



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

**“FRECUENCIA DE LEIBG Y LEIAG EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE  
DE VIH EN CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA EN 2019-2020 Y CORRELACIÓN  
CON CONTEO DE LINFOCITOS T CD4+”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR

EDGAR ZÁRATE XOCHIMATZI

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Marzo 2018-Febrero 2022

Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío

DIRECTOR DE TESIS

DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE.

**CIUDAD DE MÉXICO -2022-**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.





GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA

**“FRECUENCIA DE LEIBG Y LEIAG EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE  
DE VIH EN CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA EN 2019-2020 Y CORRELACIÓN  
CON CONTEO DE LINFOCITOS T CD4+”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR

EDGAR ZÁRATE XOCHIMATZI

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Marzo 2018-Febrero 2022

Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío

DIRECTOR DE TESIS

DR. JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE.

-2022-



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**"Frecuencia de LEIBG y LEIAG en mujeres con diagnóstico reciente de VIH en  
Clínica Especializada Condesa en 2019-2020 y correlación con conteo de  
linfocitos T CD4+"**

Autor: Dr. Edgar Zárate Xochimatzi

**Vo. Bo.**

**Dr. Jesús Raymundo González Delmotte.**

---

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

**Vo. Bo.**

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**



SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

---

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



**GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO**



**Dr. Jesús Raymundo González Delmotte.**

---

Lugar de adscripción Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío

## **Dedicatorias y agradecimientos**

### **Dedicatorias**

El presente trabajo de investigación lo dedico principalmente a Dios, por haberme dado el milagro de la vida y darme la paciencia, determinación, resiliencia y permitirme llegar hasta este momento, por ser fuente de inspiración y fuerza para obtener uno de los anhelos más deseados.

**A mi hija:** Sophia Margot Zárate Valladares que es el más grande tesoro que la vida me pudo dar. Realizo este trabajo para que sea fuente de inspiración y ejemplo de que la dedicación, la constancia, el amor a la familia y el trabajo constante hacen los sueños realidad.

**A mi esposa:** Yadira Valladares Gómez, por todos los años que ha compartido a mi lado, la paciencia, el apoyo intelectual y moral, su motivación y sobre todo por el amor infinito por nuestra familia.

**A mis padres:** María Xochimatzi Ayapantecatl y Abel Zárate Pérez, por inculcarme desde niño la importancia de la familia, los buenos valores, principios y el trabajo en equipo, también por darme la oportunidad de una buena educación y formación como Médico Especialista pero sobre todo como persona.

**A mis hermanos:** Eduardo Zárate Xochimatzi, Jessica Zárate Xochimatzi y Nayely Zárate Xochimatzi por ser mis compañeros de vida en este viaje, confidentes desde la niñez, y por los grandes momentos de felicidad, adversidad y éxito que hemos pasado juntos.

### **Agradecimientos**

Con agradecimiento especial al **Dr. Ubaldo Ramos Alamillo** y al **Dr. Jesús Raymundo González Delmotte**. Ya que sin su ayuda no hubiese logrado este trabajo de tesis, por la oportunidad de realizar mi formación como médico especialista en esta institución y por la confianza depositada.

Y en general agradecimiento a todos mis maestros en mi formación como médico especialista, de todas las unidades hospitalarias de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México y a la Universidad Nacional Autónoma de México.

<b>Índice</b>	
<b>Resumen</b>	1
<b>I. Introducción</b>	2
<b>II. Marco teórico y antecedentes</b>	4
2.1 Antecedentes	4
2.2 Definición, estructura y ciclo biológico del VIH	7
2.3 Definición, estructura y ciclo biológico del VPH	11
2.4 Respuesta inmune a la infección por VIH en la historia natural de la enfermedad	17
2.5 Definición de infección por VIH	19
2.6 Definición de infección cervical por VPH	19
2.7 Factores de riesgo	20
2.8 Presentación clínica	21
2.9 Terminología histológica de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino	22
2.10 Métodos de detección	29
2.11 Tratamiento	32
<b>III. Planteamiento del problema</b>	34
<b>IV. Justificación</b>	38
<b>V. Hipótesis</b>	
5.1 Hipótesis general	36
5.2 Hipótesis nula	36
<b>VI. Objetivo general</b>	37
<b>VII. Objetivos específicos</b>	37

<b>VIII. Metodología</b>	38
8.1 Tipo de muestra	38
8.2 Población de estudio	38
8.3 Muestra	38
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.	39
8.5 Variables y escalas de medición	39
8.6 Análisis estadístico de los datos	42
<b>IX. Implicaciones éticas</b>	43
<b>X. Cronograma de actividades</b>	44
<b>XI. Resultados y análisis de resultados</b>	47
<b>XII. Discusión</b>	49
<b>XIII. Conclusiones</b>	51
<b>XIV. Bibliografía</b>	52
<b>Índice de tablas y gráficos</b>	
Tabla 1. Distribución de las variables numéricas	55
Tabla 2. Distribución de los casos con tabaquismo	56
Gráfico 1. Distribución de los casos con tabaquismo	57
Tabla 3. Distribución de los casos por estadio de VIH	58
Gráfico 2. Distribución de los casos por estadio de VIH	59
Tabla 4. Distribución por Terapia Anti-retroviral	60
Gráfico 3. Distribución por terapia anti-retroviral	61
Tabla 5. Distribución por citología A	62
Gráfico 4. Distribución por citología A	63
Tabla 6. Distribución por citología B	64
Gráfico 5. Distribución por citología B	65

Tabla 7. Distribución de resultados de la citología A en relación con la carga viral y conteo de CD4+	66
Tabla 8. Distribución de resultados de la citología A en relación con la carga viral y el conteo de CD4+	67
Tabla 9. Distribución del resultado de la citología B en relación con la carga viral y el conteo de CD4+	68
Tabla 10. Distribución del resultado de la citología B en relación con la carga viral y el conteo de CD4+	69

## Resumen

"Frecuencia de LEIBG y LEIAG en mujeres con diagnóstico reciente de VIH en Clínica Especializada Condesa en 2019-2020 y correlación con conteo de linfocitos T CD4+"

Introducción: La citología cervical exfoliativa se emplea como método de detección por su disponibilidad en primer nivel de atención, ser reproducible y estandarizada. La citología base líquida disminuye el número de citologías insatisfactorias y permite la tipificación del VPH por medio de pruebas moleculares. Toma mayor relevancia cuando se aplica como cotesting en pacientes mayores de 34 años. Aunque cada vez más se obtiene el resultado con mayor rapidez se considera este debe informarse en un plazo no mayor a 6 semanas.

Objetivo general: Identificar la frecuencia de LEIBG y LEIAG en mujeres con VIH de reciente diagnóstico asociados a conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral.

Hipótesis general: La inmunosupresión causada por la infección por VIH estadiada por el conteo de linfocitos T CD4+ y la presentación clínica aumenta la frecuencia de presentación de LEIBG y LEIAG.

Material y método: Se realizó investigación clínica, cuantitativa, observacional, analítica, descriptiva, transversal y retrospectiva, en mujeres que fueron diagnosticadas con VIH entre el 01 de enero del 2019 y 31 de diciembre del 2020 en la Clínica Especializada Condesa que se les realizó una citología cervical exfoliativa, conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral. Se hizo un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas. Se realizó un OR con un Intervalo de confianza de 95% buscando asociación entre las variables descritas.

Resultados: Se contó con una población total de 53 pacientes, la cuales tuvieron IVS a una edad mínima de 5 años, una edad máxima de 32 años y una edad media de 16.17 años; en cuanto al número de parejas sexuales, el número mínimo fue de 1, un máximo de 1000, con una media de 45.06 parejas sexuales; se realizó la cuenta de carga viral, teniendo una carga viral mínima de 1, con un valor máximo de 2455776, con una media de 127294.68; en el recuento de linfocitos T CD4+, el mínimo fue de 6, con un recuento máximo de 1695, con una media de 270.

Conclusiones: La citología A fue negativa en el 43.3% de las pacientes; el resultado con alteración que se presentó con más frecuencia fue la LEIBG en el 32.1% de las pacientes; en la citología B, no hubo reporte en el 26.4% de las pacientes; el reporte que más frecuencia reportó fue el de inflamación, en el 50.9% de los casos.

Palabras clave: Citología cervical, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Carga viral, linfocitos T CD4+, Virus de Papiloma Humano.

## **I. Introducción.**

La infección por virus del papiloma humano (VPH), es la infección de transmisión sexual más común, se han descrito más de 200 genotipos de VPH, las mujeres en edad reproductiva son las más afectadas, la exposición a uno o más de dos tipos de VPH predisponen al desarrollo de cáncer cervicouterino, aunque no se considera como único factor.

El cáncer cervicouterino se sitúa como la cuarta causa de muerte a nivel mundial, con prevalencia para mujeres de todas las edades de 1,495,211, incidencia del 6.5% y mortalidad del 7.7%, la mayor prevalencia se encuentra en Asia, África, Europa y América Latina y el Caribe. En México, la población de mujeres entre 35 y 39 es la más afectada con una incidencia de 9,439 casos de cáncer cervicouterino.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), en 2019 se reportaron 38 millones de portadores de VIH, incidencia de 1,7 millones y mortalidad de 690,000 por SIDA. Las mujeres y niñas representan el 48% de las nuevas infecciones por VIH. Los mecanismos de transmisión en orden de presentación son contacto sexual, perinatal, uso de drogas intravenosas, transfusionales y ocupacionales.

La infección por VIH afecta diferentes células de la respuesta inmune, especialmente disminuye el conteo de linfocitos T CD4+, induciendo apoptosis y daño a órganos linfoides, afectando la inmunidad celular, lo que predispone a otras infecciones de transmisión sexual, aunado a la exposición de factores de riesgo derivadas del comportamiento sexual que predisponen a la infección por VPH, lo que predispone a las pacientes al desarrollo de cáncer cervicouterino.

Los factores de riesgo relacionados a la infección por VPH son dependientes del tipo de VPH, principalmente de alto riesgo 16 y 18. Sin embargo, la predisposición a factores no relacionados a la infección como tabaquismo, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales en toda la vida, antecedente de infecciones de transmisión sexual, uso de anticonceptivos orales, uso de condón, número de embarazos y la edad al primer nacimiento, son imprescindibles para el desarrollo del cáncer cervicouterino

El cuadro clínico se presenta de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y se pueden identificar tres fases de la infección; latente, subclínica y clínica. Llevando las manifestaciones clínicas desde asintomáticas, hasta sangrado transvaginal anormal, sangrado postcoital, y en sus estadios más avanzados dolor pélvico o lumbar, hematuria, hemorragia, síntomas consuntivos, edema de extremidades inferiores.

La citología cervical exfoliativa se emplea como método de detección por su disponibilidad en primer nivel de atención, ser reproducible y estandarizada. La citología base líquida disminuye el número de citologías insatisfactorias y permite la tipificación del VPH por medio de pruebas moleculares. Toma mayor relevancia cuando se aplica como cotesting en pacientes mayores de 34 años. Aunque cada vez más se obtiene el

resultado con mayor rapidez se considera este debe informarse en un plazo no mayor a 6 semanas.

El objetivo de la implementación de las pruebas de detección es derivar oportunamente a las pacientes con citologías positivas. El servicio de colposcopia evaluará las características cervicales y podrá confirmar diagnóstico mediante toma de biopsia, así mismo se podrá otorgar tratamiento con cono con bisturí frío, conización con láser, escisión con asa electroquirúrgica, ablación con láser, crioterapia, cuando se presentan lesiones precursoras, o referirlas a unidades de atención oncológica en casos de cáncer cervicouterino.

La infección por VIH condiciona alteraciones en la inmunidad, caracterizada por disminución del conteo de linfocitos T CD4+, alterando fundamental la respuesta inmunológica mediada por células. La coinfección por VPH se ha considerado que incrementa el riesgo de persistencia de la infección, progresión a lesión escamosa intraepitelial y desarrollo de cáncer cervicouterino. El objetivo del presente estudio es analizar la frecuencia de LEIBG y LEIAG en pacientes con VIH y su correlación con el conteo de linfocitos T CD4+.

## II. Marco teórico y antecedentes

### 2.1 Antecedentes.

Los virus del papiloma humano (VPH) o papilomavirus son un grupo de virus ADN que están distribuidos ampliamente en el ser humano, históricamente desde 1933 se constató el potencial oncogénico del VPH en el desarrollo de la epidermoplastia verruciforme. En 1976 Zur Hausen propuso la asociación de los papilomavirus con el cáncer cervicouterino y estudios posteriores reconocieron los tipos 16 y 18, como los principales agentes etiológicos del cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras.<sup>1</sup>

Hasta la actualidad se han secuenciado en totalidad más de 150 tipos de VPH, y se han obtenido también secuencias de ADN parciales, que indican la existencia de al menos 200 genotipos de VPH.<sup>1</sup> La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más común, su prevalencia en mujeres en todo el mundo es de hasta 44%. Se ha demostrado que la mayoría de las mujeres en edad reproductiva que inician vida sexual, se exponen a uno o más tipos de VPH, en el área genital en el 50% y en cavidad oral 30%.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que la infección por el VPH es un componente etiológico indispensable, aunque no único, en la génesis del cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras, condicionando su persistencia y progresión, principalmente los tipos de alto riesgo 16 y 18.<sup>3</sup> El cáncer cervicouterino se situó en el cuarto lugar como causa de muerte en todo el mundo en mujeres de todas las edades de acuerdo a International Agency for Research on Cancer.<sup>4</sup>

Se reporta una incidencia de 604,127 casos nuevos de cáncer cervicouterino, representando el 6.5% de los casos de cáncer, y mortalidad del 7.7%. Para el año 2020 se estimó una prevalencia mundial de cáncer cervicouterino de 1,495,211 (5.8%) a 5 años en mujeres de todas las edades. Las áreas geográficas con mayor prevalencia son Asia, África, Europa y América Latina y el Caribe con 59.5%, 15%, 11.6% y 10.4% respectivamente de acuerdo al GLOBOCAN. <sup>3,4</sup>

La Secretaría de Salud en 2016 a través del Sistema de Información de Cáncer de la Mujer (SICAM) reportó 4,710 mujeres con citologías positivas para lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. La población más afectada son las mujeres de entre 35 y 39 años, aunque el aumento se da desde los 25 años con un descenso a partir de los 40 años que se mantiene hasta los 50-54 años.<sup>5</sup>

México se sitúa en segundo lugar en cáncer cervical por detrás de Brasil, la OMS reporta una incidencia en el año 2020 de 9,439 nuevos de cáncer cervicouterino.<sup>3</sup> En México no se tiene registro por parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en su Sistema Único de Información sobre los casos de infección por VPH, aun siendo la infección de transmisión sexual más común.

En el año de 1981 se identificó por primera vez el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) en los Estados Unidos, cuando se reportó por los US (Centers

for Disease Control and Prevention) casos de neumonía inexplicable por *Pneumocystis jiroveci* y casos de sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales previamente sanos en New York y Los Ángeles.<sup>6</sup>

Fue hasta el año de 1983 cuando se aisló por primera vez el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), y en 1984 se demostró que era el agente causal del SIDA. En el año de 1985 se desarrolló una prueba de diagnóstico de enzimo-inmunoanálisis de adsorción (ELISA) para la detección de VIH. De manera rápida se identificó los mecanismos de transmisión entre usuarios de drogas inyectables, hemofílicos y receptores de donaciones de sangre, parejas sexuales mujeres de hombres con SIDA y lactantes hijos de mujeres con SIDA.<sup>6</sup>

La infección por el virus del VIH es una infección de transmisión sexual que, de acuerdo a estadísticas mundiales, para finales del año 2019 por la ONUSIDA, existían 38 millones de personas que vivían con VIH, se reportaron en ese año 1,7 millones de nuevos casos con una mortalidad de 690,000 personas por enfermedades relacionadas con el SIDA. Las mujeres y niñas representaron el 48% de las nuevas infecciones, y se considera que 5,500 mujeres jóvenes de entre 15 y 24 años contraen el VIH cada semana. Las mujeres que viven violencia sexual dentro o fuera de la pareja tienen 1.5 más riesgo de contraer VIH.<sup>7</sup>

En los Estados Unidos, de acuerdo a cifras reportadas por el CDC, el mecanismo de transmisión de infección por VIH en mujeres fue de predominio por contacto heterosexual 85%, uso de drogas inyectables 15% y otras causas 1%. La distribución racial marca una mayor afección de la población afroamericana con 57%, seguida de mujeres blancas, hispanas, asiáticas, indioamericanas con el 21%, 18%, 1% y < 1% respectivamente.

La distribución etaria de los nuevos casos de infección por VIH engloba en su gran mayoría a mujeres jóvenes, de 25 a 34 años con 27%, de 35 a 44 años con 24% y de 45 a 54 años con 20%, presentándose una menor incidencia en los extremos de 13 a 24 años con 14% y mayores de 55 años con 16%.<sup>8</sup>

En México el Centro Nacional para la Prevención y el Control para el VIH y el SIDA (CENSIDA) y el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH, en su informe histórico VIH día mundial 2020, se reportan 7,459 nuevos casos diagnosticados, los estados con mayor incidencia son Veracruz, México, Puebla, Quintana Roo y Guerrero con 997, 750, 422, 413 y 355 casos reportados.

