

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, DANILO FERNANDO VACA PÉREZ C.I. 1715473516 autor del trabajo de graduación intitulado: **"ASOCIACIÓN DE HPV CON OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (TRICHOMONA VAGINALIS, CHLAMYDIA TRACHOMATIS, NEISSERIA GONORRHOEAE, MYCOPLASMA, UREAPLASMA VIRUS HERPES TIPOS II) Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE DISPLASIA EN CITOLOGÍA CERVICAL EN MUJERES QUE ASISTEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FUERZAS ARMADAS N°1 DESDE EL 01 DE ENERO HASTA EL 31 DE DICIEMBRE DEL 2015 "**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**, en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 8 de Septiembre del 2016



Dr. Danilo Fernando Vaca Pérez

CI. 1715473516

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



ASOCIACIÓN DE HPV CON OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (TRICHOMONA VAGINALIS, CHLAMYDIA TRACHOMATIS, NEISSERIA GONORRHOEAE, MYCOPLASMA, UREAPLASMA, VIRUS HERPES TIPOS II) Y SU RELACIÓN CON EL GRADO DE DISPLASIA EN CITOLOGÍA CERVICAL EN MUJERES QUE ASISTEN A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FUERZAS ARMADAS N°1 DESDE EL 01 DE ENERO HASTA EL 31 DE DICIEMBRE DEL 2015.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR: DANILO FERNANDO VACA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANTONIO DOMÍNGUEZ.

ASESOR METODOLÓGICO: DRA. PAMELA CABEZAS.

QUITO 2016

AGRADECIMIENTO.

Desde el inicio de mi vida escolar hasta haber culminado mis estudios de posgrado han habido muchas personas involucradas de una u otra manera en la consecución de este logro, el presente trabajo es dedicado a mi esposa que fue un pilar en la realización del mismo y sin la cual no hubiera podido terminarlo, a mi hijo quien es motivo de alegría e inspiración en todo momento y sobre todo a mi madre, a quien gracias a su sacrificio, esfuerzo y amor le debo quien soy.

TABLA DE CONTENIDO:

AGRADECIMIENTO	I
LISTA DE TABLAS.	IV
LISTA DE GRAFICOS.	V
RESUMEN	VII
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN.	1
CAPÍTULO II	6
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	6
2.1. CERVIX.	6
2.2. VIRUS PAPILOMA HUMANO.	8
2.3. DIAGNÓSTICO.	14
2.4. RELACIÓN ENTRE ITS Y DISPLASIA.	19
CAPÍTULO III	26
3.1. OBJETIVOS.	26
3.2. HIPÓTESIS.	27
CAPÍTULO IV	28
4.1. METODOLOGÍA.	28
CAPÍTULO V	34
5.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	34
CAPÍTULO VI	62
6.1. DISCUSIÓN.	62

CAPÍTULO VII	66
7.1. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	66
7.1.1. CONCLUSIONES.	66
7.1.2. RECOMENDACIONES.	68
7.1.3. LIMITACIONES	69
BIBLIOGRAFIA	70
ANEXOS.	76

LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Displasia (LIE) en citología cervical asociado a HPV e ITS. -----	34
Tabla 2. Reporte de displasia según la citología cervical.-----	36
Tabla 3. Prevalencia de genotipos de HPV en relación al grado de displasia (LIE) en citología cervical -----	38
Tabla 4. Relación entre displasia (LIE) en citología de cérvix y genotipo de HPV de Alto y Bajo Riesgo. -----	40
Tabla 5. Neoplasia intraepitelial (NIC) en biopsia cervical asociada a HPV-----	42
Tabla 6. Distribución de participantes según el número de parejas sexuales reportadas. --	44
Tabla 7. Displasia (LIE) en relación con las Parejas Sexuales -----	46
Tabla 8. Reporte de infecciones de transmisión sexual según prueba de PCR por hibridación. -----	48
Tabla 9. Reporte de displasia (LIE) en citología cervical asociada a otras ITS sin HPV---	50
Tabla 10. Displasia cervical (LIE) según la ITS encontradas sin HPV -----	51
Tabla 11. Displasia en citología (LIE) cervical asociada a Ureaplasma sin HPV-----	53
Tabla 12. Reporte de HPV según la edad en pacientes con displasia en citología cervical	54
Tabla 13. Displasia (LIE) en menores de 30 años. -----	56
Tabla 14. Displasia (LIE) en mayores de 30 años-----	57
Tabla 15. Reporte de la edad del Inicio de vida sexual-----	58
Tabla 16. Prevalencia de Comorbilidades encontradas en las Pacientes-----	60
Tabla 17. Displasia (LIE) asociada a comorbilidades-----	61

LISTA DE GRAFICOS.

