



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA COSIO**

**LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO EN MUJERES QUE VIVEN CON INFECCIÓN DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) QUE ACUDEN A CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA IZTAPALAPA VERSUS MUJERES NEGATIVAS A VIH DE LA CLÍNICA DE DISPLASIA DEL HOSPITAL GRAL DR. ENRIQUE CABRERA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO.  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**SARA STEPHANIE GONZALEZ CRUZ**

Facultad de Medicina



**DIRECTOR(ES) DE TESIS**  
**DOCTORA TERESITA DE JESUS CABRERA LOPEZ**  
**DOCTOR JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE**



**GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO**

**CIUDAD UNIVERSITARIA. CD. MX.**  
**2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA COSIO**

**LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO EN MUJERES QUE VIVEN CON INFECCIÓN DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) QUE ACUDEN A CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA IZTAPALAPA VERSUS MUJERES NEGATIVAS A VIH DE LA CLÍNICA DE DISPLASIA DEL HOSPITAL GRAL DR. ENRIQUE CABRERA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO.  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**SARA STEPHANIE GONZALEZ CRUZ**

Facultad de Medicina



**DIRECTOR(ES) DE TESIS**  
**DOCTORA TERESITA DE JESUS CABRERA LOPEZ**  
**DOCTOR JESÚS RAYMUNDO GONZÁLEZ DELMOTTE**



**GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO**

**CIUDAD UNIVERSITARIA. CD. MX.**  
**2022**



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO EN MUJERES  
QUE VIVEN CON INFECCIÓN DE VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)  
QUE ACUDEN A CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA IZTAPALAPA VERSUS  
MUJERES NEGATIVAS A VIH DE LA CLÍNICA DE DISPLASIA DEL HOSPITAL  
GRAL DR. ENRIQUE CABRERA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD  
DE MÉXICO.  
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

Autor: Dra. Sara Stephanie González Cruz

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

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,

Secretaría de Salud de la Ciudad



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**Dra. Teresita de Jesús Cabrera López**

Directora de tesis

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Adscrito a Clínica Especializada Condesa Iztapalapa

Secretaría de salud de la Ciudad de México

**Dr. Jesús Raymundo González Delmotte**

Director de tesis

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Adscrito a clínica de Displasias del

Hospital Gral. Dr. Enrique Cabrera Cosío

Secretaría de salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



## *Dedicatorias y agradecimientos*

*A Dios por permitirme la vida, la salud y marcar el camino que mis pasos han seguido*

*A mi familia, que me ha acompañado desde siempre, impulsando mis sueños, brindarme su apoyo incondicional y confianza; gracias por los sacrificios que han hecho por mí para que yo pueda continuar cumpliendo mis metas.*

*A mi hijo, que es mi mayor ejemplo de integridad y perseverancia en esta vida, quien me ha enseñado a no darme por vencida por más que las cosas se pongan complicadas y a no rendirme, gracias por motivarme todos los días, darme seguridad y ganas de continuar.*

*A mis maestros por todas sus enseñanzas, el tiempo invertido y la paciencia.*

*A todos mis amigos que ha creído y depositado toda su confianza en mí*

*Dedicado a las pacientes anónimas que hicieron posible esta tesis y a todas las demás pacientes que hicieron posible mi formación como profesional en la medicina.*

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
2.1 Acerca de los virus.....	6
2.1.1 Virus de inmunodeficiencia humana.....	6
2.1.2 Virus de papiloma humano.....	7
2.2 Infección por VIH.....	8
2.3 Asociación de infección de VIH con infección de VPH.....	10
2.4 Mecanismo de transmisión del VPH.....	11
2.5 Fisiopatología del VPH.....	11
2.6 Formas clínicas de la infección por VPH.....	13
2.7 Factores de riesgo para infección por VPH.....	14
2.8 Evolución de la infección por VPH a CaCU.....	15
2.9 Diagnóstico de lesiones por VPH.....	16
2.9.1 Lesiones premalignas del cuello uterino.....	17
2.9.2 Criterios de diagnóstico morfológico.....	18
2.9.3 Biología molecular.....	19
2.10 Tamizaje.....	19
2.10.1 Papanicolau/ citología cervical.....	19
2.10.2 Fundamento de la prueba.....	20
2.10.3 Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.....	22
2.11 Control de las lesiones cervicales en pacientes VIH en Mexico.....	22
2.12 Vacunas contra VPH.....	24
ANTECEDENTES.....	25
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>27</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>V. HIPÓTESIS</b> .....	<b>29</b>
<b>VI. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>29</b>
<b>VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>VIII. METODOLOGÍA</b> .....	<b>30</b>
8.1 Tipo de estudio.....	30
8.2 Población de Estudio.....	30
8.3 Muestra.....	30
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de recolección.....	30
8.5 Variables.....	31

8.6 Mediciones e instrumentos de medición.....	34
8.7 Análisis estadístico de datos.....	34
<b>IX. IMPLICACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>X. RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>XII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>46</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>46</b>
<b>XIV. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>47</b>
<b>Índice de tablas.....</b>	<b>50</b>
<b>Índice de figuras.....</b>	<b>51</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>52</b>
<b>Glosario.....</b>	<b>53</b>

## RESUMEN

*Introducción:* Los datos epidemiológicos muestran que las personas que viven con VIH tienen una alta incidencia de infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH), en las mujeres es de gran importancia ya que la presencia del VPH ha demostrado ser un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU), siendo las lesiones premalignas una oportunidad de detección para intervenir en la progresión de la enfermedad.

*Objetivo:* Evaluar la persistencia de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) que acuden a Clínica Especializada Condesa Iztapalapa versus mujeres negativas a VIH de la Clínica de Displasia del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre enero 2018 a junio 2020.

*Hipótesis:* La lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es persistente en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) aun con carga viral indetectable y conteo CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, en comparación con mujeres negativas a VIH

*Métodos:* Se realizó un estudio analítico retrospectivo en el que se integraron mujeres entre los 18 y 60 años, atendidas en la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa en comparación con 120 mujeres de la Clínica de Displasia del Hospital Gral. Dr. Enrique Cabrera Cosío. Se evaluó la normalidad de las variables, empleándose mediana, moda, frecuencia y el riesgo relativo.

*Resultados:* Se estudiaron dos grupos, el primero incluyo 60 pacientes que viven con VIH y LIEBG, la mediana de la edad fue 36 años, solteras en 46.7%, no fumadoras, múltiples parejas sexuales en el 31.7 % e iniciaron su vida sexual sin protección en una moda de 15 años, en 27 pacientes (45%) la LIEBG persistió a 12 meses de seguimiento; el segundo grupo incluyo 120 pacientes negativas a VIH y LIEBG, la mediana de la edad fue 39 años, unión libre en 50.8%, no fumadoras, múltiples parejas sexuales en el 36.7 % e iniciaron su vida sexual sin protección en una moda de 17 años, en 41 pacientes (34%) la LIEBG persistió a 12 meses de seguimiento.

*Conclusión:* el Riesgo Relativo de que la LIEBG persista en una paciente que viven con VIH de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa es de 1.2 veces (IC 95% 0.59-2.6, P=0.55) versus una paciente negativa a VIH atendida en la Clínica de Displasias del Hospital Enrique Cabrera en 12 meses de seguimiento; además las pacientes que viven con VIH y presentan un conteo celular de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo relativo de 6.1 veces más de persistir la LIEBG versus pacientes que con un conteo de CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>. OR 6.1 (IC 95% 1.6-2.2) p= 0.05, a 12 meses de seguimiento en la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa.

*Palabras clave:* virus del papiloma humano, virus de inmunodeficiencia humana, linfocitos T CD4, carga viral, lesión intraepitelial de bajo grado, persistencia.

## I. INTRODUCCIÓN.

La pandemia producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerada una prioridad política mundial y un problema de salud que ha originado devastadoras consecuencias desde 1981, año en el que se conocen los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en California y Nueva York, hasta nuestros días. En muchos países la prevalencia del VIH es mayor en las ciudades, pues en ellas, los estilos de vida conllevan a tener mayores comportamientos de riesgo. <sup>(1)</sup>

En este mismo año (2018), la región con más incidencia y prevalencia de VIH fue África Oriental y Meridional. En esa área, las desigualdades de género, la pobreza y el escaso acceso a educación y a servicios sanitarios, suponen un gran riesgo de contagio de VIH en mujeres jóvenes y adolescentes. <sup>(1)</sup>

En las últimas estadísticas del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) Alrededor de 37.7 millones de personas están infectadas con VIH en el mundo a finales de 2020, en México la dirección de vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisibles reportó 328,791 casos hasta el 2021. Gran número de pacientes que viven con Virus de inmunodeficiencia humana padecen además enfermedades concomitantes como la infección por virus de papiloma humano (VPH).

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) de alta incidencia mundial; desempeña un rol importante en la génesis de las lesiones preneoplásicas y del cáncer invasivo de cuello uterino. La elevada prevalencia de la infección por el VPH tiene relación con la conducta sexual de cada individuo. A nivel mundial el VPH 16 y 18 son los responsables del 70% de todos los cánceres de cuello uterino; estas cifras son preocupantes y demuestran que esta infección constituye un grave problema de salud pública <sup>(2)</sup>

Además de la mayor probabilidad de desarrollar lesiones intraepitelial cervicales, las mujeres que viven con el VIH presentan una persistencia significativamente mayor en las infecciones por el VPH que aquellas que no son portadoras del virus, esta situación se ha asociado a niveles más bajos de linfocitos T CD4+ y niveles más elevados de carga viral, como ya se señaló. Aunado a un mayor número de muestras cervicales de DNA viral del VPH y de poseer una mayor incidencia de tipos virales de alto riesgo oncogénico. Otra causa conocida adicional es que la infección por el VIH altera la historia natural de la infección por el VPH, con menores tasas de regresión de las lesiones de bajo grado y mayor riesgo de progresión para lesiones de alto grado y lesiones invasoras refractarias al tratamiento, por lo que es necesaria una mayor intervención y monitorización en este tipo de pacientes.

En consecuencia, debido a la relevancia de la coinfección VPH/VIH, desde 1993 el Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) consideran las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en la clasificación de la infección por el VIH. Las mujeres con infección por el VIH que presentan lesión de alto y bajo grado son clasificadas como sintomáticas (fase B de la infección). Y las que presentan cáncer de cuello uterino son clasificadas como portadoras de Sida (fase C) <sup>(3)</sup>.

En todo el mundo, el cáncer del cuello uterino es el segundo cáncer más común en mujeres después del de mama. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que actualmente hay más de 2 millones de mujeres en el mundo que lo tienen; que cada año se diagnostican 490,000 nuevos casos, lo que representa más de 1350 casos nuevos por día y cerca de 650 mujeres en todo el mundo morirán diariamente de cáncer cervicouterino. Por esta razón es importante que se comente sobre el método diagnóstico para estas lesiones, que es la práctica de la citología que permite detectar las alteraciones celulares sospechosas en el cuello antes de que se conviertan en cáncer. <sup>(4)</sup>

Aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de cuello uterino ocurren en mujeres que nunca se han sometido a una prueba de tamizaje, es posible el 90% de cura, si el cáncer se detecta y se trata en las primeras etapas <sup>(5)</sup>.

A diferencia de otros cánceres cuya prevalencia ha disminuido en la era de tratamiento antirretroviral (TAR), no se ha producido el mismo efecto con los asociados al VPH. La tasa de infección de la mucosa por VPH en las PVVIH es alta, así como la prevalencia de anomalías citológicas relacionadas con el VPH. <sup>(6)</sup>

El cáncer de cuello uterino tiene como característica fisiopatológica importante un lento, pero progresivo desarrollo. <sup>(4)</sup> Frente a lo expuesto, este estudio objetivó analizar la persistencia de lesiones de bajo grado para poder priorizar la monitorización y tratamiento médico de la persistencia de lesiones cervicales por VPH en esta población y así evitar la progresión a cáncer cérvico-uterino, contribuyendo a la disminución de morbi-mortalidad en mujeres portadoras de VIH.

## II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 2.1 ACERCA DE LOS VIRUS.

Un virus es una partícula de código genético, ADN o ARN, encapsulada en una vesícula de proteínas. Los virus no se pueden replicar por sí solos. Necesitan infectar células y usar los componentes de la célula huésped para hacer copias de sí mismos. A menudo, el virus daña o mata a la célula huésped en el proceso de multiplicación. Sólo vacunas o medicaciones antivirales pueden eliminar o reducir la severidad de las enfermedades virales, incluyendo SIDA. <sup>(7)</sup>

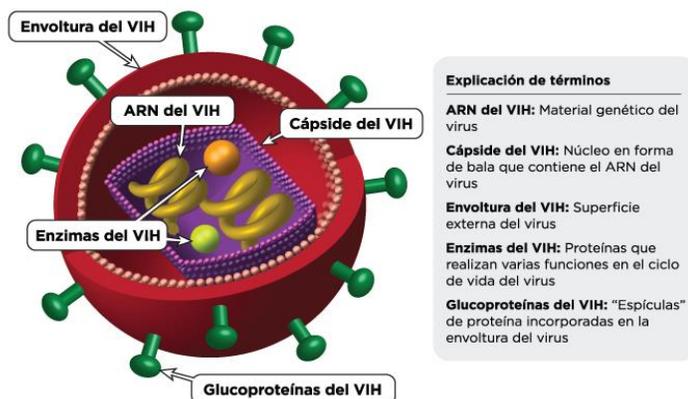
#### 2.1.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Se trata de un retrovirus de la familia Retroviridae y del género Lentivirus, que tiene un especial tropismo por las células CD4+, pertenecientes al sistema inmunitario celular, a las que infecta y destruye. El recuento normal de linfocitos CD4 en sangre es entre 500 y 1.600 células/ $\mu$ L. A medida que avanza la infección, disminuye el número de linfocitos CD4, con lo que aumenta el riesgo de sufrir infecciones y tumores oportunistas. <sup>(6)</sup>

Se conocen dos tipos de virus que son genética y antigénicamente diferentes: el VIH tipo 1 y el VIH tipo 2. El primero es el considerado responsable de la epidemia mundial, mientras que el segundo es un virus endémico del África Oriental y es sumamente raro fuera de esta región. El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que produce una enfermedad menos agresiva, parece evolucionar más lentamente, su transmisión de persona a persona es menos eficaz y solo se produce por vía vertical (madre-hijo). <sup>(6)</sup>

El virus del VIH se caracteriza por ser un virión esférico de 100-200 nm de diámetro, rodeado de una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula hospedera, donde se insertan aproximadamente 80 proteínas virales constituidas cada una por varias moléculas de glicoproteína externa (gp120) unida no covalentemente a una proteína integral de la membrana (gp4). Estas dos glicoproteínas virales son esenciales para que el virus infecte a las células. El núcleo del virus contiene la proteína de la cápside, p24 (p26 en VIH 2), la proteína p7/p9 de la nucleocápside, dos copias de ARN, y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa) su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. <sup>(6)</sup>

**Figura 1.** Estructura del virus de Inmunodeficiencia Humana.



*Nota:* La figura 1 muestra la apariencia del virus de inmunodeficiencia humana. Tomado de CDC. *El ciclo de vida del VIH.* <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets>

La proteína p24 es el antígeno más fácil de detectar y son los anticuerpos contra ella, los que se utilizan para el diagnóstico de infección aguda por VIH por medio de la técnica ELISA, se trata de un examen de laboratorio comúnmente usado para detectar anticuerpos en la sangre. <sup>(8)</sup>

#### VIAS DE TRANSMISION DEL VIH:

1. Vía sexual: al mantener relaciones sexuales con penetración (anal, vaginal u oral) sin preservativo con una persona con VIH. Una vez que una persona adquiere el VIH, aunque no tenga síntomas, puede transmitirlo a otras durante el resto de su vida si presenta virus activo en la sangre o en los fluidos genitales, es decir si no se encuentra indetectable el virus debido a la toma correcta del tratamiento antirretroviral. Cuantas más relaciones sexuales se tengan sin protección, mayor es la probabilidad de transmisión. El riesgo de transmisión del VIH aumenta si existen al mismo tiempo otras infecciones de transmisión sexual (ITS) ulcerativas como la sífilis, el herpes genital y el linfogranuloma, ya que las úlceras facilitan la entrada del virus.

