaces de transformar los fibroblastos humanos provocando una alteración en la diferenciación del epitelio cervical e induciendo así la replicación desordenada del DNA en los fibroblastos. Los anticuerpos de productos de genes de HPV, E4 y E7 son los más encontrados en pacientes con CIN ó carcinoma invasor de cérvix uterino.

Aunque en la mayoría de las situaciones es asintomático, en la fase pre-invasiva se trata de una enfermedad que, cuando está avanzada, se caracteriza por dispareunia, secreciones vaginales con olor fétido, hemorragia entre los periodos menstruales, durante el coito o después de la menopausia. El tamizaje precoz por medio de examen pélvico, citología exfoliativa cervical (test de Papanicolaou), histología y colposcopia, se pueden prevenir y bajar la tasa de incidencia de esta patología.(12)

Con la aparición del VIH/SIDA, el número de casos del cáncer cervical ha aumentado progresivamente en los países en desarrollo. Varios estudios demuestran una mayor prevalencia de la infección por el HPV en las mujeres HIV positivas frente a las HIV negativas. Desde 1993 se considera el cáncer cervical como una enfermedad que define el SIDA en las mujeres infectadas con el virus de HIV. La supresión de la respuesta inmunológica aparece como un factor de riesgo importante para adquirir la infección por HPV genital así como para explicar la recurrencia. En los países en desarrollo, donde la promiscuidad es elevada, la asociación cáncer y SIDA es frecuente.

El África Subsahariana alberga dos terceras partes (22.4 millones) del total mundial de personas viviendo con VIH. Tres cuartas partes de las defunciones ocurrieron en esta región. En América Latina, se estima que viven 2 millones de personas con VIH.(1)

Los porcentajes de supervivencia dependen en gran medida del estadio clínico de la enfermedad, siguiendo la clasificación del sistema Bethesda. En función de la estadificación clínica (además de otros factores) se planifica el esquema terapéutico adecuado.

Al contrario de otros tipos de cáncer, el de cérvix uterino puede prevenirse utilizando tecnologías de detección y tratamientos poco costosos, con el objetivo de detectar tejido anormal en el cuello uterino antes de que se transforme en cáncer invasor. (28)

## **CAPITULO II**

### **2. CIRCULO ESCAMOCOLUMNAR**

El cuello uterino está fundamentalmente constituido por tejido conjuntivo fibroso, las fibras elásticas son muy escasas, lo mismo que las fibras musculares lisas, que están en menor proporción que en el resto del útero. El epitelio que lo recubre es de dos tipos distintos: la zona exocervical, en contacto con la vagina, está tapizada por un epitelio escamoso estratificado; la zona endocervical que está cubierta por un epitelio cilíndrico monocapa.

El límite entre ambos epitelios, escamoso y cilíndrico, no es brusco, y suele existir una zona de transición o escamocilíndrica, de no más de 1 mm de longitud. En un principio se decía que el límite entre ambos epitelios se encontraba a nivel del orificio cervical externo (OCE), aunque hoy se ha demostrado que esto no es así, y que a lo largo de la vida sexual madura de la mujer, e incluso a lo largo del ciclo, la zona de transformación suele estar por fuera del OCE, al contrario que la infancia y en la menopausia.

La importancia de esta zona de transición es que va a ser en ella en la que se inicie la mayoría de los procesos cervicales premalignos, y por lo tanto el lugar de asiento más común de la patología maligna que nos ocupa en este trabajo.(22)

### 3. BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

El virus del papiloma, VP, pertenece a la familia papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el consejo internacional para la taxonomía de los virus, (ICTV), (11).

Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infechan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles.

La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2.

El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses.

#### 4. EL CICLO VIRAL DEL VPH

##### a) INFECCIÓN Y DESENSAMBLE DEL VIRIÓN.

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH-AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina  $\alpha 6$ - $\beta 4$  se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor (39).

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina. El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral a núcleo de esta (10).

##### b) MANTENIMIENTO DEL GENOMA

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S.

### c) FASE PROLIFERATIVA

La expresión de E6 y E7, de un ARNm Bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato supra basal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.

### d) AMPLIFICACION DEL GENOMA Y SINTESIS DE LOS VIRIONES

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VP deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del DNA viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, I1 y I2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. El VP no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina (17).

#### e) NOMENCLATURA Y CLASIFICACION DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA.

El gen L1 es el más conservado del genoma viral y por tanto ha sido usado para identificar nuevos tipos virales. Un nuevo tipo viral es reconocido como tal solo si la secuencia nucleotídica del gen L1 difiere por poco más del 10% de aquella del tipo viral de aquella del tipo viral conocido más cercano. Diferencias de 2 a 10% definen a un subtipo viral, mientras que la diferencia menor a 2% define a una variante viral. Hasta la fecha se han descrito y secuenciado completamente 118 tipos virales y se ha identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de regiones subgenómicas.

Los VP se clasifican en 3 niveles taxonómicos: Género, Especie y Tipo (19). Los diferentes géneros comparten menos del 60% de identidad en la secuencia de L1; las especies de un género comparten una identidad de secuencia. Los VP conocidos que infectan tanto a humanos como a animales forman 16 géneros que se identifican por letras griegas. Cinco de estos géneros se componen exclusivamente de VPH's y VP's identificados en algunos primates, todos los otros géneros contienen tipos encontrados en varios mamíferos y aves. El género clínicamente más importante es el referido como los virus del papiloma-Alfa o VP-Alfa (en inglés Apha-papillomavirus). Contiene a todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciformis (EV), una enfermedad neoplásica cutánea con componente genético.

En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-Beta y los VP-Gama establecen infecciones asintomáticas, o en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Algunos de los virus de estos dos géneros también se han hallado asociados a cáncer de piel en individuos inmunosuprimidos.

## f) LAS VARIANTES INTRATIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Se especula que hace varios miles de años, cuando las especies humanas evolucionaron, los tipos de VPH ya existían con genomas muy parecidos a los de hoy en día. Las distancias genéticas entre los aislados virales evolucionaron en paralelo con los grupos étnicos humanos y con la dispersión de estos alrededor del mundo. Como consecuencia, ciertas variantes virales predominaron en grupos étnicos humanos definidos y aislados, como aquellos que colonizaron primero el continente americano hace unos 12 000 años. En México los inmigrantes europeos se mezclaron con los nativos y hoy en día la población contiene las variantes virales específicas de cada grupo étnico. Todos los tipos virales hoy en día, tienen variantes genómicas y estas difieren entre sí por 1- 5% en su secuencia del DNA .(31)

Además de los factores de riesgo para la progresión a CaCu ya mencionados, las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, pues diversos estudios sugieren que estas difieren biológicamente en su potencial oncogénico .

Los países en vías de desarrollo tienen incidencias más altas de cáncer cérvicouterino que los países desarrollados. Esta diferencia puede deberse a que estos últimos tienen acceso a mejores sistemas de salud pública. Sin embargo otra posibilidad es que las poblaciones están expuestas a cepas o variantes virales con diferentes propiedades patogénicas (7).

## **CAPITULO III**

### 5. EPIDEMIOLOGIA

En México el cáncer cervicouterino es actualmente la segunda causa de defunción por neoplasias malignas particularmente en mujeres de 25 a 64 años. En el 2006 se registraron 4,114 muertes por esta causa (35). Motivo por el cual se ha incrementado la utilización de la prueba de Papanicolaou

de 33% en el 2000 a 41.2% en el 2006 y mediante la aplicación de otras estrategias se ha logrado reducir un 20% la mortalidad por esta causa (36). En el 2007 ocupó la posición 11 dentro de las principales 20 causas de mortalidad de la población total femenina, con 4,046 defunciones, y en 2008 representa la segunda causa de muerte entre la población de 25 años y más con una tasa de mortalidad de 14 defunciones por cien mil mujeres de la población.(33)

Una de las características de la mortalidad por CaCu es que está afectando más a las mujeres de los estados menos desarrollados del país. En 2008 las tasas más altas de mortalidad por esta causa se registraron en Nayarit, Chiapas y Oaxaca entidades con bajo índice de desarrollo humano (IDH). (33)

## 6. ETIOLOGIA.

La causa subyacente primaria de cáncer cérvico uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el cual se transmite por contacto sexual. Las evidencias de esta asociación están basadas en estudios epidemiológicos que han demostrado los siguientes tres aspectos (2,8,30,38).

- 1.-Prevalencia de ADN del VPH en más de 90% de las lesiones preinvasoras e invasoras.
2. Presencia de actividad de transcripción del VPH en los cánceres cervicales.
3. Presencia de oncogenes del VPH (VPH-E6 y VPH-E7) que median la transformación maligna.

En la actualidad existen más de 100 tipos de VPH, de los cuales 30 son considerados de riesgo para cáncer cervicouterino y pueden subclasificarse como de alto, y bajo riesgo (38).