El número de casos por sexo fue de 6,363 hombres frente a 1,096 mujeres. Con una incidencia para mujeres jóvenes entre los 15 y 24 años de 2.1%. México se reporta por categoría de transmisión 96.1% para transmisión sexual, 1.6% perinatal, 1.3% para usuarios de drogas intravenosas y 1.1% en las cuales se englobaron pos transfusionales y exposición ocupacional.<sup>9</sup>

La alta prevalencia de la infección genital por el VPH, es un problema importante de salud pública, ya que no existen tratamientos antiviricos eficaces, se sabe la inmunosupresión causada por la infección por VIH agrava la infección por VPH principalmente los tipos de alto riesgo, lo cual lleva a la persistencia y desarrollo de neoplasias en este tipo de pacientes.<sup>1,2</sup>

Los países en desarrollo presentan una alta prevalencia, tanto en la infección por VIH y VPH, aunque se conoce que los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo 16 y 18 son los principales causantes de cáncer cervical, se ha visto que se comportan de manera diferente en pacientes VIH positivas.<sup>2</sup>

En México, Gutiérrez y colaboradores en 2019 reportó una prevalencia inusualmente alta del VPH 51 en un estudio de 883 mujeres mexicanas, en la que se relaciono este genotipo con las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical invasivo con una prevalencia de 31.2%, 47.2% y 49.5% respectivamente, por lo cual se asoció la infección por VPH 51 y la coinfección por VPH 16 para la progresión de lesiones precursoras.

Un año más tarde Pérez y colaboradores en 2020 reportó una prevalencia infección por VPH a nivel del cuello uterino de 96.6% en una población estudiada de 174 mujeres con diagnóstico de VIH, de las cuales se encontró VPH-AR en el cuello uterino en 45.4%. Como se menciono previamente la infección VPH en la población mexicana muestra una alta prevalencia, y la población con VIH tiene alto riesgo de desarrollo de lesión escamosa intraepitelial.

## 2.2 Definición, estructura y ciclo biológico del VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana tiene un diámetro de 90 a 120 nm, pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae), subfamilia de los lentivirus, afecta al sistema inmune principalmente linfocitos T CD4+, lo que provoca su destrucción, disminuyendo su vida media a menos de 48 horas, se conoce que el VIH infecta a una velocidad de 109 células por día en su periodo de latencia, presentándose mutaciones puntuales en el genoma con una frecuencia de entre 104 y 105 veces por día.<sup>10</sup>

Actualmente existen dos tipos virales principales el VIH-1 y VIH-2. El VIH tipo 1 se describe como el más virulento y es responsable de la mayoría de los casos de SIDA en todo el mundo, por otro lado, el VIH tipo 2 es menos patógeno y tiene una distribución más limitada geográficamente. Con efectos citopáticos directos o indirectos.<sup>11</sup>

El virión del VIH es una estructura icosaédrica, en su forma madura, con 2 copias de ARN monocatenario y una transcriptasa reversa que le permite mantenerse en las células del huésped, rodeado de proteínas estructurales, una capa de matriz y una envoltura lipídica. El genoma del ARN contiene los genes *env*, *gag* y *pol*, que le permiten codificar glucoproteínas de la envoltura, proteínas estructurales y enzimas virales respectivamente.<sup>11</sup>

Para la descripción de la nomenclatura de las proteínas virales se asigna las letras (gp) para glicoproteína o la letra (p) para la proteína, seguida de un número el cual representa su peso molecular, su conocimiento es imprescindible, sobre todo, por su utilidad diagnóstica.

EL VIH-1 se caracteriza por presentar las proteínas de la envoltura (gp41, gp120 y el precursor gp160), las proteínas del gen central (p55, p24, p17) y las proteínas del gen polimerasa (*pol*) (p66, p51, p31). Las proteínas del VIH-2 son similares, pero difieren en el peso molecular.<sup>11</sup> En la ilustración 1 se muestra la estructura del virión del VIH -1.

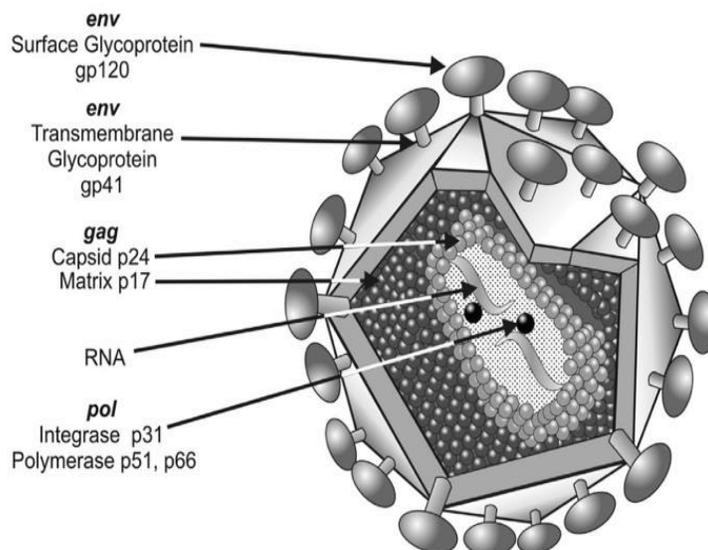
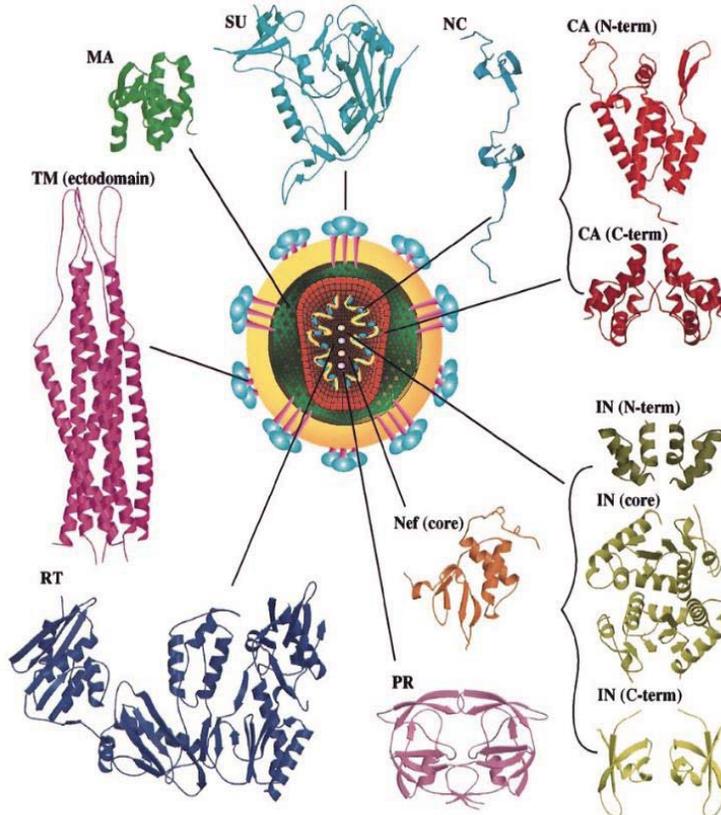


Ilustración 1. Estructura del virión del VIH-1. Fuente: Branson B. M. (2019). HIV Diagnostics: Current Recommendations and Opportunities for Improvement. *Infectious disease clinics of North America*, 33(3), 611–628. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.04.001>

En cuanto a su estructura la ilustración 2 muestra la estructura del virión maduro del VIH, rodeado con representaciones de las proteínas virales, así como de fragmentos de proteínas característicos en su estructura. De manera más específica todos los lentivirus se encuentra envueltos en una bicapa lipídica (amarillo) la cual es derivada de la membrana celular del huésped. Las glucoproteínas que se exponen en la superficie (SU gp120; azul cian) se anclan al virus por medio de interacciones con la proteína transmembrana (TM gp41; violeta).<sup>10</sup>



Dentro de la estructura de la bicapa lipídica se encuentra proteínas, derivadas de la membrana celular del huésped dentro de estos se encuentran los principales antígenos de histocompatibilidad, actina y ubiquitina. Dentro de la estructura se encuentra una proteína matriz (MA p17; verde) su principal función es recubrir la superficie interna de la membrana viral.<sup>10</sup>

En el centro del virus se encuentra una cápside nuclear de aproximadamente 2,000 copias de proteínas de la cápside (CA p24; rojo). Esta cápside contiene en su interior dos copias del genoma viral sin empalmar, como se menciono previamente, estabilizado como un complejo de ARN de aproximadamente 2,000 copias de proteína de nucleocápside (NC p7; azul).<sup>10</sup>

Ilustración 2. Estructura del virión maduro del VIH, rodeado con representaciones de las proteínas virales, así como de fragmentos de proteínas característicos en su estructura. Fuente: <sup>10</sup>. Turner, B. G. Summers, M. F. (1999). Structural biology of HIV. *Journal of molecular biology*, 285(1), 1–32. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>

También contienen tres enzimas viralmente esenciales, proteasa (PR; rosa), transcriptasa inversa (RT; púrpura) e integrasa (IN; verde oliva). Existen proteínas accesorias empaquetadas Nef (naranja), VIF y Vrp, así como proteínas no empaquetadas (Rev, Tat y Vpu) que tiene funcionalidad dentro de la célula del huésped.<sup>10</sup>

En el ciclo de replicación, especialmente del VIH-1, se identifica una fase temprana la cual inicia con el reconocimiento de la célula diana por el virión maduro e involucra todos los procesos que finalizan con la integración del ADN genómico en el cromosoma del huésped. La fase tardía inicia con la expresión regulada del genoma proviral integrado e involucra todos los procesos hasta incluyendo la gemación y maduración del virus.<sup>10</sup>

El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4+, la cual es una proteína encontrada en la superficie de una subpoblación de linfocitos T que cumplen función de colaboración en sistema inmunitario. Esta proteína también esta presente en macrófagos, células dendríticas y de Langerhans.<sup>6</sup> En la ilustración 3 se resume el ciclo de vida del VIH.

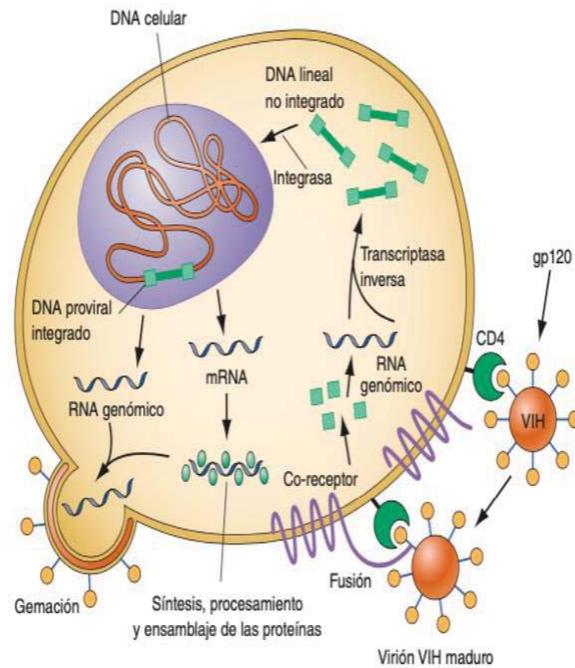


Ilustración 3. Ciclo de vida del VIH. Fuente: Reichman R. (2012) *Infecciones por virus del papiloma humano. Harrison Principios de Medicina interna.* 1481-1484. Estados Unidos de America. McGrawHill

Una vez fijo el VIH a la molécula CD4+, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a un grupo de correceptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4, promoviendo la fusión de la membrana viral y celular. Las células dendríticas expresan receptores de lectina del tipo C (DC-SING) que también tiene alta afinidad por gp120. Durante la fusión de la membrana la gp120 también tiene acción enrollándose sobre si misma y se encarga de mantener unidos al virión y la célula afectada. Posteriormente se libera el complejo de pre-integración, este se encuentra compuesto por ARN viral y enzimas virales que rodona la cubierta proteica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada.<sup>6</sup>

Una vez que este complejo de pre-integración va cruzando el citoplasma, la transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del ARN a ADN y la cubierta proteica se abre para liberar el ADN de VIH de doble cadena. Se necesita la activación celular para posteriormente, con la formación del ADN, tenga acceso a los poros nucleares y pasar del citoplasma al núcleo de la célula del hospedador, donde finalmente se integra a los cromosomas por acción de la proteína viral integrasa.<sup>6</sup>

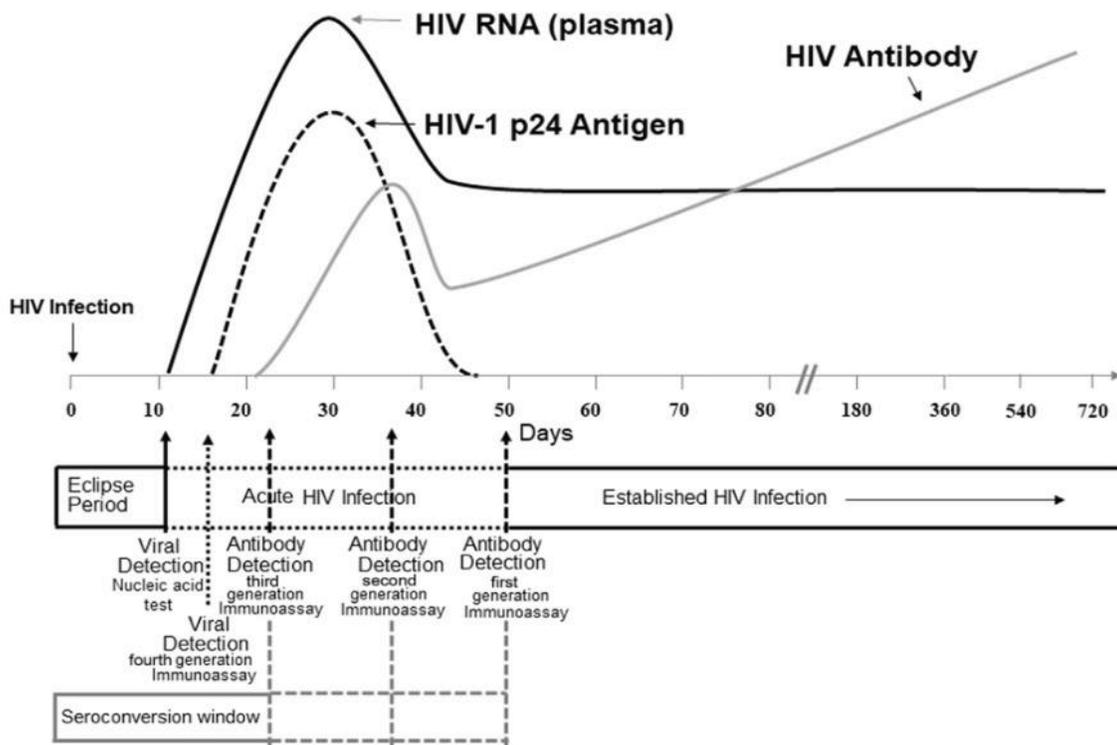


Ilustración 4. Secuencia de aparición de marcadores de laboratorio para la infección por VIH-1. Fuente: Branson B. M. (2019). HIV Diagnostics: Current Recommendations and Opportunities for Improvement. *Infectious disease clinics of North America*, 33(3), 611–628. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.04.001>

El provirus de VIH, compuesto de ADN, se integra a los cinturones de los genes activos y en puntos regionales. El provirus puede mantenerse inactivo en la transcripción o manifestarse en grados variables de la expresión genética hasta su producción activa, dependiente de la activación de la célula. Es necesario que la célula se mantenga activa para la iniciación de la transcripción del ADN proviral al ARN genómico o ARNm.<sup>6</sup>

Tras la transcripción, el ARNm del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante diferentes procesos como la glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el ARN genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula del hospedador. Finalmente, la salida de progenie de viriones a través de la membrana de la célula, le permite adquirir su cubierta externa. La proteasa codificada por VIH cataliza la escisión del precursor gag-pol dando lugar al virión maduro.<sup>6</sup>

Una vez que se lleva a cabo la infección por VIH-1, la aparición cronológica de los marcadores específicos es ARN del VIH-1, antígeno p24, anticuerpos inmunoglobulina IgM del VIH-1 e inmunoglobulina IgG del VIH-1. En la ilustración 4 muestra el tiempo desde la adquisición de la infección del VIH hasta la reactividad de un ensayo, en función de la diana a detectar.<sup>11</sup>

### 2.3 Definición, estructura y ciclo biológico del VPH

El Virus del Papiloma Humano tiene un diámetro de 50 a 55 nm, sin envoltura, pertenece a la familia de los (Papillomavirus), su principal característica es la afinidad por el epitelio escamoso cutáneo y mucosas. La ausencia de envoltura los hace resistentes al calor y a la desecación. Estructuralmente consta de ADN circular bicatenario con 7,900 pares de bases, que codifica 8 genes, con una cápside icosaédrica con 72 capsómeros. Se conocen hasta el momento más de 200 tipos de VPH agrupados en 29 géneros.<sup>1,12,13</sup>

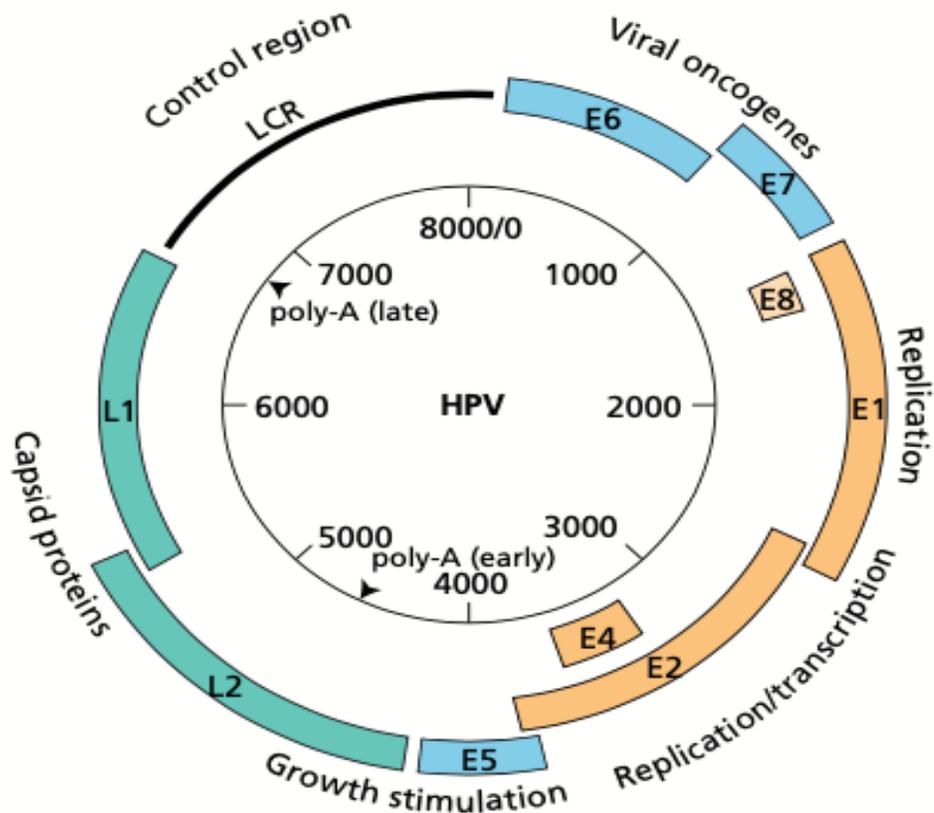


Ilustración 5. Organización del genoma del VPH. Fuente: Stubenrauch F. Iftner T. (2006) *Molecular basis of cervical neoplasia. The Cervix.* 277-288. Estados Unidos de America. Blackwell Publishing.

