



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

CITOLOGÍAS CERVICO VAGINALES CON CÉLULAS EPITELIALES
ANORMALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
REUMATOLÓGICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN" DURANTE LOS AÑOS 2006 - 2009

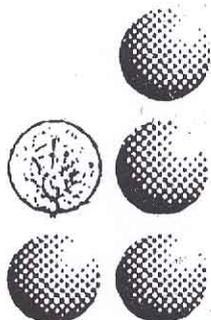
TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:
KAREN ROCÍO ARISPE ANGULO

ASESOR DE TESIS:
DR. DANIEL MONTANTE MONTES DE OCA

ASESOR ADJUNTO:
DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENITEZ

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN

ASESOR DE TESIS

DR. DANIEL MONTANTE MONTES DE OCA

ASESOR ADJUNTO

DR. BRAULIO MARTINEZ BENITEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi fortaleza espiritual

A mis papás, hermanas y hermano por brindarme todo su amor y colaboración

A mis asesores, los Dres. Montante y Martinez por hacer posible la realización del presente trabajo

A mis maestros del Departamento de Patología por su apoyo y las enseñanzas valiosas impartidas durante mi formación como persona y profesional.

TABLA DE CONTENIDOS

	<i>Pag.</i>
1. Resumen	5
2. Abstract	6
3. Introducción	7
4. Marco teórico	9
5. Planteamiento del problema	19
6. Justificación	19
7. Objetivos	20
8. Hipótesis	20
9. Diseño metodológico	20
10. Material y métodos	20
11. Resultados	21
12. Discusión	23
13. Conclusiones	24
14. Anexos	26
15. Referencias	35

**CITOLOGIAS CERVICO VAGINALES CON CÉLULAS EPITELIALES ANORMALES EN PACIENTES
CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN” DURANTE LOS AÑOS 2006-2009.**

RESUMEN

El carcinoma cervicouterino representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas después del cáncer de mama. El 99.8% de los casos son causados por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Se ha reportado riesgo de infección persistente y mayor progresión por VPH en pacientes portadoras de enfermedades autoinmunes. En México el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” es un centro de referencia para pacientes con padecimientos reumatológicos. En la presente serie se valoró la frecuencia de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales, la edad al diagnóstico, el tipo y la progresión de la lesión cervical en este tipo de pacientes en comparación con un grupo control durante los años 2006 a 2009. A diferencia de estudios previamente informados, la presente serie analiza casos positivos tanto del grupo problema como del control. Se evaluaron un total de 416 pacientes. 341 con citología cervicovaginal única (85 con enfermedades reumatológicas y 256 como control) y 75 mujeres con citologías subsecuentes (31 con padecimientos reumatológicos y 44 como control).

La única variable con diferencia significativa en el presente estudio ($p=0.001$), fue la mediana de edad de presentación de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales en pacientes con enfermedades reumatológicas al ser 10 años menor en comparación con el grupo control. Por lo tanto en el manejo inicial de pacientes con padecimientos reumatológicos es importante la realización de citología cervico vaginal para la identificación oportuna de VPH y la prevención de la progresión hacia cáncer de cérvix.

(Palabras clave: enfermedades reumatológicas, citologías cervicovaginales anormales, VPH)

ABSTRACT

(Keywords: rheumatologic diseases, abnormal pap smears, HPV)

Cervix carcinoma is the second cause of cancer death in Mexican women followed by breast cancer. It has been reported that infection by Human Papilloma Virus (HPV) of high risk types causes 99.8% of cervical carcinoma. Published literature reports an increment of risk in persistent infections and greater progression in patients with autoimmune diseases. The National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran is a reference center for patients with rheumatologic diseases in México. This study evaluates the frequency of pap smears with abnormal epithelial cells, age at diagnosis, type and progression of cervical lesion in these patients compared to a control group during the period 2006- 2009. To our knowledge, this is the first time a study with this comparison parameters it is done. A total of 416 patients were evaluated, 341 with one pap smear (85 with rheumatologic diseases and 256 as control group) and 75 women with two or more pap smears (31 with rheumatologic disorders and 44 as control group). This study found that women with rheumatologic diseases had pap smears with abnormal epithelial cells ten years before than women without this type of disorders. Only the age at diagnosis had statistical significance ($p=0.001$). Therefore, it can be concluded that patients with rheumatologic diseases recently diagnosed should get pap smears for opportune identification of HPV and therefore prevent the progression to cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el carcinoma cervico uterino es la cuarta causa más frecuente de mortalidad en mujeres con 274.883 defunciones por año. El 80% ocurre en países en vías de desarrollo y cerca de 500,000 casos nuevos se reportan cada año.(1)En México para el 2008 se presentaron 10.186 nuevos casos de carcinoma cervico uterino, con una mortalidad de 5061 casos. Actualmente representa la segunda causa de muerte por cáncer (12.9 %) en mujeres mexicanas, después del cáncer de mama. (1).

El 99.8% de los casos de cáncer cervico uterino son causados por tipos específicos de virus ADN transmitidos por vía sexual y se denominan Virus del Papiloma Humano (VPH) (2)(13)(15). La relación entre el carcinoma cervico uterino y el VPH se estableció a principios de los años 80 por el Dr. Harald zur Hausen, quien fue el primero en demostrar por medio de experimentos de hibridación, que las verrugas genitales y el cáncer cervical, contenían genomas del virus del papiloma humano (3) (4) (5) (6).

La prevalencia de infección en mujeres por VPH en el mundo varía de 2 a 44%(7). Es más frecuente en jóvenes sexualmente activas, entre 18 a 30 años de edad. La mayoría de las mujeres que desarrollan carcinoma de cérvix tienen entre 40 y 50 años de edad, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer con una media de 15 años; sin embargo, recientemente ha existido un incremento en la frecuencia de lesiones escamosas de alto grado y carcinoma cervico uterino en mujeres más jóvenes con edades que fluctúan entre 20 y 30 años. (8)(9)(10)(16).

Los factores de riesgo para contraer la infección por el VPH incluyen: promiscuidad, edad temprana de inicio de vida sexual activa, historia de otras enfermedades de transmisión sexual, verrugas genitales, pareja sexual con cáncer de pene o de cérvix, persistencia viral, uso prolongado de anticonceptivos orales, coinfección con Clamidia trachomatis u otros virus como el virus herpes simple tipo 2, citomegalovirus, herpes virus humano tipos 6 y 7 (detectados todos en el cérvix), carga viral, predisposición genética.(11)(12)(16)(17)

Actualmente se han reconocido más de 100 tipos de VPH y se clasifican de acuerdo a su potencial para el desarrollo de carcinoma del cérvix en: VPH de bajo riesgo, que son predominantemente los tipos 6 y 11, los cuales clínicamente producen lesiones de bajo grado como condilomas, verrugas, etc. y los VPH de alto riesgo, principalmente los tipos 16, 18, 31,

33, 35, 45 etc. Los tipos de VPH 16, 18 y 45 se han asociado en el 50-60%, 10- 20% y 4-8% respectivamente con el desarrollo de carcinoma epidermoide del cuello uterino o adenocarcinoma . (11) (13) (14).