Alto Riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y
-------------	--

	82.
Bajo Riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81.

El cáncer cérvicouterino se desarrolla a partir de lesiones precursoras preinvasoras, conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) o lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Las NIC se dividen en tres grados de 1 a 3 según la gravedad de la alteración en la diferenciación epitelial. Las LIE se dividen:

- a) Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estas lesiones incluyen a la displasia leve y a la NIC 1.
- b) Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. Corresponde a las lesiones conocidas como displasias moderada, grave y cáncer in situ y a las NIC 2 y 3.

Alrededor de 90% de los cánceres cervicales son carcinomas de células escamosas y un 10% son adenocarcinomas, en ambos tipos está involucrado el VPH. Hoy en día se ha demostrado que el tiempo de evolución de una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado al cáncer de células escamosas es de 20 años aproximadamente (4).

## 7. FACTORES DE RIESGO

El riesgo de contraer VPH genital está influenciado por la actividad sexual, por lo que el CaCu sigue un patrón típico de enfermedades transmitidas sexualmente.(22)

Los más frecuentes son:

- Mujeres de 25 a 64 años de edad.
- Actividad sexual a temprana edad (antes de los 18 años)
- Nunca haberse practicado el estudio citológico (Papanicolaou)
- Múltiples parejas sexuales (tanto del hombre como de la mujer)
- Antecedente de infecciones de transmisión sexual.

- Infección cérvico vaginal por virus del papiloma humano.
- Infecciones concomitantes con ETS como la Chlamydia trachomatis.
- Tabaquismo, debido a que la nicotina y la cotinina se concentran en el moco cervical lo que presenta gran poder mutagénico.
- Desnutrición
- Deficiencia de antioxidantes (Vitamina C y E).
- Pacientes con Inmunodeficiencia (VIH)
- Nunca haberse practicado el estudio citológico.
- Pareja sexual con cáncer de pene.
- Verrugas genitales, test de Papanicolaou con resultados anormales
- Uso prolongado de anticonceptivos orales (más de 5 años).
- Multiparidad es un factor de riesgo establecido aunque no explicado por la relación traumática que para el cuello uterino provocan los partos, sino por la acción de factores tóxicos de origen inmunológico, de hormonas, déficits nutricionales que ocurren durante el embarazo y la frecuente infección por VPH durante éste.
- Coinfección con otros virus, como el herpes simple (HSV) Tipo 2, citomegalovirus (CMV), herpes virus humano tipo 6 y 7 (HHV-6), detectados todos en el Cérvix.
- Predisposición genética. Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad.

Algunos investigadores han planteado que la falta de higiene sea un factor que aumente la probabilidad de riesgo para contraer VPH, desarrollar la infección o desarrollar cáncer cérvico uterino; sin embargo, estas afirmaciones aún no tienen base sólida.

Uno de los factores sociales que se han retomado en el aumento de la probabilidad para desarrollar lesiones precursoras y cáncer es, sin duda, la situación socioeconómica de las mujeres. Una situación socioeconómica baja generalmente está asociada con ingresos económicos precarios, acceso limitado a los servicios de salud, nutrición deficiente y baja

escolaridad, con respecto a la prevención de ciertas enfermedades como el cáncer cérvico uterino; además, las prioridades de las mujeres están relacionadas con la satisfacción de necesidades básicas: comida, vivienda, vestido, desafortunadamente, el cuidado de la salud no es una de sus prioridades. Por todo ello, al cáncer cérvico uterino se le relaciona con la pobreza (22).

## **CAPITULO IV**

### **8. PREVALENCIA, REGRESION Y PERSISTENCIA DEL VPH:**

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44% (5), más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos.

La mayoría de las lesiones leves o moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes (25). Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrolla una lesión intraepitelial de bajo grado, bajo el sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales. Después, solo del 20 a 40% de estas lesiones de bajo grado progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado. Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 ó 10% de ellas desarrollarán una lesión de alto grado, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses (15). Sin embargo, en aquellos con una deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece

haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH.

Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia (20).

Los estudios de Bachtary y van der Graaf sugieren que la infección múltiple está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (18). No está claro si esto es debido a la susceptibilidad del hospedero, la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral.

## 9. DESARROLLO DE LESIONES Y CANCER

El resultado usual de la infección por VPH es una verruga o papiloma. Las verrugas genitales, o condilomas, se transmite por contacto sexual, el 90% de estas son causadas por los tipos virales 6 y 11 (17).

Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos , pueden causar lesiones de bajo grado en la zona de transformación del cuello uterino. La LIEBG, también conocido como NIC 1 (Neoplasia intraepitelial cervical, grado 1) bajo otro sistema de clasificación, son manifestaciones transitorias de la infección viral productiva. Se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anormalidades menores de la célula. La zona de transformación del cuello uterino es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. Es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una lesión de alto grado, que también se conoce como NIC 2 ó NIC 3, las verdaderas precursoras del CaCu y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anormalidades genéticas que favorecen la malignidad. Las LIEBG

pueden establecerse al inicio, al mismo tiempo o en ausencia de lesión de alto grado (21).

El CaCu de células escamosas es el más común, mientras que el 10% de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. Este también contiene VPH pero la correlación es menos pronunciada y es dependiente de la edad. Cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ. (27)

Fig. 1

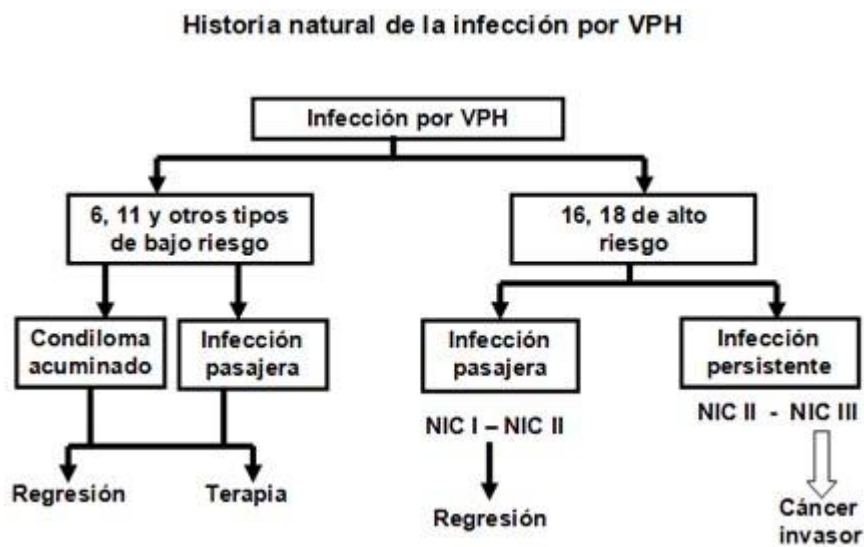


Fig. 1

## CAPITULO V

### 10. CUADRO CLINICO

En su fase inicial, el CaCu no causa dolor ni presenta síntomas; esto hace que muchas mujeres no se enteren que tienen este tipo de cáncer, hasta que se encuentran en un estadio muy avanzado. Los síntomas más frecuentes son: Leucorrea blanquecina, viscosa con mal olor, hemorragia post coito en fases precoces de la enfermedad, anemia ferropénica, metrorragias en estadios más avanzados, dolor pélvico y en la zona presacra es signo de que el tumor ha alcanzado en su extensión a la pared pélvica o que afecta los ganglios, que producen irritación del plexo presacro, dolor hipogástrico en los flancos y en la zona lumbar suele ser secundario a

la compresión por la masa tumoral de uno o ambos uréteres, con el resultado de hidronefrosis, la invasión de la vejiga o del recto causa síntomas de obstrucción urinaria como disuria y hematuria o diarrea y rectorragia respectivamente. El edema en extremidades inferiores resulta del bloqueo del sistema de drenaje linfovenoso por la afectación del mismo, es raro que un carcinoma de cérvix debute así, habitualmente ocurre en recidivas o en estadios muy avanzados de la enfermedad. (15)

## 11. DIAGNOSTICO

El diagnóstico sospechoso de lesión intraepitelial escamosa se puede establecer por citología ó colposcopia del cuello uterino y del cáncer invasor por examen clinico.(2, 8, 38).

El diagnóstico definitivo de CaCu se establece únicamente por examen histopatológico (biopsia). Recientemente se han introducido los métodos moleculares para detectar VPH en muestras clínicas.

El sistema actual de reporte para clasificar la citología cervical es el de Bethesda mencionada en la norma oficial para la prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Cérvico Uterino. El cual se clasifica de la siguiente manera: (26).

### 1) Lesión intraepitellial escamosa de bajo grado:

- Infección por VPH
- Displasia Leve o NIC 1

### 2) Lesión intraepitelial escamosa de alto grado:

- Displasia moderada ó NIC 2
- Displasia intensa ó NIC 3
- Carcinoma epidemoide in situ

## LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO.

Corresponde a la displasia leve, NIC 1 o condilomas ordinarios. La mayor parte de estas lesiones muestra características de condilomas ordinarios y hay coilocitosis (27).