En la ilustración 5 se puede observar la organización del genoma del VPH. La organización del genoma de los papilomavirus es similar y se pueden identificar 3 regiones importantes.<sup>13</sup> Una región reguladora o funcional y dos más, una región codificante de lectura o expresión temprana (E, early) en la cual se encuentra E1-E2 y E4-E7 que son los de mayor extensión, E6-E7 con menor tamaño, estos últimos de importancia en el desarrollo de cáncer cervicouterino. Y otra región codificante de lectura o expresión tardía (L, late) que contienen los genes L1-L2 que codifican las proteínas estructurales mayores y menores respectivamente.<sup>12,14</sup>

Los tipos de VPH con potencial oncogénico pueden immortalizar los queratinocitos humanos. Las oncoproteínas E6 conduce a la inactivación de p53 evitando entrar a la célula en apoptosis, por otra parte, E7 conducen a la inactivación del pRb (retinoblastoma), con el objetivo de que la célula infectada entre en fase de síntesis, sin detección en la fase G1 del ciclo celular. Dentro de las funciones celulares alteradas se encuentran la reparación del ADN, la apoptosis, que tienen como resultado la carcinogénesis.<sup>14</sup>

Las proteínas de las regiones de expresión temprana E1 y E2 regulan la replicación del ADN viral y la expresión de los genes. La región de expresión tardía L1 codifica la proteína principal de la cápside, la cual constituye hasta 80% de la masa del virión, esta le permite la clasificación entre los diferentes tipos de VPH con una secuencia compartida para L1 de más del 90%.<sup>13</sup>

La expresión de forma recombinante en un sistema de cultivo celular, se autoensambla en ausencia del genoma viral para formar una partícula similar al virus, este siendo el inmunógeno utilizado en las vacunas contra VPH. La región de expresión tardía L2 codifica una proteína secundaria de la cápside menor que media la infectividad del VPH.<sup>13</sup>

Los serotipos de VPH son diferentes entre sí, la clasificación típica determina que el tipo de VPH debe tener una secuencia de nucleótidos en su porción de expresión tardía L1 con una variación de al menos 10%. La asignación de los tipos de VPH es numéricamente en orden cronológico de acuerdo a la fecha en que fueron descubiertos. Se conocen en la actualidad 39 géneros agrupados en las siguientes familias alfapapilomavirus, betapapilomavirus, gammapapilomavirus, mupapilomavirus y nupapilomavirus.<sup>14</sup> Como se muestra en la ilustración 6.

En 2012 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer clasificó todos los diferentes tipos de VPH, se designaron como grupo 1 carcinógenos para los seres humanos (rosa), grupo 2A probablemente carcinógeno para los seres humanos (naranja), grupo 2B posiblemente cancerígeno para los seres humanos (amarillo).<sup>12</sup>

Dentro de los VPH del grupo 1 denominados carcinógenos se encuentran VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH58 y VPH59. Se ha considerado el VPH68 dentro del grupo 2A como probable carcinógeno. A este grupo de 13 tipos de VPH se les ha relacionado hasta con el 96% del cáncer del cuello uterino.<sup>12</sup>

Los alfapapilomavirus VPH26, VPH30, VPH34, VPH53, VPH66, VPH67, VPH69, VPH70, VPH73, VPH82, VPH85 y VPH97 se han considerado dentro del grupo 2B por una baja incidencia en el desarrollo de cáncer del cuello uterino, aunque esto puede deberse a la dificultad para evaluar la carcinogenicidad en este grupo.<sup>12</sup>

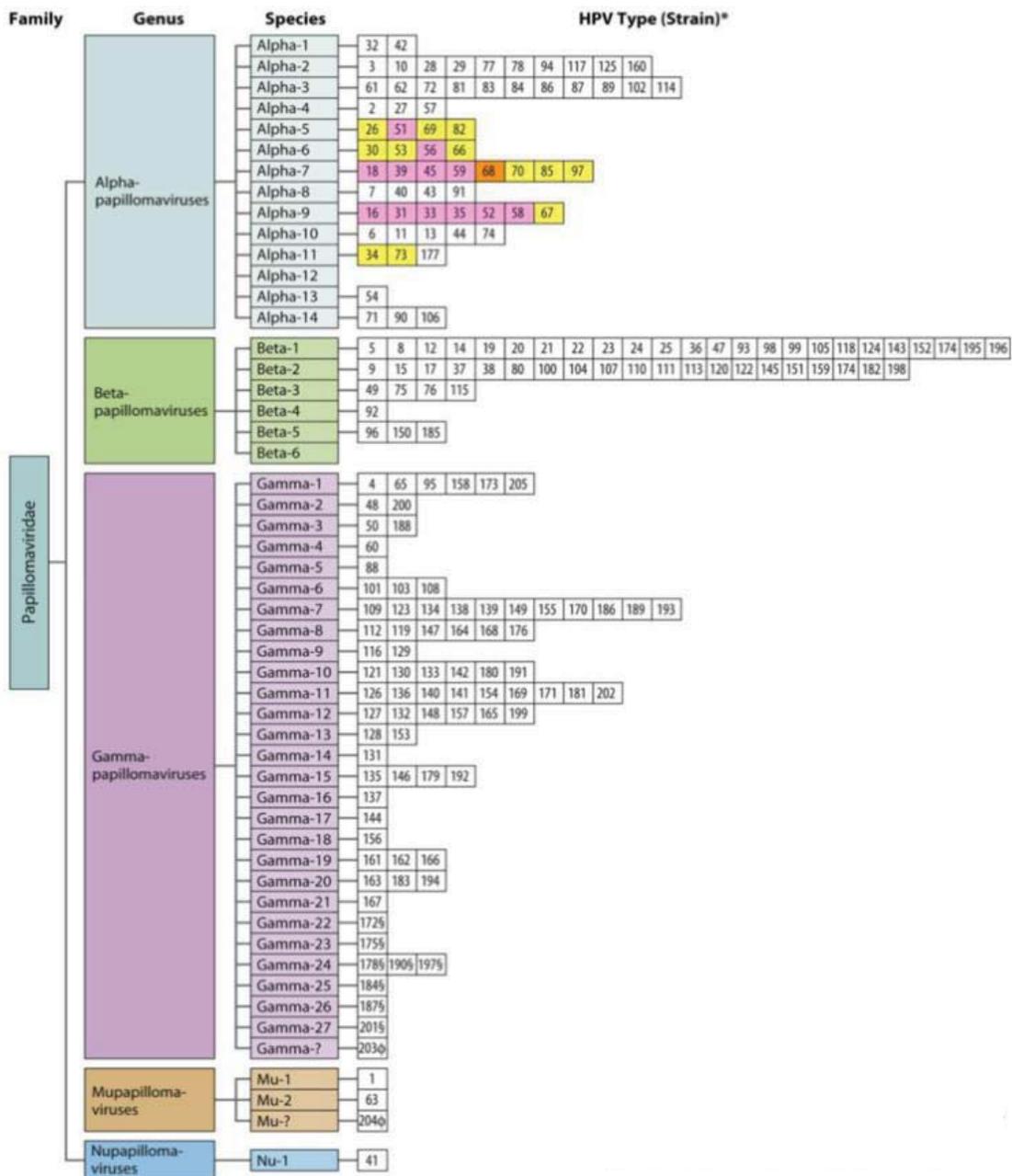


Ilustración 6. Clasificación de los tipos de VPH. Fuente: Wang, X., Huang, X., Zhang, Y. (2018). Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Frontiers in microbiology*, 9, 2896. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02896>

Los marcadores que inducen carcinogénesis del VPH incluyen el ARNm de E6 y sobre expresión de p16. La reducción de la ciclina D1, p53, y Rb, se ha observado en todos los tipos de VPH que inducen cáncer de cuello uterino. Se atribuye que el 98.6% de los casos de cáncer de cuello uterino dan positivo a VPH.12

El conocimiento de las características anatómicas es fundamental para el entendimiento del ciclo de vida del VPH. El cuello uterino, se encuentra entre la vagina y el útero, cuenta con un canal con dos aberturas, en su extremo proximal se encuentra el orificio cervical interno que comunica a la cavidad uterina y en su extremo distal del orificio cervical externo el cual comunica con la cavidad vaginal.12

La histología del canal cervical se caracteriza por un epitelio secretor columnar simple, a diferencia del epitelio que reviste la cavidad vaginal el cual es un epitelio estratificado no queratinizado. El epitelio que recubre el endocérvix y exocérvix se unen en la zona de transformación o unión escamo-columnar, anatómicamente se correlaciona con el área del cuello uterino en el orificio cervical externo.<sup>12</sup>

La unión escamo-columnar es un hito citológico crucial, ya que, es una zona de alta actividad mitótica y recambio celular, es la zona más vulnerable a la infección por VPH y en esta se inician el 90% de las neoplasias malignas. Se ha reconocido, como ya se menciono previamente, que el VPH induce displasia y neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que típicamente progresa a cáncer de cuello uterino por una infección persistente por VPH principalmente de alto riesgo.<sup>12</sup>

La zona de transición incluye dos tipos de células epiteliales (células glandulares y escamosas), lo que da la pauta para definir dos formas diferentes de cánceres en el cuello uterino. Un rápido aumento no regulado de células glandulares en el endocérvix genera un adenocarcinoma en 10-20% de los casos. Una neoplasia maligna de células escamosas es la causa del carcinoma de células escamosas, mucho más frecuente con 80-90% de los casos.<sup>12</sup>

En la ilustración 7 se muestra el ciclo de vida del VPH. El ciclo de replicación del virus esta íntimamente ligado a la diferenciación epitelial. El virus infecta las células basales altamente vulnerables por medio de micro traumatismo, por medio de la actividad de la

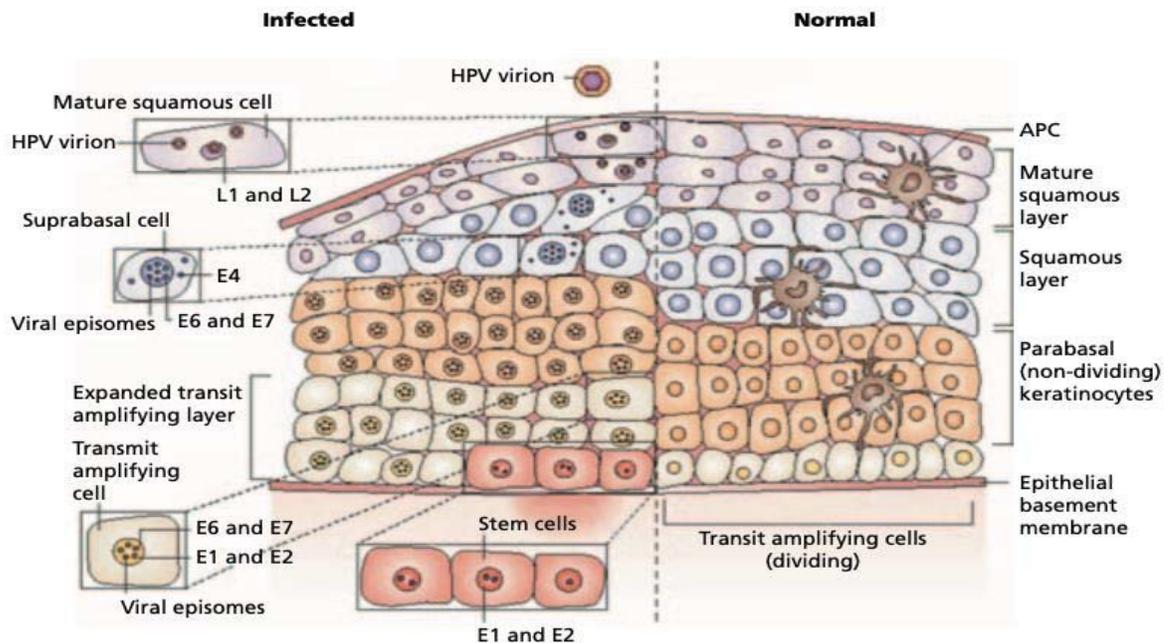


Ilustración 7. Ciclo de vida del VPH. Fuente: Stubenrauch F. Iftner T. (2006) Molecular basis of cervical neoplasia. The Cervix. 277-288. Estados Unidos de America. Blackwell Publishing.

integrina alfa-6. La célula basal se divide a través de la mitosis creando dos células, una que asciende y que se convierte en célula terminalmente diferenciada y otra que permanece en la capa basal que asegura la posterior división.<sup>12</sup>

Una vez alcanzada la capa basal se lleva a cabo la replicación del ADN viral, generando 50-100 copias del genoma en cada célula infectada. Posteriormente le sigue la expresión de las proteínas, producto de los genes de expresión temprana, E1 y E2 imprescindibles para el procedimiento de replicación y separación del ADN recién sintetizado, garantizando que las células madre infectadas permanezcan en la lesión durante un período prolongado de tiempo.<sup>12</sup>

El VPH utiliza principalmente la maquinaria de la célula del huésped para realizar la replicación del ADN, con la excepción de la helicasa. Los productos de los genes de expresión temprana, como E5-E7, producen un entorno favorable para la replicación, al estimular la replicación del ADN en la célula huésped y detener la apoptosis.

Las células basales infectadas ascienden y se diferencian, los genes de expresión tardíos L1 y L2 se transcriben, lo que provoca la etapa vegetativa del ciclo de vida que se distingue por una amplificación espectacular del genoma, modulada por el estado de diferenciación celular del huésped. Una vez alcanzada la capa superficial también llamada estrato córneo, el ADN viral se encapsula para la formación de nuevos viriones, los cuales se liberan, pudiendo repetir el ciclo de vida.<sup>12</sup>

Los VPH no inducen lisis de la célula del huésped, por lo que los viriones se pueden encontrar en células que se descaman y desprenden continuamente del epitelio. El virus se mantiene oculto del sistema inmunológico del huésped, ya que los viriones están presentes en las porciones externas del epitelio, por otra parte, las proteínas virales de expresión temprana E6 y E7 aseguran que la infección permanezca asintomática al desactivar el factor regulador de interferón.<sup>12</sup>

Las células epiteliales escamosas infectadas por el VPH se someten a una coilocitosis para convertirse en células llamadas coilocitos. Las cuales se caracterizan por núcleo grande, oscuro y con un contorno asimétrico rodeado por un área de espacio transparente, denominado halo perinuclear, y parecen estar vacuoladas.

Esta alteración sugiere displasia celular menor y muestra un estado viral altamente replicativo. Cuando la displasia es moderada o grave, las células son pequeñas y se multiplican en la porción superior del epitelio, creando una lesión potencialmente cancerígena si es grave.<sup>12</sup>

Como ya se comentó previamente la infección por VPH es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, aunque, la integración específica del ADN viral en la célula huésped no ocurre con frecuencia y, en la mayoría de las veces, el sistema inmunológico elimina la infección por VPH con bastante rapidez.<sup>12</sup>

Una vez integrado el ADN viral al de la célula del huésped, puede provocar alteraciones neoplásicas de las células infectadas, se sabe que la sola existencia de esta integración no es suficiente para inducir el desarrollo de cáncer, se requieren de alteraciones genéticas y epigenéticas.

Los dos principales productos proteicos oncogénicos del VPH son E6 y E7 que actúan modificando el control del ciclo celular y regulando la apoptosis. La proteína E2 tiene la capacidad de reprimir la transcripción de estas, y su interrupción provoca una expresión desregulada de estas oncoproteínas.<sup>12</sup>

La combinación de estas proteínas puede immortalizar células, conservando su capacidad mitótica con fenotipo immortalizado y experimentan diferenciación terminal. La respuesta inmunológica es un factor clave en la lucha contra la infección por VPH. Sin embargo, se puede promover la evasión inmune a través de la expresión del oncogén E5, el cual es responsable de la modulación de varios mecanismos inmunes, incluida la presentación de antígenos y las vías inflamatorias.<sup>12</sup>

La mayoría de las infecciones de genitales por VPH se resuelven espontáneamente, tras lo cual el ADN del VPH se hace indetectable por pruebas de PCR. Aunque también puede entrar en fase de latencia, y se han visto reactivaciones principalmente en poblaciones especiales como mujeres mayores y con infección por VIH.

La media de duración de las infecciones de alto riesgo por VPH es de 8 meses, con una persistencia del 30% después de 1 año y de 9% después de 2 años.<sup>1</sup> La infección persistente entre los 12 y 15 años favorece el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales y posteriormente de cáncer cervicouterino.