En la literatura existen series que informan tendencias altas de infección persistente y mayor riesgo de progresión por VPH en pacientes portadoras de enfermedades autoinmunes y con inmunosupresión adquirida o secundaria a la administración de fármacos. (21)(22)(23)

Las mujeres con estados de inmunosupresión por enfermedad autoinmune o inducido tienen un riesgo incrementado de carcinoma cervico uterino. El mecanismo no está aún esclarecido; sin embargo, el VPH tiene significancia etiológica y otros cofactores o promotores como VHS 2, tabaquismo y mutaciones genéticas podrían tener importancia. (54) (55)(61) Algunas series han informado que en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) la frecuencia de displasias cervicales se incrementa por la misma enfermedad, el tratamiento o ambos. (54)(55)(56)(57)(58)(59)(60) Pocos estudios se han realizado en pacientes con artritis reumatoide y/o otras enfermedades reumatológicas. (62)(63)

No se ha determinado con exactitud el impacto de las enfermedades reumatológicas y su tratamiento en el desarrollo y progresión de lesiones cervicales de alto grado. La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con LES, sin evaluar en ninguno de ellos el tiempo de progresión de lesiones sospechosas o intraepiteliales escamosas cervicales hacia lesiones de mayor grado.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia para la atención de pacientes con enfermedades reumatológicas; por lo tanto, el objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales durante los años 2006 a 2009 de pacientes con estos padecimientos en comparación con un grupo control, así como evaluar si la enfermedad reumatológica influye en la edad de diagnóstico, tipo de lesión y progresión de las lesiones sospechosas e intraepiteliales escamosas cervicales. Se analizaron un total de 416 pacientes. La enfermedad reumatológica que con mayor frecuencia se observó fue Lupus eritematoso sistémico (LES) con 69 casos, seguido de Artritis reumatoide (AR) con 29 y otros tipos de enfermedades autoinmunes con 18 casos (síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, y enfermedades mixtas del tejido conectivo).

La media de edad de presentación en pacientes con enfermedades reumatológicas fue de 38.94 años y la del grupo control de 49.16 años. La edad al diagnóstico fue la única variable con diferencia significativa en la presente serie ($p=0.001$), al ser 10 años menor en mujeres con enfermedades reumatológicas en comparación con el grupo control.

Aunque algunos estudios han sugerido el incremento de displasia cervical en este tipo de pacientes asociado con la terapia citotóxica, el número de pacientes con enfermedades reumatológicas en nuestro estudio es pequeño y la terapéutica empleada en cada una de ellas es variable en relación a la dosis y fármaco empleado.

MARCO TEORICO

Histopatología del cérvix

La zona de transformación es el sitio más común de desarrollo de cáncer de cérvix, la causa no está bien entendida, puede ser consecuencia de la exposición de células basales en proliferación, propiedades moleculares específicas de las células epiteliales metaplásicas inmaduras o del sistema inmune local.

Hay un sistema inmune local en el epitelio y tejido conectivo subepitelial, compuesto por linfocitos T y B, células plasmáticas, células NK, macrófagos y células presentadoras de antígenos (células de Langerhans). Los VPH oncogénicos, pueden inhibir la activación del sistema inmune local a través de la disminución de las células de Langerhans, este podría ser el mecanismo clave de la persistencia viral. (15)

Persistencia y regresión de la infección viral

La persistencia viral es común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo de cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios por las proteínas virales que interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen la inmortalización de los queratinocitos. La mayoría de las lesiones leves a moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes. (16)(18) El 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren infección por VPH; sin embargo, la mayoría son transitorias y aproximadamente el 25% desarrollan lesión intraepitelial de bajo grado (LIBG), de las cuales el 20 a 40 % progresarán a lesiones de alto grado (LIAG).

Por lo anterior solo el 5 al 10% de las mujeres infectadas desarrollarán LIAG y el 90% restante mostrarán evidencia clínica de la infección en 12 a 36 meses posteriores a la adquisición de cualquier tipo viral (18)(19)(20).

Se ha informado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con mayor persistencia del virus. Los factores de progresión no se han determinado, posibles causas pueden ser la susceptibilidad del hospedero, la interacción entre los virus o las propiedades de cada tipo viral.(12)

Desarrollo de lesiones y cáncer

El VPH infecta preferentemente las células de la zona de transformación, un área de renovación continua. El virus permanece en las células en un estado latente hasta que la activación causa la replicación viral y displasia escamosa. La lesión intraepitelial escamosa de bajo grado/neoplasia intraepitelial cervical tipo I (LIEBG/NIC I) se caracteriza por atipia coilocítica, agrandamiento nuclear, hipercromasia y halo claro perinuclear. Estas características se deben a que las proteínas virales afectan la síntesis de ADN y la estructura de filamentos intermedios en el citoplasma de la célula huésped. En la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG/NIC II, NIC III) hay mayor actividad mitótica de localización anormal y alteraciones en la maduración del tercio medio y superficial. (24)

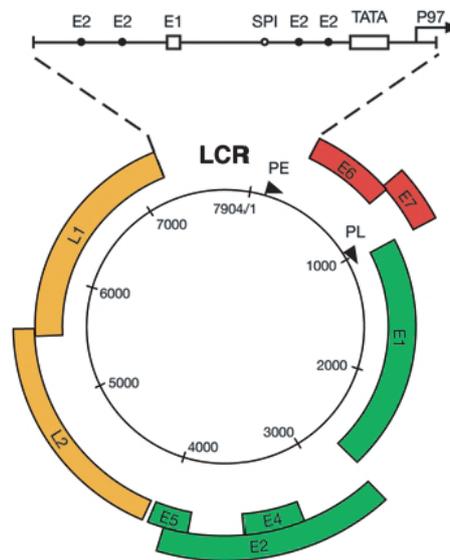
El sistema estandarizado que se utiliza universalmente para el informe de la citología cervico vaginal es el sistema Bethesda 2000.(25)(26)(27) El material quirúrgico analizado emplea como nomenclatura la clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS) para el informe de lesiones cervicales.(28)

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la aparición ó la progresión a cáncer. Los métodos principales de diagnóstico han sido la citología cervico vaginal y el estudio de histopatología; en conjunto con técnicas clínicas como la colposcopia. Recientemente se han introducido nuevos métodos biomoleculares, enfocados principalmente en la detección de ADN de VPH de alto riesgo. (29) (30)

Biología molecular del virus del papiloma humano

El virus del papiloma pertenece a la familia Papillomaviridae. La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros, que contiene al genoma viral que consiste de una molécula de ADN circular de doble cadena. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene envoltura, permanece en un estado infeccioso en ambiente húmedo por meses.(31)

El genoma del VPH se divide en tres regiones: la región larga de control (RLC), que no contiene marco de lectura alguno; la región que codifica a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que codifica a las proteínas tardías (L1 y L2). (32)



El gen E6, codifica para una proteína que tiene un potencial oncogénico débil en algunas líneas celulares y coopera con E7 para la plena capacidad transformante e inmortalizante. E6 se expresa muy tempranamente durante una infección por VPH. Esto le confiere varias funciones que alteran el ambiente celular, como por ejemplo el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53, la alteración de la transcripción de genes celulares a través de la interacción con p300/CBP (coactivador de p53), e incremento de la vida celular por la sobreactivación de la telomerasa.(31) (33)

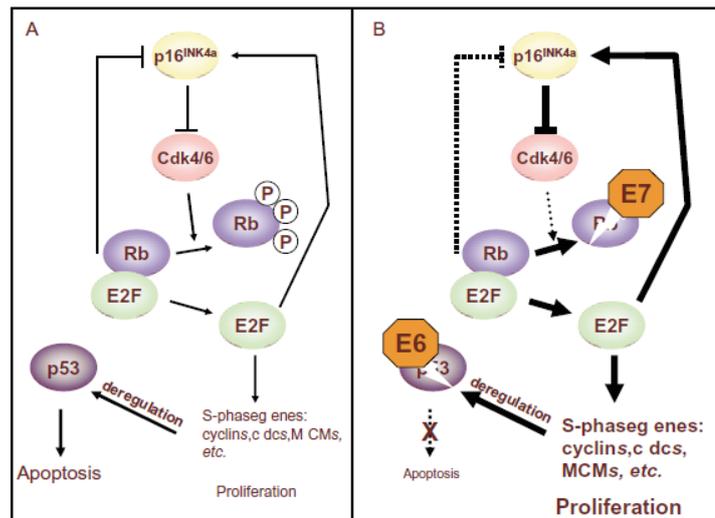
La acción clave de E6 de los VPH de alto riesgo es inhibir la función de p53, una proteína supresora de tumores mediante su degradación por la vía de la ubiquitina. Para ello E6 requiere a la proteína celular asociada a E6 (PA-E6) . Esta proteína reemplaza a Mdm2, que en células normales no infectadas es quien degrada a p53. Este cambio reduce drásticamente la vida media de p53 y el nivel de proteína en las células infectadas a menos de la mitad del nivel presente en las células normales. La mayoría de las proteínas E6 de los VPH de bajo riesgo no se unen a p53 o lo hacen débilmente y no lo degradan. E6 también puede retener a p53 en el citoplasma bloqueando su traslocación al núcleo y así inhibiendo su función independientemente de su degradación. En consecuencia E6 inhibe la capacidad de p53 para activar o reprimir la transcripción de sus genes blanco. E6 puede superar la apoptosis dependiente e independiente de p53.