Las principales características de las LIEBG es que habitualmente hay coilocitosis, proliferación de células basales (hasta 30% del espesor del epitelio), Actividad mitótica, comúnmente restringida a la capa basal, la atipia predomina en las capas medias y superficiales del epitelio, y hay poca o nula atipia de células basales.

Un subtipo especial LIEBG lo constituye la metaplasia papilar inmadura o condiloma inmaduro (37). Es una variante poco común o quizá mal diagnosticada como cervicitis ó pólipo cervical. Se asocia con infección por VPH de bajo riesgo y, dado que la atipia es mínima, el diagnóstico solamente se realiza en conocimiento de la información colposcópica. El epitelio es semejante a la metaplasia escamosa inmadura con mínima atipia (similar a la metaplasia inmadura plana que es mucho más frecuente). Si la configuración papilar no es clara en el material histológico o si la información clínica es inadecuada, puede clasificarse como negativo a LIE. La inmunohistoquímica para Ki-67 puede ser útil.

## LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO

Corresponde a displasia moderada, intensa; carcinoma epidermoide in situ, NIC II, III y condiloma atípico. Sus principales características son: proliferación de células inmaduras atípicas (30 a 100% del espesor del epitelio), Atipia moderada a intensa en todo el espesor del epitelio, incluida la capa basal que se encuentra desorganizada, Actividad mitótica aumentada y con figuras por arriba de la capa basal, Mitosis atípicas, Puede haber

coilocitosis, comúnmente asociada con atipia intensa y pleomorfismo nuclear.(15)

Según el patrón morfológico se señalan dos variantes, una con evolución parcial de maduración y coilocitosis con atipia intensa, reflejada por pleomorfismo e hiper cromasia nucleares intensos (NIC 2 o condiloma atípico); y la otra con inmadurez en más de 60% del epitelio, sin coilocitosis y con menor grado de pleomorfismo nuclear (NIC 3).

La metaplasia inmadura atípica plana, puede o no corresponder a LIE. Habitualmente son difíciles de clasificar sin el estudio inmunohistoquímico o la identificación molecular del VPH; la reacción de P63 muestra positividad en todas las células, como corresponden a una proliferación inmadura. La evaluación de actividad proliferativa es intensa mediante Ki-67, sugiere LIE, según el grado de atipia, puede corresponder a LIEBG o LIEAG. Es conveniente aplicar P16 o correlacionar estos resultados con HC II/ captura de híbridos.(3)

La denominada Displasia eosinofílica es una subvariante de LIEAG descrita en el 2004 (23). No tiene significado clínico especial y únicamente es una versión inmadura de LIE en el epitelio metaplásico, con citoplasma acidófilo abundante.

#### DIFERENCIAS MORFOLOGICAS ENTRE LIEBG Y LIEAG. Fig. 2

	<i>Bajo grado</i>	<i>Alto grado</i>
Coilocitosis	++++	++/-
Atipia	Leve a moderada	Moderada a intensa
Capa basal	Ordenada y sin atipia	Desorganizada y con atipia
Hiperplasia basal	< 30%	>30 %
Mitosis	Capa basal	Basales y suprabasales
Mitosis atípicas	No hay	+/-

**Fig. 2**

Las pacientes que presenten cualquiera de las siguientes alteraciones citológicas se deberán referir a la clínica de colposcopia para su atención.  
(29,38)

- a) ASC: Anormalidades en el epitelio plano.
- b) ASC-H: Anormalidades en el epitelio plano, probablemente de alto grado.
- c) LIEBG: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
- d) LIEAG: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
- e) AGC: Células glandulares endocervicales atípicas.
- f) Carcinoma epidermoide.
- g) Adenocarcinoma.

El resultado citológico que no supone cambio alguno en las células cervicales es el *negativo*. Uno de los resultados citológicos más frecuentes es el *negativo con proceso inflamatorio*, que indica que no existen cambios en las células que sean compatibles con alguna de las lesiones precursoras, sino que muestran respuesta del epitelio a inflamación y a cambios regenerativos completamente normales en mujeres con vida sexual activa.(1)

El cáncer invasor se estadifica de acuerdo con los criterios establecidos por la federación internacional de Ginecoobstetricia (FIGO).

Técnica de la toma de Citología cervical (30).-

El procedimiento para la toma consta de los siguientes pasos:

- Visualizar el Cérvix
- Toma de muestra del Exocérvix
- Toma de muestra del Endocérvix
- Fijación de la muestra

El material necesario es el siguiente:

- Espejo vaginal de diferentes tamaños

- Spray- Fijador y / o alcohol de 96°
- Guantes de látex
- Laminilla de vidrio
- Espátula de Ayre (madera)

Técnica de realización:

- 1) Se coloca a la paciente en posición ginecológica
- 2) Se introduce en la vagina el espejo y la espátula para tomar una muestra de células que se descaman del cérvix uterino en la zona de transformación y del canal cervical (exocervix y endocervix).
- 3) Las muestras se colocan en la laminilla extendidas de forma horizontal ya sea con la espátula de madera (Ayre) o con el cepillo endocervical o escobilla de plástico y se fija con el spray y/o se remoja en alcohol de 96° durante 4 segundos.
- 4) La muestra es enviada al laboratorio de patología para su interpretación por el especialista.

El estándar de oro para la evaluación de una paciente con sospecha de lesión intraepitelial escamosa de cualquier grado (LIE) requiere, de acuerdo con consensos internacionales y de la misma Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994) (26). Estudios de citología, colposcopia y biopsia. Estos procedimientos pueden complementarse con biología molecular e inmunohistoquímica. La citología y la colposcopia tienen variantes de mayor o menor aceptación (citología convencional, citología de base líquida, cardiografía, microcolpohisteroscopia); Sin embargo, los procedimientos básicos y generalmente aceptados en la mayor parte de los países son la citología y colposcopia convencionales, además del estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina.(20)

La sensibilidad y especificidad de cada uno y sus variantes es versátil, según el diagnóstico final que se pretende evaluar (infección por VPH, LIE o carcinoma invasor) y la institución. Es bien conocido que la sensibilidad y especificidad de la citología convencional y colposcopia muestran valores recíprocos; no obstante, la sensibilidad de la colposcopia es menor (87 a

90%) que la citología (60-70%), pero la especificidad de ésta última es mayor (88 a 99 Vs 69%), (26), los mejores valores se consiguen al combinar los dos procedimientos.

El estudio histopatológico se considera el indicador más confiable de la presencia o ausencia de la enfermedad (LIE); Sin embargo deben considerarse varios factores que influyen en su eficiencia.

Amerita especial mención la técnica de captura de híbridos (HC2), ya que no requiere la integridad morfológica para la demostración del ADN viral (9), se considera que para ciertas situaciones, debe utilizarse en combinación con la citología de base líquida. Es la única prueba aprobada por la FDA, Es de gran utilidad, también, para resolver los casos de falta de correlación citocolpohistológica y en el seguimiento del paciente.

Su sensibilidad y valor pronóstico negativo para LIEAG es alta (90 a 100%); sin embargo, su especificidad es variable (62-96%) y su valor pronóstico positivo bajo (9 a 15%) (9). Ya que es un procedimiento de detección viral y no de detección morfológica.

Un sitio semejante lo ha ocupado la PCR, aunque con las limitantes de su excesiva sensibilidad (se requiere identificar a las mujeres con lesiones epiteliales, especialmente las de alto grado, y no indiscriminadamente a todas aquellas con infección por VPH) y falta de estandarización.

Recientemente se introdujo otra prueba de detección para VPH de alto riesgo, estandarizada para uso clínico (Invader TWT), y se encuentra en evaluación por la FDA.

Las técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ son útiles, en diferente proporción, para:

1) Resolver los casos dudosos:

- Atipia reactiva Vs LIEBG
- LIEBG Vs LIEAG
- Metaplasia inmadura Vs LIE
- Atrofia con atipia Vs LIE
- Metaplasia transicional Vs LIE

2) Control de calidad.