Ilustración 1. Displasia (LIE) en citología cervical asociado a HPV con o sin ITS. -----	35
Ilustración 2. Reporte de displasia según la citología cervical. n=132 -----	36
Ilustración 3. Prevalencia de genotipos de HPV en relación al grado de displasia en citología cervical (LIE)-----	39
Ilustración 4. Relación entre displasia (LIE) en citología cervical y genotipo de HPV de Alto y Bajo Riesgo-----	41
Ilustración 5. Neoplasia intraepitelial (NIC) en biopsia cervical asociada a HPV-----	43
Ilustración 6. Distribución de participantes según el número de parejas sexuales n=132 --	45
Ilustración 7. Displasia (LIE) en relación con las Parejas Sexuales. -----	47
Ilustración 8. Reporte de infecciones de transmisión sexual según prueba de PCR por hibridación. -----	49
Ilustración 9. Reporte de displasia (LIE) en citología cervical asociada a otras ITS sin HPV -----	50
Ilustración 10. Displasia cervical (LIE) según la ITS encontradas sin HPV -----	52
Ilustración 11. Displasia en citología (LIE) cervical asociada a Ureaplasma sin HPV ---	53
Ilustración 12. Reporte de HPV según la edad -----	55
Ilustración 13. Displasia (LIE) en menores de 30 años. n=132 -----	56
Ilustración 14. Displasia (LIE) en mayores de 30 años. n=132 -----	57
Ilustración 15. Reporte de la edad del Inicio de vida sexual-----	59
Ilustración 16. Prevalencia de Comorbilidades encontradas en las pacientes con displasia en citología cervical -----	60
Ilustración 17. Displasia (LIE) asociada a comorbilidades-----	61

TABLA DE ABREVIATURAS

ABREVIACIÓN	SIGNIFICADO
ITS	Infecciones de transmisión sexual
HLA	Antígeno leucocitario humano
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
LIE A (HSIL)	Lesión intraepitelial de alto grado
HPV	Virus papiloma humano
CCU	Cáncer cervicouterino
ACG	Atipia de células glandulares
AIS	Adenocarcinoma in situ
VHS	Virus herpes simple
LCR	Larga región de control
LIE B (LSIL)	Lesión intraepitelial de bajo grado
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ACG	Atipia de células glandulares
ASCUS	Atipia escamosa de significado incierto
TLR	Receptores tipo Toll
Th1	Células T auxiliaadoras tipo 1

RESUMEN.

El HPV es la infección de transmisión sexual más frecuente, se ha encontrado una relación clara entre este virus y el cáncer de cérvix. (1) En el mundo se producen aproximadamente 500.000 casos de cáncer cervical invasivo al año y alrededor de 266000 muertes; Además de este microorganismo hay otros factores que pueden aumentar el riesgo de permanencia, progresión y malignización de las lesiones preneoplásicas.

El objetivo principal del estudio fue establecer la asociación entre el HPV y otras ITSs, en relación con el grado de displasia cervical y su prevalencia en mujeres que acudieron a la consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 desde el 01 de Enero hasta el 31 de Diciembre del 2015.

El presente es un estudio epidemiológico retrospectivo, que se realizó en 132 pacientes con cualquier grado de displasia a quienes se les realizó las pruebas Genoflow STD y HPV para determinar la presencia de HPV y otras infecciones de transmisión sexual (Trichomona vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, Ureaplasma, Virus Herpes tipos II). Se obtuvieron los datos de las historias clínicas y se procedió al análisis en el programa estadístico SPSSV 22.0.

RESULTADOS: En el estudio se incluyeron 132 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 79 años de edad cuyo promedio fue de 41.2 años (+-11 años), 8 fueron displasia leve (LIE de bajo grado) en citología cervical infectadas por HPV e ITS (6% del total de participantes) con un valor de $p=0,32$. De las 132 pacientes: 42 tuvieron HPV (7 pacientes estaban por debajo de los 30 años y 35 pacientes tenían 30 años o más). La mayoría de participantes presentaron displasia leve (88,6%), en menor porcentaje displasia moderada (8,3%) y severa (3%) (LIE Alto grado 11,3%).

Se hallaron 90 pacientes sin HPV y 42 con HPV, de estos últimos: 37 casos tuvieron displasia leve (19 casos de HPV de Alto Riesgo y 18 casos de HPV de Bajo Riesgo), los genotipos más frecuentes fueron: 6 (7 casos/5,3%), 18 (4 casos/3%), 31 (4 casos/3%); Además se hallaron 5 casos de displasia moderada y severa (3 casos de HPV de Alto Riesgo y 2 casos de HPV de Bajo Riesgo), los genotipos más frecuentes fueron: el 45 (2 casos/1,8%), el 6 (2 casos/1,8%).