A este último respecto se ha visto que E6 interactúa con Bak (miembro de la familia Bcl-2), una proteína proapoptótica que se expresa en altos niveles en las capas superiores del epitelio en diferenciación. (35)

El incremento de p53 que se daría por la proliferación inducida por el VPH, así como la consecuente inducción de apoptosis probablemente mataría a una célula infectada por VPH antes de que la replicación de este ocurriera. Por tanto la modulación de los niveles de p53 por parte de E6 es importante para una infección productiva. (34)(36) (38)

El gen E7 tiene mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores de la familia pRB, que a su vez interactúan con factores de transcripción de la familia E2F. La familia pRB controla la replicación celular. (31) (38)

La unión de E7 a la forma activa de pRB conduce a la liberación de los factores de transcripción E2F independientemente de la presencia de factores de crecimiento externos, lo que promueve el progreso de la fase S del ciclo celular y por lo tanto la replicación celular. E7 también se asocia con otras proteínas tales como desacetilasas de histonas, AP1 e inhibidores de los complejos CDK, como p21 y p27. Como resultado de la liberación de E2F se expresa ciclina E, importante para el progreso de la fase S. Estas interacciones inducen múltiples respuestas celulares, incluyendo la estabilización de p53 que normalmente contrarrestaría esta replicación celular, anormalmente estimulada, mediante el incremento de la apoptosis. Sin embargo la proteína E6 de alto riesgo degrada a p53 y por lo tanto bloquea esta respuesta celular. (37)(38)(39)



La proteína E5 es una proteína de membrana e hidrofóbica que se halla principalmente en el retículo endoplásmico y Golgi, pero también en la membrana citoplasmática.(31) La función principal es acoplarse y sobrerregular la actividad de los factores de crecimiento como el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGRF). (31) (40) (41)

Se sabe que E5 de VPH-16 inhibe la acidificación de los endosomas, lo que resulta en la retención del receptor, en la prolongación de su señal activa y en el reciclaje del 40% de los receptores para anclarse de nuevo en la superficie del ligando. Esto quizás explique el incremento en el número de EGFR observado en los queratinocitos que expresan E5. (40)(41)

E5 también podría afectar la interacción de los péptidos antigénicos con las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (CMH-II). La molécula del CMH-II es una proteína heterodimérica compuesta de las subunidades α y β . Entrega péptidos antigénicos desde los compartimientos endocíticos hasta la superficie celular para ser reconocidos por las células T CD4 +. Los antígenos del CMH-II son sintetizados en el retículo endoplásmico donde las subunidades α y β se asocian a una chaperona llamada cadena invariante (Ii). En la epidermis los queratinocitos humanos no expresan moléculas de CMH-II, pero sí las de Langerhans. Se ha documentado que los queratinocitos pueden expresar moléculas de CMH-II, tales como HLA-DR, DP y DQ en muchos desórdenes de la piel, lo que les permite funcionar como células presentadoras de antígenos e inducir una respuesta inmune.

Los queratinocitos del cérvix también muestran actividad inmune (expresando HLA-DR,DM y li) cuando son estimulados por interferón. La degradación proteolítica secuencial de li es dependiente del pH. Por tanto E5 afecta la maduración de la molécula del CMH -II inhibiendo la acidificación de los endosomas donde li es digerido por proteasas que funcionan solo a pH ácido. E5 entonces podría disminuir el reconocimiento inmune de los queratinocitos infectados interrumpiendo la función de las proteínas del CMH-II. (42) (48)

Las proteínas E1 y E2 modulan la actividad transcripcional y la replicación del virus.(31)

La proteína E4 se expresa a partir de un ARNm procesado de manera abundante durante las etapas tardías del ciclo viral y la replicación vegetativa del ADN viral. La expresión precede la síntesis de las proteínas estructurales del virus y el ensamblaje de las proteínas virales. La proteína E4 se localiza en parte en los filamentos intermedios de queratina del citoplasma durante las lesiones intraepiteliales escamosas causadas por VPH16, pero también se halla de manera difusa en regiones perinucleares y citoplasmáticas. E4 causa el colapso de dichas queratinas y esto se ha relacionado con la liberación de los viriones. E4 puede expresarse junto con E1 y E2 durante la infección.(42) El hecho de que ambas proteínas, E2 y E4, pueden inhibir el ciclo celular sugiere que cooperan durante el ciclo viral. La expresión elevada de E2 y E4 en las células epiteliales en cultivo provoca la acumulación de E2 en el citoplasma y co-localización de esta con E4. La adición de E4 incrementa o disminuye la transcripción mediada por E2, dependiendo de las concentraciones relativas de ambas proteínas.

Esto sugiere que durante la infección productiva, E4 regula los niveles de la proteína nuclear E2 para facilitar la amplificación del genoma viral y la expresión de proteínas tempranas. (31)(44).

La proteína L2, es la minoritaria de la cápside viral, que como L1, se produce en las células que expresan E4. Se acumula en estructuras nucleares conocidas como dominios oncogénicos de la proteína de leucemia pro-monocítica (PML) durante el ensamble del virus y atrae a L1 hacia estos dominios. Se ha sugerido que estos cuerpos PML son el sitio de la replicación del DNA viral y que las proteínas de la cápside se acumulan en este sitio para facilitar el empaquetamiento.(31)(45)

Los VPH infectan solo a los tejidos epiteliales de la piel y mucosas, fijándose primero a proteínas como integrina α -6 y heparán sulfato. El promotor temprano, responsable de la transcripción de los oncogenes virales, es activo en las células de tejido de cáncer cervical o en los queratinocitos de la piel. Esta especificidad por el tejido corresponde al amplificador transcripcional. Se conocen diversos factores proteicos de las células epiteliales asociados a la actividad transcripcional del promotor, que pertenecen a familias de proteínas cuyos miembros se hallan en diferentes cantidades en los diversos tipos celulares. (46)(47)

El ciclo viral

A. Infección y desensamble del virión

Las partículas infecciosas entran a las células basales a través de una abertura en el epitelio estratificado. La apertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH de alto riesgo como el VPH 16 o 18, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo de integrina α 6- β 4 se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor. La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas por clatrina. El desensamble del virión puede ser a través de la ruptura de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del ADN viral al núcleo de esta. (47) (48)(49)

B. Mantenimiento del genoma

Después de la infección y desensamble en las células y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias 10-200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase del ciclo celular G1 a S. (31)(36)

C. Fase proliferativa

La expresión de E6 y E7, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra del estrato basal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.(36)(38)

D. Amplificación del genoma y síntesis de los viriones

Para que se produzcan viriones infecciosos, los virus del papiloma humano debe amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superficiales del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2. Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la región larga de control y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos.

Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. El VPH no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina. (49)(50)

Respuestas del huésped y tácticas de evasión viral

La naturaleza infecciosa de los virus los distingue de los otros agentes cancerígenos (químicos, radiación, hormonas, etc.). Por lo tanto la patogénesis de la infección viral y la respuesta del hospedero son básicas para poder entender como el cáncer se origina en el contexto de algunas infecciones causadas por virus. (51)

Los virus relacionados con cáncer establecen infecciones persistentes de larga evolución en comparación con la mayoría de las infecciones virales que son autolimitadas. La extensión de la replicación viral y por lo tanto la carga viral en una persona infectada esta determinada por una combinación de factores: la virulencia del virus, el tipo célula infectada y el estado del sistema inmunitario del huésped. Debido a las diferencias en susceptibilidad genética y respuestas inmunitarias del hospedero, los niveles de replicación viral y los tropismos celulares varían entre las personas.(51)

Los virus pueden contener genes que tienen el potencial de modular las respuestas inmunitarias del huésped. Los virus causantes de infecciones persistentes deben evitar la detección y reconocimiento por parte del sistema inmunitario. Diferentes estrategias de evasión viral han sido identificadas: a) expresión restringida de genes virales y proteínas las células infectadas no sean detectadas por el sistema inmune (ejemplo: EBV en células B), b) Infección de sitios que parecen ser relativamente inaccesibles a las respuestas inmunitarias (ejemplos: virus JC o VHS en el sistema nervioso central, VPH en la epidermis y poliomavirus y citomegalovirus en riñon, etc.), c) variación en los antígenos de superficie que les permite evadir la respuesta mediada por anticuerpos y células T (VIH y virus de la influenza), d) disminución de la expresión de las moléculas del complejo mayor de Histocompatibilidad clase I y e) Infección y supresión de los linfocitos T CD4+ (VIH). (51)

A pesar de estos mecanismos de evasión viral elaboradas, el sistema inmunitario puede superarlas. Por ejemplo la prevalencia de infección por VPH puede ser tan alta como del 50% en pacientes jóvenes, pero declina con la edad.

Esto sugiere que el sistema inmunitario elimina la mayoría de los cuadros infecciosos. Aunque los tipos de VPH de alto riesgo son relativamente más eficientes que otros subtipos al establecer infecciones persistentes, contribuyendo a su potencial de enfermedad. (51)

Se cree que los pacientes inmunocompetentes tienen respuestas inmunes adecuadas contra las células infectadas por virus y previenen su transformación maligna; no obstante, cuando el huésped está inmunocomprometido las células infectadas pueden proliferar y escapar al control inmunitario del huésped. Es conocido que los pacientes transplantados y con VIH tienen un riesgo incrementado de linfomas asociados con el VEB y de infecciones crónicas por VPH y enfermedades asociadas.

Estas observaciones sugieren que los individuos con riesgo elevado de cáncer asociado a virus incluyen no solamente los receptores de transplantes de órganos y pacientes infectados con VIH, sino también pacientes jóvenes o que reciben tratamiento con alguna terapia inmunosupresora por alguna condición médica. Es posible que variaciones no reconocidas en respuestas inmunes individuales pueden contribuir a la susceptibilidad de tumores inducidos por virus en huéspedes presumiblemente normales.(21)(53) El deterioro en la respuesta inmunitaria en pacientes con enfermedades reumatológicas sistémicas puede favorecer el inicio y progresión de las infecciones. Algunos fármacos empleados para tratar estas afecciones repercuten en la respuesta inmunitaria humoral y celular, promoviendo una replicación viral acelerada. (51)

Estas interacciones complejas de largo tiempo de evolución entre virus y huéspedes son características importantes de los virus tumorales humanos y establecen el escenario para infecciones continuas de nuevas células, mitogénesis, mutación, selección y/o inflamación, todas las condiciones previas pueden contribuir a la carcinogénesis mediada por virus. Además se ha establecido el papel de virus oncogénicos como activadores de protooncogenes. Diferentes tipos de información apoyan esta interpretación. Primero: el desarrollo de cáncer no es un final inevitable de la infección viral ya que solo un pequeño porcentaje de las infecciones persistentes por VPH progresan a carcinoma y solo la infección por VPH de alto riesgo incrementa la posibilidad de desarrollar carcinoma en 30 veces.(51)

Se ha establecido que los genomas virales del VPH son mantenidos como episomas en las lesiones benignas, pero generalmente son encontrados integrados al ADN cromosómico de la células con cáncer, aunque mas de un tercio de las biopsias cervicales pueden contener solo ADN episomal. La integración del ADN viral mantiene la integridad de los genes transformantes E6 y E7, dando como resultado la expresión elevada de los mismos.(51)

Infecciones virales en pacientes con alteraciones del sistema inmunitario

Todos los virus oncogénicos humanos identificados tienen la habilidad de establecer infecciones persistentes en sus huéspedes. La replicación es controlada por el sistema inmune y el incremento de la incidencia de cáncer asociado con virus en el contexto de alguna inmunosupresión es por lo tanto probablemente debido a la incapacidad del huésped de limitar la replicación de las proteínas virales y/o expansión de las células infectadas.

Como la expresión de proteínas virales ocurre en células tumorales, las células efectoras del sistema inmune reconocen estas y juegan un rol al reprimir el crecimiento de las células tumorales. (52)(53)

El sistema inmune es importante al controlar la infección por VPH y los pacientes con defectos en el sistema inmunitario pueden desarrollar lesiones diseminadas o refractarias al tratamiento. La desaparición de verrugas se han asociado con infiltración por linfocitos y eliminación del tejido infectado a lo largo de pocas semanas. Aunque la persistencia del VPH se piensa que depende del fondo genético del huésped y la naturaleza infectante del virus hay características que influyen en la persistencia de la infección, entre estas están la expresión de la regulación de la E-cadherina y la densidad de células de Langerhans por E6, la interferencia de la presentación de las células infectadas con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad por E5 y la interferencia con la función del factor 3 del Interferón por E7. El resultado final es que los virus del papiloma humano evitan la lisis celular y al expresar sus proteínas tardías solo en las capas superficiales puede restringir la detección por el sistema inmunitario.

Las proteínas virales tempranas son expresadas en las capas epiteliales basales en concentraciones bajas de manera que no desencadenan respuesta inmunitaria. (48) (52) (53)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál será la frecuencia de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales y el tiempo de progresión de lesiones sospechosas e intraepiteliales escamosas cervicales hacia lesiones de mayor grado en pacientes con enfermedades reumatológicas?

JUSTIFICACION

En la literatura no existen estudios publicados que describan cual es la frecuencia de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales en pacientes con enfermedades reumatológicas en comparación con la población general.

La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con LES, sin evaluar en ninguno de ellos el tiempo de progresión de lesiones sospechosas o intraepiteliales escamosas cervicales hacia lesiones de mayor grado.

El INCMNSZ es un centro de concentración de 3er. Nivel de referencia para pacientes con enfermedades reumatológicas; por lo tanto, es importante conocer las características demográficas, citológicas, así como el de identificar grupos de riesgo para la persistencia y progresión de displasias cervicales.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la frecuencia de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” en los años 2006-2009.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analizar citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales de pacientes con enfermedades reumatológicas en comparación con un grupo control, basados en la clasificación de Bethesda 2000.

Evaluar si la enfermedad reumatológica influye en la edad de diagnóstico, tipo de lesión y progresión de las lesiones sospechosas e intraepiteliales escamosas cervicales.

Determinar si la presencia ó ausencia de células de la zona de transformación (endocervicales y de metaplasia) influyen en el diagnóstico emitido en todos los casos.

HIPOTESIS

Hay una frecuencia incrementada de citologías cervicovaginales con células epiteliales anormales en pacientes con enfermedades reumatológicas y la progresión hacia lesiones de mayor grado es mas frecuente en este grupo de pacientes.

DISEÑO

Es un estudio comparativo, retrospectivo y transversal

MATERIALES Y MÉTODOS

Del archivo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) se revisaron 26242 citologías cervico vaginales tanto líquida como convencional, del periodo de 2006 a 2009. Se seleccionaron las citologías positivas para células epiteliales anormales, según el sistema Bethesda 2000 (ASCUS, ASH, lesiones de bajo y alto grado, así como carcinoma). Se incluyeron a pacientes con y sin enfermedades reumatológicas; así como las citologías subsecuentes en el mismo periodo.

Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron del archivo personal. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes con citología anormal e inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana) y/o congénita y pacientes sin información clínica adecuada.

Todos las citologías cervico vaginales del presente estudio, fueron revisados por un citopatólogo, un médico residente y dos citotecnólogas de nuestra institución. Los resultados fueron informados de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para la Detección del Carcinoma Cervico Uterino, basados en el sistema de clasificación de Bethesda 2000.

La calidad de las muestras fue evaluada por celularidad adecuada, presencia ó ausencia de células de la zona de transformación.