## 12. LIE Y VIH.

El programa de Naciones Unidas para VIH/SIDA (ONUSIDA) estima que 33.4 millones de personas viven con VIH en el mundo; 31.3 millones de ellas son adultos y 2.1 millones de ellas son menores de 15 años. Del total, 15.7 millones (47%) son mujeres. En México encontramos una prevalencia de 3 casos por cada 1000 personas de 15 a 49 años y a nivel mundial ocupamos el lugar 42° en prevalencia, cifras de la secretaria de Salud hasta noviembre del 2009. Las entidades federativas con mayor número de casos de SIDA son: Distrito Federal con (16.6%), México con (11.1%), Veracruz con (9.1%), Jalisco con (7.8%), Puebla con (4.8%), Baja California con (4.7%), Guerrero con (4.1%), Chiapas con (3.4%) y Nuevo León con (2.7%).(1)

La incidencia de neoplasia intraepitelial cervical ó LIE en las mujeres infectadas por el VIH se incrementa a medida que disminuye el recuento de CD4 y la función del sistema inmunitario es decir ( CD4 por debajo de 200 linfocitos/mm<sup>3</sup> ó carga viral del VIH por encima de 100.000 copias/ml) aumentando así el riesgo en la mujer a desarrollar una neoplasia o un probable cáncer de cuello uterino. También debemos considerar que niveles de más de 500 linfocitos/mm<sup>3</sup> presupone un buen nivel de inmunidad. Valores entre 200 y 500 linfocitos/mm<sup>3</sup> presuponen una moderada inmunodeficiencia. Además el riesgo de avance de la enfermedad en un individuo puede valorarse por la cuantificación de la carga viral. La cuantificación de los linfocitos CD4 y la carga viral sirven para dar un pronóstico inmunológico así como para saber cuándo se debe iniciar la terapia antirretroviral en las personas que viven con VIH/SIDA.(16)

Cuando se decide iniciar el tratamiento antirretroviral puede haber una elevación de 50 a 100 linfocitos CD4 entre 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Luego hay una elevación de 50 a 100 por año, por lo que debemos considerar probables infecciones oportunistas como por ejemplo el VPH de alto riesgo oncogénico considerado como la principal causa de cáncer de cuello uterino. De acuerdo al los linfocitos CD4 se monitorizan cada 6 meses en todas las personas que viven con VIH/SIDA, ya sea que

estén o no en tratamiento antirretroviral, para determinar el inicio o respuesta al mismo.

Aparentemente las variaciones del estado inmunológico alteran la evolución natural del cáncer cervicouterino sobre todo el factor tiempo, reduciéndolo a un tercio aproximadamente de lo que ocurriría en mujeres seronegativas inmunocompetentes, esto se debe al grado inmunodeficiencia y a la duración de la misma, al tipo o tipos de VPH asociados y finalmente a el grado de neoplasia que se produce en el momento en que la inmunodeficiencia se torna efectiva. (18)

A nivel mundial está bien documentada una prevalencia elevada (17-50%) de Lesión Escamosa Intraepitelial (LIE) en mujeres infectadas por VIH.

En 1993 el cáncer de cuello uterino fue considerado como causa de definición de SIDA, ocupando el sexto orden de frecuencia entre las enfermedades marcadoras de SIDA por encima del sarcoma de Kaposi y el Linfoma no Hodgkin.

Se estima que el 60% de las mujeres infectadas por el VIH tienen displasia cervical demostrable. La patogenia de las neoplasias asociadas al VPH en los pacientes infectados por el VIH puede estar en relación con los efectos de las oncoproteínas E6 y E7, presentes en los subtipos 16 y 18, sobre los genes supresores de tumores p53 y RB, por otra parte, puede existir una interacción sinérgica entre el VPH y el VIH, de manera que se aumente la expresión génica a través de factores transactivadores como el E2 y el gen TAT.

El cáncer de cuello uterino es más difícil de curar en las mujeres VIH positivas con respecto a las mujeres VIH negativas, la tasa de recidivas tras el tratamiento convencional es elevada. (13)

## **CAPITULO VI**

### **Objetivo General**

Conocer la incidencia de LIE de alto y bajo grado y su relación con la inmunosupresión y la carga viral en mujeres con VIH/SIDA.

### **Objetivo específico**

Demostrar la asociación de LIE de alto y bajo grado con el estado inmunológico y la carga viral en mujeres del CAPASITS Tijuana.

### **Objetivos secundarios**

Describir las características Sociodemográficas de las mujeres en control en el CAPASITS.

Conocer los factores de riesgo asociados a LIEAG y a LIEBG en las pacientes con VIH/SIDA.

Determinar la frecuencia de lesiones premalignas y malignas en los estudios citológicos de las usuarias

### **Hipótesis**

A mayor inmunosupresión por VIH/Sida existe mayor incidencia de lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado.

### **Justificación**

No hay estudios de este tipo realizados en el CAPASITS

Los resultados de nuestro estudio brindaran información sobre las particularidades de nuestras pacientes, por los cuales se pretende conocer las variables más significativas en esta población y así poder modificar protocolos que optimicen su atención.

## **CAPITULO VII**

### **MATERIAL Y METODOS:**

#### **Área de estudio**

El CAPASITS Tijuana, que brinda atención a la población con VIH/Sida e infecciones de transmisión sexual.

#### **Diseño**

Se trata de un tipo de estudio transversal, observacional y comparativo, realizado de Octubre del 2009 a Marzo del 2010.

#### **Universo de estudio**

La población de estudio fueron todas las mujeres atendidas en el CAPASITS con diagnóstico de VIH/SIDA que acudieron a consulta de primera vez y subsecuente del periodo de tiempo de Octubre del 2009 a Marzo del 2010.

#### **Unidad de análisis**

La unidad de análisis de éste estudio fueron las usuarias del CAPASITS a las que se les tomó una citología cervical durante Octubre del 2009 a Marzo del 2010.

#### **Tamaño de la muestra:**

Se incluyeron en el estudio 49 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

**Criterios de Inclusión:**

Expediente Clínico completo:

- Historia Clínica completa
- Seropositividad a VIH con ELISA y Western Blot
- Determinación de carga viral
- Cuantificación de linfocitos CD4
- Citología Cervical

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes núbiles
- Expediente clínico incompleto
- Registros citológicos incompletos
- Reporte citológico de muestra inadecuada

**Criterios de Eliminación:**

- Pacientes con antecedente de histerectomía total
- Pacientes con tratamiento cervical previo.

**Variables dependientes:**

- LIE de alto y bajo grado

**Variables Independientes:**

- SOCIODEMOGRAFICAS: Edad, Ocupación, escolaridad, Estado Civil, Tabaquismo, Prostitución.

- **GINECOLOGICAS:** Inicio de vida sexual activa, Número de parejas sexuales, promiscuidad, número de gestas, número de partos, número de abortos, número de cesáreas, métodos anticonceptivos, detección oportuna de cáncer, situación Ginecoobstétrica actual, exploración física, Diagnósticos citológicos.
- **EN RELACION CON VIH/SIDA:**  
Cuantificación de linfocitos CD4, determinación de carga viral, en tratamiento antirretroviral, con falla virológica actual, con fallas virológicas anteriores, nadir del CD4, número de esquemas antirretrovirales.

#### **RECURSOS MATERIALES DISPONIBLES:**

- mesa de exploración ginecológica
- Guantes de látex
- Especulo Vaginal desechable
- Espatula de Ayre (madera)
- Laminilla de vidrio con área de identificación
- Spray fijador
- Solicitud de citología cervical de ISESALUD
- Formato de registro de las variables y de resultados de laboratorio del protocolo de investigación. (Anexo N°1).

(Anexo N° 1)

PROTOCOLO DE INVESTIGACION		
<b>DATOS DEL PACIENTE:</b>		
NOMBRE: _____ EDAD: _____ FECHA DE NACIMIENTO: _____		
ENTIDAD DE NACIMIENTO: _____ DOMICILIO: _____		
TELEFONO: _____ TIEMPO Y RESIDENCIA ACTUAL: _____		
ESCOLARIDAD: _____		
OCUPACION: _____ ESTADO CIVIL: _____		
<b>A.G.O:</b>		
I.V.S.A _____ FUR _____ MENARCA: _____ RITMO: _____ GESTA: _____ PARA: _____ ABORTOS: _____		
CESAREAS _____ # PAREJAS SEXUALES: _____ PLANIF. FAMILIAR: _____ MAC ACTUAL: _____ PRESERVATIVOS _____		
E.P.E: _____ VACUNA VPH: _____ PROSTITUTA: _____ TABAQUISMO: _____ ETS: _____ FUPAP Y DX: _____		
D.O.C: 1ERA VEZ: _____ PRIMERA VEZ DESPUES DE 3 AÑOS: _____ SUBSECUENTE: _____		
<b>SITUACION GINECOOBSTETRICA:</b>		
PUERPERIO: _____ HISTERECTOMIA: _____ TX.COLPOSCOPICO PREVIO: _____ POSTMENOPAUSIA: _____		
TX. FARMACOLOGICO: _____ DIU: _____ OTB: _____ USO DE HORMONALES: _____ EMBARAZO: _____		
UTENSILIO DE TOMA DE LA MUESTRA: _____ FECHA DE TOMA DE LA MUESTRA: _____		
<b>A LA EXPLORACION SE OBSERVA:</b>		
1. -CUELLO APARENTEMENTE SANO    4.-CERVICITIS    7.- NO SE OBSERVA CUELLO		
2.-CUELLO NORMAL    5.-LEUCORREA		
3.-EROSION DEL CUELLO    6.-SANGRADO ANORMAL		
<b>RESULTADOS DE CITOLOGIA:</b>		
FECHA DE INTERPRETACION: _____ DIAGNOSTICO CITOLOGICO: _____ HALLAZGOS: _____		
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA: _____ REPETIR ESTUDIO: _____ MOTIVO. _____		
<b>VIH:</b>		
FECHA DE DETECCION: _____ C.V. ACTUAL _____ CD4 ACTUAL: _____ SINTOMATICAS: _____		
# ESQUEMAS ARV: _____ FALLA VIROLOGICA ANTERIORES: _____ FALLA VIROLOGICA ACTUAL: _____		
TRATAMIENTO: _____		
<b>NADIR :</b>		
FECHA	CD4	CARGA VIRAL