## 2.4 Respuesta inmune a la infección por VPH y efecto de la infección por VIH en la historia natural de la enfermedad

La exposición del VPH a los queratinocitos activa la inmunidad innata y posteriormente inmunidad adaptativa para combatir y promover la eliminación de la infección. Los queratinocitos expresan receptores moleculares asociados con patógenos tipo Toll, RIG-1 y MDA5 para la detección de regiones específicas de ADN viral de doble cadena, proteínas de la cápside viral, que promueven la producción de IL-1, IL-6, TNF, selectina E y INF 1 alfa y beta.

Las células de Langerhans en la epidermis detectan la infección, procesan las células infectadas y migran a ganglios linfáticos secundarios, donde presentan los antígenos en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II a los linfocitos T vírgenes.

Se promueve la diferenciación y proliferación de linfocitos Th1 y Th2, productores de IL-2, IL-12, INF 1 alfa y beta, IL-4, IL-1B, que migran al foco infeccioso para contener la infección viral. Otras células presentadoras de antígenos, no especializadas, presentan antígenos a los linfocitos T CD8+ activando su función citotóxica.

La inmunidad humoral puede presentar seroconversión en los pacientes infectados tras varios meses después de la primera exposición al VPH y hasta el 30 a 50% de los pacientes no desarrollan anticuerpos y cuando estos son detectables, generalmente los títulos son bajos y se mantienen hasta el aclaramiento viral, la mayoría están dirigidos contra L1, la principal proteína de la cápside.

Por el contrario, es claro el papel de la inmunidad celular en la infección por el VPH, dado por hallazgos como el infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+ activados en las verrugas en estado de regresión, el riesgo incrementado de infecciones persistentes por diferentes genotipos del VPH y mayor riesgo de cáncer de piel, genitales o ambos en pacientes con inmunodeficiencia celular, en tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores o pacientes infectados por VIH.

El mecanismo replicativo lento y la expresión tardía de proteínas de la cápside hacen que el VPH puede pasar inadvertido para el sistema inmune, ya que, su ciclo viral va a la par de la maduración de los queratinocitos, evitando el reconocimiento inmune ya que expresa sus partículas virales en las capas superiores del epitelio donde la respuesta inmunitaria es mínima.

La infección por VIH afecta diferentes células de la respuesta inmune, como consecuencia directa o indirecta de diversos mecanismos como inducción de apoptosis medidas por las proteínas virales, muerte celular por hiperactivación inmunológica, formación de sincitios y daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios.

Es de esperarse que las mujeres con infección con VIH estén predispuestas a adquirir otra infección de transmisión sexual, ya que se puede ver afectado la historia natural de

la enfermedad por la inmunosupresión y el desarrollo de complicaciones ginecológicas.<sup>15,16</sup>

En el año 2017, Sánchez y colaboradores estudiaron 40 pacientes VIH positivas a las cuales se les realizó citología cervical exfoliativa y PCR para detección de VPH y se determinó el conteo de linfocitos T CD4+, se consideró normal entre 500 y 1,500 células/ml.

Se encontró 5 pacientes positivas a VPH y conteo de CD4+ dentro de los límites normales, nueve pacientes negativas a VPH con conteo bajo de CD4+, veintiséis pacientes positivas a VPH con conteo reducido de células CD4+, todas las pacientes estaban recibiendo terapia retroviral. Se concluyó que la coinfección tiene mayor tendencia a la inmunosupresión, especialmente CD4+ menor a 200 células/ml, pese a la terapia antirretroviral, lo cual sugiere daño importante del sistema inmunológico.<sup>15</sup>

## 2.5 Definición de infección por VIH

La infección por VIH se define por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para adolescentes y adultos, con la presencia de enfermedades asociadas con la infección por dicho virus y el recuento de los linfocitos T CD4+.12 Los criterios de diagnóstico se resumen la tabla 1.

*Tabla 1. Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y vigilancia extendida del SIDA.*

Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y vigilancia extendida del SIDA			
Categorías Linfocitos T CD4+	Categorías clínicas		
	A Asintomática, aguda (primaria) VIH o PGL	B Sintomática, cuadros no A ni C	C Cuadros definidores de SIDA
> 500/ $\mu$ L	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ L	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ L	A3	B3	C3

Abreviaturas: PGL linfadenopatía generalizada persistente

Fuente: Fauci A., Lane C., (2012) *Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. Harrison Principios de Medicina interna.* 1506-1587. Estados Unidos de America. McGrawHill

## 2.6 Definición de infección cervical por VPH

La infección por VPH se define como la presencia de alteraciones citológicas, colposcópicas o histológicas que sugieran cambios celulares por virus del papiloma humano o bien la detección de ADN de VPH por medio de pruebas de biología molecular que confirmen la presencia del virus.

## 2.7 Factores de riesgo

La infección persistente por VPH es imprescindible para desarrollo de cáncer cervicouterino y de sus lesiones precursoras. Para el estudio de los factores de riesgo podemos dividirlos en aquellos relacionados a la infección por VPH y los no relacionados a la infección.

En Brasil Alves y colaboradores en 2015 estudio a 198 mujeres, que se sometieron a cuestionario en la busca de factores de riesgo se pregunto sobre edad, tabaquismo, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales en toda la vida, uso de anticonceptivos orales y número de embarazos en pacientes con frotis cervical anormal. Fueron excluidos las embarazadas y mujeres con inmunosupresión.

Se reportó que el 87% tenía infección por VPH, el 42.4% asociados a VPH de alto riesgo con los tipos 16 y 18 y 43.9% de otros tipos de VPH. La prevalencia de infección por VPH de alto riesgo 16 y 18 se presento con aumento directamente proporcional al grado de lesión 31.8% para NIC 1, 61.5% para NIC 2, 43.2% para NIC 3 y más alto para carcinoma invasivo con 88.9%.

La prevalencia de la infección por VPH es dependiente de la edad, y es mayor en mujeres de entre los 15 y 25 años. Alves y colaboradores en 2015 reportan una media de edad de 34 años, con 56.1% en menores de 35 años y 43.9% en mayores de 35 años. La disminución de la tasa de infección con el aumento de la edad probablemente sea el resultado de la combinación tanto de la disminución de la exposición al VPH, de la característica de autolimitación de la infección y de la resistencia a la reinfección.

El mayor riesgo de infección por VPH entre mujeres jóvenes, se relaciona a falta de adaptación en la respuesta inmune, y a las características anatómicas propias de las adolescentes como un área relativamente más grande de epitelio cervical sometido a metaplasia escamosa e inmadurez.

Dentro de los factores de riesgo asociados al comportamiento sexual se encuentra la edad de la primera relación sexual antes de los 16 años 32.3%. El 79.8% informo tener dos o más parejas sexuales frente al 32.3% que solo habían tenido 1 pareja sexual, el número de parejas sexuales durante toda la vida es un factor de riesgo, en comparación con una pareja, es el doble con dos parejas y el triple con seis o más parejas, de este ultimo grupo se ha observado mayor riesgo para adenocarcinoma de cuello uterino.<sup>5</sup> Además, un mayor número de parejas sexuales aumenta el riesgo de infectarse con uno o más tipos de VPH.<sup>17</sup>

Antecedente de infecciones de transmisión sexual principalmente *Chlamydia trachomatis* y herpes genital que pueden generar lesión cervical. La edad al primer nacimiento es considerada antes de los 20 años, sin embargo, hay evidencia de la relación de la edad del primer nacimiento a los 17 años y la presencia de NIC 3. La

paridad con tres o más nacimientos, aumenta la probabilidad de exposición al VPH durante la actividad sexual. 5,18

El uso de condón durante la actividad sexual previene las infecciones por VPH y por consecuencia del desarrollo de cáncer cervicouterino, también se ha observado que aquellas mujeres que utilizan condón durante la actividad sexual, que son portadoras de NIC presentan mayor regresión, por lo que la falta de protección anticonceptiva de barrera es un factor de riesgo para infección por VPH.5 El uso de anticonceptivos orales se asocio a 24.7% de pacientes cuando se indico por un periodo igual o mayor a 5 años y duplicando el riesgo cuando se utilizaron por más de 10 años.

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino, principalmente para cáncer de células escamosas, pero no para adenocarcinoma.5 Se ha encontrado la presencia de nicotina y carcinógenos en el moco cervical, que producen efecto mitogénico dañando el ADN celular llevando a la disminución de células de Langerhans, disminuyendo la capacidad de una inmunidad efectiva. El riesgo aumenta hasta el doble en fumadores recurrentes y pacientes expuestos a VPH y tabaquismo a edades tempranas.19 También se sabe que el riesgo es directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos consumidos por día y al tiempo de exposición.

## 2.8 Presentación clínica

De acuerdo a la historia natural de la enfermedad se pueden identificar tres fases de la infección; latente, subclínica y clínica. Las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino son la mayoría de las veces asintomáticas y se van a presentar en el espectro de infección latente y subclínica.

En la infección latente se identifica la infección por VPH por métodos moleculares, en este momento se lleva a cabo la replicación viral intranuclear activa sin integración del genoma celular. En este momento los tejidos se encuentran normales sin manifestación de enfermedad.20

Durante la infección subclínica se podrán identificar datos de la infección por VPH, con cambios microscópicos en el epitelio cervical, mediante citología cervical e histología, la colposcopia y aplicación de ácido acético hace visibles las lesiones escamosas intraepiteliales. Sin embargo, las pacientes se mantienen asintomaticas.20

Finalmente, en la fase clínica las lesiones se pueden identificar a simple vista y pueden presentar manifestaciones clínicas en relación a cáncer cervicouterino.20 Los síntomas más precoces son sangrado vaginal anormal y este puede presentarse con frecuencia irregular e intermitente, sangrado postcoital, y flujo vaginal con mal olor que puede confundirse con cuadros clínicos de vaginitis o cervicitis.

En la enfermedad avanzada del cáncer cervicouterino se puede presentar dolor pélvico o lumbar, disuria, tenesmo rectal, sangrado vaginal anormal postmenopáusico,

dispareunia, hematuria, rectorragia, síntomas consuntivos, edema de extremidades inferiores. 21

## 2.9 Terminología histológica de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino

El término de carcinoma in situ (CIS) fue acuñado por Broders en 1932, basado en los estudios de lesiones precursoras no invasivas del cáncer de cuello uterino realizados por Schauenstein, Schottlaender y Kermauner a principios de la década de 1900. Fue hasta 1953, Reagan definió el término displasia a las alteraciones de la diferenciación del epitelio escamoso de menor grado que el CIS.<sup>22</sup>

En 1963 Koss y colaboradores postularon que todas las anomalías intraepiteliales precursoras de cáncer cervicouterino, pueden progresar a un cáncer invasivo, aunque con menos frecuencia en la displasia leve que en la displasia grave. En esa misma década, pero en 1968 Richart acuñó el término de tres niveles de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para la displasia histológica continua y carcinoma in situ. NIC 1, 2 y 3 indicaron displasia leve, moderada y grave, respectivamente. NIC 3 (displasia severa) se equiparó con CIS.<sup>22</sup>

Fue hasta 1990 Richart transfirió el concepto citológico de neoplasia de bajo y alto grado a la clasificación histológica de neoplasia cervical temprana. Esto se hizo en un taller en Bethesda, Maryland. La nomenclatura histológica definió dos grados de enfermedad: lesiones escamosas intraepitelial de bajo grado LEIBG (Low-grade squamous intraepithelial lesion LSIL) que consiste en atipia colocítica y NIC 1, y lesión escamosa intraepitelial de alto grado LEIAG (High-grade squamous intraepithelial lesion HSIL) que consiste en NIC 2 y NIC 3.<sup>22</sup>

La LEIBG generalmente es auto limitada y se resuelve espontáneamente, mientras que LEIAG se considera un verdadero precursor del cáncer invasivo. La terminología de Bethesda se evaluó y actualizó en 2001 y por última vez en 2014, la OMS también pasó a un sistema de dos niveles (OMS 2014). La nomenclatura de las displasias en el epitelio del cuello uterino ha sufrido cambios, en la tabla 2 se observan los principales cambios hasta la actualidad.<sup>22</sup>

Los términos displasia y carcinoma in situ (CIS) se están eliminando gradualmente. El sistema de dos niveles de LEIBG y LEIAG es biológicamente más relevante y reproducible que la terminología de NIC de tres niveles anterior y, por lo tanto, se recomienda en el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2014 (OMS 2014).<sup>22</sup>

La evaluación histopatológica de una biopsia cervical debe determinar si la lesión escamosa intraepitelial está presente en la muestra de epitelio y, si es así, el grado de lesión. La determinación puede ser difícil, ya que, los cambios benignos y reactivos pueden confundirse con lesión escamosa intraepitelial; esto último porque la interpretación de las características utilizadas para calificar es compleja.<sup>23</sup> Las características histológicas y citológicas se muestran en la tabla 3.

*Tabla 2. Terminología para lesiones precursoras escamosas cervicales. Fuente: Girardi F., Reich O., Tamussino K., et al (2015) Histology and Histopathology. Burghardt's Colposcopy and Cervical Pathology. Textbook and Atlas. 23-59. USA. Thieme.*

<b>Terminología para lesiones precursoras escamosas cervicales</b>		
Clasificación más antigua	OMS 2003	OMS 2014
Displasia leve	NIC 1	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)
Displasia moderada	NIC 2	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)
Displasia severa / carcinoma in situ	NIC 3	

*Tabla 3. Características histopatológicas de SIL / NIC. Fuente: Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract. 200-231. USA. ELSEVIER.*

<b>Características histopatológicas de SIL / NIC</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anormalidades nucleares               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Relación núcleo citoplasma aumentado</li> <li>b. Hiperchromacia aumentada</li> <li>c. Pleomorfismo nuclear y anisocariosis aumentada</li> <li>d. Polaridad nuclear irregular</li> <li>e. Pérdida de la membrana nuclear aumentada</li> </ol> </li> <li>2. Actividad mitótica               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Número de las figuras mitóticas aumentada</li> <li>b. Altura del epitelio aumentada</li> <li>c. Figuras mitóticas anormales</li> </ol> </li> <li>3. Diferenciación (maduración, estratificación)               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Menor proporción de epitelio que muestra diferenciación</li> <li>b. Mayor proporción de área unitaria ocupada por núcleos</li> </ol> </li> </ol>
Estas características se vuelven progresivamente más prominentes a medida que aumenta la calificación.

La lesión escamosa intraepitelial se divide en grados como ayuda para el pronóstico.<sup>23</sup> La neoplasia intraepitelial intracervical se estratifica en los diversos grados de gravedad, los datos compuestos indican que la probabilidad aproximada de regresión de NIC 1 es del 60%, la persistencia del 30%, la progresión a NIC 3 del 10% y la progresión a la invasión del 1%, por otro lado, para CIN 2 son 40%, 40%, 20% y 5%, respectivamente. Y finalmente la probabilidad de que la CIN 3 presente regresión es del 33% y progresión a una invasión superior al 12%.<sup>24</sup>

Basado en lo anterior, la lesión escamosa intraepitelial se puede utilizar como guía en el manejo del paciente, por lo que se pueden usar criterios puramente morfológicos para predecir el comportamiento clínico del epitelio anormal. Sin embargo, la correlación entre la apariencia histológica y el comportamiento puede variar, ya que, se ha visto incluso los grados más altos de atipia pueden retroceder en una proporción significativa de casos.<sup>23,24</sup>

La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG) son cambios celulares asociados al efecto citopático de la de la infección por virus del papiloma humano (atipia coilocítica). Restringida generalmente a las capas superficiales del epitelio. Se incluyen en estas lesiones a la displasia leve/neoplasia intraepitelial cervical grado 1. <sup>5,25</sup> En la ilustración 8 se observa la microscopia de la citología cervical exfoliativa de bajo grado y en la ilustración 9 se pueden observar la presencia de coilocitos.

De manera específica, la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado es la manifestación biológica de la infección por VPH con ADN viral episomal. Por lo tanto, todos los VPH pueden generar una morfología de bajo grado, ya que este tipo de diferenciación celular es necesaria para que la replicación viral produzca viriones. Estas infecciones y sus manifestaciones celulares son casi siempre transitorias, resolviéndose en promedio en menos de un año.<sup>23</sup>

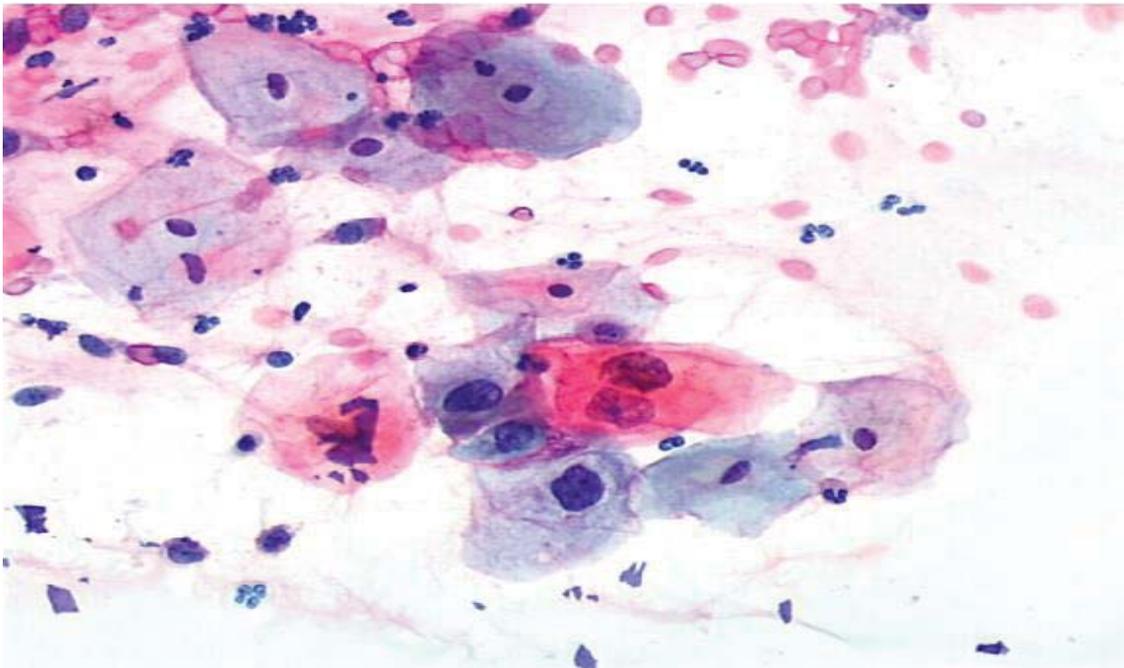


Ilustración 8. Cambios citológicos en LEIBG con presencia de coilocitos. Tomado y modificado de clase de Lesiones Intraepiteliales Dra. Ana Alfaro Cruz.