2. Vía sanguínea: al compartir agujas, jeringuillas y utensilios utilizados para inyectarse drogas (cacitos, filtros) que han estado en contacto con la sangre; al compartir cuchillas de afeitar, cepillos de dientes, o juguetes sexuales que han estado en contacto con fluidos genitales; al usar instrumentos para perforar la piel (tatuajes, agujas de acupuntura, perforación de orejas/piercing) si estos no están adecuadamente esterilizados.

3. Vía materno-infantil: la mujer con VIH puede transmitir el virus a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia. Esto suele ocurrir en 1 de cada 5 embarazos de mujeres con VIH que no reciben tratamiento y tienen carga viral detectable en sangre. Con la leche materna de mujeres con carga viral detectable también se transmite el virus. <sup>(6)</sup>

#### 2.1.2 VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.

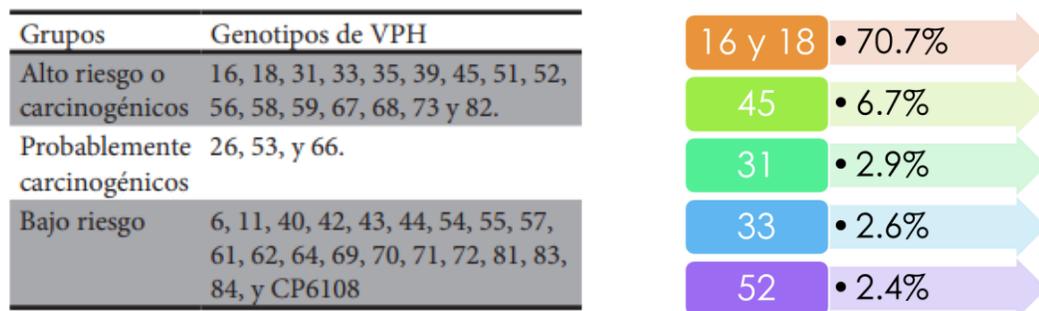
Es un Virus ADN, de la familia Papilomaviridae, de doble cadena circular, no encapsulado, de cápside proteica de simetría icosaédrica, que se reproduce en el núcleo de las células epiteliales <sup>(9)</sup>.

En su genoma posee 8000 pares de bases de longitud, y codifica ocho regiones de lectura abierta (ORF: open Reading frame), regiones tempranas (E), y tardías (L), encargadas de regular la síntesis proteica temprana representada por E1, E2, E5, E6, E7; y las tardías L1 y L2; según como se realiza la expresión en el ciclo de vida del virus <sup>(10)</sup>.

El genoma del VPH está dividido en tres regiones: una región reguladora no codificada, denominada región larga control (LCR), una región incluye genes de expresión temprana y una región que contiene genes de expresión tardía <sup>(11)</sup>.

Se han identificado más de 100 tipos de VPH y más de 30 tipos asociados a infecciones en humanos, divididos en alto riesgo, riesgo intermedio y riesgo bajo <sup>(12)</sup>. Así también la asociación de riesgo de cáncer.

**Figura 2.** Cuadro de tipos de VPH dividido en grupos, así como porcentaje asociado a pacientes con cáncer cérvico uterino.



*Nota:* La figura 2 muestra un cuadro de tipos de virus de VPH dividido en grupos de alto y bajo riesgo para cáncer, así como un grupo de probablemente carcinógenos. A la derecha el porcentaje asociado a pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino. Tomado de *Conocimiento del virus del papiloma humano y su vacuna por parte de mujeres de una zona rural de Querétaro* (Fernández, Isai Arturo Medina, et al.), México. Revista Enfermería Actual en Costa Rica. 2017;(no 32, p. 2.)

## 2.2 INFECCION POR VIH

Habitualmente la infección por VIH es de desarrollo lento. Durante varios años, el virus va destruyendo las células del sistema inmunitario. Durante este periodo no hay síntomas concretos que indiquen la presencia del virus. Una vez que el VIH penetra en el organismo, si la persona no recibe tratamiento, la infección evolucionará y empeorará con el transcurso del tiempo.

**Fase precoz:** infección aguda por el VIH Suele manifestarse de 2 a 10 semanas después de que una persona ha contraído el virus. Se caracteriza por fiebre, cefalea, adenomegalias y una erupción cutánea maculopapular o morbiliforme diseminada, que predomina en tronco y brazos. Puede asociarse a enanema y odinofagia. En esta fase, el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo. Al cabo de días o pocas semanas ceden los síntomas de forma espontánea y se pasa a la siguiente fase. El VIH se puede transmitir en cualquier fase de infección, pero el riesgo es mayor durante la fase aguda. <sup>(6)</sup>

**Fase intermedia:** infección crónica por el VIH (infección asintomática o fase de latencia clínica) Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue replicándose en el cuerpo y

los linfocitos CD4 son destruidos por el virus, aunque el sistema hemopoyético tiene capacidad para reponerlos, al tiempo que se produce una reacción del sistema inmunitario contra el virus. Por todo ello, los pacientes pueden permanecer años sin tener manifestaciones de la infección. Únicamente pueden detectarse adenomegalias. Tras un tiempo variable de equilibrio, entre pocos meses y más de 10 años, durante el cual la persona con VIH puede no manifestar ningún síntoma de la enfermedad, el virus se escapa del sistema inmunitario y aparecen diferentes enfermedades infecciosas (candidiasis oral, tuberculosis y neumonías atípicas, diarreas) y cánceres (sarcoma de Kaposi, linfomas, otros) asociados al grave deterioro del sistema inmunitario. La infección crónica evoluciona habitualmente a SIDA, entre 10 y 12 años desde la adquisición del virus. <sup>(6)</sup>

**Fase avanzada:** SIDA

Es la fase final de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, aparecen infecciones y tumores oportunistas (por ejemplo neumonía por *Pneumocystis spp.*, tuberculosis diseminadas o atípicas, sarcoma de Kaposi). Además se producen un conjunto de manifestaciones clínicas como pérdida de peso, diarrea o fiebre que son debidas a la multiplicación incontrolada del virus. <sup>(6)</sup>

**Figura 3.** Clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos.

Linfocitos CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitorias de SIDA
>500/mm <sup>3</sup> (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/mm <sup>3</sup> (14-28%)	A2	B2	C2
<200/mm <sup>3</sup> (<14%)	A3	B3	C3

\*Linfadenopatía Generalizada Persistente. Todos los pacientes con linfocitos CD4 <200/mm<sup>3</sup> o categoría clínica C (A3, B3, C1-C3) son reportados como SIDA.

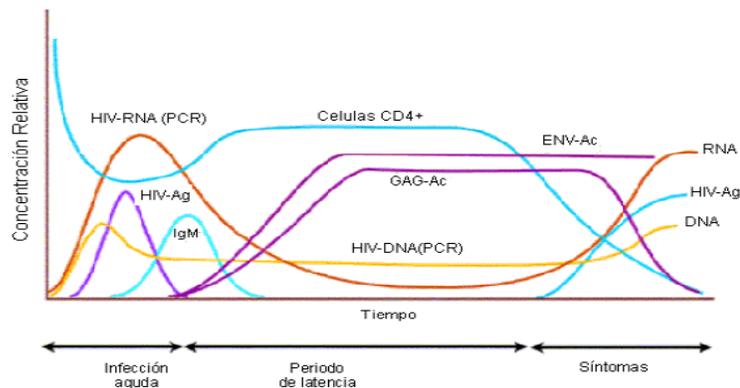
*Nota:* La figura 3 muestra un cuadro de la clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos, basado en la tipificación clínica-inmunológica de la CDC. Tomado de *A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Terrazas-Estrada. Artículo de revisión. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia. Publicado por Elsevier México (2011). Vol. 58 Numero 4 (pág. 207).

Es el estadio final de la infección por VIH y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Desde el punto de vista inmunológico, representa una inmunodepresión severa, con una depleción notable del número de linfocitos CD4, cuya función en la respuesta inmune es bien conocida. Hay una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico. Desde el punto

de vista clínico, se considera que un paciente es un posible caso sida cuando tiene varias afecciones oportunistas mayores que así lo indiquen. <sup>(1)</sup>

Actualmente, además de las enfermedades indicadoras de sida, también se ha incluido el término sida inmunológico, el cual incluye a pacientes con número de células CD4 menor de 200 mm<sup>3</sup> y clínicamente asintomático. Además, en la práctica clínica se ha introducido el término “debut” sida para todos aquellos casos que al momento de ser detectados tienen alguna enfermedad oportunista definitoria de sida o CD4 por debajo de 200 células. Estos casos, al ser diagnosticado en esta fase tan avanzada de la infección, se asocian con una alta mortalidad por poca respuesta a la terapia antirretroviral, reacciones adversas, irreversibilidad de la infección oportunista que tenga en ese momento, así como dificultad para lograr la recuperación del sistema inmunológico. <sup>(1)</sup>

**Figura 4.** Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH.



*Nota:* La figura 4 muestra cómo se da la evolución de carga viral, de células CD4+, y la respuesta inmunitaria en la infección por VIH. Tomado de Infección por VIH en pacientes no progresores a largo tiempo por Alcamí y Coiras. 2011, Enfermedades Infecciosas Microbiología Clin.

### 2.3 ASOCIACION DE INFECCION DE VIH CON INFECCION DE VPH

En la literatura se encuentra reportado que los pacientes con diagnóstico de VIH presentan mayor riesgo de contraer diversas enfermedades de transmisión sexual, siendo la infección del virus de papiloma humano una de las enfermedades más frecuentes ya que los comportamientos sexuales que favorecen la adquisición del VIH son los mismos que favorecen la adquisición de cualquier tipo de virus del papiloma humano (VPH), lo que conduce a una mayor prevalencia del VPH en mujeres con VIH y de la cual están relacionadas con factores predisponentes semejantes, lo que facilita su concomitancia. Ambos diagnósticos están asociados a bajo nivel socioeconómico, múltiples parejas sexuales, primera relación sexual precoz, relación sexual desprotegida, multiparidad, entre otros factores. <sup>(13)</sup>

El inicio precoz de las relaciones sexuales, es un aspecto de especial interés a debatir debido al efecto perjudicial que puede ocasionar en la salud de las mujeres, especialmente en las menores de 25 años. El cuello uterino, está formado por dos tipos de epitelio, el epitelio estratificado que reviste el exocérnix, el cual se proyecta en la vagina y el cilíndrico simple, formado de hendiduras que son comúnmente conocidas como glándulas endocervicales. La unión de ambos epitelios es nombrada unión escamo-columnar o zona de transformación. Esta zona es sumamente sensible a la infección viral, con una alta posibilidad de transformarse en anomalías neoplásicas cervicales. En las adolescentes, el epitelio cervical que forma el cuello uterino no se encuentra en su total madurez y la zona de transformación se localiza en el exocérnix, por lo que presenta un mayor grado de exposición a la acción viral. <sup>(14)</sup>

En cuanto al factor de múltiples compañeros sexuales, se sabe que a mayor cantidad de compañeros sexuales durante la vida de una mujer y principalmente en el último año, se tiene una mayor probabilidad de contraer una infección de transmisión sexual. Esto condiciona la adquisición de infecciones con diferentes genotipos oncogénicos, muy especialmente con los VPH de alto riesgo 16 y 18, así como otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

En relación con la multiparidad, estudios indican que mujeres con cinco o más embarazos a término, podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar un cáncer de cuello uterino. Una explicación a este hecho puede ser los cambios hormonales e inmunitarios que se producen durante el embarazo, aunque el verdadero mecanismo no se conoce en detalle. <sup>(14)</sup>

#### 2.4 MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL VPH.

El VPH generalmente se transmite mediante el contacto directo de la piel con piel y con más frecuencia durante el contacto genital con penetración (relaciones sexuales vaginales o anales). Otros tipos de contacto genital en ausencia de penetración (contacto oral-genital, manual-genital y genital-genital) pueden causar una infección por el VPH <sup>(15)</sup>.

La mayoría de los hombres y mujeres contraen la infección poco después del inicio de la vida sexual. Su transmisión es por vía sexual pero no es necesario que haya una relación sexual con penetración para que se produzca la transmisión, el contacto directo piel con piel en zona genital es suficiente para su contagio. <sup>(16)</sup>

#### 2.5 FISIOPATOLOGÍA DEL VPH.

El VPH penetra el queratinocito después de un microtrauma ocasionando que éste introduzca viriones en la capa basal del epitelio y así inicie la transcripción-replicación de su genoma por medio de inmunogénes que le permiten alterar el sistema inmune del hospedador. <sup>(17)</sup>

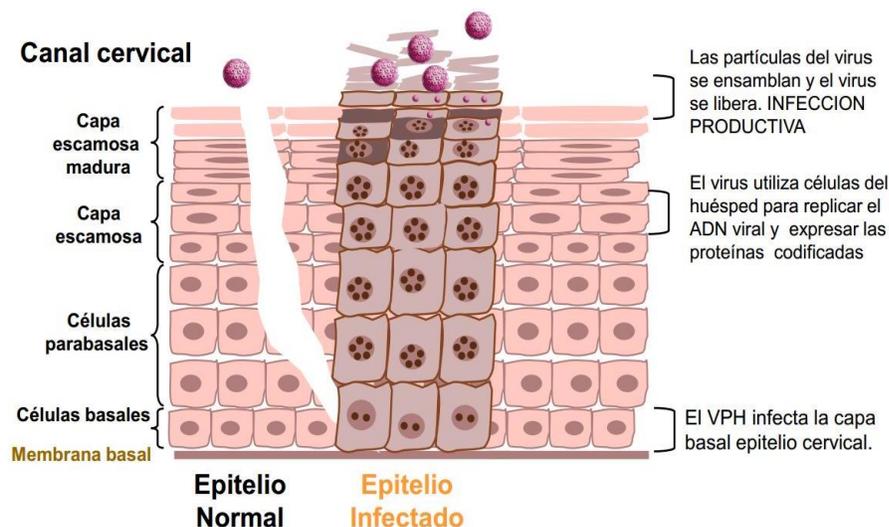
Hay dos ciclos para la replicación viral; uno es la infección lítica en la que el virus llega a las células parabasales con mucha capacidad de replicación, se introduce en el

citoplasma y posteriormente en el núcleo; y la infección lisogénica aquí se ve afectado directamente el genoma celular, tal es el caso del VPH de alto riesgo 16 y 18 respectivamente. <sup>(18)</sup>.