Análisis estadístico. Los resultados se presentaron con medidas de resumen y dispersión. Las variables numéricas se analizaron con la prueba T o U de Mann-Whitney según fuera el caso. Para las variables ordinales o dicotómicas se utilizaron la prueba X^2 o prueba exacta de Fisher. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. El análisis se realizó con el software SPSS versión 15.

RESULTADOS

De 26242 citologías analizadas en el periodo 2006 a 2009 se diagnosticaron como positivas para células epiteliales anormales 603; de las cuales se excluyeron del estudio 187 pacientes por información clínica insuficiente y aquellas con inmunodeficiencias primarias o adquiridas. Se evaluaron un total de 416 pacientes. 341 mujeres con citología cervicovaginal única (85 casos en pacientes con enfermedades reumatológicas y 256 casos en pacientes sin enfermedad reumatológica o grupo control) y 75 mujeres con citología cervicovaginal subsecuente (31 en pacientes con enfermedad reumatológica y 44 en pacientes del grupo control).

La enfermedad reumatológica que con mayor frecuencia se observó fue Lupus eritematoso sistémico (LES) con 69 casos, seguido de Artritis reumatoide (AR) con 29 y otros tipos de enfermedades autoinmunes con 18 casos (síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, y enfermedades mixtas del tejido conectivo).

La media de edad de presentación en pacientes con enfermedades reumatológicas fue de 38.94 años (rango de 20 a 70 años) y la del grupo control de 49.16 años (rango de 17 a 83 años) ($p=0.001$). La edad al diagnóstico fue la única variable con diferencia significativa en la presente serie, al ser 10 años menor en mujeres con enfermedades reumatológicas en comparación con el grupo control.

Con el objetivo de evaluar la frecuencia y los tipos de lesión cervical en las pacientes con y sin enfermedad reumatológica se tomaron en cuenta las citologías de primera vez (sin seguimiento) y el diagnóstico inicial de la citología cervico vaginal de aquellas pacientes con citologías cervicovaginales subsecuentes. Las lesiones de bajo grado fueron las más frecuentes en ambos grupos. Tabla 1

A diferencia de la literatura consultada, no encontramos diferencias significativas en la presentación y frecuencia de tipo de lesión cervical observada entre ambos grupos. El resultado anterior, podría estar explicado al analizar ambos grupos con un diagnóstico citológico anormal inicial o por el tamaño de la muestra. Tablas 2, 3 y 4.

Se realizó una comparación de los diagnósticos iniciales de las citologías cervicovaginales consecutivas entre pacientes con enfermedades reumatológicas con el grupo control y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. ($p=0.618$). Figura 1.

El análisis de citologías de subsecuentes durante el seguimiento de las pacientes (14 a 42 meses) no mostró diferencias estadísticamente significativas en la persistencia, progresión y/o regresión de las lesiones de bajo y alto grado así como de carcinoma entre ambos grupos ($p=0.137$). Figura 2.

En la presente serie, la presencia o ausencia de células de la zona de transformación no fue diferente en pacientes con enfermedades reumatológicas versus las pacientes sin enfermedad reumatológica. ($p=0.334$) ni tampoco tuvo influencia en el diagnóstico de lesión escamosa cervical en ambos grupos ($p=0.335$). Figuras 3 y 4.

En la tabla 2 se resumen de manera sistemática los resultados hallados.

DISCUSIÓN

En el INNSZ se atienden a un número significativo de pacientes con diferentes padecimientos reumatológicos, quienes representan uno de los principales grupos de atención de nuestro instituto. A diferencia de otros estudios previamente informados, la presente serie analiza casos positivos tanto del grupo problema como del control, por lo cual ambos grupos se evalúan en condiciones similares.

La edad representó la única variable estadísticamente significativa, y probablemente se deba a la edad de presentación de la enfermedad reumatológica de base y por el tratamiento inmunosupresor propio de cada padecimiento. Ulises Mercado (62) ha informado que la edad en series mexicanas por separado de pacientes con AR y LES, no tiene diferencias significativas en comparación con la población general de primera vez.

En diferentes series (54)(55)(56)(57)(59)(61), se ha estimado que las pacientes con enfermedades reumatológicas, principalmente aquellas con LES, presentan un mayor riesgo de desarrollar lesiones cervicales.

Factores como el uso de quimioterapia, enfermedades de transmisión sexual y el uso de anticonceptivos orales se han asociado con incremento en el desarrollo de lesiones cervicales; a pesar de ello, no hay una explicación clara para determinar su importancia en el desarrollo de displasia. El análisis de la presente serie muestra frecuencias y tipos de lesión similares, tanto en el grupo problema como en el control. La lesión cervical de bajo grado predominó sobre las otras categorías, tal como sucede en la población general.

Otro aspecto importante observado en relación a las citologías subsecuentes; es que la presencia de enfermedad reumatológica no tuvo impacto en la progresión, persistencia o regresión de la enfermedad en comparación con el grupo control, independientemente del tiempo de seguimiento. Lo anterior es importante, debido a que no existe algún trabajo que analice la asociación de enfermedad reumatológica con la evolución de las lesiones cervicales en mujeres con citologías anormales.

No se evaluó si el tipo de terapia inmunosupresora influye en el diagnóstico de las citologías cervicovaginales debido a la heterogeneidad del tratamiento en todas nuestras pacientes; sin embargo, Bateman y cols. (57) informaron un número incrementado de citologías cervicovaginales anormales en pacientes que recibían ciclofosfamida intravenosa, particularmente en aquellas pacientes con displasia cervical previa al tratamiento, lo cual indica que este fármaco podría jugar un rol importante en el desarrollo o progresión de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales.

La mayoría de las pacientes bajo tratamiento inmunosupresor con corticoesteroides presenta cierta atrofia cervical, representada con un ascenso de la zona de transformación. La detección de citologías anormales, y los diferentes tipos de lesión cervical diagnosticadas no tuvieron diferencias con respecto a la calidad de la muestra evaluada por la presencia o ausencia de células de zona de transformación en ambos grupos ($p=0.335$).

En relación a la calidad de la citología cervico vaginal independientemente del método utilizado (líquida vs convencional) ha sido un tema de controversia la presencia o ausencia de células de la zona de transformación. Los estudios transversales demuestran que la probabilidad de hallar células de lesiones escamosas intraepiteliales es mayor en muestras que contengan un componente endocervical o de la zona de transformación. Sin embargo, los estudios retrospectivos de cohortes han demostrado que las mujeres que tienen extendidos que carecen de elementos endocervicales o de la zona de transformación no tienen mayor probabilidad de presentar lesiones intraepiteliales escamosas en el estudio de seguimiento que las mujeres que si tienen dichos elementos. Un estudio reciente que incluyó la evaluación colposcópica de todas las mujeres que habían tenido resultados anormales por citología líquida o signos de VPH, sumada a una muestra al azar de quienes habían tenido resultados negativos no pudo demostrar ninguna asociación entre la ausencia del componente endocervical y de la zona de transformación, y el error de pasar por alto lesiones de alto grado. Por último, los estudios retrospectivos comparativos no pudieron demostrar que exista una asociación entre los falsos negativos y la ausencia del componente endocervical. Las implicancias del componente endocervical y de la zona de transformación podrían cambiar en el futuro, a medida que aumenta la incidencia del adenocarcinoma endocervical. (25)

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la edad de presentación de citologías cervicovaginales anormales en pacientes con enfermedad reumatológica fue menor en comparación con el grupo control, esto puede ser debido al padecimiento autoinmune de base o por el tratamiento inmunosupresor administrado. Por lo tanto es importante en el manejo inicial de pacientes con enfermedad reumatológica la realización de citología cervico vaginal y de estudios prospectivos longitudinales para evaluar si el tipo de fármaco inmunosupresor, la duración del tratamiento y la dosis empleada modifican la evolución natural de las lesiones cervicales en este grupo de pacientes. Aspectos importantes de este estudio, muestran en nuestra población que no hay diferencias significativas en cuanto a frecuencia y tipo de lesión y el estado de la enfermedad (persistencia, progresión y/o regresión) en pacientes con enfermedades reumatológicas y la población general.