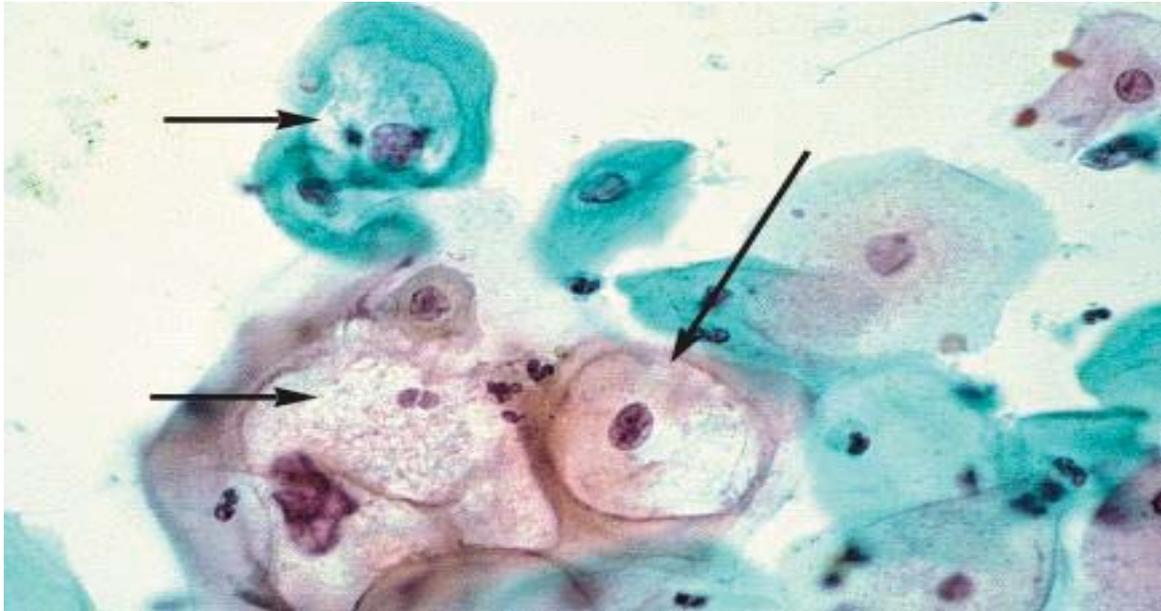


Ilustración 10. Las flechas muestran los coilocitos en citología cervical. Fuente: Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract. 200-231. USA. ELSEVIER.

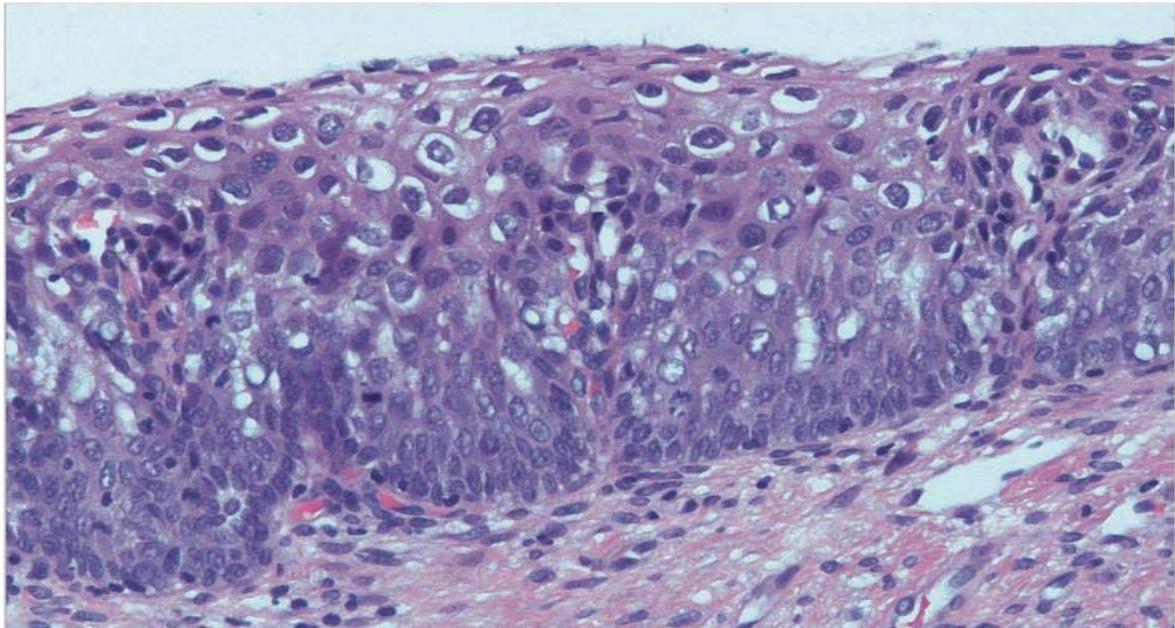


Ilustración 9. Corte histológico de LEIBG la atipia citológica se extiende por todo el epitelio, pero hay maduración citoplasma y las células epiteliales más superficiales muestran una marcada coilocitosis. Fuente: Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract. 200-231. USA. ELSEVIER.

Los cambios característicos de LEIBG se encuentran en la parte superficial del epitelio. La propagación productiva del virus episomal en la célula escamosa maduras forma los coilocitos, en las Ilustraciones 8 y 9 se pueden identificar los principales cambios observados por citología, también se presenta cierto grado de maduración nuclear, los núcleos anormales persisten en todo el espesor del epitelio. Las figuras mitóticas, si están presentes, son escasas y generalmente se limitan al tercio basal del epitelio. Las formas anormales de mitosis son infrecuentes.<sup>23</sup> En la ilustración 10 se observa corte histológico de LEIBG y sus principales cambios celulares.

Una vez que se lleva a cabo la integración del ADN viral en el genoma del epitelio cervical, la propagación episomal y su fenotipo coilocítico disminuyen. Por lo que los coilocitos son menos comunes en LEIAG. Adyacente a las LEIBG puede encontrarse lesiones de alto grado o incluso adyacente a carcinomas. Y pueden representar progresión de la infección o inclusive puede ser infección por otro tipo de VPH. <sup>23</sup>

La lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) son 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 / neoplasia intraepitelial cervical 2-3. <sup>5,25</sup>

Estas lesiones resultan predominantemente de la integración genómica de tipos de ADN de VPH de alto riesgo en el genoma de las células parabasales en replicación, llevando a la expresión de los oncogenes virales E6 y E7. Las células parabasales se desorganizan en relación con la membrana basal subyacente, y la expansión clonal subsiguiente se extiende hacia la superficie epitelial. Las células pueden tener tanto ADN integrado como episómico, es por eso que se pueden visualizar coilocitos en las LEIAG.<sup>23</sup>

Las lesiones escamosas intraepitelial de alto grado es un proceso neoplásico compuesto por un crecimiento clonal de células con VPH integrado genómicamente. Sus características histológicas incluyen disposiciones irregulares de células epiteliales contra la membrana basal y extensión de células basaloides atípicas por encima del tercio inferior del espesor epitelial, reducción de la relación núcleo citoplasma, coilocitos, figuras mitóticas anormales y pérdida de la membrana plasmática celular.<sup>23</sup> En la ilustración 11 y 12 se observan microscopías de citología cervical exfoliativa con LEIAG y en la ilustración 13 se observa microscopia de corte histológico con mismo grado de lesión.

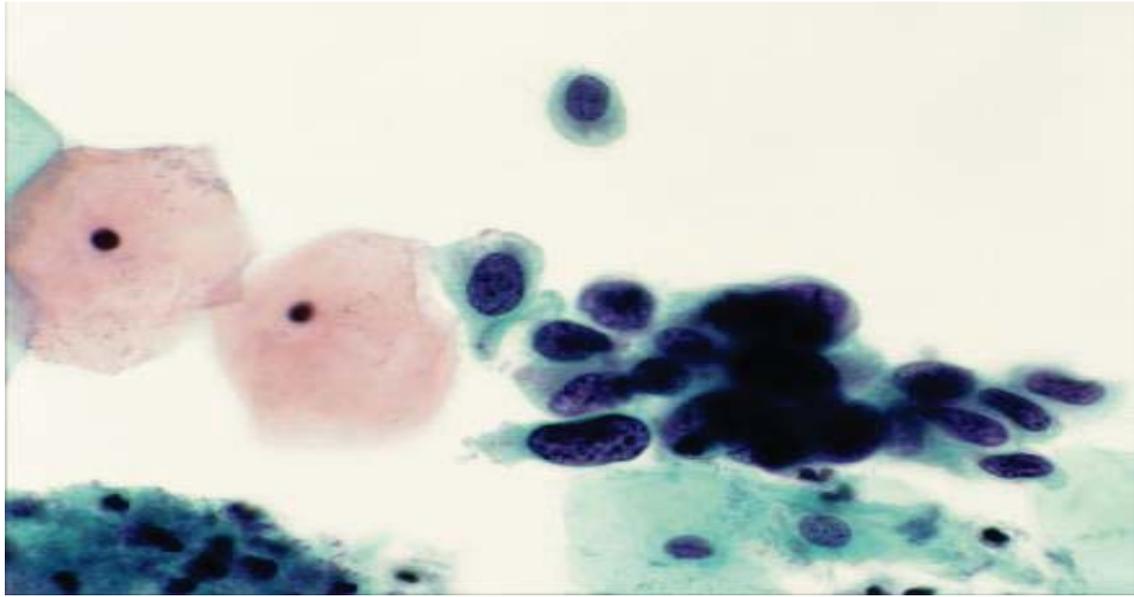


Ilustración 11. Microscopia de citología cervical exfoliativa con LEIAG se visualiza discariosis grave y alteración de la relación núcleo citoplasma. Fuente: Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract. 200-231. USA. ELSEVIER.

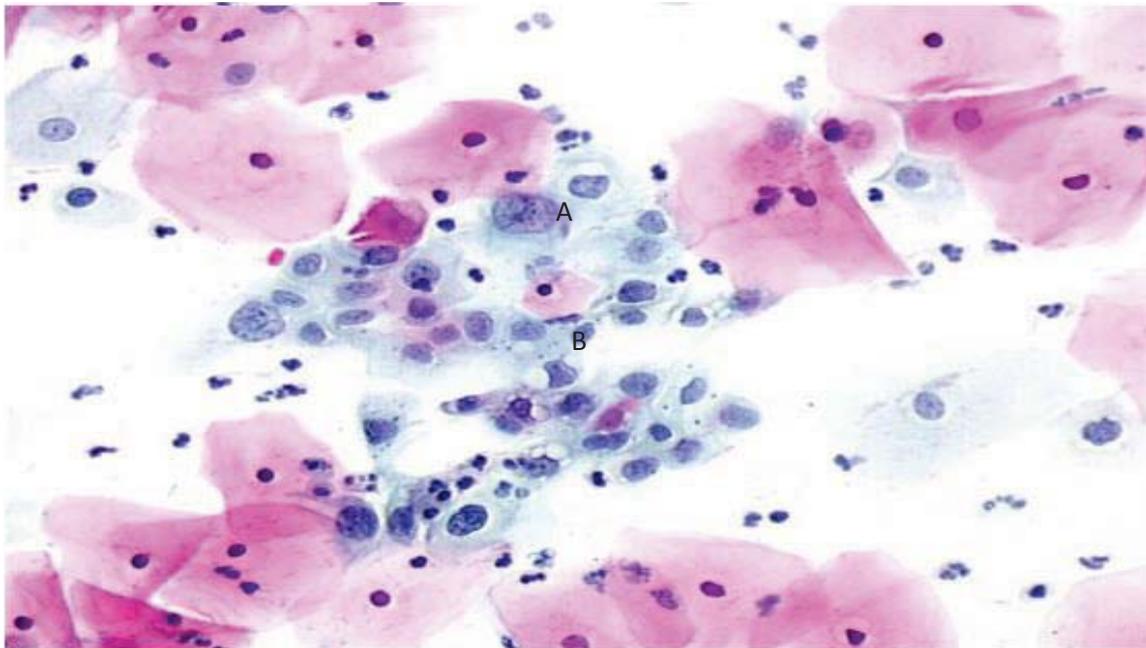


Ilustración 12. Citología cervical exfoliativa con LEIAG. A) pérdida de la relación núcleo citoplasma. B) Discariosis (hipercromía y cromatina nuclear irregular. Tomado y modificado de clase de Lesiones Intraepiteliales Dra. Ana Alfaro Cruz

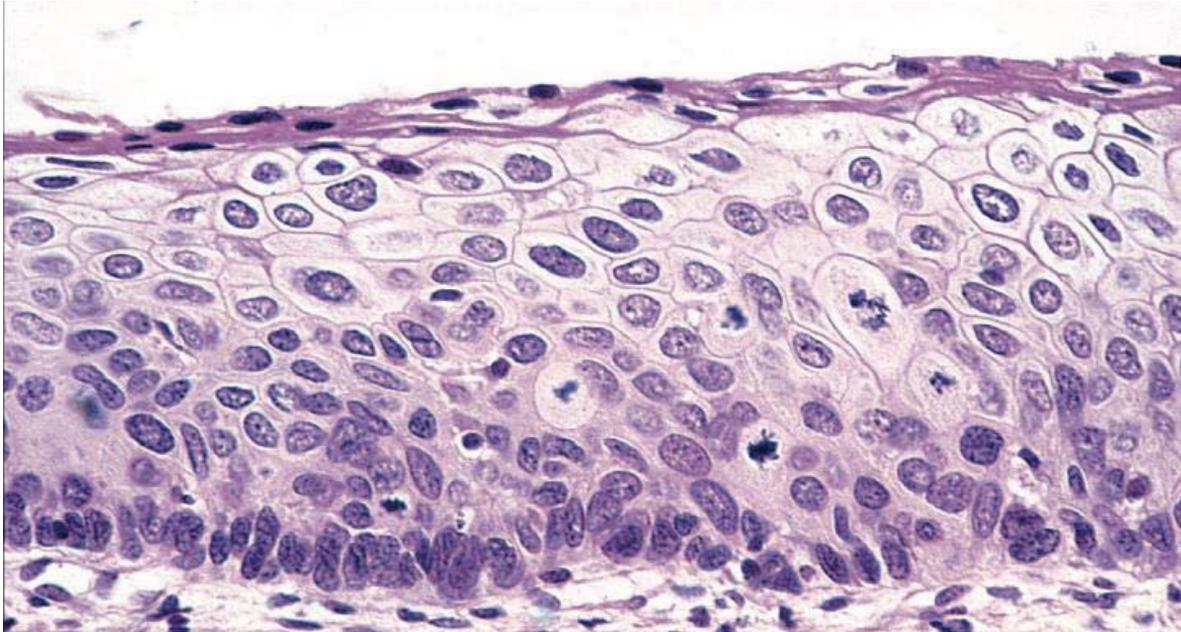


Ilustración 13. Microscopia con corte histológico de LEIAG en la que se muestra varias lesiones atípicas, también se observa alteración de la relación núcleo citoplasma en todo el espesor del epitelio. Fuente: Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract. 200-231. USA. ELSEVIER.

## 2.10 Métodos de detección

Existen múltiples métodos para realizar el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. La citología cervical exfoliativa tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 88%, y esta disponible en todas las unidades médicas de primer nivel de atención, en el Sistema Nacional de Salud.

Esta prueba permite la obtención de una muestra citológica de la zona de transformación y una valoración clínica del cuello uterino. Se reporta por medio del sistema Bethesda 2014 y permite una estandarización, uso de terminología uniforme y es reproducible entre laboratorios de citología e histología, así como, de todo el personal de salud.

La citología cervical exfoliativa tiene por objeto obtener células de la zona de transformación, que es donde asientan la mayoría de las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. Es importante indicar que si en el momento de la toma de muestra se advierten signos clínicos sugerentes de malignidad debe realizarse una toma de biopsia o remitir a la paciente a la consulta ginecológica o clínica de colposcopia especializada para que sea estudiada convenientemente, independientemente del resultado de la citología.<sup>25,26</sup>

Para la adecuada toma de la muestra cervical debe tenerse en cuenta el día del ciclo menstrual. La toma en casos en los que hay sangrado incrementa significativamente el número de citologías insatisfactorias, por lo que la toma citológica se realizará preferentemente fuera de los días de menstruación. Sin embargo, es importante tener en cuenta que siempre será mejor realizar el cribado durante la menstruación que no realizar cribado.<sup>26</sup>

En México la Guía de Práctica Clínica (Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino en primer y segundo nivel de atención 2018) recomienda realizar tamizaje para cáncer cervicouterino por lo menos una vez en la vida en mujeres que hayan iniciado vida sexual, los grupos con mayor beneficio son las mujeres entre los 30 y 49 años, iniciando a los 25 años y terminando salvo en situaciones especiales a los 69 años.<sup>5</sup>

La citología cervical ya sea convencional o en base líquida se indica en mujeres de entre los 25 y 34 años de edad, ya que la mayoría de las lesiones que se presentan en esta población presentara regresión. Posteriormente de los 35 a los 69 años de edad se podrá realizar el cotesting, que consiste en la toma de citología cervical exfoliativa y la detección de VPH de alto riesgo por pruebas moleculares, ya que se ha identificado que la persistencia de la infección en este grupo poblacional tiene más riesgo de progresión.<sup>5</sup>

El tiempo de intervalo para la realización del tamizaje dependerá del tipo de prueba de tamizaje que se realice. Anteriormente la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, indica que la mujer con dos citologías anuales negativas a lesión intraepitelial o cáncer se hará detección cada 3 años, sin embargo, la

actual GPC recomienda que si el resultado de la prueba es negativa esta se puede repetir hasta los 3 años.