El virus se integra al ADN celular, los oncogenes virales E6 y E7 se conservan y se observa una activación de los mismos, resultando en una expresión no controlada de sus oncoproteínas. Las proteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo producen una disregulación del control del ciclo celular del huésped, promoviendo la proliferación y la supervivencia de las células infectadas por el VPH. La expresión persistente de estas oncoproteínas permite la acumulación de mutaciones genéticas lo que puede llevar a la inmortalización celular y a una transformación maligna de las células. La acción de las proteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo puede llevarse a cabo por distintas vías. El mecanismo más conocido es inactivando genes supresores de tumores del huésped, los cuales son los encargados del control de la proliferación celular. La proteína E6 de los VPH de alto riesgo facilita la degradación del gen supresor de tumores p53 a través del mecanismo de proteólisis mediada por el proceso de ubiquitinización. La proteína E7 de los VPH de alto riesgo actúa mediante su unión al complejo Retinoblastoma/Factor de transcripción E2F, de esta forma inactiva al retinoblastoma y deja libre al factor de transcripción, que va a propiciar una proliferación celular descontrolada.

Cuando estas células están infectadas inducen a la activación de la expresión en cascadas de los genes virales provocando una producción de 20 a 100 copias aproximadamente extra cromosómicas del ADN viral por célula, este promedio de copias permanece estable en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección <sup>(19)</sup>.

**Figura 5.** Ciclo de vida del VPH en el cérvix



*Nota:* La figura 5 muestra epitelio sano y epitelio infectado en el cervix. Tomado de Frazer I H. Nat Rev Inmunol, 2004;( 4: 46-54)

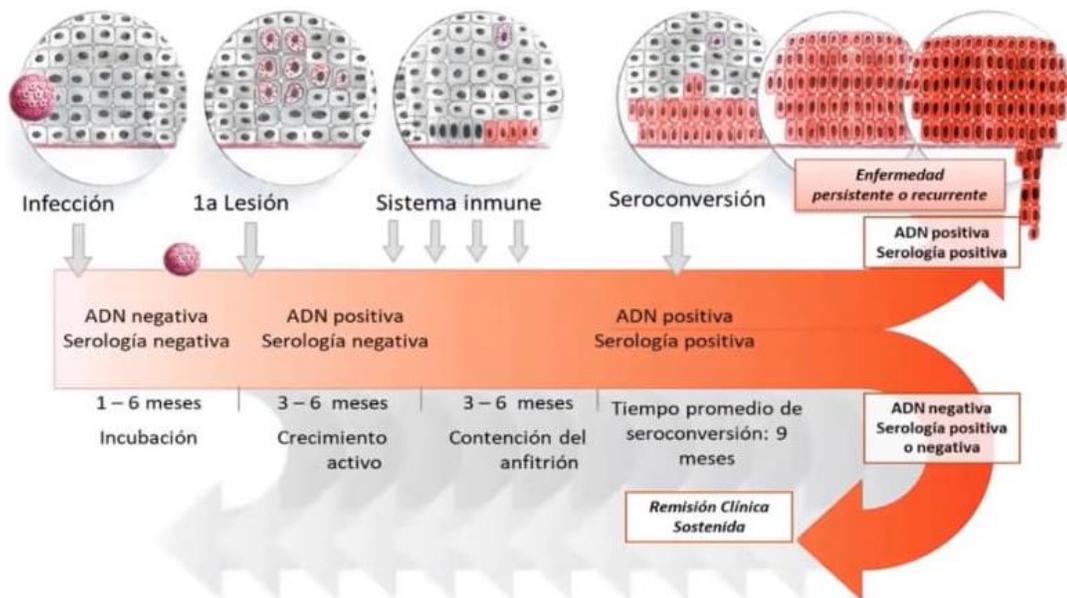
## 2.6 FORMAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH.

La forma clínica de la infección es variable y puede ir desde estados asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de cáncer cervicouterino invasivo que puede llevar a la muerte <sup>(20)</sup>.

Estas infecciones se clasifican en: forma latente, las cuales no presentan lesiones visibles y solo se detectan al momento de la consulta médica y exámenes paraclínicos como la citología, la forma subclínica que se diagnostica mediante colposcopia ya que solo mediante ésta las lesiones son visibles tras la aplicación de ácido acético al 3-5%, por lo que es de suma importancia su diagnóstico y la forma clínica que ya se manifiesta como condilomas acuminados en mucosa, verrugas genitales, papilomas venéreos <sup>(21)</sup>.

El cáncer cervicouterino tiene una fase precursora de larga duración, pues debe pasar por varios estados previos al cáncer invasivo, denominados lesiones intraepiteliales, de bajo y de alto grado, que pueden transformarse en lesiones malignas. La denominación se da por el menor o mayor riesgo de evolución hacia carcinoma in situ y carcinoma invasor. La prevalencia de VPH de alto riesgo se relaciona con la tasa de incidencia del cáncer de cuello uterino <sup>(22)</sup>.

**Figura 6.** Infección por VPH



*Nota:* La figura 6 muestra la progresión desde la infección por VPH hasta el cáncer de cérvix. Tomado de Dr.Uscanga Sánchez Colegio nacional de docencia e investigación de Colposcopia A.C, México. Congreso de Colposcopia 2021.

## 2.7 FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION POR VPH.

Dentro de los factores de riesgo estudiados se citan: promiscuidad, inicio temprano de relaciones sexuales, el embarazo precoz por la inmadurez de las células del cuello, la multiparidad, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, deficiencias nutricionales; factores genéticos como el déficit de alfa 1 antitripsina tendrían efecto protector sobre el epitelio del cérvix. Se refleja una muy alta frecuencia de infecciones entre mujeres de temprana edad y un progresivo descenso con el aumento de la edad <sup>(16)</sup>.

El cofactor más estudiado es el tabaquismo y este se ha considerado como factor de riesgo muy importante en la aparición de lesiones; en el año 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto a la International Agency for Research on Cancer (IARC) concluyeron que al consumir tabaco aumenta el riesgo de malignizar y causar el cáncer invasivo de cérvix uterino <sup>(23)</sup>.

La Agencia Internacional de Investigación de cáncer (IARC) en 1995 declaró al VPH como causa necesaria para cáncer cervicouterino; pero se reconoce que la sola infección por VPH no es una causa suficiente para el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que del 90% a 95% de las mujeres eliminan el virus sin desarrollar cáncer. El virus del papiloma humano es el factor más importante para padecer cáncer cervicouterino. Su prevalencia en países con alta incidencia de cáncer cervicouterino varía de 10 a 20%, mientras que en países con baja incidencia es de 5 a 10%. <sup>(24)</sup>.

Cuando existe una coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y de virus de papiloma humano, implica un daño más drástico a las células en un tiempo menor. Otra causa que puede aumentar el riesgo de adquirir VIH en personas con VPH es la proteína E7 del VPH del tipo 16, la cual estimula la E-cadherina, lo que podría aumentar la permeabilidad de la mucosa genital al VIH; además, las células de Langerhans pueden internalizar el VIH. En las pacientes que padecen VIH y VPH, al microscopio se observan coilocitos en promedio de una a cuatro células por campo; dichos coilocitos son menos numerosos en quienes sólo padecen VPH. <sup>(26)</sup>

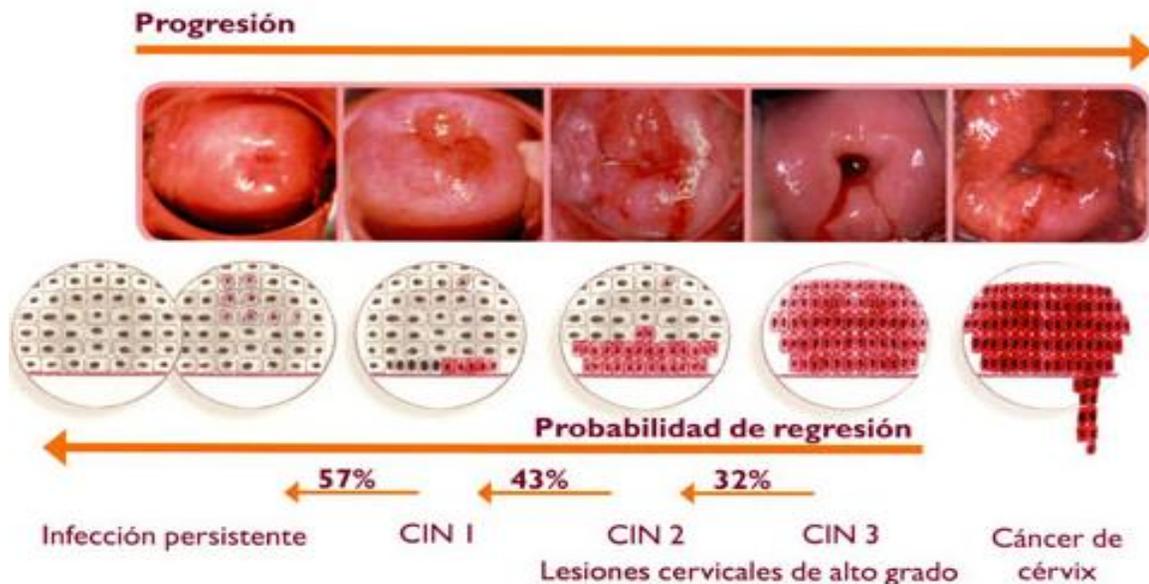
La infección por VIH en una persona con VPH puede ser un factor que aumenta la posibilidad de una recaída o reactivación de genomas latentes de VPH o una mutación del genotipo lo cual da una inestabilidad genómica, con lo que resulta más fácil para el virus romper la membrana y provocar una lesión más grave. Para que se desarrolle cáncer de cuello uterino, debe existir una infección persistente por virus de papiloma humano de tipo oncogénico presentando persistencia de lesiones cervicales conocidas como displasia cervical la cual se define como una anomalía en el proceso de maduración de la célula, en cambio la célula cancerosa se caracteriza por una modificación irreversible en el ADN que causa una alteración en su morfología y/o función. <sup>(26)</sup>

## 2.8 EVOLUCION DE LA INFECCION POR VPH a CaCU

La inmunodepresión desempeña una función fundamental en el desarrollo del cáncer de cualquier tipo. Las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana son susceptibles a contraer el VPH, que es el principal responsable de las neoplasias intracervicales y del cáncer de cuello de útero, esto se debe al comprometimiento del sistema inmunológico. Varios factores interfieren en la manifestación y evolución de la infección por VPH en las mujeres VIH positivas, entre ellos el grado de inmunodeficiencia valorado por el conteo absoluto plasmático de Linfocitos CD4, su duración, el tipo de VPH asociado, y el grado de lesión. <sup>(4)</sup>

La mayoría de estas infecciones son transitorias y son eliminadas por el sistema inmunológico. Sin embargo, en pacientes con sistema inmune comprometido como son pacientes con VIH, las lesiones pueden persistir y progresar de manera más rápida sin lograr la eliminación del virus del cuerpo. Por otro lado, tiempo medio desde la detección del VPH hasta el desarrollo de CaCu es de aproximadamente 7-8 años, con un 20% progresando de lesión intraepitelial de bajo grado a lesión intraepitelial de alto grado en 2 años. La progresión de lesión intraepitelial de alto grado a cáncer invasivo ocurre durante 5 a 7 años adicionales. <sup>(34)</sup>

**Figura 7.** Progresión, regresión y persistencia de la infección por VPH



*Nota:* La figura 7 muestra la progresión, regresión y persistencia de la infección por VPH hasta el cáncer de cervix. Tomado de Dr. Uscanga Sanchez Colegio nacional de docencia e investigación de Colposcopia A.C, Mexico. Congreso de Colposcopia 2021

El riesgo de padecer cáncer de cérvix es 3 a 5 veces superior en pacientes con diagnóstico de VIH, esto se debe a que lesiones premalignas de cérvix son comunes

en ellas y que la inmunodeficiencia relacionada con el VIH influye desfavorablemente en la historia natural del VPH.

El VIH también se asocia con mayor extensión y volumen de compromiso cervical aumentando la probabilidad de afectación en otras áreas del tracto genital inferior como vulva, vagina y regiones anales. Las mujeres con cáncer de cuello uterino invasivo pueden presentarse en etapas más avanzadas (especialmente con CD4 <200/mm<sup>3</sup>), puede hacer metástasis a ubicaciones inusuales por ejemplo a Músculo psoas, clítoris, afectación meníngea tienen peores respuestas a la terapia estándar, mayores recurrencias y tasas de mortalidad, en comparación con mujeres VIH negativa.

Las recomendaciones del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) incluyen cribado con citología en el primer momento del diagnóstico de VIH, seguido de citología anual. La Organización Mundial de la Salud recomendó recientemente un intervalo de tres años para las mujeres infectadas por el VIH cuyo examen es negativo. La Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Cervical sugiere un manejo similar de la citología anormal para mujeres infectadas y no infectadas por VIH, que incluye el uso de la prueba del VPH de alto riesgo.

## 2.9 DIAGNÓSTICO DE LESIONES POR VPH

La evaluación de una paciente con sospecha de lesión intraepitelial escamosa de cualquier grado (LIE) requiere, de acuerdo con consensos internacionales y de la misma Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994): estudios de citología, colposcopia y biopsia. Estos procedimientos pueden complementarse con biología molecular e inmunohistoquímica. La citología y colposcopia tienen variantes de mayor o menor aceptación (citología convencional, citología de base líquida, cervicografía, microcolpohisteroscopia); sin embargo, los procedimientos básicos y generalmente aceptados en la mayor parte de los países son la citología y colposcopia convencionales, además del estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina <sup>(25)</sup>.

La sensibilidad y especificidad de cada uno y sus variantes es versátil, según el diagnóstico final que se pretende evaluar (infección por VPH, LIE o carcinoma invasor) y la institución. Es bien conocido que la sensibilidad y especificidad de la citología convencional y colposcopia muestran valores recíprocos; no obstante, la sensibilidad de la colposcopia es mejor (87 a 90%) que la citología (60 a 70 %), pero la especificidad de ésta última es mayor (88 a 99 vs 69%); los mejores valores se consiguen al combinar los dos procedimientos. El estudio histopatológico se considera el indicador más confiable de la presencia o ausencia de la enfermedad (LIE) <sup>(22)</sup>.

### 2.9.1 LESIONES PREMALIGNAS DEL CUELLO UTERINO

De acuerdo con la historia natural del virus de papiloma humano se puede detectar infección clínica por VPH la cual se caracteriza por presencia de lesiones visibles en el epitelio, la infección subclínica no causa síntomas y puede diagnosticarse solo con ayuda del colposcopio, mientras que la infección latente no se asocia con anomalías del epitelio escamoso y puede ser detectada solo por virología. Estas lesiones, consideradas como preinvasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba de Papanicolaou. Se basa en la descripción morfológica de las lesiones, lo cual permite identificar datos que sugieren infección por VPH y las alteraciones celulares relacionadas con el desarrollo del cáncer cervicouterino (CaCU), las cuales fueron identificadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y LEI de bajo y alto grado. <sup>(27)</sup>

Las lesiones pre-malignas del cuello uterino son nombradas lesiones intraepiteliales cervicales (NIC), las cuales van desde el I hasta el III. Recientemente esta clasificación ha sido reformulada agrupándose las lesiones en sólo dos grupos atendiendo a las dos posibles decisiones terapéuticas, observación o intervención quirúrgica denominándoseles: Lesión escamosa de bajo grado (LSIL, por sus siglas en inglés) y lesión escamosa de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés). <sup>(14)</sup>

NIC I. Este tipo de lesiones reciben diversos nombres tales como Pueden ser nombradas como displasia ligera, neoplasia intraepitelial cervical grado I o lesión escamosa de bajo grado. No debe ser considerada como una verdadera lesión premaligna, sino como un diagnóstico histopatológico de una infección por VPH. Tienen una alta tasa de regresión espontánea y solo alrededor de un 10% a 15 % de las mismas progresarán a una etapa más avanzada. El manejo clínico es observacional.