En general, de los 42 pacientes encontrados con HPV los genotipos más frecuentes fueron: el genotipo 6 (9 casos: 6,8%), el genotipo 45 (5 casos: 3,78%), el genotipo 18, 31 y 11 (4 casos con 3,03% cada uno), genotipos 16, 39, 66, 68 (3 casos con 2,27% cada uno), los genotipos de Banda Universal se presentaron en 23 casos (17,42%)

Por otra parte hubieron 19 mujeres con displasia en citología acompañada de ITS sin HPV las cuales tuvieron una o más infecciones de transmisión sexual; 18 fueron displasia leve (LIE de Bajo Grado) y 1 fue displasia severa (LIE de alto grado), el microorganismo más frecuente fue el Ureaplasma, que se encontró en 14 pacientes, en menor cantidad el Mycoplasma 5 y el Herpes virus tipo II 2 casos; Chlamydia, Trichomona y Neisseria no fueron detectadas en el estudio.

CONCLUSIONES: No se encontró relación estadísticamente significativa entre la asociación de HPV e ITS y el grado de displasia en citología cervical. La displasia leve fue la más frecuente y el genotipo más hallado fue el 6 con 9 casos. El Ureaplasma fue el microorganismo más encontrado asociado a displasia.

SUMMARY.

HPV infection is the most common sexually transmitted disease, a clear relation between this virus and cervical cancer was found. In the world, approximately 500,000 cases of invasive cancer and about 266,000 deaths occur each year; besides this microorganism, there are other factors that may increase the risk of preneoplasia lesion permanence, progression and malignancy.

The main objective of the study was to establish the association between HPV and other STIs in relation to the degree of cervical dysplasia and its prevalence in women attending the outpatient clinic of the Hospital of Armed Forces No. 1 from January 1st to December 31st, 2015.

This is a retrospective epidemiological study conducted in 132 patients with any degree of dysplasia who underwent Genoflow STD and HPV tests to determine the presence of HPV and other sexually transmitted infections (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, Herpes Virus type II). Data from medical records were obtained and analyzed in the SPSSV 22.0 statistical program.

RESULTS: 132 patients aged between 20 and 79 years old whose average was 41.2 years (+ -11 years) were included; there were 8 cases of mild dysplasia (LSIL) in cervical cytology who were infected by HPV and STIs (6% of total participants) with a value of $p = 0.66$. From 132 patients, 42 had HPV (7 patients were below 30 years and 35 patients were 30 years or older). Most participants had mild dysplasia (88.6%), a lower percentage had moderate dysplasia (8.3%) and a 3% had severe dysplasia (HSIL 11.3%).

90 patients without HPV and 42 with HPV were found. Among them, 32 cases had mild dysplasia (19 cases of High Risk HPV and 18 cases of Low Risk HPV). The most frequent genotypes were: 6 (7 cases/5.3 %), 18 (4 cases/3%), 31 (4 cases/3%). Moreover, 5 cases of mild and severe dysplasia were found (3 had High Risk HPV and 2 had Low Risk HPV), the most frequent genotypes were: 45 (2 cases / 1.8%), and 6 (2 cases / 1.8%).

Generally, of 42 patients with HPV the most frequent genotypes were: genotype 6 (9 cases: 6.8%), genotype 45 (5 cases: 3.78%), genotype 18, 31, and 11 (4 cases with 3, 03% each

one), genotypes 16, 39, 66, 68 (3 patients with 2.27% each one), Universal Band genotypes occurred in 23 cases (17.42%).

There were 19 women with dysplasia in cytology together with ITS without HPV; 18 were mild dysplasia (LSIL) and one was severe (HSIL), the most common organism was the Ureaplasma, which was found in 14 patients, Mycoplasma and Herpes virus type II was found in lesser amount (5 and 2 cases respectively); Chlamydia, Trichomonas and Neisseria were not found in the study.

CONCLUSIONS: No statistically significant relation between the association of HPV and STIs and the degree of dysplasia in cervical cytology was found. Mild dysplasia was the most frequent and the genotype 6 with 9 cases was the most found. Ureaplasma was the most found microorganism associated with dysplasia.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN.

Los virus del Papiloma humanos (HPV) son la causa de la infección vírica más común del tracto genital. La mayor parte de mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida y algunas personas pueden tener infecciones recurrentes. (2)

Este virus se transmite preferentemente por vía sexual y su pico más alto se da poco después del inicio de las relaciones sexuales, si bien no es exclusivamente necesario que haya una relación sexual con penetración para que se produzca la transmisión, el contacto directo con la piel de la zona genital puede ser un modo de transmisión. (2)

Cada vez existen más estudios científicos que asocian al HPV con otros tipos de cáncer: ano, vulva, vagina y pene, aunque son menos frecuentes que el cáncer cervicouterino (CCU), su asociación con el HPV hace que puedan prevenirse mediante estrategias de prevención primaria similares a las ya establecidas. Los tipos de HPV no oncogénicos (especialmente tipo 6 y 11) pueden provocar verrugas genitales y papilomatosis respiratoria. (3)