Para la toma de la muestra mediante un espéculo, se debe exponer la totalidad del cuello del útero y se valora macroscópicamente. La toma citológica debe obtener muestra de la superficie externa (ectocérvix) y del canal cervical (endocérvix), con una espátula para la toma exocervical y un hisopo de algodón o citocepillo para la toma endocervical. Actualmente también existen dispositivos que permiten la toma única del exocérvix y del endocérvix.<sup>26</sup>

La transferencia de la muestra cervical se realiza de forma diferente si realizamos una citología convencional o una citología en medio líquido. En la citología convencional se coloca sobre portaobjetos, el material obtenido del ectocérvix se debe extender con suavidad en la primera mitad del cristal y a continuación, se extiende en la segunda mitad del portaobjetos y en dirección perpendicular al anterior el material recogido con el citocepillo, girándolo lentamente sobre el cristal.

El material debe ser suficiente y ocupar toda la superficie del mismo, no debe formar grumos o una capa gruesa. Una vez depositada la muestra, se fija con un spray o alcohol, aplicado a una distancia de 15-20 cm para que quede una capa homogénea sobre la muestra y para las células no sufran arrastre.<sup>26</sup>

En el caso de la citología en medio líquido se introduce la espátula y el citocepillo o el dispositivo único en el líquido preservador y de transporte y se agitan vigorosamente durante unos segundos para que las células exfoliadas se desprendan y queden en suspensión. Si la toma se ha realizado con dispositivo único con cerdas de plástico, se debe empujar 4-5 veces el dispositivo contra el fondo del envase para que se separen las cerdas y caiga el material.<sup>26</sup>

Tanto la citología convencional como la citología líquida son métodos aceptables para el cribado, aunque la tecnología en medio líquido se muestra como preferente en la mayoría de las guías clínicas europeas y americanas, ya que, permite la automatización del procesamiento y lectura. Además, la técnica en medio líquido permite eliminar los eritrocitos disminuyendo la tasa de muestras inadecuadas. También permite con el mismo material realizar determinaciones moleculares como la detección del VPH, el genotipado VPH o la tinción dual p16/Ki76.<sup>26</sup>

El informe de la citología debe incluir una descripción del tipo de estudio: convencional, medio líquido y/o prueba VPH, si la muestra es adecuada o no, la interpretación del resultado, una descripción de cualquier prueba auxiliar o revisión automática que se hubiera realizado, y las notas o sugerencias del patólogo.

La terminología para informar el resultado de la citología se estandarizó mediante el sistema Bethesda en 1988, posteriormente se ha revisado en diversas ocasiones, la última en 2014. La terminología Bethesda es la considerada “oficial” para describir los hallazgos citológicos.<sup>26</sup>

Las anomalías de células escamosas se informan utilizando el término “SIL: del inglés: squamous intraepithelial lesions”. Las alteraciones citológicas de SIL se dividen en dos categorías desde 1988 en base a un pronóstico distinto: LSIL (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) suele corresponder a lesiones de bajo grado histológico (LSIL/CIN1) y HSIL (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado) que se asocia con más frecuencia a lesiones histológicas de alto grado (HSIL/CIN 2-3) y cáncer.<sup>26</sup>

El resultado de la citología no supone un diagnóstico definitivo ya que este debe confirmarse siempre con histología. El diagnóstico definitivo debe realizarse siempre mediante biopsia dirigida por colposcopia. El tiempo desde la toma de la muestra y la disponibilidad del informe citológico no debe superar las 6 semanas.

La colposcopia es la exploración estructurada y ordenada del cuello uterino, por medio de un aparato óptico que amplifica las imágenes, que tiene por objeto interpretar los hallazgos colposcópicos y dirigir la biopsia para obtener la confirmación histológica de una determinada lesión. Siguiendo los estándares de calidad propuestos por la OMS y utilizando clasificaciones colposcópicas aceptadas internacionalmente.

La utilidad diagnóstica aumenta cuando se realiza de manera secuencial, tras la realización previa de una citología con resultado positivo para LEIAG, ASCUS o tras la detección de VPH en pruebas moleculares, esta prueba diagnóstica es de especial utilidad para la detección de NIC 2 y NIC 3.<sup>5,26</sup>

La colposcopia tiene una sensibilidad y especificidad del 91% y 25% respectivamente cuando se corrobora por biopsia con LEIBG/CIN 1 y una sensibilidad y especificidad del 81% y 63% respectivamente cuando se corrobora por biopsia con LEIAG/NIC2. <sup>26</sup>

La colposcopia incluye la evaluación general cervical, visualización de la zona de transformación, y si existe o no metaplasia, así como la valoración de la vascularidad. Se aplicará ácido acético del 3 al 5% y en el caso de detectar epitelio acetoblanco se describirá ubicación, tamaño, bordes y elevación, y si existe sospecha de invasión.<sup>26</sup>

Se aplica solución de lugol buscando las zonas anatómicas con alteración del glucógeno sugerentes de epitelio displásico o cáncer, aun que hay condiciones como la metaplasia inmadura, procesos inflamatorios y el estado menopaúsico que pueden cursar con hipocaptación. Siempre cuidando efectos adversos relacionados principalmente a alergia al yodo.<sup>26</sup>

Ante situaciones clínicas especiales, como lo es, la detección de adenocarcinoma in situ, anomalías colposcópicas en el embarazo, mujeres con inmunosupresión o mujeres con enfermedad multifocal del tracto genital inferior se deben referir a una clínica de displasias o centro oncológico.<sup>5,26</sup>

## 2.11 Tratamiento

La colposcopia permite realizar pruebas de detección, diagnósticas, confirmación por medio de la toma de biopsia y ofrece la posibilidad de tratamiento bajo visualización colposcópica. Se requiere de una colposcopia adecuada antes de realizar algún tratamiento. Las diferentes técnicas de tratamiento incluyen como con bisturí frío, conización con laser, escisión con asa electroquirúrgica, ablación con laser, crioterapia.<sup>5,26</sup>

La crioterapia se introdujo en 1960, y es considerada una técnica destructiva, se utiliza dióxido nitroso o dióxido de carbono, el objetivo es llevar los tejidos a -89°C para propiciar la muerte celular por cristalización, requiere de una unidad de crioterapia especial, la estenosis cervical es su principal complicación del 1-4%.<sup>22</sup>

El láser de dióxido de carbono es un tratamiento ablativo que produce un haz de luz colimada de alta intensidad enfocada a una elevada potencia, produce ebullición rápida de las células, permite el corte y coagulación del tejido, requiere de equipo y entrenamiento especial.<sup>22</sup>

La resección con asa electroquirúrgica, utiliza corriente alterna de alta frecuencia, se introdujo en 1990 en Estados Unidos y a diferencia de los procedimientos previamente comentados, provee de muestra tisular para estudio histopatológico, el procedimiento requiere de anestesia local y permite elegir la profundidad y extensión del procedimiento.<sup>22</sup>

El tratamiento está indicado para mujeres con diagnóstico de LEIAG confirmada por biopsia que determinan la presencia de NIC 2/NIC 3, y este puede ser, ya sea por medio de procedimiento escisional o ablativo, la técnica de elección dependerá de la edad de la paciente, extensión de la lesión.<sup>5</sup>

Antes de realizar el tratamiento se debe corroborar que la zona de transformación sea visible, no exista evidencia sugerente de enfermedad microinvasiva o invasiva, no haya sospecha de enfermedad glandular, y que la citología y resultado histológico correspondan con el diagnóstico.<sup>5</sup>

La infección por VIH condiciona alteraciones en la inmunidad, caracterizada por disminución del conteo de linfocitos T CD4+, alterando fundamentalmente la respuesta inmunológica mediada por células. La coinfección por VPH se ha considerado que incrementa el riesgo de persistencia de la infección, progresión a lesión escamosa intraepitelial y desarrollo de cáncer cervicouterino.

Por todo lo anterior descrito es importante conocer la frecuencia de LEIBG y LEIAG en pacientes con diagnóstico reciente de VIH, detectadas por sospecha clínica y confirmadas por pruebas de ELISA de cuarta generación y confirmación con carga viral, y su correlación con el conteo de linfocitos T CD4+. Así como investigar los factores

asociados tales como inicio temprano de la vida sexual, número de parejas sexuales, tabaquismo.

En la Secretaría de Salud no se cuenta con estadísticas o estudios con referencia al protocolo frecuencia de LEIBG y LEIAG en mujeres con diagnóstico reciente de VIH en Clínica Especializada Condesa en 2019-2020 y correlación con conteo de linfocitos T CD4+, por lo que la importancia de su realización, mejorará el diagnóstico oportuno, ayudará a la toma de decisiones en el tratamiento, y mejoría del pronóstico de las mujeres infectadas, con el mayor beneficio de curación en etapas tempranas de la infección por VPH.

### **III. Planteamiento del problema**

La infección por VPH, es la infección de transmisión sexual más común, con una prevalencia mundial que va hasta el 44%, las mujeres que tienen vida sexual que se encuentran en edad reproductiva, hasta el 50% presentan infección por VPH en tracto genital, el grupo etario de los 25 y hasta los 54 años es el más afectado en grados variables. El cáncer del cuello uterino representa el 9.5% de la mortalidad en mujeres en todo el mundo, por causas neoplásicas.

La infección por VPH de alto riesgo, es un factor imprescindible en el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino y su persistencia para el desarrollo de cáncer, sobre todo en pacientes con inmunocompromiso como lo es la infección por VIH. Las mujeres jóvenes representan el 48% de las nuevas infecciones por VIH. En México la incidencia de infección por VIH en mujeres de entre 15 y 24 años es de 2.1% por cada 100,000 habitantes. Siendo la vía sexual la vía más común de transmisión.

A pesar de los esfuerzos en la implementación de técnicas de tamizaje que han reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, es la segunda causa de cáncer en México en mujeres entre los 18 y 69 años, por lo que el estudio de la población con alta vulnerabilidad, como lo es las pacientes con diagnóstico de VIH, es de importancia para la mejora de la atención, detección, y tratamiento oportuno del cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras, y así lograr disminuir la incidencia, prevalencia y mortalidad por esta causa.

Por lo que derivado de lo anterior surge la pregunta de investigación ¿Hay correlación entre el recuento de linfocitos T CD4+ y la frecuencia de LEIBG y LEIAG en pacientes con diagnóstico reciente de VIH?

#### **IV. Justificación**

En la Secretaría de Salud no se cuentan con estadísticas o estudios con referencia para conocer la frecuencia de LEIBG y LEIAG en la población de mujeres con diagnóstico reciente de VIH y su correlación con el conteo de linfocitos T CD4+, por lo que sería importante realizar estas estadísticas con el fin de conocer si el estado de inmunosupresión inicial reflejado por el número de CD4+, así como, la carga viral se relaciona con el grado de lesión escamosa intraepitelial.

De la misma forma identificar grupos etarios, y población vulnerable de mayor incidencia de VIH, así como conocer los factores asociados que promuevan la infección por VPH como inicio temprano de la vida sexual, número de parejas sexuales, tabaquismo, con el fin de realizar intervenciones de prevención para disminuir la incidencia de LEIBG y LEIAG en mujeres en edad reproductiva.

## **V. Hipótesis**

### 5.1 Hipótesis general

La inmunosupresión causada por la infección por VIH estadiada por el conteo de linfocitos T CD4+ y la presentación clínica aumenta la frecuencia de presentación de LEIBG y LEIAG.

### 5.2 Hipótesis nula

La inmunosupresión causada por la infección por VIH estadiada por la cantidad linfocitos T CD4+ y la presentación clínica no aumenta la frecuencia de presentación de LEIBG y LEIAG.

## **VI. Objetivo general**

Identificar la frecuencia de LEIBG y LEIAG en mujeres con VIH de reciente diagnóstico asociados a conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral.

## **VII. Objetivos específicos**

Conocer los factores asociados para infección por VPH en la paciente VIH positiva.

Correlación de la carga viral inicial y el recuento inicial de células CD4+ con LEIBG y LEIAG

## **VIII. Metodología**

### **8.1 Tipo de estudio**

Se realizó investigación clínica, cuantitativa, observacional, analítica, descriptiva, transversal y retrospectiva.

### **8.2 Población de estudio**

Mujeres que fueron diagnosticadas con VIH entre el 01 de enero del 2019 y 31 de diciembre del 2020 en la Clínica Especializada Condesa que se les realizó una citología cervical exfoliativa, conteo de linfocitos T CD4 y carga viral.

Criterios de integración:

Mujeres mayores de 18 años con vida sexualmente activa.

Mujeres con diagnóstico reciente de VIH entre el 01 de enero del 2019 y 31 de diciembre del 2020 en Clínica Especializada Condesa que se les tomó una citología cervical exfoliativa.

Mujeres con diagnóstico reciente de VIH entre el 01 de enero del 2019 y 31 de diciembre del 2020 en Clínica Especializada Condesa que se les realizó conteo de linfocitos T CD4+ y carga viral.

Criterios de no integración:

- Mujeres con diagnóstico de VIH crónico
- Mujeres con diagnóstico de VIH con citología cervical exfoliativa posterior a 6 meses del diagnóstico.
- Mujeres con LEIBG y LEIAG previamente tratadas o recurrentes.
- Criterio de interrupción
- Mujeres sin resultados de citología.
- Mujeres sin resultado de conteo de linfocitos T CD4+.
- Mujeres sin resultado de carga viral.
- Criterios de eliminación
- Mujeres con nuevo diagnóstico de VIH que no cuenta con valoración por Ginecología.
- Expedientes incompletos.
- Pacientes que no se les realizó citología cervical exfoliativa posterior al diagnóstico de VIH.

### **8.3 Muestra**

No requiere cálculo de muestra se consultarán todos los expedientes del 2019 y 2020.

#### 8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento

Cualitativo por conveniencia. La estrategia de reclutamiento fue mediante la consulta de expediente clínico, Sistema de Administración Logística y Vigilancia de ARV y hoja de recolección de datos.

#### 8.5. Variables y escalas de medicion.

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Edad	Contexto	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio que se evaluara con el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años
Tabaquismo	Contexto	Consumo de tabaco, se evaluará con el expediente clínico.	Cualitativa nominal	1) Sí 2) No
Edad de inicio vida sexual	Contexto	Edad a la que se presento el primer contacto sexual, se evaluara con el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Años
Número de parejas sexuales	Contexto	Cantidad de parejas sexuales hasta el inicio del estudio, reportadas en la historia clínica.	Cuantitativa discontinua	Número
Estadio de VIH	Compleja	Presencia de enfermedades asociadas con la infección por VIH y el recuento de los linfocitos T CD4+.	Cualitativa ordinal	1) A1 2) A2 3) A3 4) B1 5) B2 6) A3 7) C1 8) C2 9) C3
Carga viral	Contexto	Cantidad de virus de VIH expresado en número de copias en sangre.	Cuantitativa continua	Número de copias / ml

Conteo linfocitos CD4+	Contexto	Se expresa en número de linfocitos CD4+ en sangre.	Cuantitativa continua	Células / $\mu$ L
Citología cervicouterina	Compleja	Técnica diagnóstica y de detección precoz de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.	Cualitativa nominal	<p>A</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Negativa para lesión intraepitelial o malignidad</li> <li>2) Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)</li> <li>3) Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)</li> <li>4) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado</li> <li>5) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado</li> <li>6) Carcinoma epidermoide</li> <li>7) Células glandulares endocervicales atípicas (AGC)</li> <li>8) Células glandulares endometriales atípicas (AGC)</li> <li>9) Células glandulares atípicas (AGC)</li> <li>10) Adenocarcinoma endocervical in situ</li> <li>11) Adenocarcinoma (endocervical, endometrial o extrauterino)</li> </ol> <p>B</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0) Sin reporte</li> </ol>

				<p>1) Trichomonas vaginalis</p> <p>2) Microorganismos micóticos morfológicamente compatibles con Cándida sp</p> <p>3) Cambios en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana</p> <p>4) Microorganismo morfológicamente compatibles con actinomyces sp</p> <p>5) Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple</p> <p>6) Cambios celulares compatibles con citomegalovirus</p> <p>7) Metaplasia escamosa tubular o cambios queratolíticos</p> <p>8) Cambios asociados al embarazo 9) Inflamación</p> <p>10) Atrofia</p> <p>11) Radioterapia</p> <p>12) Dispositivo intrauterino</p> <p>13) Células glandulares post-histerectomía</p> <p>14) Presencia de células endometriales no atípicas en mujeres de <math>\geq 45</math> años</p>
--	--	--	--	---

Terapia antirretroviral	Contexto	Saber si se ha iniciado la terapia antiretroviral.	Cualitativa nominal	1) Sí 2) No
-------------------------	----------	--	---------------------	----------------

### 8.6 Análisis estadístico de los datos

Se realizó la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente. Posteriormente se hizo un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana), y medidas de dispersión (desviación estándar) para variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas.