NIC II. Son lesiones conocidas también como displasia moderada, neoplasia intraepitelial cervical grado II o lesión escamosa de alto grado. Se considera como lesión premaligna de alto riesgo, aunque alrededor de un 40% de las mismas pueden regresar espontáneamente. Son tratadas clínicamente debido a su potencial para progresar a estadios más avanzados.

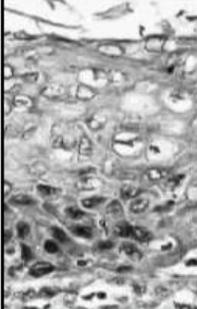
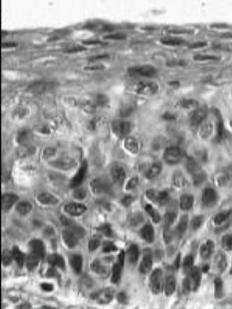
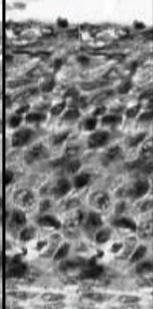
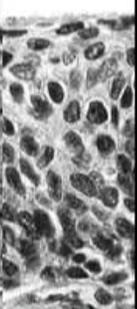
NIC III. Identificados como displasia severa, neoplasia intraepitelial cervical grado III o lesión escamosa de alto grado. Es considerada el verdadero precursor del cáncer cérvicouterino. Es obligatorio su tratamiento debido a su alta probabilidad de evolucionar a cáncer.

CIS (Carcinoma in situ). Es el estadio más cercano al cáncer cervical invasivo (clasificándose como Etapa 0). En su mayoría está asociado al NIC III. <sup>(14)</sup>

### 2.9.2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO MORFOLOGICO.

El diagnóstico microscópico consiste en la combinación de diversas alteraciones primarias, mientras más de estas aparezcan en una lesión, la confiabilidad del diagnóstico será mayor. De igual manera, a mayor intensidad de los cambios, mayor será el grado de la lesión. Para realizar el diagnóstico histológico hay alteraciones con mayor peso que otras, señaladas como criterios mayores, pues su sola presencia es suficiente para clasificarlas como lesiones intraepiteliales, aún sin las otras. Al igual que en la citología, las alteraciones nucleares tienen mayor significado que la alteración de la estructura. Deben tenerse las preparaciones adecuadas, cortes seriados y buena capacitación citológica; disponer de anticuerpos para el estudio de inmunohistoquímica (Ki 67, p63 y p16) y la correlación con biología molecular para enfrentar los casos problema. Para efectuar el diagnóstico citológico, la combinación de las diferentes alteraciones permite una clasificación confiable. La *atipia nuclear* o *discariosis* pueden encontrarse con o sin halos perinucleares. Si coexisten con los halos perinucleares (con márgenes delineados) se denomina *collocitosis*. <sup>(28)</sup>.

**Figura 8.** Terminología e histología de la neoplasia intraepitelial cervical

LAST System <sup>[1]</sup>	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	LSIL	p16 staining should be performed*	HSIL	
Bethesda Classification System <sup>[2]</sup>	Cytology	LSIL	HSIL		
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
Histologic images					

Terminología sobre cambios precancerosos citológicos e histológicos del cuello uterino. Se muestra la terminología correspondiente de los sistemas de clasificación anteriores. También se muestran imágenes de los correlatos histológicos para cada categoría.

ÚLTIMO: terminología escamosa anogenital inferior; LSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; HSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

\* CIN 2 que es p16 positivo se clasifica como HSIL. La CIN 2 que es p16 negativa se clasifica como LSIL.

*Nota:* La figura 8 muestra un cuadro comparativo de la terminología e histología de la neoplasia intraepitelial cervical. *Neoplasia intraepitelial cervical: terminología, incidencia, patogenia y prevención.* Jason D. Wright *UpToDate* julio de 2021

### 2.9.3 BIOLOGÍA MOLECULAR

Si aceptamos que la tecnología actual permite, únicamente, dar tratamiento a las lesiones producidas por el VPH y no a la infección misma, es posible entender la relevancia del diagnóstico morfológico. La tecnología molecular aumenta la confiabilidad del análisis morfológico y agrega elementos de objetividad <sup>(29)</sup>.

Las pruebas moleculares actuales han demostrado mayor efectividad; se basan en el reconocimiento de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH por medio de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como: captura de híbridos, PCR-RFLP, PCR en tiempo real y el sistema de línea reversa <sup>(29)</sup>.

### 2.10 TAMIZAJE

#### 2.10.1 PAPANICOLAU/ CITOLOGÍA CERVICAL

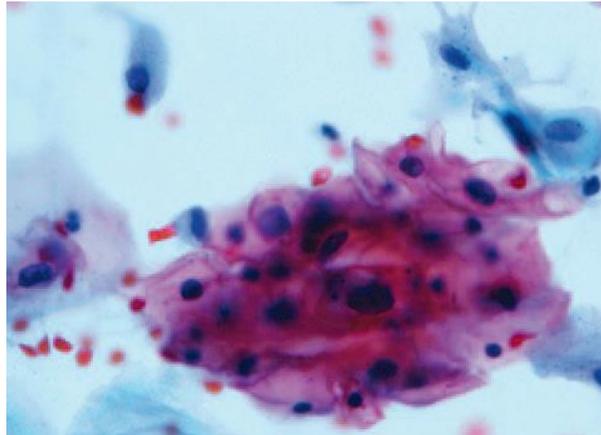
Es una prueba donde se toma una muestra citológica exfoliativa cérvico vaginal. Esta prueba reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino en por lo menos 80 %. No se evidencia beneficios de someter a exámenes de detección a mujeres menores de 21 años, debido a la prevalencia baja de lesiones que progresarán a cáncer invasivo. Los exámenes de detección en mujeres mayores de 65 años no son beneficiosos si tienen antecedentes recientes de pruebas con resultados negativos. La nomenclatura de los resultados de este tamizaje varía de acuerdo al sistema en la que se realicen <sup>(30)</sup>.

Se recomienda realizar la citología cervical cada tres años en mujeres entre 21 y 29 años, se puede discontinuar en mayores de 65 años con resultados negativos consecutivos en los últimos 10 años. Las mujeres que se encuentran en vigilancia postratamiento de NIC II/III o mayor, deben continuar con la detección de rutina durante al menos 20 años (incluso si estas pruebas ocurren después de los 65 años)<sup>(31)</sup>.

Si bien el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda el inicio de la citología anual 3 años después de la primera relación coital y en todas las mayores de 21 años, advierte que la decisión de la iniciación del tamizaje con citología debe considerar la evaluación del riesgo, que incluye edad de la primera relación sexual, comportamientos que puedan poner a las adolescentes en mayor riesgo de infección por VPH, y adherencia a próximas visitas <sup>(32)</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tamizaje de CC se debe realizar por lo menos una vez a cada mujer entre 30 y 49 años de edad.

**Figura 9.** Imágenes de citología convencional



*Nota:* La figura 9 muestra imágenes de citología convencional. que muestra una lesión intraepitelial epidermoide de grado bajo. Obsérvese que los núcleos tienen un aspecto de «manchas oscuras», un cambio degenerativo característico. Tomado de COLPOSCOPIA, PRINCIPIOS Y PRACTICAS. Barbara S Apgar. Gregory L Broztman. Mark spitzer 2da ed, 2009. Pp 64

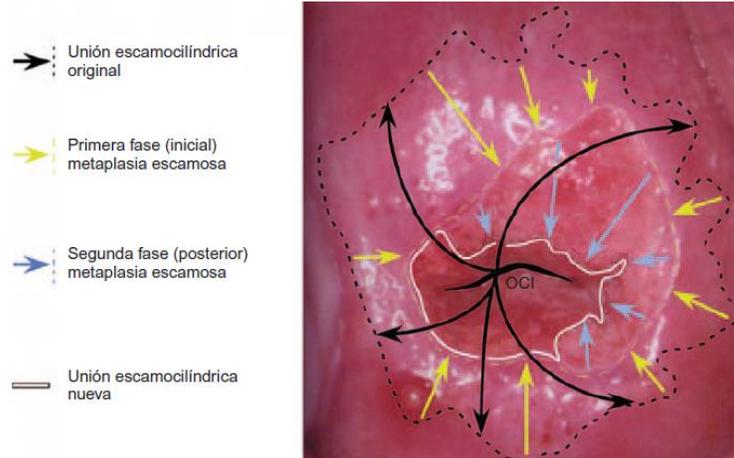
#### 2.10.2 FUNDAMENTO DE LA PRUEBA

El cuello uterino es una estructura fibromuscular tubular que sirve como conducto entre la cavidad endometrial y la vagina. La porción superior se continúa con el útero. El canal cervical se abre hacia la cavidad endometrial en el orificio interno y hacia la vagina en el orificio externo. La porción inferior del cuello uterino sobresale hacia la vagina.

El exocérvix es la superficie del cuello uterino que sobresale hacia la vagina. Está cubierto de epitelio escamoso. El endocérvix es el canal cervical, que está revestido con epitelio cilíndrico (glandular). La unión escamocolumnar (SCJ) del cuello uterino (unión de células escamosas y glandulares, generalmente en el orificio cervical externo) y la zona de transformación (la zona de transformación es el área entre la SCJ original y la actual) son las áreas de mayor riesgo por neoplasia.

La zona de transformación es un área de metaplasia escamosa que se encuentra entre la UEC y el resto del epitelio escamoso. La zona de transformación contiene células embrionarias que pueden ser especialmente vulnerables a la infección por el virus del papiloma humano ya la transformación oncogénica. <sup>(33)</sup>.

**Figura 10.** Zona de transformación



*Nota:* La figura 10 muestra imágenes de la zona de transformación del cérvix. La unión escamocilíndrica (UEC) original o nativa migra sobre como resultado de los cambios en el medio hormonal o de partos vaginales (flechas y línea discontinua negras). La conversión de la superficie cilíndrica en una superficie epidermoide madura (metaplasia escamosa) desplaza la UEC hacia el orificio cervical interno (OCI) y, finalmente, hacia el canal endocervical. Esto puede ocurrir en dos fases, con la metaplasia madura (flechas y línea discontinua amarillas) alejada de la metaplasia inmadura recientemente formada (flechas y línea discontinua azules). La zona de transformación es el área de metaplasia escamosa entre la UEC original o nativa y la UEC . Tomado de Colposcopia, principios y prácticas. Barbara S Apgar. Gregory L Broztman. Mark spitzer 2da ed, 2009. Pp 128

**Figura 11.** Terminología.

Sistema de clases Papanicolaou 1954***	Descriptivo (OMS) (1960) (Reagan J.W.)	Clasificación de Richard (1969)	NIC (CIN) (80's)	Sistema Bethesda
Clase I	Negativo a células malignas		Negativo	Dentro de los límites normales
Clase II	Atipia inflamatoria Atipia escamosa Atipia coilocitósica		Metaplasia atípica	Cambios reactivos y reparativos Células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS)
Clase III	Displasia leve Displasia moderada Displasia grave (severa)	-displasia ligera (cél. superficiales). -displasia moderada (cél intermedias). - displasia severa	NIC 1 NIC 2 NIC 3	SIL de grado bajo; incluye Condilomas SIL de grado alto SIL de grado alto
Clase IV	Carcinoma <i>in situ</i>	-carcinoma In Situ (células profundas discarióticas)	NIC 3	SIL de grado alto
Clase V	Carcinoma invasor		Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

*Nota:* La figura 11 muestra cuadro comparativo de la terminología en las lesiones de cervix. información tomado de COLPOSCOPIA, PRINCIPIOS Y PRACTICAS. Barbara S Apgar. Gregory L Broztman. Mark spitzer 2da ed, 2009.

### 2.10.3 LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO.

Corresponde a la displasia leve, NIC I o condilomas ordinarios. La mayor parte de estas lesiones muestra características de condilomas ordinarios y hay coilocitosis. Un subtipo especial LIEBG lo constituye la metaplasia papilar inmadura o condiloma inmaduro.<sup>31-33</sup> Es una variante poco común o quizá mal diagnosticada como cervicitis o pólipo cervical. Se asocia con infección por VPH de bajo riesgo y, dado que la atipia es mínima, el diagnóstico solamente se realiza en conocimiento de la información colposcópica. El epitelio es semejante a la metaplasia escamosa inmadura con mínima atipia (similar a la metaplasia inmadura plana que es mucho más frecuente). Si la configuración papilar no es clara en el material histológico o si la información clínica es inadecuada, puede clasificarse como negativo a LIE. La inmunohistoquímica para Ki-67 puede ser útil <sup>(33)</sup>.

**Figura 12.** Tasas aproximadas de regresion espontanea, persistencia y progresion de NIC

	CIN I	CIN II	CIN III
Regresión a la normalidad	60%	40%	30%
Persistencia	30%	35%	48%
Progreso a CIN III	10%	20%	—
Progreso a cáncer	<1%	5%	30 a 40%

CIN, neoplasia intraepitelial cervical.