## **PROCEDIMIENTOS**

Previo consentimiento informado se tomaron las citologías cervicales con la siguiente técnica: se colocó a las pacientes en posición ginecológica, se introdujo en la vagina el espejo vaginal y una vez que se visualizó el cérvix se introdujo la espátula de Ayre para tomar dos muestras de exocervix y endocervix las cuales se extendieron en forma horizontal con la espátula de Ayre en la laminilla de acuerdo a la técnica de Papanicolaou, se fijó la muestra con cito spray a 20 cm de distancia y el material obtenido fue llevado al laboratorio de patología para su interpretación el cual fue evaluado según los criterios pautados de Bethesda.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

En esta investigación las usuarias objeto no fueron expuestas a ningún riesgo, ya que no se modificó ninguna de sus variables biológicas, fisiológicas, psicológicas y sociales. Además se mantiene en secreto profesional la información obtenida de los registros consultados y al presentar los resultados no se dio a conocer el nombre de las mujeres implicadas en el estudio y siempre se buscó el bienestar de las usuarias ofreciendo resultados verídicos sobre el comportamiento de diferentes patologías que afectaron a la población.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Se creó una base de datos por medio del programa estadístico comercial SPSS versión 15.0, para Windows y se realizó el análisis con las pruebas descriptivas de: chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, ANOVA, prueba de T student. Donde se consideró región crítica a  $p \leq 0.05$ .

## CAPITULO VIII

### RESULTADOS

De un total de 162 mujeres que acudieron por primera vez y subsecuentes al CAPASITS Tijuana, se excluyeron 107 pacientes, se eliminaron 6 pacientes y se seleccionaron 49 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión.

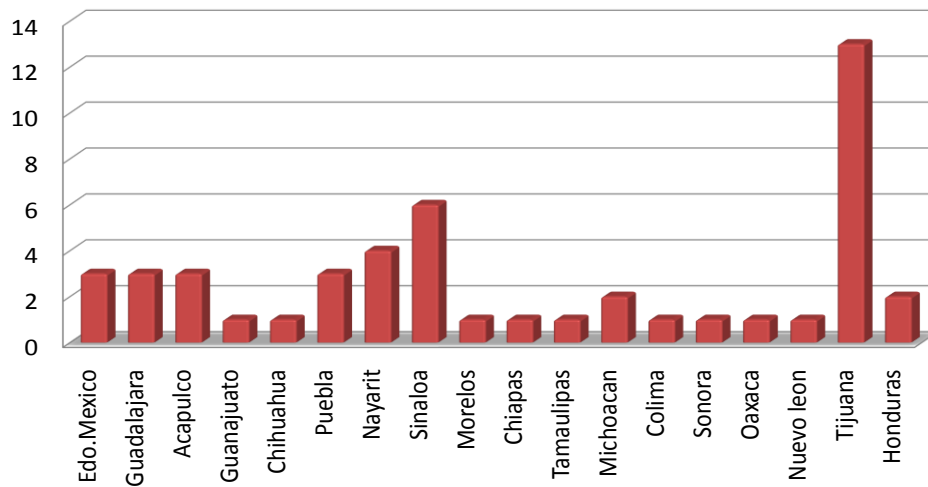


#### Fig. 3

Las edades de las participantes están entre los 17 y los 61 años con un promedio de edad de 35.5 años.

Las principales ciudades de procedencia son Tijuana con 13 pacientes, precedido de Sinaloa con 6 pacientes y Nayarit con 4 pacientes.

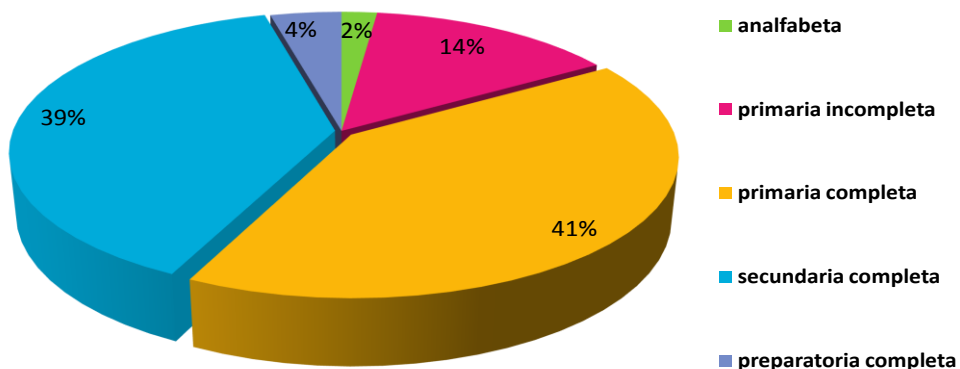
## Lugares de Origen



**Fig. 4**

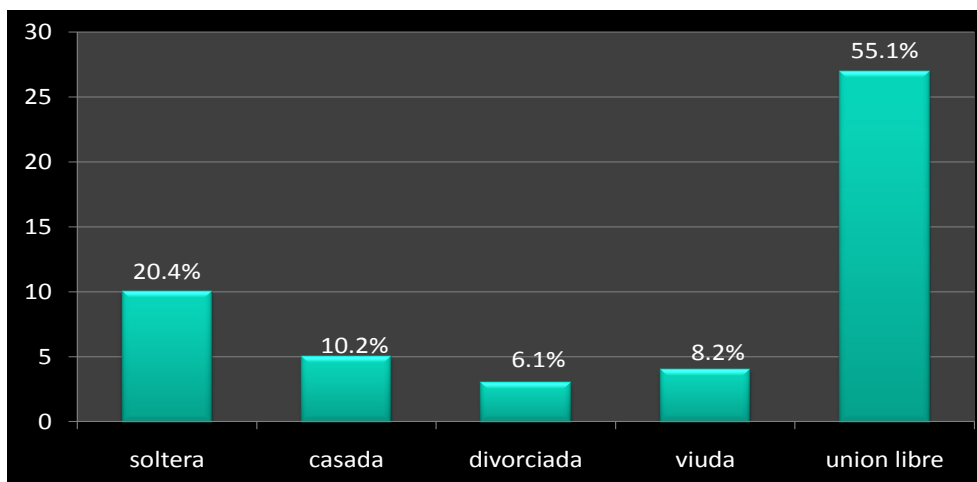
El nivel académico de nuestra población de estudio fue 2% analfabetas, 14% primaria incompleta, 41% primaria completa, 39% secundaria completa y 4% preparatoria terminada. **Fig. 5**

## Escolaridad (n=49)



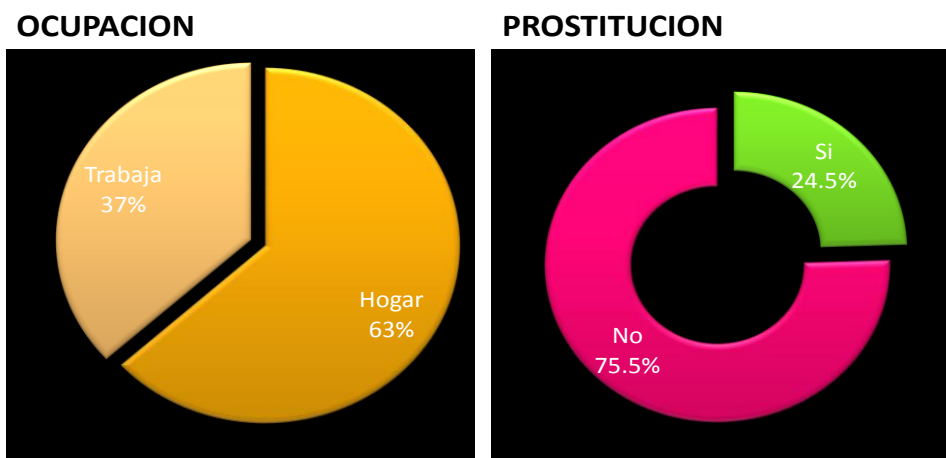
El estado civil del 55.1% de las mujeres fue unión libre, seguido del 20.4% solteras, 10.2% casadas, 8.2% viudas y 6.1% divorciadas como se describe en la siguiente gráfica. **Fig. 6**