El tamizaje de lesiones en el cuello uterino en mujeres con y sin enfermedades reumatológicas es importante porque la identificación oportuna del virus del papiloma humano puede acompañarse de estrategias que prevengan la progresión a cáncer cervicouterino.

ANEXOS

Tabla 1. Categorías diagnósticas de citologías cervicovaginales anormales en pacientes con y sin enfermedad reumatológica

Diagnóstico	Enfermedad reumatológica n (%)	Sin enfermedad reumatológica n (%)
Lesiones sospechosas de lesión (ASCUS,ASH)	17 (14.65%)	61(20.33%)
Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado	73 (62.93%)	179 (59.67%)
Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado	24 (20.69%)	56 (18.67%)
Carcinoma	2 (1.72%)	4 (1.33%)
TOTAL	116	300

Tabla 2. Variables evaluadas en pacientes con citologías cervicovaginales subsecuentes

<i>VARIABLE</i>	<i>ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA</i> <i>N=31 (%)</i>	<i>SIN ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA</i> <i>N=44 (%)</i>	<i>VALOR DE P</i>
<i>EDAD</i>			
Media (rango)	38.9 (20-70 años)	49.16 (17-83 años)	0.001
<i>DIAGNÓSTICO DE CITOLOGÍA CERVICOVAGINAL INICIAL</i>			
Lesiones sospechosas	3 (9.68%)	5 (11.36%)	
LIEBG	24 (77.41%)	30 (68.18%)	
LIEAG	4 (12.9%)	7 (15.9%)	
Carcinoma	0	2 (4.54%)	
Total	31 (100%)	44 (100%)	0.618
<i>EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN CERVICAL</i>			
Progresión	12 (38.71%)	10 (22.73%)	
Evolución estable	14 (45.16%)	30 (68.18%)	
Regresión	5 (16.13%)	4 (9.09%)	
Total	31 (100%)	44 (100%)	0.137
<i>CALIDAD DE CITOLOGÍAS CERVICOVAGINALES</i>			
Sin células de la zona de transformación	4 (12.9%)	12 (27.27%)	
Con células de la zona de transformación	27 (87%)	32 (72.72%)	
Total	31 (100%)	44 (100%)	0.334

Tabla 3. Frecuencia de citologías cervicovaginales de pacientes con LES en comparación con grupos controles.

Autor	Mujeres con LES						Grupo control					
	CCV normal	Lesiones sospechosas (ASCUS, ASC-H)	LIEBG	LIEAG	CA	Total	CCV normal	Lesiones sospechosas (ASCUS, ASC-H)	LIEBG	LIEAG	CA	Total
Arispe y col.*	-	9	32	12	3	56	-	56	149	49	2	256
Dhar P. y cols. ⁽⁵⁴⁾ ♣	22	-	6	1	-	29	638	31	63	9	-	747
Tam L. y cols. ⁽⁶⁰⁾ ♦	71	4	7	3	-	85	1962	77	31	10	-	2080

LES: Lupus eritematoso sistémico, CCV: Citología cervicovaginal, ASCUS: Células epiteliales atípicas de significado incierto, ASC-H: Células epiteliales atípicas, no descarta lesión intraepitelial escamosa de alto grado, LIEBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIEAG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, CA: Carcinoma

* Para la realización de esta tabla se tomaron en cuenta las citologías cervicovaginales de primera vez (sin seguimiento) y no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo de lesión cervical entre ambos grupos. ($p=0.358$).

♣ Las mujeres con LES tuvieron incremento de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) en comparación con el grupo control con una p estadísticamente significativa. ($p=0.036$). Las lesiones sospechosas no fueron reportadas, lo cual podría estar en relación con la infrecuencia de estas lesiones y el número reducido de pacientes.

♦ La prevalencia de LIEBG estuvo incrementada en pacientes con lupus (11.8%) en comparación con el grupo control (2.0%) (OR 6.6, 95% CI 3.2-13.7)

Tabla 4. Frecuencia de citologías cervicovaginales de pacientes con AR en comparación con grupos controles.

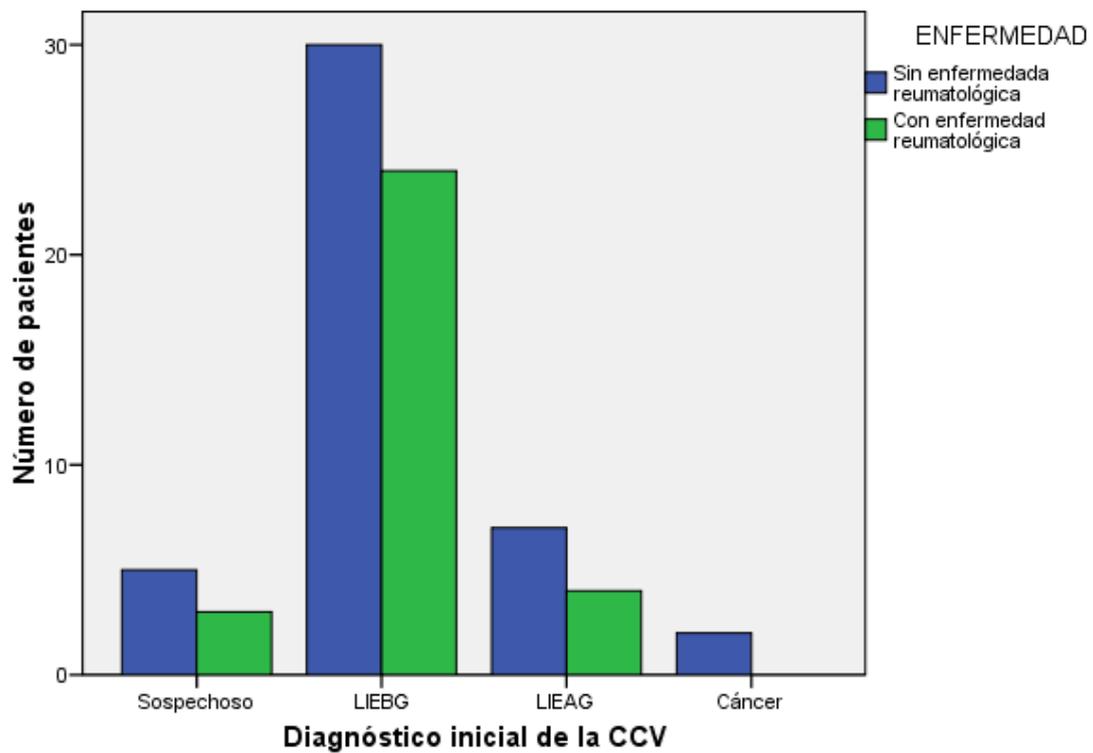
Autor	Mujeres con AR						Grupo control					
	CCV normal	Lesiones sospechosas (ASCUS, ASC-H)	LIEBG	LIEAG	CA	Total	CCV normal	Lesiones sospechosas (ASCUS, ASC-H)	LIEBG	LIEAG	CA	Total
Arispe y col.*	-	3	13	7	-	23	-	56	149	49	2	256
U. Mercado (62)♦	83	-	8	4		95	1599	-	11	16	-	1719

AR: Artritis reumatoide, CCV: Citología cervicovaginal, ASCUS: Células epiteliales atípicas de significado incierto, ASC-H: Células epiteliales atípicas, no descarta lesión intraepitelial escamosa de alto grado, LIEBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIEAG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, CA: Carcinoma

* Para la realización de esta tabla se tomaron en cuenta las citologías cervicovaginales de primera vez (sin seguimiento) y no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo de lesión cervical entre ambos grupos ($p=0.411$).