*Nota:* La figura 12 muestra cuadro con tasas aproximadas de regresion espontanea, persistencia y progresion de NIC. Tomado de Transtorno premaligno y malignos del cuello uterino. Diagnostico y tratamiento ginecoobstetricos. Chritlane H. Holschenrider, MD, En Dechemey, A; XI edición. Nueva York, Lange Medical Book/ McGrawHill; 2014 p807-831

### 2.11 CONTROL DE LAS LESIONES CERVICALES EN PACIENTES VIH POSITIVOS EN MEXICO.

En México, si la usuaria es positiva al VIH, y el Papanicolaou reporta solamente cambios inflamatorios sin evidencia de Infección por VPH, NIC o carcinoma in situ, el control por este método deberá seguirse como lo establece en la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención y control del cáncer cérvicouterino, en la unidad de atención, toda vez que la probabilidad de evolución del

virus si está presente es alta. Si el resultado del Papanicolaou reporta como diagnóstico IVPH, NIC I, II o III, carcinoma in situ, y la unidad de atención dispone de una clínica de displasias, se enviará al servicio para corroborar el diagnóstico y tomar la biopsia dirigida, de ser el caso, para tomar la conducta a seguir. Si la unidad no cuenta con el servicio, referir a la usuaria al centro hospitalario que cuente con este recurso para su atención. <sup>(35)</sup>

La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención y control del cáncer cervicouterino, refiere lo siguiente:

- Después de dos citologías anuales consecutivas negativas a lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) o cáncer, el control citológico se realizará cada tres años.
- Si la citología reporta LEIAG, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de lesión, se realizará revaloración del caso, tomando una nueva citología a los tres meses.
- Si todos los resultados son negativos la paciente continuará su control en la clínica de colposcopia con citología y colposcopia cada semestre durante dos años; de persistir las mismas condiciones, se valorará el envío a su unidad médica de primer nivel para que continúe su control con citología anual.
- Si la citología reporta LEIAG y la colposcopia es satisfactoria con evidencia de lesión, se realizará biopsia dirigida.
- Si la biopsia es negativa y ante lesión evidente, se solicitará revisión del diagnóstico histopatológico y se realizará nueva colposcopia y cepillado endocervical para verificar el diagnóstico colposcópico y en caso necesario, tomar nueva biopsia dirigida.
- En caso de que la biopsia y el cepillado endocervical resultaran nuevamente negativos, se continuará su control con citología y colposcopia anual.
- En caso de biopsia positiva a LEIAG, se debe realizar tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia) de acuerdo a la disponibilidad de cada institución y, a juicio del colposcopista.
- Si la biopsia dirigida es reportada como cáncer microinvasor o invasor, referir a un Servicio o Centro Oncológico. (Secretaría de Salud, 2017)

La prevalencia y la incidencia de pruebas de Papanicolaou anormales aumentan entre las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con mujeres no infectadas, con tasas hasta diez veces más altas. La citología cervical anormal se asocia con la presencia de infección por VPH y el grado de inmunosupresión; tanto la frecuencia como la gravedad de las pruebas de Papanicolaou anormales y la displasia histológicamente documentada aumenta con la disminución del recuento de CD4 asociados con niveles más altos de ARN del VIH. Se ha demostrado que las mujeres que viven con el VIH / SIDA tienen más probabilidades de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas cervicales. Además, las mujeres VIH positivas tienen una alta tasa de progresión de Lesiones intraepiteliales de alto de grado o cáncer de grado

bajo a grado alto y es más probable que experimenten recurrencia después del tratamiento. Por lo tanto, se debe ofrecer a este grupo de mujeres de alto riesgo un cribado de citología cervical más frecuente. La asociación entre el cáncer de cuello uterino y el VIH / SIDA es tan fuerte que el primero es un criterio que define el sida. Dado que la inmunidad reducida parece ser el factor predisponente a un aumento de las neoplasias de cuello uterino, es posible que las mujeres VIH positivas con inmunidad más baja estén más predisuestas a las lesiones cervicales pre-malignas, la inmunosupresión de CD4 se asocia con la persistencia de tipos de VPH de alto riesgo y parece desempeñar un papel importante en el control del crecimiento de células neoplásicas, así como en la progresión de la enfermedad. <sup>(36)</sup>

Incluso se ha encontrado que mujeres infectadas por el VIH con citología normal y negativas para VPH tienen un riesgo de anomalías cervicales similar al encontrado en mujeres no infectadas por el VIH durante cinco años de seguimiento, en contraste, mujeres infectadas por VIH con citología normal y una prueba positiva para el VPH 16 tienen un alto riesgo de presentar una lesión de alto grado y derivación inmediata recomendada para colposcopia. De ello se deduce a este grupo de mujeres de alto riesgo se les debe ofrecer citología cervical más frecuente. El tratamiento de estas lesiones es generalmente seguro y efectivo independientemente del estado del VIH, siendo la conización el tratamiento de elección. Sin embargo, la extensión endocervical es más frecuente en estas pacientes. Por lo tanto, los márgenes de seguridad son menos efectivos, por lo cual se puede considerar el tratamiento con histerectomía para evitar tasas de recurrencia más altas en paciente VIH positivos que en pacientes VIH negativos <sup>(37)</sup>

## 2.12 VACUNAS CONTRA VPH

Se han desarrollado vacunas para proteger contra la adquisición de la infección por VPH y el desarrollo de la enfermedad asociada al VPH subsiguiente.

1. La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (Gardasil) se dirige a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18.
2. La vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano (Gardasil 9) se dirige a los mismos tipos de VPH que la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18), así como a los tipos 31,33, 45, 52 y 58.
3. Vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (Cervarix) se dirige a los tipos de VPH 16 y 18. Otra vacuna bivalente dirigida a los tipos de VPH 16 y 18, fabricada y distribuida en China, recibió la precalificación de la Organización Mundial de la Salud para su uso potencial en países con recursos limitados <sup>(38)</sup>.

Indicaciones:

De acuerdo con el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) en los Estados Unidos, recomendamos la vacunación de rutina contra el VPH para todas las mujeres y hombres en los siguientes rangos de edad:

- Se recomienda la vacunación rutinaria contra el VPH a los 11 o 12 años. Se puede administrar a partir de los 9 años de edad.
- Para adolescentes y adultos de 13 a 26 años que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de vacunas, se recomienda la vacunación de recuperación.
- Para adultos de 27 años o más, no se recomienda la vacunación de actualización de forma rutinaria; ACIP señala que la decisión de vacunar a las personas en este grupo de edad debe tomarse de forma individual. La probabilidad de exposición previa a los tipos de vacunas contra el VPH aumenta con la edad y, por lo tanto, el beneficio para la población y la rentabilidad de la vacuna contra el VPH es menor entre los pacientes de mayor edad <sup>(39)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el objetivo principal de los programas de vacunación contra el VPH sean las mujeres de 9 a 14 años y que los programas locales de salud pública deben recomendar la vacunación de mujeres mayores solo si es asequible y rentable y no desvía los recursos de la vacunación, la población objetivo principal o la detección del cáncer de cuello uterino <sup>(40)</sup>.

Los pacientes con VIH tienen riesgo incrementado de padecer infección por el VPH, enfermedad y cánceres asociados a esa infección, respecto de los negativos por VIH, por lo cual el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de la CDC recomienda la vacunación contra VPH en hombres y mujeres que viven con VIH hasta los 26 años de edad <sup>(41)</sup>.

Las personas que son sexualmente activas aún deben vacunarse de acuerdo con las recomendaciones específicas para la edad. Un historial de prueba de Papanicolaou anormal, verrugas genitales o infección por VPH NO es una contraindicación para la inmunización contra el VPH <sup>(42)</sup>.

## **2.1 ANTECEDENTES EN CLÍNICA ESPECIALIZADA CONDESA IZTAPALAPA Y CLÍNICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL GRAL DR. ENRIQUE CABRERA COSÍO**

La Clínica Especializada Condesa Iztapalapa abrió sus puertas desde noviembre 2015, en la zona sur de la ciudad de México en la alcaldía Iztapalapa con el objetivo de lograr una atención multidisciplinaria a pacientes con diagnóstico de VIH, actualmente cuenta con alrededor de 6000 expedientes de pacientes incluyendo hombres y mujeres, en diferentes contextos clínicos y sociales.

La clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío inicio actividades desde marzo 2015, con el objetivo de lograr una atención eficaz y oportuna a pacientes con reporte de alguna alteración o displasia en el reporte de estudio citológico cervical, además de tratar otras afecciones como infecciones de transmisión

sexual, se realizan procedimientos diagnósticos durante la colposcopia, toma de biopsias, y tratamiento conservadores (criocirugía, esferolisis, cono cervicales) así también actualmente cuenta con alrededor de 1455 personas atendidas durante el periodo de estudio, siendo 619 de primera vez, de las cuales 403 de referidas de Centro de Salud, encontrando 268 con LIEBG.

Relacionado al tema de la investigación, se realizó un estudio, descriptivo, retrospectivo en el Hospital de Infectología José Daniel Rodríguez Maridueña en 32 mujeres con diagnóstico atipias celulares por test de Papanicolau, desde enero 2013 a marzo 2016. Se analizaron variables de edad, seropositivas al VIH seronegativas al VIH, resultado citológico. Conclusión: indicando que el reporte citológico más frecuente es ASCUS, que la prevalencia de carcinoma de cuello uterino in situ fue nula, que las lesiones intraepiteliales de bajo grado y alto grado pueden estar en relación a una disminución de los CD4 y aumento de la carga viral. Ulloa P, Palomeque J., y Ronquillo S. (2019) Mujeres con VIH y su asociación con atipia y lesiones intraepiteliales del cérvix en Guayaquil, Ecuador. Rev.méd.sinerg; 4e.298<sup>(11)</sup>

En la actualidad, la infección por el VIH es una enfermedad crónica, con buen pronóstico cuando se inicia el tratamiento antirretroviral (TARV) específico en forma temprana y la paciente se mantiene adherente a esta terapia, lo que tiene impacto sobre la morbilidad y la mortalidad con los mismos riesgos de cualquier enfermedad crónica.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

#### 3.1 Argumentación.

Las lesiones intraepiteliales se encuentran asociadas a infección por Virus del Papiloma Humano, cuando este virus persiste por más de dos años puede manifestar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, desarrollando a futuro un cáncer cervicouterino; el cual afecta desmedidamente a mujeres en países de vías de desarrollo.

Se calcula que las mujeres que viven con VIH, coinfectadas con VPH tienen un progreso más rápido hacia cáncer cervicouterino; incluso 10 años antes que las mujeres que no presentan infección por VIH. Por lo que realizar la detección, el tratamiento y el seguimiento de estas lesiones mediante cribado cervical y otras técnicas, disminuyen el riesgo de progresión a cáncer cervicouterino.

En América Latina la prevalencia de VPH es de 15% y la mortalidad por cáncer cervicouterino de 11%. En México se estima que existen 59,083 mujeres con diagnóstico de VIH, en ellas la frecuencia de infección por VPH es de alrededor del 50 %; alcanzando incluso hasta al 75 % en las mujeres en el rango de edades de 25 a 34 años, que es una cantidad casi cuatro veces mayor a la reportada en población sin riesgo. En este grupo de mujeres se observa una mayor frecuencia de infección relacionada con un menor conteo de células CD4 y mayor severidad de lesiones cervicales, las cuales tienden a progresar de manera más rápida y persistente en comparación con mujeres seronegativas.

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) de alta incidencia mundial; desempeña un rol importante en la génesis de las lesiones preneoplásicas y del cáncer invasivo de cuello uterino.

En México existen pocos estudios enfocados en para correlacionar la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado en pacientes que viven con VIH, en comparación con paciente negativas a VIH, abriendo una brecha para enfocarnos al adecuado control de ambas patologías, en población con factores de riesgo aumentados.

#### 3.2 Pregunta de investigación.

¿En mujeres que viven con infección de VIH, la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es persistente aun con carga viral indetectable y conteo Linfocitos T CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, en comparación con mujeres que negativas a VIH?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

La infección por el VIH es uno de los principales problemas de salud a nivel nacional y mundial actualmente se considera como pandemia mundial. Debido a la inmunodeficiencia establecida, las infecciones oportunistas se deben principalmente a defectos en el número y la funcionalidad de células T CD4, como resultado directo o indirecto de la infección por el VIH.

Por otra parte, de acuerdo al informe de CENSIDA 2020, se estima que las personas que vivían con VIH en el mundo eran 38 millones, durante el año 2019 se estimó que hubo un total de 1.7 millones de nuevas infecciones. Ahora bien, según ONUSIDA (2019) en el caso de América Latina, fue a finales del año 2019 cuando se estimaron 2.1 millones de personas viviendo con VIH, de las cuales se presentan 20 mil (73,000–180,000) nuevas infecciones por VIH. Es decir, en esta región del mundo, 329 personas adquieren el VIH diariamente.

En México; desde el inicio de la epidemia y hasta el noviembre del 2021, existen 328,791 casos de VIH y Sida notificados, 81.4% (267,736) son hombres y 18.6% (61,055) son mujeres, del total de casos 84.4% se encuentran en edad reproductiva (15-49 años); la relación hombre: mujer del total de casos de VIH acumulados hasta el año 2021 es de 4:1. (Secretaría de Salud, Informe histórico, Sistema de vigilancia epidemiológica, VIH, 2021).

Aunado a lo anterior, hay que considerar que el VPH tiene una prevalencia en mujeres con la infección por el VIH del 44% en países europeos y hasta del 68% en países Latinoamericanos; su importancia se debe a la persistencia de virus en el tejido del cuello uterino por periodos prolongados de forma latente, el cual es un factor necesario, pero no es el único que incrementa el riesgo de la progresión de lesiones premalignas a maligna.

Actualmente, esta investigación se considera relevante porque de acuerdo con las estadísticas del INEGI, en el año 2019 el tumor maligno del cuello del útero fue la segunda causa de muerte en las mujeres de 15 a 29 años (9%), al igual que en las mujeres de 30 a 59 años (13%).

En México existen pocos estudios enfocados en para correlacionar la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado en pacientes que viven con VIH, en comparación con paciente negativas a VIH, abriendo una brecha para enfocarnos al adecuado control de ambas patologías, en población con factores de riesgo aumentados.

La inquietud nace en comparar dos tipos de población una sana y otra con comorbilidad VIH, para concientizar al personal los médicos y paramédico sobre la promoción a la salud en todas las usuarias de los servicios de salud, en tamizaje de escrutinio y la necesidad de realizar citologías cervicales para la detección temprana de lesiones de VPH, y así dar tratamiento oportuno.

## **V. HIPÓTESIS.**

La lesión intraepitelial escamosa de bajo grado es persistente en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana aun con carga viral indetectable y conteo CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, en comparación con mujeres negativas a VIH

HIPÓTESIS NULA (H0): la lesión intraepitelial escamosas de bajo grado no es persistente en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana aun con carga viral indetectable y conteo CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, en comparación con mujeres negativas a VIH

HIPÓTESIS ALTERNA (H1): la lesión intraepitelial escamosas de bajo grado es igualmente persistente en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana aun con carga viral indetectable y conteo CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>, en comparación con mujeres negativas a VIH

## **VI. OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar la persistencia de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en mujeres que viven con infección de Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) que acuden a Clínica Especializada Condesa Iztapalapa versus mujeres negativas a VIH de la Clínica de Displasia del Hospital Gral Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Describir en cuántas pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado por citología, persiste la lesión y son negativas a VIH.
- Describir cuántas pacientes portadoras de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado que viven con VIH tienen carga viral indetectable y conteo CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>.
- Identificar en cuántas pacientes persiste la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado en 12 y 24 meses de seguimiento.

## **VIII. METODOLOGÍA.**

### **8.1 Tipo de estudio.**

El diseño de esta investigación es cuantitativo, observacional, transversal, analítico de casos y controles. Se revisaron 157 expedientes de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa, y 268 expedientes de la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío, ingresadas durante el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2018 y el 30 de junio 2020.

### **8.2 Población de Estudio.**

Mujeres de 18 a 60 años con diagnóstico de VIH y diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado atendidas en Clínica Especializada Condesa y mujeres de 18 a 60 años con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado atendidas en Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera durante el periodo de 1 de enero del 2018 a 30 de junio 2021.

### **8.3 Muestra.**

Se obtuvo una muestra por conveniencia en la que se estudiaron los expedientes de un total de 60 pacientes, que equivalen a una prevalencia de VIH y lesión intraepitelial de bajo grado en el 38% de los expedientes clínicos que obran en el archivo de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa, durante el periodo de estudio. Y 120 pacientes, que equivalen a una prevalencia lesión intraepitelial de bajo grado en el 44% de los expedientes clínicos que obran en el archivo de Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera, durante el periodo de estudio.