## Estado Civil



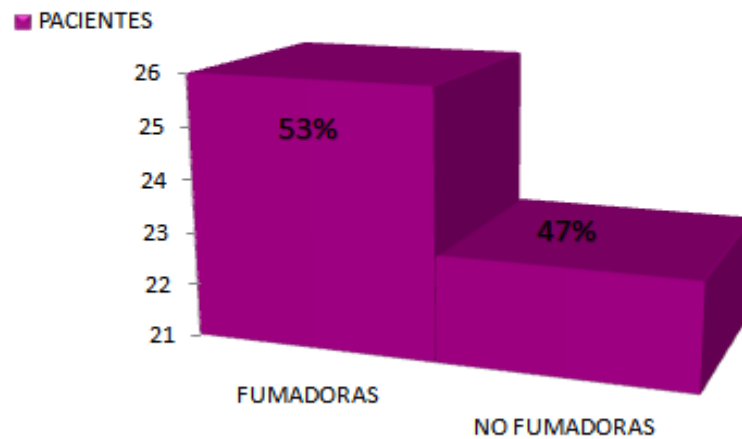
De las 49 pacientes 63% de ellas se dedica al hogar y el 37% desempeña algún oficio común. Del total de la población el 24.5% se dedica a la prostitución. **Fig. 7**

## Ocupación (n=49)



El 53 % de las pacientes son fumadoras como se ilustra en la siguiente figura. **Fig. 8**

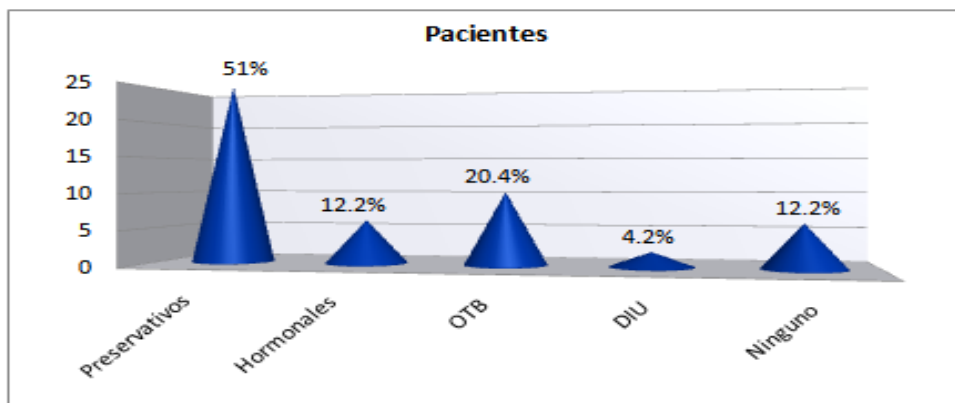
## Tabaquismo (n=49)



El inicio de vida sexual activa oscila desde los 12 años como mínima y 26 años máxima con una edad media de  $16.27 \pm 2.6$  años.

Los métodos anticonceptivos y de protección utilizados por estas pacientes son principalmente: el preservativo, la oclusión tubaria bilateral, los hormonales orales e inyectables. **Fig. 9**

## MAC (n=49)



El número de parejas sexuales está entre 1 como mínimo y 1500 parejas sexuales como máximo con una media de 86.49 parejas sexuales. El 86% de esta población es promiscua según criterios de la OMS (de más de 2 parejas sexuales en 6 meses).

La edad del primer embarazo de estas mujeres fue de 14 años como mínimo y 28 años máximo con una edad media de 17.9 años y una mediana de 17 años.

La mediana de gestas fue de 4 hijos por mujer y el 55% de estas pacientes son multigestas según los criterios del Instituto Nacional de Perinatología (INPER).

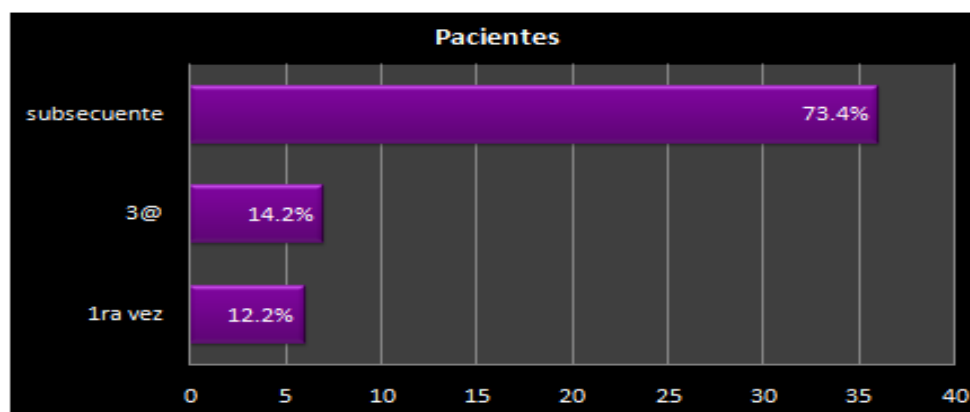
**Fig. 10**



También encontramos que el 37% son multíparas con una mediana de 3 partos.

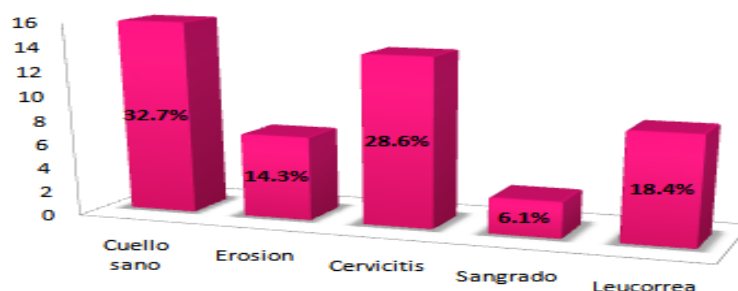
En cuanto a la realización de la detección oportuna de cáncer (citología cervical) el 12.2% (6 mujeres) es la primera vez que se la realizan, el 14.2% (7 mujeres) es la primera vez que se la realizan después de 3 años y el 73.4% (36 mujeres) se la realizan subsecuentemente cada año. **Fig. 11**

## Realización de citología (n=49).



Durante la realización de la detección oportuna de cáncer (citología cervical) realizamos una exploración visual del cérvix uterino encontrando los siguientes hallazgos: en 16 mujeres (32.7%) se observó cuello uterino sano, en 14 mujeres (28.6%) observamos inflamación cervical (cervicitis), en 9 mujeres (18.4%) se presentó leucorrea, en 6 pacientes (14.3%) visualizamos erosión del cérvix, y en 4 pacientes (6.1%) se documentó sangrado durante la DOC. **Fig. 12**

## Exploración Física durante DOC

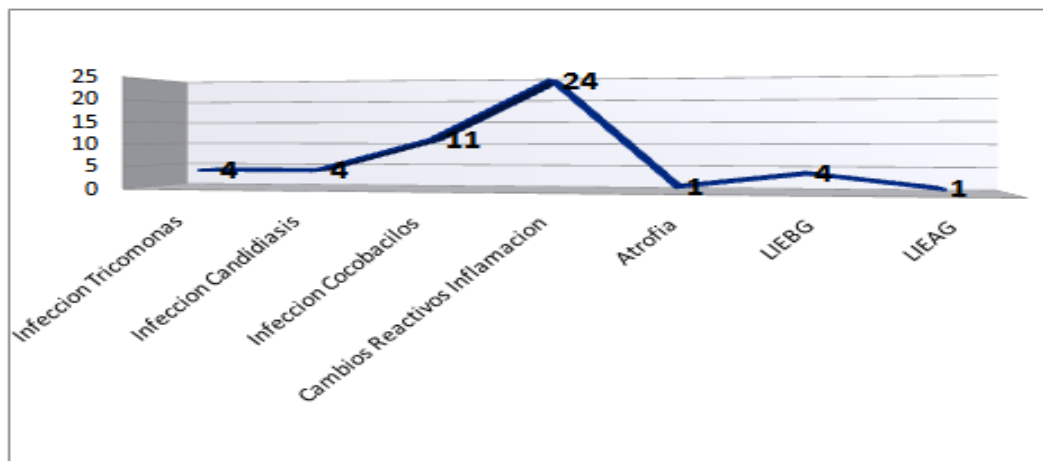


Los principales resultados citológicos según los criterios pautados de Bethesda fueron: 24 mujeres que presentaron cambios reactivos de inflamación, 11 mujeres con infección por cocobacilos, 4 mujeres con infección por candidiasis, 4 mujeres con infección por trichomonas, 1 mujer

con cambios reactivos de atrofia, 4 mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) y 1 mujer con lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG).