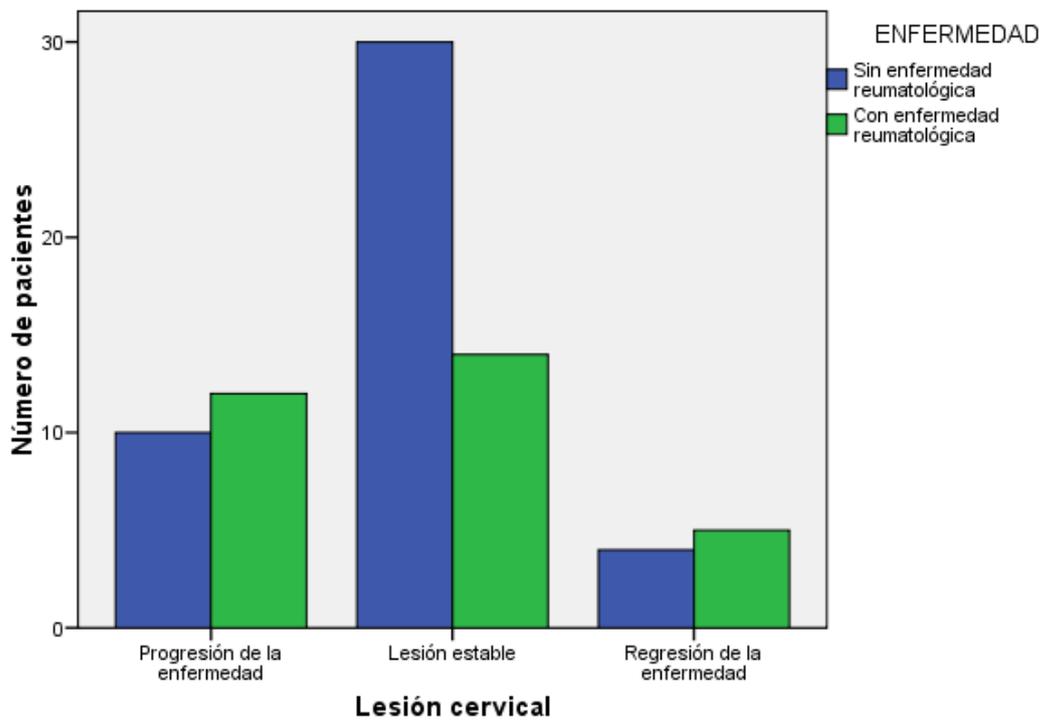
♦ Los datos obtenidos en la tabla son el número de citologías anormales corroboradas por biopsia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de LIEBG ($p=0.37$) y LIEAG ($p=0.18$) al comparar ambos grupos.

Figura 1. Diagnóstico inicial de la CCV en pacientes con y sin enfermedad reumatológica.



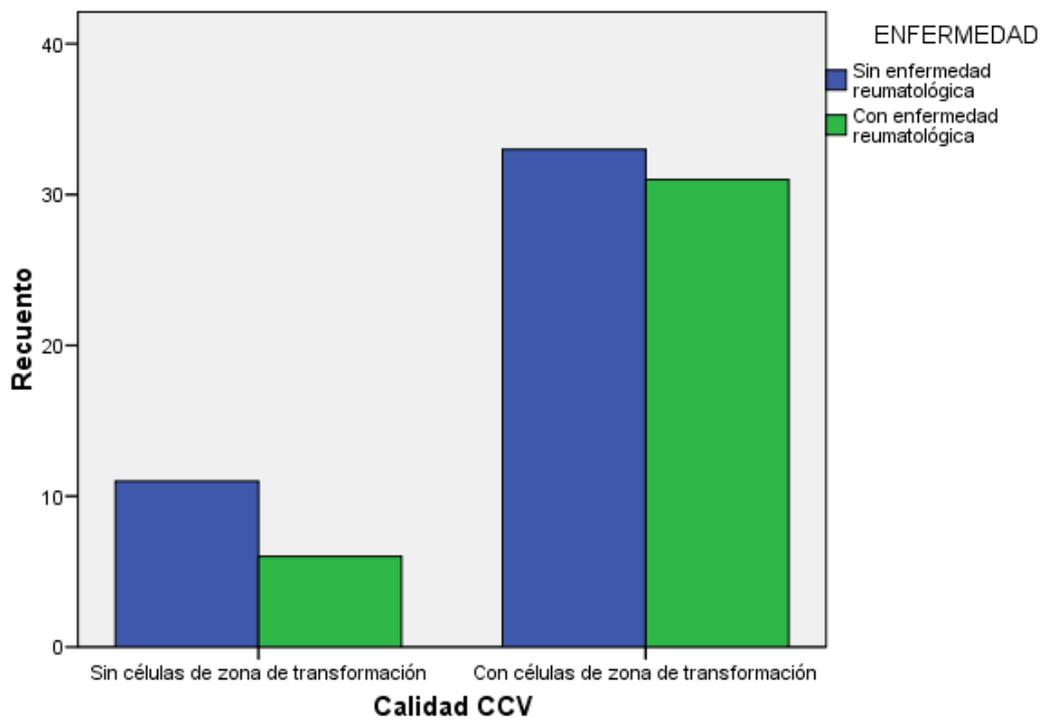
LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado, **LIEAG:** lesión intraepitelial de alto grado. **CCV:** citología cervicovaginal ($p=0.618$; prueba de χ^2).

Figura 2. Evolución de la lesión cervical en relación con la enfermedad reumatológica



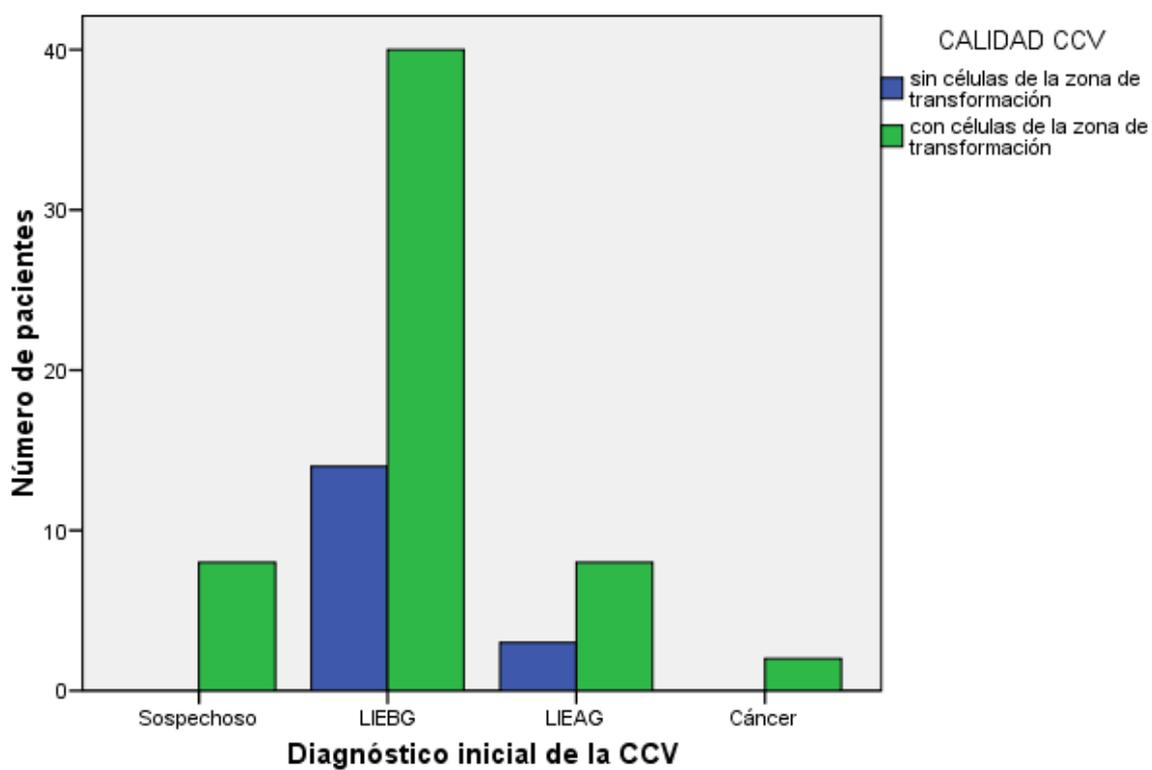
p=0.137; prueba de χ^2 .

Figura 3. Calidad de la citología cervicovaginal en pacientes con y sin enfermedad reumatológica



CCV: citología cervicovaginal ($p=0.334$; prueba de X^2).