### **8.4 Tipo de muestreo y estrategia de recolección.**

La muestra anteriormente descrita se obtuvo por el método no probabilístico mediante la técnica Intencional, que permitió seleccionar casos que cumplieran con los criterios de inclusión:

- a) Expediente clínicos completos de pacientes mujeres con diagnóstico de VIH;
- b) Que tuvieran conteo de linfocitos T CD4 y carga viral;
- c) Que tuvieran diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado;
- d) Pacientes entre 18 y 60 años de edad;
- e) Sean pacientes no embarazadas
- f) No hysterectomizadas.
- g) que acudieran a seguimiento por lo menos 1 año.

En el caso de la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío se ocuparon los mismos criterios excepto el inciso A, requiriéndose paciente mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado negativas a VIH.

Para determinar la muestra, se fueron retirando del análisis todos aquellos expedientes que cumplían con los criterios de exclusión, a) Expediente clínicos incompletos; b) Sin conteo de linfocitos T CD4 y carga viral; c) Que tuvieran diagnóstico citológico inicial Negativo u otra alteración diferente a LIEBG d) menores de 18 años o mayores de 60 años de edad; e) embarazadas f) histerectomizadas, g) que abandonaron el seguimiento antes del año.

Por lo que, 97 expedientes fueron eliminados en la Clínica Condesa Especializada y 148 de la clínica de Displasias de Hospital Dr. Enrique Cabrera Cosío.

El poder del estudio se calculó con ayuda de la herramienta ClinCalc.com, en la que al tener 120 del grupo 1 y 60 pacientes del grupo 2, y una incidencia conocida del 55% en la población, y la de la muestra del 38% y 44%, se obtuvo un poder post-hoc del 100%, con una alfa de 0.05 (ver anexo 1).

## 8.5 Variables

**Tabla 3.** Tabla de operacionalización de variables de investigación.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	CRITERIOS
Expediente	Cuantitativa Discreta	Número con el que se identifica el expediente clínico de la paciente.	No. de Expediente	Número para identificar al paciente en la clínica.
ID	Cuantitativa Discreta	Número asignado al expediente del paciente para guardar la confidencialidad de sus datos personales.	Numero consecutivo asignado	1 — 60 Y 1-120
Edad	Cuantitativa discreta	Edad en años registrados al ingreso a la clínica	Años	> 18 años < 60 años
Estado civil	Cualitativa nominal	Situación de convivencia administrativa reconocida de las personas en el momento en que se realiza la recogida de información.	Tipo de Estado Civil	1. soltera, 2. unión libre 3. casada

VARIABLE	ESCALADE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	CRITERIOS
Citología	Cualitativa nominal	Resultado del Papanicolaou practicado a la paciente.	Resultado de la citología	0. Negativa 2. ASC-US 3. LIEBG 4. LIEAG 4.. Carcinoma in situ
Colposcopia	Cualitativa nominal	Resultado de la prueba de Colposcopia practicada a la paciente	Resultado de la colposcopia	1.Sin alteraciones 2. Alteraciones inflamatorias 3. Lesión acetoblanca tenue 4. Lesión acetoblanca densa 5. Inadecuada
Biopsia	Cualitativa a nominal	Resultado de la biopsia practicada a la paciente.	Resultado de la biopsia	0. Sin Biopsia 1. NIC I 2. NIC II NIC III 4. Carcinomain situ
Inicio de Vida Sexual a temprana edad sin protección	Cualitativa nominal	paciente reportó primera relación sexual antes de los 18 años	¿Inició su vida sexual a temprana edad sin protección?	1. Si 0. No
Tabaquismo	Cualitativa nominal	La paciente fuma actualmente	¿Fuma?	1. Si 0. No.
VPH	Cualitativa nominal	A la paciente se Diagnostico VPH por PCR	Presenta VPH	1. Si 0. No
Vacuna VPH	Cualitativa nominal	la paciente se aplicó vacuna vs. VPH	¿Recibió vacuna VPH?	1. Si 0. No

VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	CRITERIOS
<p>Conteo Linfocitos T CD4</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica. Sirve como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas y/o para iniciar tratamiento antirretroviral.</p>	<p>Número de CD4</p>	<p>1. menor 200 CD4 2. Entre 201 - 499 CD4 3. mayor a 500 CD4</p>
<p>Carga de VIH</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Cantidad de copias de ARN del VIH en un volumen concreto de sangre; el resultado se informa como número de copias de VIH por mililitro de sangre (copias/ml).</p>	<p>Copias/ml</p>	<p>1.-Indetectable 2. De 1 a 50 copias/ml 2. De 51 a 200 copias/ml 3. De 201 a 1000 copias/ml 4. mayor de 1000 copias/ml</p>

## **8.6 Mediciones e instrumentos de medición.**

De los expedientes revisados, se registró la información de las variables de interés descritas en la tabla de operacionalización de variables que aparece arriba mediante archivo de recolección de datos, que no requirió pruebas de confiabilidad o sensibilidad, dado que sólo se recolectaron los datos de las variables de interés que existían en los expedientes. Con esta información que se construyó la base de datos en un archivo de Microsoft Excel.

Cabe resaltar que para identificar el expediente se utilizó una variable identificadora llamada ID, de este modo se asegura que en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos de las pacientes con base en la Declarativade Helsinki.

## **8.7 Análisis estadístico de datos.**

Una vez se terminó el cargado de la información de los expedientes que integraron la base de datos, se procedió a la codificación de los datos recolectados, con el fin de asegurar que cada variable estudiada tomara el valor previamente definido y se procedió al análisis estadístico de los datos utilizando los softwares R y RStudio.

En primera instancia, se realizó el análisis descriptivo de los datos, para reportar frecuencias y medidas de tendencia central relevantes para el estudio. Además, el primer paso para el análisis de los datos fue verificar la normalidad de los mismos con la prueba Kolmogorov-Smirnov, ya que se cuenta con más de 50 observaciones, esta acción se realizó para determinar tipo de prueba estadística a aplicar atendiendo a la presencia o no presencia de datos normales para las variables estudiadas.

Para realizar la prueba de la hipótesis, se clasificaron dos grupos en función de las dos series de datos de la variable dependiente: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG). El primer grupo observado fue el que incluía a las pacientes que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el segundo fue identificado como paciente no VIH.

Se realizaron las tablas de frecuencias para todas las variables observadas, además se incluyó el resultado de la prueba de Chi cuadrado para determinar si existía algún tipo asociación a los subgrupos de las LEIBG. En el caso de que la asociación sea significativa, es decir se obtiene un *p-valor de 0.05* se reporta el *p-valor* para definir en qué observaciones específicas es estadísticamente significativa la asociación.

Adicionalmente, se usó la prueba U de Mann-Whitney considerando que la variable dependiente LEIBG es una variable categórica, para determinar si las diferencias localizadas en las observaciones de las variables independientes son estadísticamente significativas. En todos los casos se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor al 0.05.

Para determinar el punto de corte de los linfocitos TCD4 en mujeres con diagnóstico de VIH en el que se presentan LEIBG se utilizó la herramienta de las tablas ROC en el módulo de análisis de la supervivencia del programa XLSTAT.

## **IX. Implicaciones Éticas.**

Debido a que se trata de un estudio observacional, donde no se realizan intervenciones, no requiere de consentimiento informado. Se realiza el estudio de acuerdo a lo estipulado en el capítulo único del título quinto de la Ley General de Salud sobre investigación para la salud.

De acuerdo a lo establecido en la NOM-004-SSA-12 se mantendrá la confidencialidad en el manejo del Expediente Clínico. Únicamente los investigadores tendrán acceso a los datos obtenidos. Los nombres de los pacientes serán sustituidos por números.

El presente estudio se realizó conforme a lo estipulado como requisitos para la investigación en seres humanos en la última versión de la declaración de Helsinki, en los acuerdos de Fortaleza, Brasil 2013, las pautas CIOMS OMS, las buenas prácticas clínicas y el informe Belmont.

La aplicación de la ficha de recolección de datos para este estudio se llevó a cabo en expedientes de la Clínica Especializada Condesa y del Hospital Enrique Cabrera, para reservar la total confidencialidad de los pacientes, su nombre fue sustituido por un número de identificación, ningún nombre se asoció a ningún dato que se recabó para esta investigación.

## X. Resultados

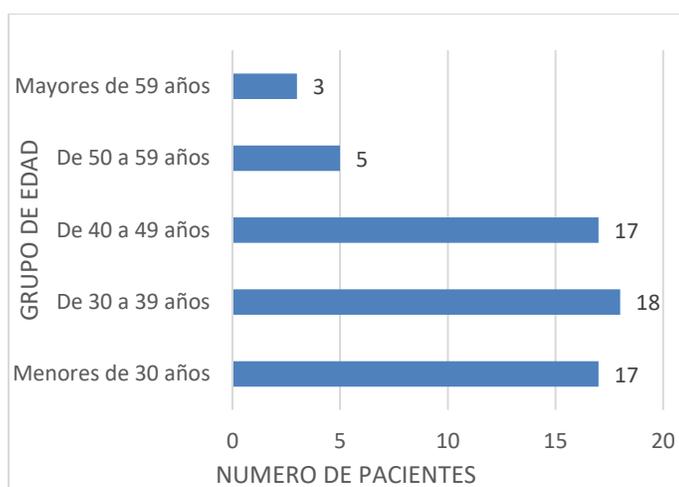
El presente trabajo incluye los datos recolectados de 60 expedientes de pacientes que fueron atendidas en la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa, a quienes se les diagnosticó VIH y lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) por citología cervical, y en sus expedientes clínicos cuentan los registros de su conteo de linfocitos T CD4, carga viral de VIH y citología de seguimiento realizadas.

Así también incluye los datos recolectados de 120 expedientes de pacientes que fueron atendidas en la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío, a quienes se les diagnosticó lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) por citología cervical, y en sus expedientes clínicos obran los registros de los controles de citología subsecuentes, resultados de colposcopia y biopsias si fueron realizadas.

Por la parte de la estadística descriptiva, la edad mediana observada en la muestra estudiada fue de 35 años para las pacientes de Clínica Especializada Condesa y de 39 años para las pacientes de Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío.

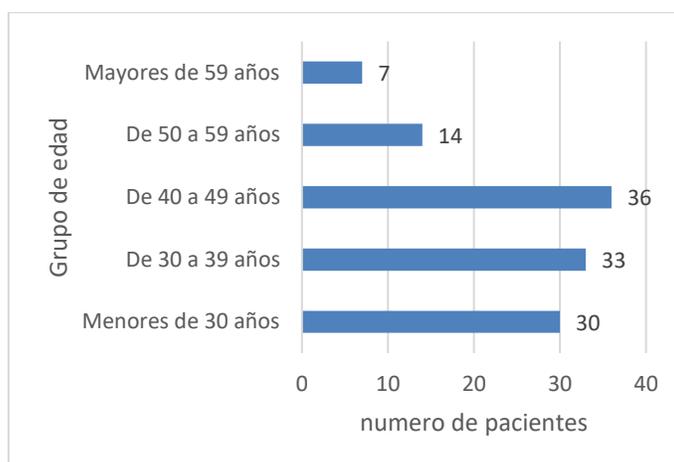
Además, se observó que 35 expedientes, que corresponden al 65% (n=35), fueron pacientes en los grupos de edad de entre 18 y 39 años. Es decir, se presentaron 1.56 casos de ingresos de mujeres seropositivas y presencia de LEIBG en ese rango de edades por cada caso registrado de pacientes del resto de los grupos etarios observados.

Grafica 1: Edad de la población estudiada en el momento de diagnóstico de LEIBG, de pacientes que viven con VIH de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa.



Fuente: Expedientes clínicos.

Grafica 2: Edad de la población estudiada en el momento de diagnóstico de LIEBG, de pacientes de Clínica de Displasias del Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío.



Fuente: Expedientes clínicos.

En los datos analizados se observó que en el 52% (n=63), fueron pacientes en los grupos de edad de entre 18 y 39 años de la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío. Es decir, se presentaron 1.2 casos de ingresos de mujeres con presencia de LIEBG en ese rango de edades por cada caso registrado de pacientes del resto de los grupos etarios observados.

Otra característica demográfica de los grupos en comparación es el estado civil encontrando que el grupo predominante fue solteras con un 46.7 % (n=28) de la población de 60 pacientes que viven con VIH de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa. Y en la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío fue el grupo de pacientes en unión libre con un 50.8 % (n=61). Tomando en cuenta que en solteras se integró a las pacientes que se refirieron así mismas como viudas o divorciadas, y considera a la convivencia en unión libre como una pareja estable.

**Tabla 1.** Características demográficas en cuanto a estado civil.

	PACIENTES QUE VIVEN CON VIH		PACIENTES NEGATIVAS A VIH	
SOLTERAS	28	46.7%	18	15.0%
UNION LIBRE	18	30.0%	61	50.8%
CASADAS	14	23.3%	41	34.2%

Fuente: Expedientes clínicos. n=60 pacientes para Clínica Especialidad Condesa Iztapalapa, y n= 120 para la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío

## XI. Análisis de Resultados.

Dentro de los factores de riesgo para lesiones por VPH se tomaron encuentra el tabaquismo, inicio de vida sexual temprana antes de los 18 años sin protección, y múltiples parejas sexuales, no se incluyó presencia de enfermedades de transmisión sexual ya que en el grupo de casos analizado el 100% de las pacientes viven con VIH considerándose esta una enfermedad de transmisión sexual.

Los resultados encontrados fueron el inicio de vida sexual antes de los 18 años fue más frecuente en el grupo de pacientes que viven con VIH con un 73.3% (n=44) de la población estudiada en comparación con el 50.8%(n=51) de las pacientes negativas a VIH. Otra variable analizada es múltiples parejas sexuales encontrado un resultado de menor frecuencia con 31.7% (n=19) en los casos de pacientes que viven con VIH en comparación con el 36.7% (n=44) de pacientes negativas a VIH.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para lesiones por VPH

		PACIENTES QUE VIVEN CON VIH		PACIENTES NEGATIVAS A VIH	
TABAQUISMO	SI	5	8.3%	13	10.8%
	NO	55	91.7%	107	89.2%
IVSA ANTES DE LOS 18 AÑOS	SI	44	73.3%	61	50.8%
	NO	16	26.7%	59	49.2%
MULTIPLES PAREJAS SEXUALES	SI	19	31.7%	44	36.7%
	NO	41	68.3%	76	63.3%

Fuente: Expedientes clínicos. % *Frecuencia*, *IVSA. Inicio de Vida Sexual a temprana edad sin protección.*

Esto indica que el factor predominante en los casos de pacientes que viven con VIH de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa fue el inicio de vida sexual activa sin protección antes de los 18 años, siendo la moda de la edad reportada de 15 años para esta variable en comparación con 17 años para las pacientes negativas a VIH. Finalmente, se observó que tabaquismo fue más frecuente en las pacientes negativas a VIH con un porcentaje 10.8%(n=13) de la población estudiada en comparación con el 8.3% (n=5) de los casos de pacientes que viven con VIH, ninguna de las características demográficas estudiadas se asocia con el nivel de LEIBG.