Encontramos en el 10.2% de las pacientes lesión intraepitelial escamosa, el 2% con LIEAG y el 8.2% con LIEBG. **Fig. 13**

### Resultados citológicos (n=49)

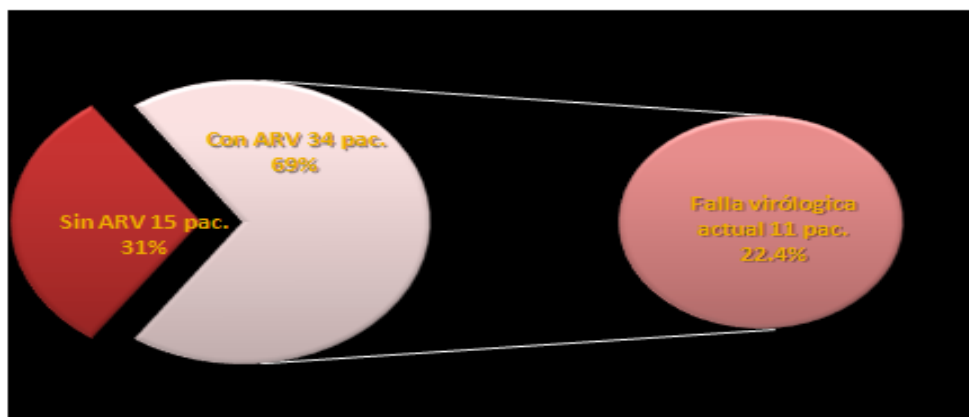


La mediana de la cuantificación de linfocitos CD4 de las participantes fue de 392 linfocitos/mm<sup>3</sup> y la cuantificación del NADIR del CD4 con mínima de 23 linfocitos/mm<sup>3</sup>, mediana de 187 linfocitos mm<sup>3</sup> y máxima de 1202 linfocitos/mm<sup>3</sup>.

La determinación de carga viral de estas pacientes se encontró como mínima < 50 copias/ml, mediana 50 copias/ml, máximo 680,000 copias/ml.

El 69% (34 pacientes) reciben tratamiento antirretroviral (ARV) y el 31% (15 pacientes) se encuentran sin tratamiento ARV, de las pacientes que se encuentran con esquema ARV el 22.4% (11 pacientes) se encuentra en falla virológica actual. Y 23 pacientes (46.9%) han presentado falla virológica en cualquier momento de su vida. **Fig. 14**

### En Tx. ARV (n=49)



El número de esquemas ARV de estas mujeres máximos son 6 con una mediana de 1 esquema ARV en la mayoría de ellas.

### Analisis: LIEAG

	Riesgo Relativo	I.C al 95%	P
Analfabeta	.979	.940-1.020	0.021
Sangrado a la E.F	.938	.871-1.009	0.067
Hormonales	.958	.903-1.017	0.043
Diu	.958	.903-1.017	0.043

## Analisis: LIEBG

	Riesgo Relativo	I.C al 95%	p
Union Libre	1.067	.386-2.950	0.016
Multigesta	.889	.316-2.497	0.046
Prostitucion	1.007	.559-1.817	.001
Falla virologica	1.00	.187-5.357	.000
Falla anterior	.933	.334-2.611	0.16
Analfabeta	.978	.936-1.022	0.91

### CAPITULO IX

#### DISCUSIÓN

En este estudio se presentaron 5 casos de lesiones premalignas, las cuales pueden regresar, aunque la tendencia de la enfermedad es progresar a través del tiempo a estadios más avanzados.

Los cánceres escamosos del cérvix se originan a partir de las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado, la relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino está ampliamente establecida y aunque la mayoría de las mujeres tienen al menos un tipo de VPH durante su vida, solo algunas de estas mujeres infectadas por el VPH llegan a padecer lesiones precancerosas ó cáncer invasor.

En la actualidad, las mujeres con VIH/SIDA tienen una mayor prevalencia de LIE (7 frente a 1 %), respecto a las mujeres VIH negativas. La incidencia de LIE de alto y bajo grado en mujeres con VIH/SIDA está en relación con su estado inmunológico, es decir, con las cifras de linfocitos CD4 bajas, y carga viral elevada y además de otros factores de riesgo ya comentados.

Ya que la citología es una prueba barata, presenta una serie de limitaciones como son la importante variabilidad interobservador, una sensibilidad baja, y una serie de anomalías de significado incierto (ASCUS, células escamosas atípicas de significado indeterminado) que incluso citopatólogos expertos son incapaces de clasificar como alteraciones reactivas o lesiones premalignas. A estas mujeres se les debe profundizar la evaluación apoyándonos en otros métodos diagnósticos como son: la colposcopia, la biopsia dirigida por colposcopia, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR a tiempo real, y la captura híbrida.

A toda mujer VIH positiva se le debería practicar una citología cervical cada 6 meses el primer año del diagnóstico de la infección por VIH/SIDA y si es normal, una cada año. Si la citología es anormal (ASCUS, LIEAG, LIEBG), se debe practicar una colposcopia y biopsia de las lesiones. El uso combinado de la citología cervical y las técnicas moleculares en una población de riesgo, como es la infectada por el VIH, puede ayudar a aumentar la eficacia del cribado de la enfermedad cervical por el VPH.

En la actualidad, la prevención es el mejor tratamiento de la infección por el VPH. Por tanto, el control ginecológico periódico, especialmente en la población de mujeres VIH positivas, es muy importante y esta debe ser integral.

## **CAPITULO X**

### **CONCLUSIONES:**

En esta población la mediana de la cuantificación de linfocitos CD4 fue de 392 linfocitos/mm<sup>3</sup> y la incidencia de las LIE de alto y bajo grado fue del 10.2%, cifra similar a la que se reporta en la literatura mundial que cifras de linfocitos CD4 <500 Y 200 presentan una incidencia del 9%.

La mediana de la determinación de la carga viral se reportó en 50 copias/ml la cual no muestra riesgo elevado de infección por VPH. Ya que cifras mayores de 10,000 copias/ml aumentan considerablemente el riesgo.

Aunque encontramos varios factores de riesgo en esta investigación, No se encontró relación estadísticamente significativa en las pacientes con inmunosupresión y carga viral elevada, debido probablemente a una muestra de estudio pequeña.

Es muy importante resaltar que no se encontró ningún caso de cáncer invasor lo cual puede evidenciar que en esta población se está haciendo un buen tamizaje y a la vez se da un gran valor a la citología exfoliativa, pues con ella se hace posible la detección de lesiones intraepiteliales, estadios precancerosos, que disminuyen la morbimortalidad por Cáncer cervical en las pacientes con VIH/SIDA. Por lo tanto no se debe descuidar de ninguna manera la implementación de este método diagnóstico en mujeres en edad reproductiva y con factores de riesgo, al contrario se deben fortalecer más los programas educativos que logren sensibilizar a las mujeres del auto cuidado y la importancia de un diagnóstico temprano.

## CAPITULO XI

### GLOSARIO:

Para efectos de este trabajo se retoman los conceptos enunciados en la modificación a la norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Cérvico Uterino, publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 31 de mayo de 2007

- **Cáncer:** Tumor maligno originado por la pérdida de control del crecimiento de las células, que puede invadir estructuras adyacentes o propagarse a sitios alejados y tener como resultado la muerte.
- **Cáncer invasor:** Cualquiera de las etapas de carcinoma invasivo, desde aquellos diagnosticados sólo por microscopio, hasta las lesiones de gran magnitud con invasión al estroma, extensión a todo el órgano, órganos adyacentes y propagación a órganos distantes.
- **Cáncer in situ:** De acuerdo con la definición de la OMS, es una lesión en la que todo el epitelio o la mayor parte de él muestra el aspecto celular de carcinoma. No hay invasión del estroma subyacente.
- **Cáncer microinvasor:** Invasión del estroma cervical con una medida máxima de profundidad de 5 mm y una extensión horizontal máxima de 7 mm.
- **Captura de híbridos:** Prueba biomolecular, basada en la amplificación de la señal de híbridos en solución, in vitro, para detectar blancos de DNA o RNA.
- **Carcinoma:** Cáncer que se origina en los tejidos epiteliales.
- **Cérvix:** el extremo inferior, estrecho, del útero, que forma un canal entre el útero y la vagina. También se conoce como cuello uterino.
- **Citología cervical:** Estudio que se realiza mediante la observación y análisis de una muestra de células del endocérvix y exocérvix a través de un microscopio, para determinar cambios o alteraciones en la anatomía y fisiología de las células. También conocida como Prueba de Papanicolaou
- **Colposcopía:** Procedimiento exploratorio instrumentado estereoscópico, en el que se emplea un aparato con sistemas ópticos de aumento, a través del cual se puede observar el tracto genital inferior y ano, visualizándose las condiciones de su epitelio y al cual se le pueden aplicar distintas sustancias como solución fisiológica, ácido acético diluido, yodo Lugol u otras con fines de orientación diagnóstica.
- **Criocirugía:** Aplicación de baja temperatura a un tejido hasta alcanzar el punto de congelación del agua intracelular produciendo la muerte celular.
- **Displasia:** Pérdida de la capacidad de maduración del epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares.