Se realizaron los Test estadísticos  $X^2$  para variables cualitativas, y una T de Student para variables cuantitativas, con una  $p \leq 0.05$  para la significancia estadística, con la finalidad de determinar la dependencia entre variables y su asociación con las citologías.

Todo esto apoyado en hojas prediseñadas de Excel, en donde se capturaron la información para su correcto análisis estadístico; el Software que se empleará será el paquete estadístico Epi-Info 7, el cual es un programa de uso libre que no requiere licencia para su manejo, adicionalmente se empleará el programa Spss versión 25 para Windows.

## **IX. Implicaciones éticas**

Sin riesgo

## X. Cronograma

Actividad	Fecha de inicio	Fecha de termino	Personal	Recursos naturales	Necesidades de tiempo	Necesidades económicas
Elección del tema	01.12.2020	04.01.2021	Investigador principal	Bibliografía	Periodo de tiempo establecido	Ninguna
Recopilación bibliografica	05.01.2021	01.02.2021	Investigador principal	Bibliografía	Periodo de tiempo establecido	Acceso a internet
Elaboración del protocolo	02.02.2021	04.03.2021	Investigador principal Asesor de Tesis Médico especialista en ginecología	Equipo de computo	Periodo de tiempo establecido	Ninguna

Recolección de datos	05.03.2021	01.04.2021	Investigador principal Medico especialista en ginecología	Equipo de computo Expediente clínico Libreta de procedimientos colposcopicos Hojas de resultados de citología cervical exfoliativa Hojas de resultados de biopsias	Periodo de tiempo establecido	Auto-financiado
Análisis de resultados	02.04.2021	15.04.2021	Investigador principal Asesor de tesis Médico especialista en ginecología	Equipo de computo	Periodo de tiempo establecido	Auto-financiamiento
Elaboracion de informe final	16.04.2021	03.05.2021	Investigador principal Asesor de tesis	Equipo de computo	Periodo de tiempo establecido	Auto-financiamiento
Entrega de informe final de investigación	03.05.2021	01.06.2021	Investigador principal	Equipo de cómputo e impresión	Periodo de tiempo indicado	Auto-financiamiento

<b>Etapas del estudio</b>	<b>Actividades</b>	<b>Fechas</b>
Inicio del estudio	Elección de tema	01.02.2021 - 04.02.2021
	Recopilación bibliográfica	05.02.2021 - 01.03.2021
	Elaboración de protocolo	05.02.2021 - 04.03.2021
Análisis de la información	Recolección de datos	05.03.2021 - 01.04.2021
Elaboración de informe final y divulgación de resultados	Análisis de resultados	02.04.2021 - 02.05.2021
Termino del estudio	Elaboración de informe final	03.05.2021 - 01.06.2021

## XI. Resultados y análisis de resultados

Se contó con una población total de 53 pacientes, la cuales tuvieron un inicio de vida sexual a una edad mínima de 5 años, una edad máxima de 32 años y una edad media de 16.17 años; en cuanto al número de parejas sexuales, el número mínimo fue de 1, un máximo de 1000, con una media de 45.06 parejas sexuales; se realizó la cuenta de carga viral, teniendo una carga viral mínima de 1, con un valor máximo de 2455776, con una media de 127294.68; en el recuento de linfocitos T CD4+, el mínimo fue de 6, con un recuento máximo de 1695, con una media de 270; (Tabla 1)

Se distribuyeron las pacientes acorde al antecedente de tabaquismo, teniendo antecedente del mismo 27 pacientes (50.9%) (Tabla 2) (Gráfico 1)

Se clasificaron a las pacientes con base al estadio de VIH; en clase A1 se encontraron 4 pacientes (7.5%); en el estadio A2 se clasificaron 19 pacientes (35.8%); en el estadio A3, 5 pacientes (9.4%); en el estadio B1, 1 paciente (1.9%), en el estadio B2 se encontraron 3 pacientes (5.7%), en el B3, 1 paciente (1.9%), en el estadio C2, 1 paciente (1.9%) y en el estadio C3, a 19 pacientes (35.8%). (Tabla 3) (Gráfico 2)

De las 53 pacientes, 50 de ellas (94.3%) recibieron terapia Anti-retroviral, las 3 restantes (5.7%) no. (Tabla 4) (Gráfico 3)

Se clasificaron las pacientes conforme al resultado de la citología cervical en su apartado A, quedando distribuidas de la siguiente manera; ASCUS en 3 pacientes (5.7%), LEIBG en 17 pacientes (32.1%), LEIAG en 7 pacientes (13.2%), AGC en 3 pacientes (5.7%) y negativa en 23 pacientes (43.3%). (Tabla 5) (Gráfico 4)

Se clasificaron las pacientes conforme al resultado de la citología cervical en su apartado B correspondientes a otros hallazgos; se distribuyeron de la siguiente forma; *Trichomonas vaginalis* en 3 pacientes (5.7%), vaginosis bacteriana en 6 pacientes (11.3%), microorganismos morfológicamente compatibles con actinomyces sp. en 1 pacientes (1.9%), inflamación en 27 pacientes (50.9%), atrofia en 2 pacientes (3.8%) y sin reporte en 14 pacientes (26.4%). (Tabla 6) (Gráfico 5)

Se buscó asociación entre el resultado de la citología cervical en su apartado A, con la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4+; para la carga viral, se obtuvo una F de 1.02, con una sig. (p) de 0.40, por lo que no existe asociación significativa; para el recuento de linfocitos T CD4+, se obtuvo una F de 0.85, con una sig (p) de 0.50, tampoco teniendo significancia. (Tabla 7 y 8)

Se buscó asociación entre la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4+ con el resultado de la citología cervical en su apartado B; se obtuvo una F de 0.35 con una p de 0.88 en la asociación citología cervical en su apartado B vs Carga viral, siendo no

significativa; en cuanto al recuento de linfocitos T CD4+ y el resultado de citología cervical en su apartado B, se obtuvo una F de 0.21, con una p de 0.96, por lo que tampoco hay significancia. (Tabla 9 y 10)

## **XII. Discusión**

La infección por virus del papiloma humano (VPH), es la infección de transmisión sexual más común, se han descrito más de 200 genotipos de VPH, las mujeres en edad reproductiva son las más afectadas, la exposición a uno o más de dos tipos de VPH predisponen al desarrollo de cáncer cervicouterino, aunque no se considera como único factor.

El cáncer cervicouterino se sitúa como la cuarta causa de muerte a nivel mundial, prevalencia para mujeres de todas las edades de 1,495,211, incidencia del 6.5% y mortalidad del 7.7%, con mayor prevalencia en Asia, África, Europa y América Latina y el Caribe. En México, la población de mujeres entre 35 y 39 es la más afectada con una incidencia de 9,439 casos de cáncer cervicouterino.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), en 2019 se reportaron 38 millones de portadores de VIH, incidencia de 1,7 millones y mortalidad de 690,000 por SIDA. Las mujeres y niñas representan el 48% de las nuevas infecciones por VIH. Los mecanismos de transmisión en orden de presentación son contacto sexual, perinatal, uso de drogas intravenosas, transfusionales y ocupacionales.

La infección por VIH afecta diferentes células de la respuesta inmune, especialmente disminuye el conteo de linfocitos T CD4+, induciendo apoptosis y daño a órganos linfoides, afectando la inmunidad celular, lo que predispone a otras infecciones de transmisión sexual, aunado a la exposición de factores de riesgo derivadas del comportamiento sexual que predisponen a la infección por VPH, lo que predispone a las pacientes al desarrollo de cáncer cervicouterino.

Los factores de riesgo relacionados a la infección por VPH son dependientes del tipo de VPH, principalmente de alto riesgo 16 y 18. Sin embargo, la predisposición a factores no relacionados a la infección como tabaquismo, edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales en toda la vida, antecedente de infecciones de transmisión sexual, uso de anticonceptivos orales, uso de condón, número de embarazos y la edad al primer nacimiento, son imprescindibles para el desarrollo del cáncer cervicouterino.

Se contó con una población total de 53 pacientes, la cuales tuvieron un Inicio de Vida Sexual a la edad media de 16.17 años; en cuanto al número de parejas sexuales, el promedio fue de 45.06 parejas sexuales; se realizó la cuenta de carga viral, teniendo una carga media de 127294.68; en el recuento de linfocitos CD4+, el promedio fue de 270.

Se distribuyeron las pacientes acorde al antecedente de tabaquismo, siendo antecedente en el 50.9% de los pacientes.

Se clasificaron a las pacientes con base al estadio clínico de VIH; en el estadio A1 se encontraron el 7.5% de las pacientes; en el estadio A2 se clasificaron al 35.8% de las pacientes, siendo esta la mayor cantidad junto al estadio clínico C3; en el estadio A3, el 9.4% de las pacientes; en el estadio B1, el 1.9% de las pacientes; en el estadio B2 se encontraron 5.7% de pacientes; en el B3, 1.9% pacientes; en el estadio C2, 1.9% pacientes y en el estadio C3, al 35.8% de las pacientes.

De las 53 pacientes, el 94.3% recibieron terapia Anti-retroviral.

Se clasificaron las pacientes conforme al resultado de la citología cervical en su apartado A, quedando distribuidas de la siguiente manera; ASCUS en 5.7%, LEIBG en 32.1%, LEIAG en 13.2%, AGC en 5.7% y negativa en 43.3%, siendo esta la de mayor frecuencia.

Se clasificaron las pacientes conforme al resultado de la citología cervical en su apartado B; se distribuyeron de la siguiente forma; *Trichomonas vaginalis* en 5.7%; vaginosis bacteriana en 11.3%; microorganismos morfológicamente compatibles con actinomyces sp en 1.9%; inflamación en 50.9%; atrofia en 3.8% y sin reporte en 26.4%.

Se buscó asociación entre el resultado de la citología cervical apartado A, con la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4+; para la carga viral, se obtuvo una sig. (p) de 0.40, por lo que no existe asociación significativa, al no ser menor de 0.05; para el recuento de linfocitos T CD4+, se obtuvo una sig (p) de 0.50, tampoco teniendo significancia.

Se buscó asociación entre la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4+ con el resultado de la citología cervical en su apartado B; se obtuvo una p de 0.88 en la asociación citología cervical en su apartado B vs Carga viral, siendo no significativa ( $>0.05\%$ ); en cuanto al recuento de linfocitos T CD4+ y el resultado de citología en su apartado B, se obtuvo una F de 0.21, con una p de 0.96, por lo que tampoco hay significancia.

### **XIII. Conclusiones**

Se contó con una población total de 53 pacientes, con una edad de inicio de vida sexual media de 16.17 años; el número de parejas sexuales fue en promedio de 45.06; en cuanto al estado de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, se les realizó cuenta de linfocitos T CD4+, teniendo un promedio de 270 linfocitos T CD4+; la cuenta de carga viral, tuvo una media de 127294.68.

El tabaquismo fue antecedente en el 50.9% de las pacientes; de las 53 pacientes, 50 recibieron terapia Anti-retroviral.

Con base al estadio clínico de VIH, los dos de mayor frecuencia fueron el C3 y el A2, ambos con el 35.8% de las pacientes; los que menos pacientes tuvieron, fueron el B1 B3 y C2, todos con 1.9% de pacientes.

La citología cervical en su apartado A fue negativa en el 43.3% de las pacientes; el resultado con alteración que se presentó con más frecuencia fue la LEIBG en el 32.1% de las pacientes; en la citología cervical en su apartado B, no hubo reporte en el 26.4% de las pacientes; el reporte que más frecuencia tuvo fue el de inflamación, en el 50.9% de los casos.

No hubo asociación entre la citología cervical en sus apartados A y B, con la carga viral y el recuento de CD4+, al no tener una  $p < 0.05$ , no tiene significancia.

#### XIV. Bibliografía

1. Kirnbauer R. (2018) *Virus del papiloma humano. Bologna*. 1383-1399. España. ELSEVIER.
2. Pérez M., Méndez R., Vázquez S., et al. (2020) *High prevalence of human papillomavirus and European variants of HPV 16 infecting concomitantly to cervix and oral cavity in HIV positive women*. PLOS ONE. 15. 1–14.
3. Gutiérrez R., Malacara A., Gutiérrez E., et al. (2019) *Unusual prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus in a group of women with neoplastic lesions and cervical cancer from Central México*. PLOS ONE. 14. 1–13.
4. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, females, all ages [en línea]. GLOBOCAN. [Lyon, Francia]: GLOBOCAN 2020, [ref. de 29 de enero 2021]. Disponible en Web: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&AGES\\_GROUP%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0#collapse-others](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&AGES_GROUP%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-others)
5. Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en primer y segundo nivel de atención. Guía de Evidencia y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [ref. de 4 de enero 2021]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-146-18/ER.pdf>
6. Fauci A., Lane C., (2012) *Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. Harrison Principios de Medicina interna*. 1506-1587. Estados Unidos de America. McGrawHill
7. ONUSIDA. Hoja informativa-Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. [en línea]. ONUSIDA. [España]. ONUSIDA 2020. [Consulta: 29 de enero 2021]. Disponible en Web: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf)
8. Centers for Disease Control and Prevention. El VIH y las mujeres. [en línea]. CDC. [Estados Unidos de America]. CDC 2020. [Consulta: 28 de enero 2021]. Disponible en Web: <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/group/gender/women/index.htm>
9. Santa C, Carbajal G, Arellanos Y, et al. (2020) *Informe Histórico VIH Día Mundial 2020. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH*. [en línea]. [Consulta: 28 de enero 2021]. Disponible en Web: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/594852/Informe\\_Hist\\_rico\\_2020\\_DVEET\\_VIH\\_D\\_a\\_Mundial\\_2020\\_vFrev.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/594852/Informe_Hist_rico_2020_DVEET_VIH_D_a_Mundial_2020_vFrev.pdf)
10. Turner, B. G., Summers, M. F. (1999). Structural biology of HIV. *Journal of molecular biology*, 285(1), 1–32. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>

11. Branson B. M. (2019). HIV Diagnostics: Current Recommendations and Opportunities for Improvement. *Infectious disease clinics of North America*, 33(3), 611–628. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.04.001>
12. Wang, X., Huang, X., Zhang, Y. (2018). Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Frontiers in microbiology*, 9, 2896. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02896>
13. Reichman R. (2012) *Infecciones por virus del papiloma humano. Harrison Principios de Medicina interna*. 1481-1484. Estados Unidos de America. McGrawHill
14. Szymonowicz K., Chen J. (2020) *Biological and clinical aspects of HPV-related cancers*. *Cancer Biol Med*.17. 864–878.
15. Sánchez J.A., Gutiérrez E.C., Pérez R. Et al. (2017) *VIH-VPH y su influencia en el conteo de células CD4*. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*; 64 (1): 31-35.
16. Critchlow C., Hawes S., Kuypers J., et al. (1998) *Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection*. *AIDS*. 12. 1177-1184.
17. Alves A., Cecília M., Figueiredo R., et al. (2015) *HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors*. *Infectious Agents and Cancer*. 10-16.
18. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,0987 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-891.
19. Sarmiento M., Puerto M., *Risk Factors for Cervical Cancer and Papinicolaou Test in Marginalized Adolescents in Bogotá, Colombia*. *Rev. Cienc. Salud*. Bogotá, Colombia, vol. 18 (1): 37-51
20. Stubenrauch F. Iftner T. (2006) *Molecular basis of cervical neoplasia. The Cervix*. 277-288. Estados Unidos de America. Blackwell Publishing.
21. Sánchez L., *Cáncer de cérvix [en línea]*. Sociedad Española de Oncología Médica. [Madrid, España]: 2021 [ref. de 29 de enero 2021]. Disponible en Web: <https://seom.org/174-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-cervix>
22. Girardi F., Reich O., Tamussino K., et al (2015) *Histology and Histopathology. Burghardt's Colposcopy and Cervical Pathology. Textbook and Atlas*. 23-59. USA. Thieme.
23. Herrinton S., Baak J., Mutter G. (2014) *Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. En Pathology of the Female Reproductive Tract*. 200-231. USA. ELSEVIER.
24. Ostör. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Apr;12(2):186-92.
25. Secretaria de Salud. MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSA2-1994, PARA LA PREVENCION, DETECCION, DIAGNOSTICO,

TRATAMIENTO, CONTROL Y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DEL CANCER  
CERVICO UTERINO. DOF. 2007; 52-70.

26. GUÍA DE COLPOSCOPIA ESTANDARES DE CALIDAD. GUÍAS ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA. España,  
Publicaciones AEPCC. 2018; 1-80.

## Tablas y figuras

Tabla 1.

<b><i>Distribución de las Variables Numéricas</i></b>					
Tipo de Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
IVS	53	5.0	32.00	16.17	3.91
NPS	53	1.0	1000.00	45.06	191.42
Carga viral	53	1.0	2455776.00	127294.68	352885.70
CD4 +	53	6.0	1695.00	270.96	294.72

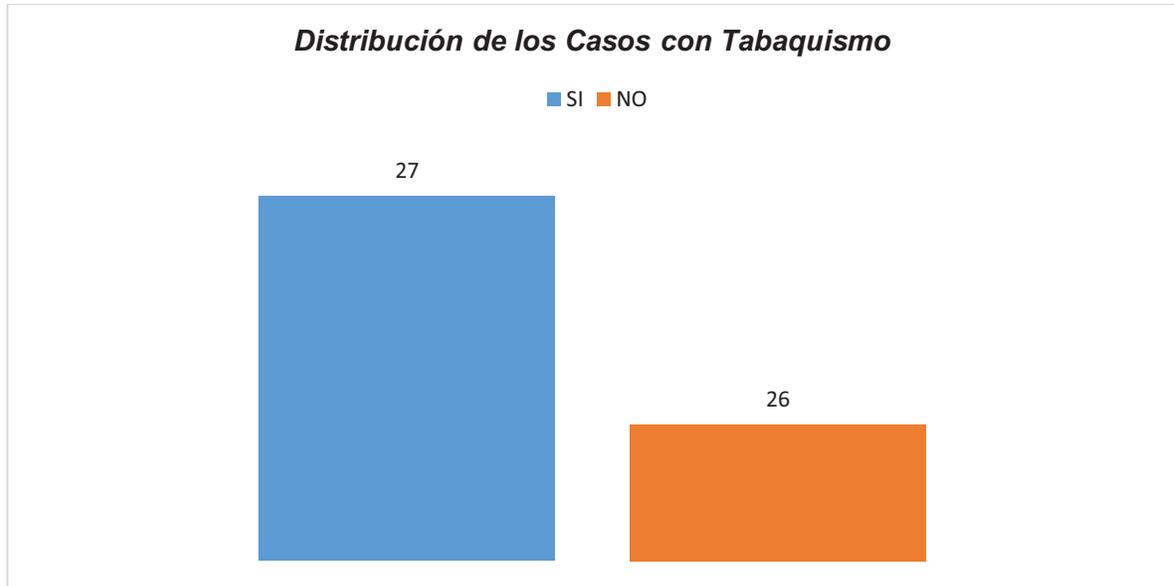
Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX.