En lo referente a los resultados de las pruebas clínicas analizadas para determinar el tipo de lesión de cada paciente, se tomaron en cuenta los resultados de la citología. También se consideró cuándo se realizó la citología cervical, con el conteo de CD4 y carga viral más cercana a dicha toma en el caso de las pacientes que

viven con VIH de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa. Así también, de la colposcopia realizada para complementar el diagnóstico, como las biopsias tomadas en caso de observar lesión acetoblanca durante la misma.

**Tabla 3.** Tabla de frecuencia de resultados de colposcopia y su asociación en las pacientes que viven con VIH y diagnóstico de LIEBG por citología cervical.

<b>Variables clínicas observadas n=60 (%)</b>		
<b>COLPOSCOPIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<i>Sin alteraciones</i>	22	37%
<i>Alteraciones inflamatorias</i>	16	27%
<i>Lesión acetoblanca tenue (LIEBG)</i>	16	27%
<i>Lesión acetoblanca densa (LIEAG)</i>	0	0%
<i>Inadecuada</i>	1	2%
<i>Otros (atrofia)</i>	5	8%

Fuente: Expedientes clínicos. *Frecuencia: cantidad de pacientes que presentaron ese diagnóstico colposcópico, % porcentaje en relación del total de las pacientes estudiadas del grupo de casos.*

En la tabla número 3 se describe los hallazgos colposcópicos que se encontraron en las 60 pacientes que viven con VIH, recordando que todas ellas cuentan con resultado de citología cervical de inicio que reporta LIEBG, al realizarse la colposcopia encontramos que la mayoría de las pacientes 37% (n=22) tuvo un colposcopia adecuada sin alteraciones, 27 % (n=16) de ellas se correlaciona con lesión acetoblanca tenue, 27% (n=16) de pacientes con Alteraciones inflamatorias inespecíficas, 8% (n=5) con otros hallazgos como lo fue la atrofia, y solo una de ellas con resultado inadecuado.

**Tabla 4.** Tabla de frecuencia de resultados de colposcopia en pacientes negativas a VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical.

<b>Variables clínicas observadas n=120 (%)</b>		
<b>COLPOSCOPIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<i>Sin alteraciones</i>	16	13%
<i>Alteraciones inflamatorias</i>	36	30%
<i>Lesión acetoblanca tenue (LIEBG)</i>	52	43%
<i>Lesión acetoblanca densa (LIEAG)</i>	1	1%
<i>Otros (eversión glandular)</i>	7	6%
<i>Otros (atrofia)</i>	2	2%
<i>inadecuada</i>	6	5%

Fuente: *Frecuencia: cantidad de pacientes que presentaron ese diagnóstico colposcópico, % en relación del total de las pacientes estudiadas del grupo control.*

En cuanto a las pacientes del grupo control 120 pacientes de la Clínica de Displasia del Hospital general Dr. Enrique Cabrera, quienes son negativas a VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical, se encontró los siguientes resultados colposcópicos en la primera visualización, el 95% (n=114) fueron adecuadas de las cuales 98 pacientes presentaron un hallazgo colposcópico anormal siendo la lesión acetoblanca la más frecuente con 43% (n=52), posterior las alteraciones inflamatorias inespecíficas 30% (n=36), otros hallazgos como eversión glandular 6% (n=7), atrofia 2% (n=2) pacientes y 1 paciente se observó LIEAG, Finalmente solo 13 % (n=16) sin alteraciones a la visualización por colposcopia, 5% (n=6) de fueron inadecuades por presentar sangrado. Estos resultados se ven en la tabla número 5

Con lo anterior, sabiendo que el 100% de ambos grupos se realizó estudio colposcópico, podemos decir que fue más frecuente las colposcopias sin alteraciones (37%) en el grupo de las pacientes que viven con VIH en comparación con el 13 % de las pacientes negativas a VIH.

De los casos de pacientes que viven con VIH y diagnostico citológico inicial de LIEBG (n=60), que además presentaron un hallazgo anormal en el estudio colposcópico se realizaron 20 biopsias cervicales, en la tabla número 5 se muestran los resultados reportados encontrando que 28% (n=17) presentaron NIC I (neoplasia intraepitelial I), demostrando con ello una correlación significativa entre lo observado por colposcopia 27% (n=16) y el resultado histopatológico. Sin embargo, cabe señalar que más del 67% (n=40) de las pacientes no se realizo biopsia cervical y solo se dio seguimiento con controles citológicos posteriores.

**Tabla 5.** Tabla de frecuencia de resultados biopsia cervical en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical.

<b>Variables clínicas observadas n=60 (%)</b>		
<b>HISTOPATOLOGIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<i>Sin biopsia</i>	40	67%
<i>Metaplasia escamosa</i>	2	3%
<i>NIC I</i>	17	28%
<i>NIC II</i>	1	2%

Fuente: Expedientes clínicos.

De las pacientes negativas a VIH y diagnostico citológico inicial de LIEBG (n=120), que además presentaron un hallazgo anormal en el estudio colposcópico se realizaron 51 biopsias cervicales, en la tabla número 6 se muestran los resultados reportados encontrando 31% (n=37) del total que presentaron LIEBG por citología presentaron NIC I (neoplasia intraepitelial I), siendo menor a las observadas por colposcopia 43%

(n=52) y el resultado histopatológico. Sin embargo, cabe señalar que el 58% (n=69) de las pacientes no se realizó biopsia cervical.

**Tabla 6.** Tabla de frecuencia de resultados de biopsia cervical en pacientes negativas a VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical.

<b>Variables clínicas observadas n=120 (%)</b>		
<b>HISTOPATOLOGIA</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<i>Sin biopsia</i>	69	58%
<i>Metaplasia escamosa</i>	6	5%
<i>Cervicitis cronica</i>	5	4%
<i>NIC I</i>	37	31%
<i>NIC II</i>	2	2%
<i>NIC III</i>	1	1%

Fuente: Expedientes clínicos.

Los resultados histopatológicos estos no pueden ser comparados ya que existe un sesgo significativo en cuanto a la proporción de biopsias cervicales tomadas siendo solo en el 33%(n=20) de los casos de pacientes que viven con VIH en comparación con el 52% (n=51) del grupo control.

Otras variables estudiadas como la aplicación de vacuna contra VPH solo 2 pacientes que viven con VIH cuentan con la aplicación de la misma al momento de la realización de la primera citología. De las 60 pacientes estudiadas solo el 10% (n=6) se realizaron PCR para detección de genotipos VPH de alto riesgo siendo su resultado negativo. En cuanto a las pacientes del grupo control ninguna se aplicó la vacuna, 12 % (n=10) pacientes cuentan con PCR para VPH y solo 2 de ella con resultado positivo para POOL de alto riesgo.

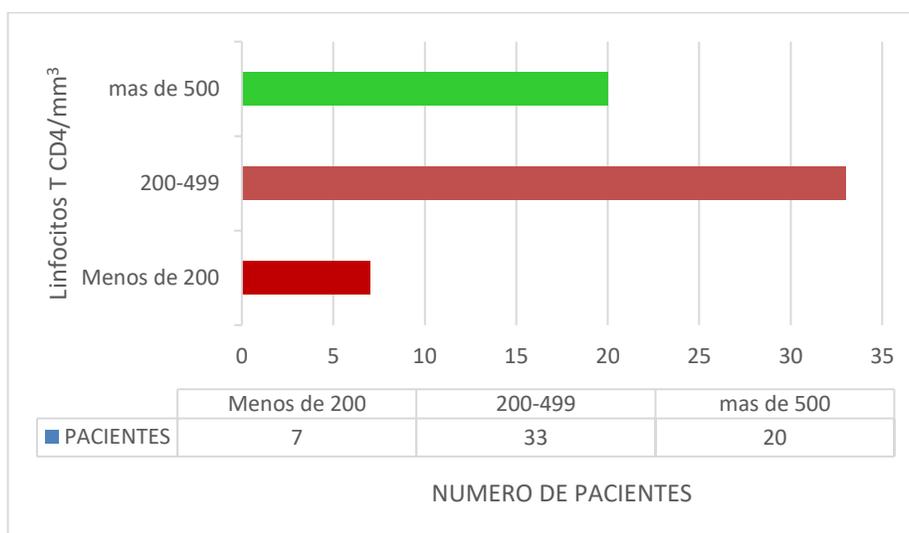
**Tabla 7.** Tabla de número de pacientes que cuentan con aplicación de vacuna contra VPH, y pacientes con estudios de PCR para detección de VPH de alto riesgo.

	<b>PACIENTES QUE VIVEN CON VIH</b>	<b>PACIENTES NEGATIVA A VIH</b>
<i>PACIENTES VACUNADAS CONTRA VPH</i>	2	0
<i>PACIENTES CON PCR PARA VPH</i>	6	10

Fuente: Expedientes clínicos.

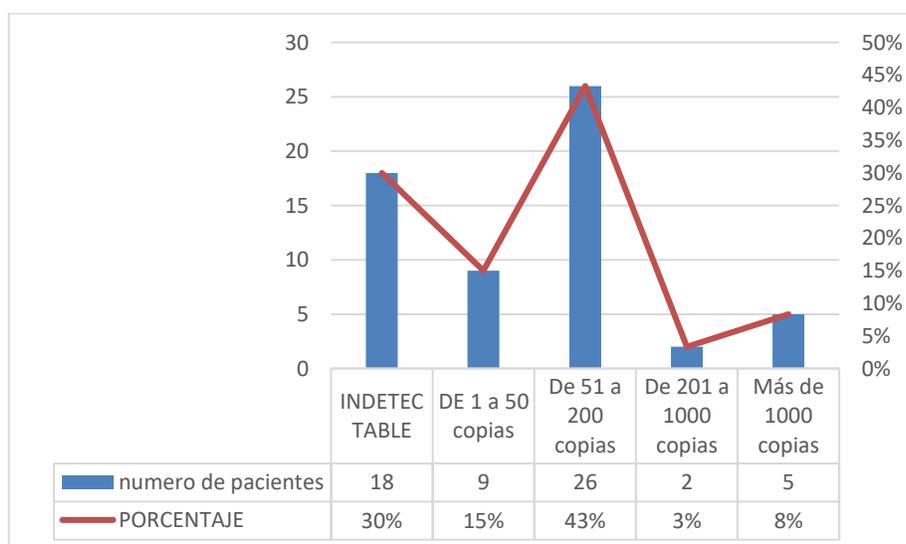
Otra variable estudiada en los casos de pacientes que viven con VIH es su estado inmunológico acorde al conteo de células CD4 por mm<sup>3</sup> y carga viral (copias del virus por ml).

**Grafica 3.** Grafica del número de pacientes en relación con el conteo de Linfocitos T CD4 en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical.



Fuente: Expedientes clínicos

**Grafica 4.** Grafica del número de pacientes en relación con la carga viral detectada en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical.



Fuente: Expedientes clínicos

En la gráfica número 3 podemos observar que solo el 12 % (n=7) tuvieron un recuento de CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>, la mayoría 55% (n=33) se encontraron en el rango de 200 a 499 células/mm<sup>3</sup>, el 33% (n=20) con conteo de CD4 mayor a 500 cel/mm<sup>3</sup>. También se encontró que 30% (n=18) tuvieron carga viral indetectable, el 15% (n=9) de 1 a 50 copias, la mayoría 43% (n=26) de 51 a 200 copias, el 3% (n=2) de 201 a 1000 copias, solo el 8% (n=5) tuvo más de 1000 copias/ml, lo cual se puede apreciar en la gráfica número 4.

Para completar los objetivos específicos de esta investigación y comprobar la hipótesis generada, posterior a la citología inicial se continuo con seguimiento con citología cervical de control de todas las pacientes y al año se encontraron los siguientes resultados que se muestran en la tabla número 8.

**Tabla 8.** Resultados de la citología de control a 12 meses de seguimiento en ambos grupos estudiados

	PACIENTES QUE VIVEN CON VIH n= 60		PACIENTES NEGATIVAS A VIH n= 120	
<i>LIEBG</i>	27	45%	41	34%
<i>LIEAG</i>	2	3%	8	7%
<i>Otros (ASC-US)</i>	10	17%	33	28%
<i>Negativos</i>	19	32%	36	30%
<i>Inadecuados</i>	2	3%	1	1%

Fuente: Expedientes clínicos

En lo anterior presentado encontramos que la LIEBG persistió en el 45% (n=27) de las pacientes que viven con VIH siendo este uno de nuestros objetivos específicos, el 32% (n=19) hubo regresión de la enfermedad y en el 3% (n=2) hubo progresión de la enfermedad, Comparando con el grupo de pacientes negativas a VIH encontramos que el 34% (n=41) persistió la LIEBG siendo este otro objetivo específico, en el 30% (n=36) hubo regresión y 7% (n=8) hubo progresión de la enfermedad hacia una LIEAG.

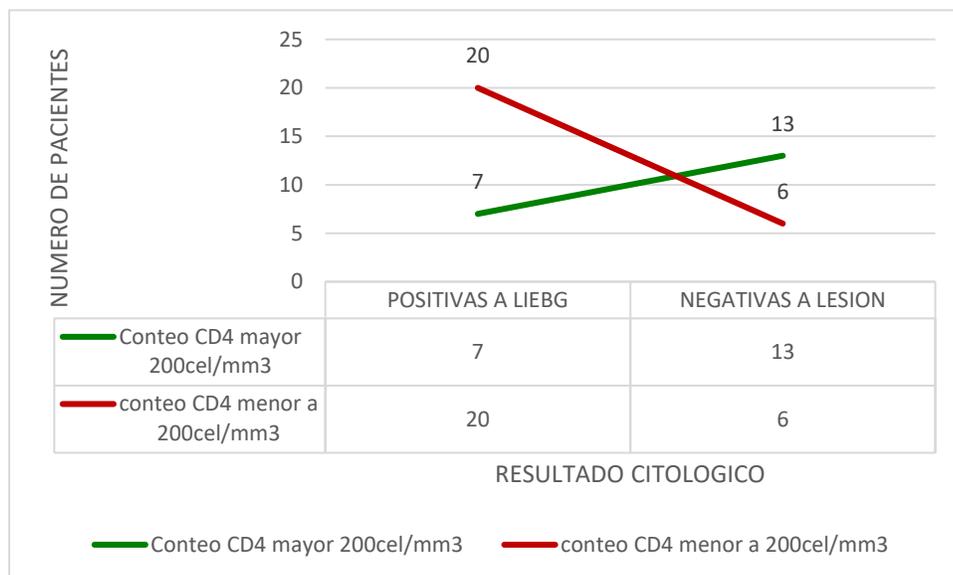
Por medio de la medida estadística utilizando el odds ratio en los resultados encontrados comparando los grupos de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa y la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío, el Riesgo Relativo de que la LIEBG persista en una paciente que viven con VIH es de 1.2 veces (IC 95% 0.59-2.6) aun con carga viral indetectable o menor a 50 copias/ml por lo que no podemos rechazar nuestra hipótesis alternativa.

Cabe mencionar que existe un sesgo el cual es el intervalo de tiempo en el control citológico de las pacientes ya que se dio seguimiento mínimo de 12 meses a las

pacientes que viven con VIH, sin embargo, a las pacientes negativas de VIH el control se realizó en un intervalo de 10 a 12 meses después del primer resultado alterado, y 37 pacientes en seguimiento de la Clínica de Displasias del Hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío se otorgó manejo conservador (criocirugía) por lo misma razón no se pudo realizar la comparación a 24 meses de seguimiento.