- **Factor de Riesgo:** Un hábito, rasgo, condición o alteración genética que aumenta la posibilidad de una persona de desarrollar una enfermedad.
- **Electrocirugía:** Empleo de la corriente eléctrica alterna de alta frecuencia para escindir la zona de transformación y la lesión con una profundidad no menor de 5 mm.
- **Factor de riesgo:** Condición particular que incrementa la posibilidad de desarrollar una patología.
- **Incidencia:** Número de casos nuevos de una enfermedad o daño, ocurridos en una población, lugar y tiempo determinados.
- **Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG):** Incluye los cambios celulares asociados al efecto citopático de la infección por virus del papiloma humano (conocida como atipia coilocítica), restringida generalmente a las capas superficiales. Se incluye en estas lesiones a la displasia leve/ NIC 1.
- **Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG):** Cambios celulares que abarcan dos tercios o más del espesor del epitelio escamoso. Corresponden a este tipo de lesiones las identificadas como displasia moderada, grave y cáncer in situ/ NIC 2-3.
- **Pruebas biomoleculares (Captura de Híbridos y RPC):** Métodos de diagnóstico por laboratorio, para la detección del genoma de agentes infecciosos como el virus del papiloma humano.
- **RPC: (Reacción de la Polimerasa en Cadena):** Prueba biomolecular en la que el DNA blanco se amplifica selectivamente por medios enzimáticos, a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación del fragmento precursor y extensión de éste.
- **Sistema de Clasificación Bethesda:** Nomenclatura sobre los lineamientos para el reporte de resultados de la citología cervical.
- **Tamizaje:** Prueba de detección masiva realizada de manera intencionada con el objeto de identificar oportunamente individuos con una enfermedad o trastorno de salud específico.
- **Virus del Papiloma Humano:** Microorganismos pertenecientes a la familia de los *Papillomaviridae*, infectan la piel y las mucosas pudiendo producir tumores epiteliales benignos o malignos, varían en su tropismo tisular, su asociación con distintas lesiones y su potencial oncogénico.
- **Visualización Directa:** Inspección del cérvix mediante el uso de un espejo vaginal y una iluminación apropiada.
- **Zona de transformación:** Es el área comprendida entre el epitelio escamoso original y el epitelio columnar del cérvix uterino, dentro de la cual pueden identificarse diversos grados de maduración del epitelio metaplásico.

## CAPITULO XII

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. AIDS Epidemic Update 2009 disponible en:  
<http://www.unaids.org/en/knowledgeCentre/HIVData/EpiUpArchive/2009/default.asp.a>.
2. Alberta Cervical Cancer Screening Program Alberta Clinical Practice Guideline for Cervical cancer screening 2007 update Available at [www.cancerboard.ab.ca/accsp/resources](http://www.cancerboard.ab.ca/accsp/resources). html.
3. Alejandro López Saavedra, Marcela Lizano Soberón: Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano, historia que no termina; *oncología* 1 (2006) 31-55.
4. American Society Colposcopy and Cervical Pathology. Disponible en: [www.asccp.org](http://www.asccp.org)
5. Bosch FX, de sanjose S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer burden and assessment of causality. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr* 2008: 3-13.
6. C.C Sijvargerm, J.V Gonzalez, A. Prieto, A.G. Messmer, M. C. Mallimaci V.L. Alonio: Epidemiología de la infección cervical por virus del papiloma humano en Argentina; *revista argentina de microbiología* (2006) 38: 19-24.
7. Callejas-Macias IE, Mina Kalantari AB, Huh J: Genomic diversity of human papillomavirus- 2004:16, 18, 31 and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African and Native American Variants. *Virology* 319. 315-323.
8. Castle P at al. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 356e1-356e6.
9. Clavel C, Masure M, Bory J-P, et al. Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2007; 99:1616-23.
10. Day PM, Lowy DR, Schiller JT, : papillomavirus infect cells via clathrin-dependent pathway. *Virology*.2008: 307: 1-1
11. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, : Clasification of papillomaviruses. *Virology*, 2006: 324:17-27.
12. Dr. Ricardo Muñoz Soto.SSA,PME,Boletin de práctica médica efectiva, INSP,Noviembre 2007, disponible en [www.insp.mx/nls/dpme](http://www.insp.mx/nls/dpme).
13. Epidemiología, SINAVE, número 11, volumen 23, semana 11, Marzo 2006 causas de morbilidad, [www.dgepi.salud.gob.mx](http://www.dgepi.salud.gob.mx).
14. Epidemiología, SINAVE, numero 15, volume 22,semana 15, 2005, Los virus del papiloma humano y el cáncer 1-4.
15. Fernando E. de la Torre Rendón, *Patología* 2008;46 (4):332-42, Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado.

16. Flavia B. Lillo, Caterina Urbeti-foppa. Human papillomavirus viral load; a posible marker for cervical disease in HIV infected women, journal of antimicrobial chemotherapy (2006) 57, 810-814.
17. Flores R, Papenfuss M, Klimecki WT et al. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intraepithelial neoplasia Int J Cancer 2006; 118: 1187-93.
18. Guillem Sirera, Sebastia Videla, Pedro Herranz, Juan E. Corzo- Delgado, Virus del papiloma humano y virus de la inmuno deficiencia humana/Sida, Enferm Infecc Microbiol Clin.2006; 24 (supl.2):40-7.
19. Hans-Ulrich B, 2005: The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. J. of Clinical Virology 32S. S1-S6.
20. Jorge Garcia Tamayo, Julia Molina, Eduardo Blasco Olaetxea: Importancia de los estudios de inmunobioquímica en el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervical. Revisión; Invest. Clin.2009: 50 (2) 241-250.
21. LegoodR, Gray A, Wolstenholme J. Lifetime effects, Costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies BMJ 2006; 332 79-85.
22. Lic. Grettell León Cruz y Dr. Omar de Jesús Bosques Diego: Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino; Rev. Cubana Obstet Ginecol, 2005; instituto nacional de oncología y radiología.
23. Ma L, Fisk JM, Zhang RR, Ulukus EC, Et AL. Eosinophilic dysplais of the cervix: a newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. Am J surg pathol 2006;28:1474-84.
24. Mayrand MH, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening test for cervical Cancer. N Eng J Med 2007; 357: 1579-1588.
25. Miguel Sardury Nápoles; Ysis M. Martines Chang, Raúl Vasallo Prieto, Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolucion, Revista cubana de Obstetricia y Ginecología. 2009; 35(3)
26. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. Diario oficial de la federación, jueves 31 de mayo de 2007, Mexico.
27. Monnier-Benoit S, Dalstein V, Riethmuller D. Dynamics of HPV 16 DNA load reflect the natural history of cervical HPV- associated lesions J Clin Virol 2006; 35: 270-7.
28. MP. Cañadas, Lloveras B, Lorincz A, Ejarque M, Evaluación de las técnicas de detección del virus del papiloma humano en los programas

- de cribado para cáncer de cuello uterino; salud publica Mex 2006; 48: 373-378.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Screening. 2007. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
  30. Naucier P et al. Human Papillomavirus and Papanicolaou Test To Screen for Cervical Cancer. N Eng J Med 2007; 357: 1589-1597.
  31. Ola L. Rincón, BSc, Luis René Pareja, M,D, Sergio Jaramillo, M.D. Beatriz H. Aristizábal, MSc, Virus del papiloma humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja; Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol 58 No. 3 2007, pag. 202-212
  32. Organización mundial de la salud. Control integral del cáncer cérvico uterino. Guía de prácticas esenciales 2007. Disponible en: [http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/cervical\\_cancer\\_gcp/index.html](http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/cervical_cancer_gcp/index.html).
  33. Rendición de cuentas en Salud México 2008. [www.dged.salud.gob.mx](http://www.dged.salud.gob.mx)
  34. Rousemary: Epidemiología del virus del papiloma humano; Febrero 2009 (2) 23:37.
  35. Secretaría de salud. Modificación a la norma Oficial Mexicana 014 SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino publicada en el Diario Oficial Mexicano de la federación el 31 de mayo de 2007. Disponible en: [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx).
  36. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Disponible en: [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)
  37. Staten PL, Hines JF, Kost ER. A descriptive evaluation with follow-up of the clinical significance of atypical immature squamous metaplasia of the cervix. J Lower Genital Tract Dis 2008; 4:30-33.
  38. The society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. J Obstet & Gynaecol Can 2007; supp 3: S1-S55.
  39. Yoon CS, Kim KD, park SN and Cheong SW: Alpha (6) integrin is the main receptor of human papillomavirus type 18 transcription in keratiocytes. J. Virol, 66, 2007; 3740-3748.