Tabla 2.

<b><i>Distribución de los Casos con Tabaquismo</i></b>				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	27	50.9	50.9	50.9
NO	26	49.1	49.1	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío” en la CDMX

Gráfico 1.



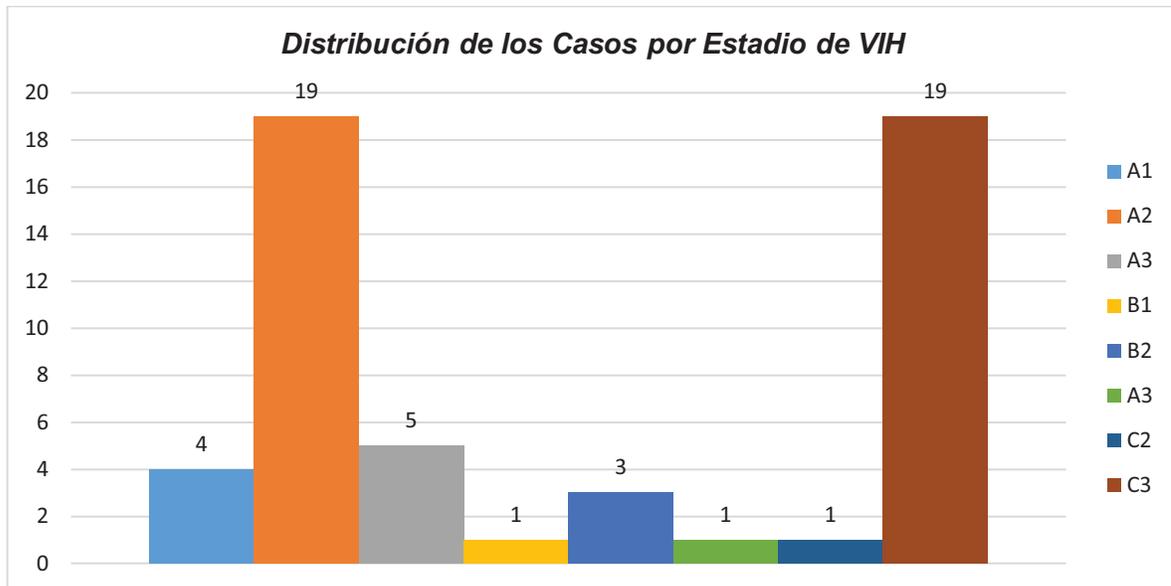
Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 3.

<b><i>Distribución de los Casos por Estadio de VIH</i></b>				
Clase	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
A1	4	7.5	7.5	7.5
A2	19	35.8	35.8	43.4
A3	5	9.4	9.4	52.8
B1	1	1.9	1.9	54.7
B2	3	5.7	5.7	60.4
B3	1	1.9	1.9	62.3
C2	1	1.9	1.9	64.2
C3	19	35.8	35.8	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío” en la CDMX

Gráfico 2.



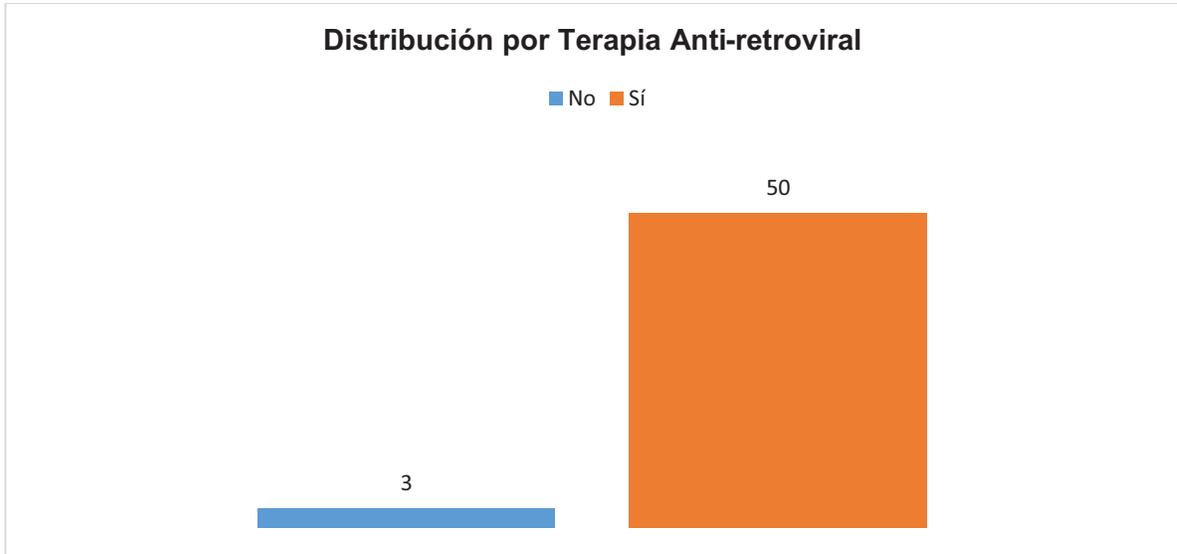
Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío” en la CDMX

Tabla 4.

<b><i>Distribución por Terapia Anti-retroviral</i></b>				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	3	5.7	5.7	5.7
Sí	50	94.3	94.3	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Gráfico 3.



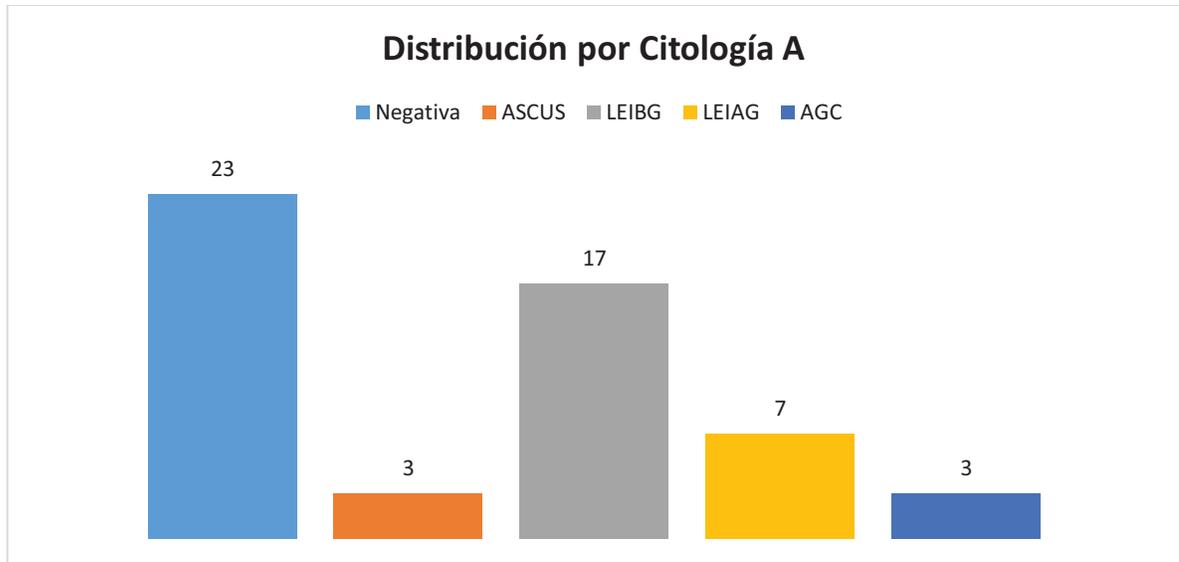
Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 5.

<b><i>Distribución por Citología A</i></b>				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativa	23	43.4	43.4	43.4
ASCUS	3	5.7	5.7	49.1
LEIBG	17	32.1	32.1	81.1
LEIAG	7	13.2	13.2	94.3
AGC	3	5.7	5.7	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío” en la CDMX

Gráfico 4.



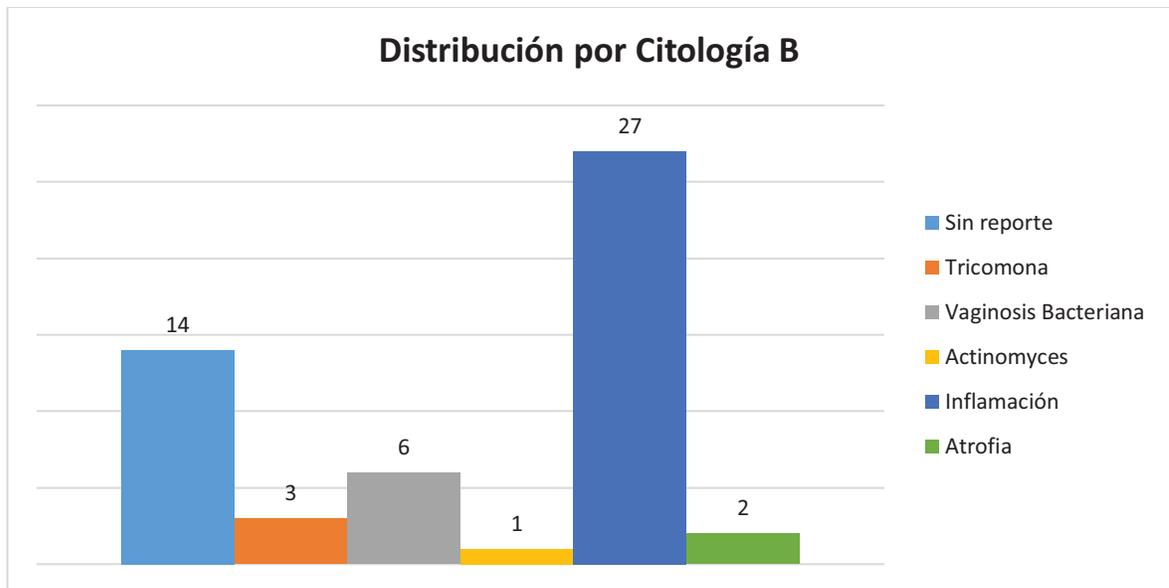
Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 6.

<b><i>Distribución por Citología B</i></b>				
Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin reporte	14	26.4	26.4	26.4
Tricomona	3	5.7	5.7	32.1
Vaginosis Bacteriana	6	11.3	11.3	43.4
Actinomyces	1	1.9	1.9	45.3
Inflamación	27	50.9	50.9	96.2
Atrofia	2	3.8	3.8	100.0
Total	53	100.0	100.0	

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío” en la CDMX

Gráfico 5.



Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 7.

**Distribución del Resultado de la Citología A en Relación con la Carga Viral y el Conteo CD4**

Tipo de Variable	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	IC95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Carga viral	Negativa	23	235163.57	515318.26	107451.28	12323.24	458003.89	1.00	2455776.00
	ASCUS	3	22792.00	39442.27	22772.00	-75188.02	120772.02	1.00	68336.00
	LEIBG	17	28950.94	34667.40	8408.08	11126.61	46775.27	1.00	112770.00
	LEIAG	7	107081.43	129923.43	49106.44	-13077.70	227240.56	3451.00	298552.00
	AGC	3	9248.00	10567.67	6101.25	-17003.55	35499.55	147.00	20838.00
	Total	53	127294.68	352885.70	48472.58	30027.33	224562.02	1.00	2455776.00
CD4 +	Negativa	23	219.61	218.79	45.62	125.00	314.22	11.00	919.00
	ASCUS	3	331.67	286.70	165.53	-380.53	1043.87	6.00	546.00
	LEIBG	17	370.06	426.68	103.49	150.68	589.44	29.00	1695.00
	LEIAG	7	179.57	100.48	37.98	86.64	272.50	41.00	339.00
	AGC	3	255.67	118.00	68.13	-37.47	548.80	138.00	374.00
	Total	53	270.96	294.72	40.48	189.73	352.20	6.00	1695.00

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 8.

<b>Distribución del Resultado de la Citología A en Relación con la Carga Viral y el Conteo CD4</b>						
Tipo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Carga viral	Entre grupos	509463878665.24	4.00	127365969666.31	1.02	0.40
	Dentro de grupos	5966008536890.31	48.00	124291844518.55		
	Total	6475472415555.55	52.00			
CD4 +	Entre grupos	297820.46	4.00	74455.11	0.85	0.50
	Dentro de grupos	4218821.47	48.00	87892.11		
	Total	4516641.92	52.00			

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 9.

<b>Distribución del Resultado de la Citología B en Relación con la Carga Viral y el Conteo CD4</b>									
	Tipo	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	IC95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Carga viral	Sin reporte	14	50801.643	70644.5186	18880.5418	10012.712	91590.574	1.0	246860.0
	Tricomona	3	17254.333	20198.2897	11661.4880	-32921.000	67429.666	39.0	39489.0
	Vaginosis Bacteriana	6	103382.333	131567.3911	53712.1625	-34689.176	241453.843	1.0	298552.0
	Actinomyces	1	6461.000					6461.0	6461.0
	Inflamación	27	186388.667	482908.2642	92935.7388	-4643.480	377420.814	1.0	2455776.0
	Atrofia	2	162191.500	164380.4063	116234.5000	-1314707.854	1639090.854	45957.0	278426.0
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>127294.679</b>	<b>352885.6978</b>	<b>48472.5785</b>	<b>30027.335</b>	<b>224562.024</b>	<b>1.0</b>	<b>2455776.0</b>
CD4 +	Sin reporte	14	315.643	420.7057	112.4383	72.735	558.551	29.0	1695.0
	Tricomona	3	341.667	88.7149	51.2196	121.287	562.047	278.0	443.0
	Vaginosis Bacteriana	6	314.500	314.0578	128.2136	-15.083	644.083	49.0	837.0
	Actinomyces	1	288.000					288.0	288.0
	Inflamación	27	234.222	246.0685	47.3559	136.881	331.564	6.0	919.0
	Atrofia	2	209.000	183.8478	130.0000	-1442.807	1860.807	79.0	339.0
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>270.962</b>	<b>294.7177</b>	<b>40.4826</b>	<b>189.728</b>	<b>352.197</b>	<b>6.0</b>	<b>1695.0</b>

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Tabla 10.

<b>Distribución del Resultado de la Citología B en Relación con la Carga Viral y el Conteo CD4</b>						
Tipo de Variable	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	p	
Carga viral	Entre grupos	232997056199.83	5.00	46599411239.97	0.35	0.88
	Dentro de grupos	6242475359355.71	47.00	132818624667.14		
	Total	6475472415555.55	52.00			
CD4 +	Entre grupos	98733.88	5.00	19746.78	0.21	0.96
	Dentro de grupos	4417908.05	47.00	93998.04		
	Total	4516641.92	52.00			

Fuente: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General "Dr. Enrique Cabrera Cosío" en la CDMX

Anexo A

Hoja 1		 		GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO Clínica Especializada <b>CONDESA</b>	
Hoja de recolección de datos "Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino en mujeres con diagnóstico reciente de VIH y relación con conteo de CD4+"					
<b>Ficha de identificación</b>					
Paciente:		Expediente:		Id:	
Edad:					
Fecha de diagnóstico:					
<b>Antecedentes personales patológicos</b>					
Tabaquismo:	1) Sí	2) No			
<b>Antecedentes ginecoobstetricos</b>					
Inicio de vida sexual:		Número de parejas sexuales:			
Recuento de CD4+:		Carga viral:			
Estadio de VIH:	1) A1	2) A2	3) A3	4) B1	5) B2
	6) B3	7) C1	8) C2	9) C3	
<b>Citología cervical exfoliativa</b>					
	0) Sin citología				
	<b>Categoría general del diagnóstico citológico (Bethesda)</b>				
	1) Negativa para lesión intraepitelial o malignidad				
	2) Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)				
	3) Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)				
	4) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado				
	5) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado				
	6) Carcinoma epidermoide				
	7) Células glandulares endocervicales atípicas (AGC)				
	8) Células glandulares endometriales atípicas (AGC)				
	9) Células glandulares atípicas (AGC)				
	10) Adenocarcinoma endocervical in situ				
A	11) Adenocarcinoma (endocervical, endometrial o extrauterino)				
	<b>Otros hallazgos:</b>				
	0) Sin reporte				
	1) Trichomonas vaginalis				
	2) Microorganismos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Cándida sp</i>				
	3) Cambios en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana				
	4) Microorganismo morfológicamente compatibles con <i>actinomyces sp</i>				
	5) Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple				
	6) Cambios celulares compatibles con citomegalovirus				
	7) Metaplasia escamosa tubular o cambios queratolíticos				
	8) Cambios asociados al embarazo				
	9) Inflamación				
	10) Atrofia				
	11) Radioterapia				
	12) Dispositivo intrauterino				
	13) Células glandulares post-histerectomía				
B	14) Presencia de células endometriales no atípicas en mujeres de $\geq 45$ años				
TAR	1) Sí	2) No			