Se analizó también la relación entre el conteo de células CD4 y el resultado de la citología cervical a un año de seguimiento de las pacientes que viven con VIH, se muestra en la siguiente grafica.

**Grafica 5.** Relación entre el conteo de células CD4 y el resultado de la citología de control a 12 meses de seguimiento en pacientes que viven con VIH.



Fuente: Expedientes clínicos.

Lo anterior demuestra que las pacientes que viven con VIH y presentan un conteo celular de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo relativo de 6.1 (IC 95% 1.6-2.2) P= 0.05) veces más de persistir la lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) en comparaciones con aquellas pacientes que con un conteo de CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>.

## **XII. Discusión.**

De acuerdo con el trabajo realizado por Clifford et al. (2016) el recuento de células CD4 se asocia negativamente con la prevalencia, persistencia e incidencia de anomalías cervicales. Por lo que, los valores inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup>, más una carga viral mayor a 50 copias/ml se traducen en una considerable inmunodeficiencia, predisponiendo a la aparición de lesiones intraepiteliales o carcinoma de cuello uterino, por lo que un factor de riesgo para persistir una LEIBG. Ante este posicionamiento, se afirma que los resultados obtenidos en esta investigación están alineados; ya que la persistencia de la LIEBG a un año de seguimiento fue 6.1 veces mayor en aquellas pacientes con valores de células CD4 inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup>.

En cuanto al reporte de la literatura sobre la incidencia de que cualquier lesión cervical disminuye a medida que aumenta el recuento actual de linfocitos T CD4, principalmente con recuentos superiores a 400 CD4. En este aspecto, podemos argumentar que los datos arrojados por la muestra aquí estudiada comprueban que a medida que aumenta la mediana del recuento de TCD4 disminuye la lesión cervical, lo que se observa en la gráfica 5. ( $p < 0.005$ ).

En lo referente a las tasas aproximadas de regresión espontánea de NIC I. Chritlane H. Holschenrider, MD, En Dechemey, (2014), no contamos con reporte histopatológico de control para realización dicha comparación.

### **XIII. Conclusiones.**

Con los resultados obtenidos, Por medio de la medida estadística utilizando el odds ratio en los resultados encontrados comparando los grupos de la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa y la Clínica de Displasias del Hospital Enrique Cabrera el Riesgo Relativo de que la LIEBG persista en una paciente que viven con VIH es de 1.2 veces (IC 95% 0.59-2.6) aun con carga viral indetectable o menor a 50 copias/ml por lo que no podemos rechazar nuestra hipótesis alternativa.

En el caso del primer objetivo Identificar en los expedientes clínicos cuántas pacientes tienen diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado por citología persiste la lesión y son negativas a VIH 34 %, siendo este un porcentaje mayor a la reportado en la literatura. Para el segundo objetivo se encontró que 27 pacientes (45%) portadoras de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado que viven con VIH persistió la lesión a 12 meses de seguimiento. El ultimo objetivo identificar en cuántas pacientes persiste la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado a 24 meses de seguimiento, sin embargo, un porcentaje significativo no continuo seguimiento después de 12 meses razón por la cual no se cumplió el objetivo.

También se demostró que las pacientes que viven con VIH y presentan un conteo celular de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo relativo de 6.1 veces más de persistir la lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) en comparaciones con aquellas pacientes que con un conteo de CD4 mayor a 200 cel/mm<sup>3</sup>. OR 6.1 (IC 95% 1.6-2.2) P= 0.05.

### **Recomendaciones.**

Para contribuir a la contención del CaCu que en la actualidad es la segunda causa de muerte en nuestro país, conviene atacar sus causas más importantes, por lo que además del soporte científico existente sobre la relación entre el conteo de linfocitos, la carga viral, se recomienda estudiar aquellos persiste la LEIBG, sería conveniente que las pacientes que viven con VIH contaran con un estudio de PCR de VPH de alto riesgo, ya que están reportados en la literatura como factores de progresión de las lesiones cervicales intraepiteliales a CaCu, en el caso de la muestra aquí estudiada sólo el 10% de la muestra cuenta con estudios de PCR para VPH y de las cuales ninguna presentó resultado positivo.

Por otra parte, se espera que la vacunación efectiva alcance una cobertura a los grupos de riesgo como los estudiados en esta investigación. Así también observar grupos etarios más jóvenes quienes probablemente ya cuenten con la vacuna contra VPH y, en caso de continuar la incidencia, desarrollar futuras investigaciones con las variables estudiadas y agregando otras de potencial interés.

#### XIV. BIBLIOGRAFIA

1. López Del Valle, V. A., Troya Moscol, G. B., Varas Landivar, N. del R., y Guzmán Vega, M. B. (2018). Algunas consideraciones sobre el VIH/SIDA. *RECIMUNDO*, 2(4), 48-69. octubre.2018.48-69
2. Vásquez W, Rotela V y Ortiz Y, Virus del papiloma humano: revisión de la literatura, *Paraguay cimel* 2017; 22(1) 72-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention. HPV-associated cervical cancer rates by race and ethnicity.. Retrieved April 12, 2021.
4. Palma-Osorio M, Romero-Flores A, Torres-Mesa A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2019 [citado 2020 Feb 27].
5. Sánchez Gaitan Esteban. Tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. *Revista Médica Sinergia Vol. 4 (11)*, Noviembre 2019.
6. Abdulghani N, González E, Manzardo C, Casanova JM & Pericás JM. (2020). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *FMC - Formación Médica Continuada Atención Primaria*, 27(3):63–74.
7. Bettie J. Graham, Ph.D . National Humen Genomic. CDC Healt Information.
8. Camarena, K. (2017) Relación del conteo disminuido de linfocitos CD4+ con la aparición de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de estudios de la salud, enero 2013 a diciembre 2014. Maestría tesis, Universidad de Panamá.
9. Picconi María Alejandra. Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. *Medicina (B. Aires)*. 2013 Dic [; 73( 6 )]: 585-596.
10. Grillo-Ardila Carlos Fernando, Martínez-Velásquez Mercy Yolima, Morales- López Buenaventura. Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix. *Rev Colomb Obstet Ginecol*.2008 Dec ; 59( 4 ) : 310-315.
11. Beltrán-Lissabet, Jorge Félix. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2014; 45(2):108-118.
12. Fernández, Isai Arturo Medina, et al. Conocimiento del virus del papiloma humano y su vacuna por parte de mujeres de una zona rural de Querétaro, México. *Revista Enfermería Actual en Costa Rica*. 2017; no 32, p. 2.
13. Rodríguez B. y Holzmann A. (2016) Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con VIH/SIDA. *Revista electrónica trimestral de enfermería*; Vol. 15 no. 44.
14. Domínguez, S., Trujillo, T., Aguilar, K., y Hernández, M. (2018) Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana Obstet Ginecol*. Mar; 44(1):1-13.
15. Virus del papiloma humano: información sobre el VPH para los médicos. Centros para el control y la prevención de enfermedades, 2007.

16. Lau Serrano D, Vega M, Margarita M, Fajardo Tornés Y, Sánchez Alarcón C. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* septiem-bre de 2012;38(3):366-77
17. Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga, Patricia Ruiz López y Marisol Ramírez Padilla. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatología CMQ* 2020; 18 (3): 215-227.
18. Serena-Gómez E, Bologna-Molina RE, Nevarez-Rascon A, Rocha Buelvas A. Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aérodigestivas Superiores. *Int J Odontostomatol.* abril de 2011;5(1):5-12.
19. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Ferreyra S, Francisco C, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(4):315-21.
20. Jaled MM, Moreno HC. Virus Papiloma Humano (HPV): Parte II - Clínica y terapéutica. *Dermatol Argent.* 2010;102-8.
21. Perpiñán, Magalis Puente, et al. "Adolescentes e infección por virus del papiloma humano. *MEDISAN.* 2014;18(6): 779-785.
22. Calderón DF. Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino. *Cambios rev. méd.* 2019;18(1):76-84.
23. Garcia, Lia Barrios, et al. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo. *Archivos de Medicina (Manizales).* 2016;16(1):109-117.
24. Solis MT, Aguayo F, Vargas M, et al. Factores de riesgo de alteraciones citológicas del cuello uterino en mujeres chilenas: Un estudio de casos y controles. *Revista Médica de Chile.* 2010 02;138(2).
25. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino. *Diario Oficial de la Federación,* Jueves 31 de 2007, México.
26. Sánchez-Hernández, JA., Rivera-Tapia, JA., Herrera-Castillo, CK., Muñoz-Zurita, G., y Pérez, TR. (2016) Atipias celulares asociadas a VPH y VIH, revisión de 40 casos. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.*;63(4):176-178.
27. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, y Patlán-Pérez, RM. (2015) Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social;* 53(2):S154–61.
28. Fernando E. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología revista latinoamericana.* 2008;46(4):332-42.
29. Alfaro, K, Gage JC, Rosenbaum AJ, Factors affecting attendance to cervical cancer screening among women in the Paracentral Region of El Salvador: a nested study within the CAPE HPV screening program. *BMC Public Health.* 2015; 15:1058-1066.

30. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society; [Internet] NW, Atlanta,2019 [revised 2019; cited 2019 Feb].
31. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FAR, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS, Spitzer M, Moscicki A, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER, . American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012 03 14;62(3):147-172.
32. ACOG Committee Opinion. Pautas actualizadas para la detección del cáncer de cuello uterino Consejo de práctica. Abril 2021.
33. Apgar B, Zoschnick L, Wright T Jr. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician* [Internet]. 2003 Nov [cited 2018 Sep 3]; 68(10):1992-8
34. Anderson, J., Lu, E., Sanghvi, H., Kibwana S. y Lu A. (2012). Cervical Cancer Screening and Prevention for HIV-Infected Women in the Developing World, Cancer Prevention – From Mechanisms to Translational Benefits, Dr. Alexandros G. Georgakilas (Ed.), ISBN: 978-953-51-0547-3
35. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. (2017). Guía de Salud Sexual y Reproductiva de mujeres con VIH. Gob.mx.
36. Enebe JT, Dim CC, Nnakenyi EF, Ezegwui HU & Ozumba BC. (2015) Effect of low CD4 cell count on cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-positive women in Enugu, southeastern Nigeria. *J Clin Diagn Res.*;9(11).
37. Ulloa P, Palomeque J., y Ronquillo S. (2019) Mujeres con VIH y su asociación con atipia y lesiones intraepiteliales del cérvix en Guayaquil, Ecuador. *Rev.méd.sinerg*; 4(11):e298.
38. J Thomas Cox, MDJoel M Palefsky, MD. Human papillomavirus vaccination. *23/1/22* 20:51
39. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):22. Epub 2019 Dec 10.
40. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):274. Epub 2020 Jul 8.
41. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Vacunación contra el virus de papiloma humano para adultos: Recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización *MMWR*. 2019; 68(32):698-702.
42. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1.

## Índice de tablas.

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas en cuanto a estado civil .....	37
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo para lesiones por VPH.....	38
<b>Tabla 3.</b> Tabla de frecuencia de resultados de colposcopia y su asociación en las pacientes que viven con VIH y diagnóstico de LIEBG por citología cervical.....	39
<b>Tabla 4.</b> Tabla de frecuencia de resultados de colposcopia en pacientes negativas a VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical .....	39
<b>Tabla 5.</b> Tabla de frecuencia de resultados de biopsia cervical en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical .....	40
<b>Tabla 6.</b> Tabla de frecuencia de resultados de biopsia cervical en pacientes negativas a VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical .....	41
<b>Tabla 7.</b> Tabla de número de pacientes que cuentan con aplicación de vacuna contra VPH, y pacientes con estudios de PCR para detección de VPH de alto riesgo .....	41
<b>Tabla 8.</b> Resultados de la citología de control a 12 meses de seguimiento en ambos grupos estudiados.....	43

## Índice de graficas.

<b>Grafica 1:</b> Edad de la población estudiada en el momento de diagnóstico de LIEBG, de pacientes que viven con VIH de la Clínica Especialidad Condesa Iztapalapa .....	36
<b>Grafica 2:</b> Edad de la población estudiada en el momento de diagnóstico de LIEBG, de pacientes de Clínica de Displasias del hospital Gral Dr. Enrique Cabrera Cosío .....	37
<b>Grafica 3.</b> Grafica del número de pacientes en relación con el conteo de células CD4 en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical ....	42
<b>Grafica 4.</b> Grafica del número de pacientes en relación con la carga viral detectada en pacientes que viven con VIH y con diagnóstico de LIEBG por citología cervical .....	42
<b>Grafica 5.</b> Relación entre el conteo de células CD4 y el resultado de la citología de control a 12 meses de seguimiento en pacientes que viven con VIH .....	44

## Índice de figuras.

<b>Figura 1.</b> Estructura del virus de Inmunodeficiencia Humana. ....	6
<b>Figura 2.</b> Cuadro de tipos de VPH dividido en grupos, así como porcentaje asociado a pacientes con cáncer cérvico uterino.....	8
<b>Figura 3.</b> Clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adulto.....	9.
<b>Figura 4.</b> Evolución de carga viral, CD4 y respuesta inmunitaria en la infección por el VIH. ....	10
<b>Figura 5.</b> Ciclo de vida del VPH en el cérvix .....	12
<b>Figura 6.</b> Infección por VPH.....	13
<b>Figura 7.</b> Progresión, regresión y persistencia de la infección por VPH.....	15
<b>Figura 8.</b> Terminología e histología de la neoplasia intraepitelial cervical .....	18
<b>Figura 9.</b> Imágenes de citología convencional .....	20
<b>Figura 10.</b> Zona de transformación.....	21
<b>Figura 11.</b> Terminología.....	21
<b>Figura 12.</b> Tasas aproximadas de regresion espontanea, persistencia y progresion de NIC.....	22

## Anexo 1. Cálculo del poder post-hoc

### Number of Subjects

Group 1  subjects

Group 2  subjects

---

### RESULTS

#### Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

**Post-hoc Power**

**100%**  
power

**Study Parameters**

Incidence, group 1	55%
Incidence, group 2	14%
Subjects, group 1	120
Subjects, group 2	60
Alpha	0.05

Resultados obtenidos de: <https://clincalc.com/stats/Power.aspx>

## **Glosario.**

**ASC-US.** Celulas Escamosas atípicas de significado indeterminado

**CC.** citología convencional

**CDC.** Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

**CaCU.** Cáncer Cervicouterino

**CIS.** Carcinoma In Situ

**Dx.** Diagnóstico

**ITS** infección de transmisión sexual

**NIC I.** Neoplasia Intraepitelial Cervical 1

**LIEBG.** Lesión cervical del Bajo Grado

**LIEAG.** Lesión cervical del Alto Grado

**Linfocito TCD4.** Los linfocitos (las células) T CD4 ayudan a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos, como los macrófagos, los linfocitos B y los linfocitos T CD8 para combatir la infección. El VIH debilita el sistema inmunitario al destruir los linfocitos CD4.

**NOM.** Norma Oficial Mexicana

**ONUSIDA.** Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH /SIDA

**Tx.** Tratamiento

**SIDA.** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**SS** Secretaría de Salud.

**VIH.** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**VPH.** Virus del Papiloma Humano.

**WHO.** World Health Organization. Organización Mundial de la Salud