Figura 4. Calidad de citologías cervicovaginales y tipo de lesión cervical



LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado, **LIEAG:** lesión intraepitelial de alto grado. **CCV:** citología cervicovaginal ($p=0.335$; prueba de χ^2).

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2008; cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. <http://www-dep.iarc.fr/>.
2. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Pathol J.* 1999;189: 12-19
3. Zur Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. *Biochim. Biophys.Acta* 1996;1288: 55–78
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1999; 111: 581 – 87
5. De Villiers, EML, Zur Hausen H. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J. Virol* 1981,40: 932 – 35
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690-8.
7. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J. Natl. Cancer Inst Monogr.* 2003; chapter 1: 3–13.
8. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992; 84: 394–398
9. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL. Incidence, prevalence and clearance of type-specific human papillomavirus infections; The Young Women’s Health Study. *J. Infect Dis.* 2002; 186 : 462–9
10. A. Szarewski and P. Sasieni, Cervical screening in adolescents at least do no harm. *Lancet* 2004; 364: 1642–44.
11. De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R., Bernard H. U., Zur Hausen H.: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17-27.
12. Muñoz N. Bosh F.X., S. de Sanjose. Et.al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
13. Clifford G.M, Smith J.S, Plummer M, et.al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
14. Bosh F.X, Lorincz N, Muñoz C.J, et.al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.
15. Jenkis D. Histopathology and citopathology of cervical cáncer. *Disease Markers* 2007; 23:199-212.
16. Cox Thomas. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplásica: the role of human papillomavirus. *Baillire's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995;9: 1-37
17. Magnusson PKE, Lichtenstein P, Gyllenstein UB. Heritability of cervical tumors. *Int.J Cancer* 2000; 88:698-701.
18. Holowaty P, Miller AB, Rohan T. Natural dysplasia of the uterine cervix. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 252-58.
19. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt P. Persistente of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J. Infect. Dis.* 1994; 169 : 235 – 40.

20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 423–8.
21. Schulz Thomas F, Cancer and viral infections in immunocompromised individuals. *Int. J. Cancer* 2009; 00:1-9.
22. Shackelford J. Pagano J. Role of the ubiquitin system and tumor viruses in AIDS-related cancer. *BMC Biochemistry* 2007; 8 (suppl 1): 1-7
23. Moodley J. Constant D. Hoffman M, et.al. Human papillomavirus , viral load and precancerous lesions of the cervix in women initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2009; 9: 275.
24. Kay J. Park, Robert A. Soslow. Current Concepts in Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009: 133: 729-738.
25. D. Solomon, D.Davey, R.Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, M. Prey et al., The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology, *JAMA* 287 (2002), 2114–2119
26. C. Bergeron, The 2001 Bethesda system, *Salud Publica Mex* 45(Suppl 3) (2003), S340–S344.
27. P. Virtej and C. Vasiliu, Cytodiagnosis in cervical neoplasia: from the Babes/Papanicolaou smear to the actual Bethesda System, *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 173–77.
28. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer prevention. Cervical Cancer Screening. Lyon: IARC Press,2005. <http://www.iarc.fr/>
29. Antoinette A.T.P. Brink, Peter J.F. Snijders and Chris J.L.M. Meijer. HPV detection methods. *Disease Markers* 2007; 23: 273–281
30. Sonia R. Pagliusia and Suzanne M. Garland. International standard reagents for HPV detection. *Disease Markers* 2007;23: 283–296
31. Michelle S. Longworth, Laimonis A. Laimins. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiology and molecular biology reviews* 2004; 68:362-72.
32. Doobar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. *Disease Markers* 2007;23: 297-313.
33. Hengstermann A, Linares LK, Ciechanover A. Complete switch from Mdm2 to human papillomavirus E6-mediated degradation of p53 in cervical cancer cells. *Proc. Natl Acad Sci USA.*2001; 98: 1218–23.
34. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001; 20:7874–87.
35. Krajewski S, Krajewska M, Reed JC. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of Bak expresión, a proapoptotic member of the Bcl-2 protein family. *Cancer Res.* 1996; 56, 2849 – 55.
36. Mantovani F, Banks L. Inhibition of E6 induced degradation of p53 is not sufficient for stabilization of p53 protein in cervical cancer derived cell lines. *Oncogene* 1999; 18, 3309–15.
37. John Doorbar. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. *Disease Markers* 2007; 23:297-313.
38. Wentzensen N. and Magnus von Knebel Doeberitz. Biomarkers in cervical cancer screening. *Disease Markers* 2007; 23: 315-30.

39. Johung K, Goodwin E and DiMaio D. Human papillomavirus E7 repression in cervical carcinoma cells initiates a transcriptional cascade driven by the retinoblastoma family, resulting in senescence. *Journal of virology* 2007; 81:2102-2116.
40. Hwang ES, Nottoli T, DiMaio D. The HPV 16 E5 protein; expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology* 1995; 211: 227–233.
41. Shai S, Brake T, Somoza Ch, et.al. The human papillomavirus E6 oncogene dysregulates the cell cycle and contributes to cervical carcinogenesis through two independent activities. *Cancer Res.* 2007 ; 67: 1626–1635
42. Benyue Z, Ping L, Exing W. The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferon. *Virology* 2003; 310: 100 – 108
43. Hegde RS. The papillomavirus E2 proteins: Structure, function, and biology. *Annu Rev Biomol Struct.* 2002; 31: 343–60.
44. Deborah E, Jackson J, Doorbar J. Identification of a G2 Arrest Domain in the E1- E4 Protein of Human Papillomavirus Type 16. *Journal of virology.* 2002; 76: 9806–18.
45. Day PM, Roden RBS, Lowy DR. The papillomavirus minor capsid protein, L2, induces localization of the major capsid protein, L1, and the viral transcription/replication E2, to PML oncogenic domains. *J Virol.* 1998; 72: 142–50.
46. Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M, 2001: Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol.* 2001; 75, 1565-70
47. Yoon CS, Kim KD, Park SN and Cheong SW 2001: Alpha Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 . *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283, 668-73.
48. Maria Alice Guimarães Gonçalves and Eduardo Antonio Donadi. Immune cellular response to HPV: Current concepts. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8:1-9.
49. Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology* 2003; 307: 1- 11.
50. Doorbar J, Ely S, Sterling J. Specific interaction between HPV 16 E1 - E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature* 1991; 352: 824–7.
51. Janet S. Butel. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis* 2000; 21:405-26.
52. Yang R, Wheeler C, Chen X, et.al. Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer. *Journal of Virology* 2005; 11: 6741-6750.
53. Kadish A, Timmins P, Wang Y, et.al. Regression of cervical intraepithelial neoplasia and loss of human papillomavirus (HPV) infection is associated with cell-mediated immune responses to an HPV type 16 E7 peptide. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002;11:483-488

54. Dhar P, Kmak D, Bhan R, et.al. Abnormal cervicovaginal cytology in women with Lupus: A retrospective cohort study. *Gynecologic Oncology* 2001;82:4-6
55. Blumenfeld Z, Loriger M, Yoffe N, Scharf Y. Systemic lupus erythematosus: predisposition of uterine cervical dysplasia. *Lupus* 1994; 3: 59–61.
56. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 648 –50.
57. H Bateman, Y Yazici, L Leff, M Peterson and S A Paget. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide treated patients with SLE: a preliminary study. *Lupus* 2000;9:542-544
58. Mercado U. Lesiones escamosas intraepiteliales en mujeres con lupus. *Ginecol Obstet Mex.*2009; 77: 423-7.
59. S. Bernatsky,R. Ramsey, C. Gordon. Factors associated with abnormal pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43:1386-1389.
60. Tam L, Chan A, Chan P, et.al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50:3619-3625.
61. Nath R, Mant C, Luxton J, et.a. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 619-625.
62. Mercado U. Citología cervico vaginal anormal en mujeres con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex.*2010; 78 :94-98.
63. Rojo Contreras W, Montoya Fuentes H,Gamez Nava JI y cols. Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex.*2008; 76 :9-17.