La mayoría de las infecciones por HPV son asintomáticas o pasan desapercibidas, y se resuelven de forma espontánea, sin embargo, las infecciones persistentes provocadas por determinados tipos de HPV (sobre todo el 16 y el 18) pueden dar lugar a lesiones precancerosas, que, si no se tratan, pueden evolucionar hacia un CCU, aunque ese proceso suele durar muchos años. (2) En mujeres con un sistema inmunitario íntegro, el CCU tarda alrededor 15 años en desarrollarse y 7 años en mujeres con un sistema inmunitario debilitado. El problema del CCU es que los síntomas aparecen cuando el cáncer está en una fase avanzada y la posibilidad de tratamiento es más limitada. (4)

A nivel mundial el CCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer. Se calcula que en 2012 hubo 530 000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer. De las aproximadamente 270 000 defunciones por CCU que se registran cada año, más del 85% se producen en los países en desarrollo. (4) En el Ecuador según datos del INEC en el 2014, se presentaron 1876 casos de cáncer de cérvix, 326 fueron carcinoma in

situ. Hubo 64 fallecidos con una tasa de letalidad de 3,4 por cada 100 y la mayoría de casos de cáncer estuvieron entre los 35 y 43 años (473 casos).(5)

En los países desarrollados, se han puesto en marcha programas que permiten que las mujeres se sometan a pruebas de detección de la mayor parte de las lesiones precancerosas. En esos países el tratamiento precoz previene hasta el 80% de los casos de CCU.(2)

Por otra parte, en los países en desarrollo el escaso acceso a pruebas de detección eficaces significa que con frecuencia la enfermedad no se detecta hasta las fases más avanzadas, cuando aparecen los síntomas. Además, la perspectiva de tratamiento de la enfermedad en una fase tan avanzada no siempre es buena, por lo que en estos países la tasa de mortalidad por CCU es más alta. La elevada tasa de mortalidad mundial por CCU (52%) podría reducirse con programas de detección y tratamiento eficaces. (2)

ETIOLOGÍA DE LA DISPLASIA CERVICAL.

La displasia es una condición premaligna del cuello uterino. El ectocérvix (superficie del cuello uterino que se visualiza en el examen con espéculo vaginal) está cubierto de epitelio escamoso y el endocérvix, incluyendo el canal cervical está cubierto con epitelio glandular. La displasia cervical se refiere a anomalías del epitelio escamoso. (6)

Por otra parte en el epitelio glandular podemos encontrar la atipia de células glandulares (ACG) que se define como la atipia de células endocervicales y el Adenocarcinoma in situ (AIS), estas son lesiones diferentes a la displasia cervical. (7)

El virus del papiloma humano (HPV) es fundamental para el desarrollo de la displasia cervical y el cáncer y se puede detectar en el 99,7 % de los cánceres de cuello uterino. Entre los más de 40 tipos de HPV de la mucosa genital identificadas, aproximadamente 15 son conocidos por ser oncogénicos. Los genotipos de HPV 16 y 18 se encuentran en más de un 70% de todos los cánceres cervicales, otros genotipos de alto riesgo incluyen: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. (8)

Además del rol que juega este virus en el cáncer de células escamosas del ectocérvix, también participa en la etiología del adenocarcinoma, es así que se ha visto una asociación del 69% con el carcinoma escamoso y un 25% con el adenocarcinoma. Los subtipos de HPV asociados con el cáncer escamoso son parecidos a los asociados con adenocarcinoma. En un

estudio internacional de más de 30.000 cánceres de cuello uterino, la distribución de los subtipos de HPV fue:

-Carcinoma escamoso: HPV 16 (59%), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%), 45(4%);

-Adenocarcinoma: HPV 16 (36 %), 18 (37 %), 45 (5 %), 31(2%) ,3 (2%). (9)

La mayoría de los factores de riesgo de cáncer cervical están asociados a factores que aumentan el riesgo de contraer la infección por el HPV (inicio temprano de la actividad sexual, parejas sexuales múltiples o de alto riesgo) o al deterioro de la capacidad para eliminar la infección por HPV (inmunosupresión). (10) Estos incluyen:

1- El inicio temprano de la actividad sexual: En comparación con la edad de la primera relación a los 21 años o más, el riesgo es de aproximadamente 1,5 veces para las personas entre los 18 a 20 años y el doble para las menores de 18 años.

2- Parejas sexuales múltiples: En comparación con una pareja, el riesgo es aproximadamente el doble con dos parejas y el triple con tres o más.

3- Una pareja sexual de alto riesgo (por ejemplo, un socio con múltiples parejas sexuales o infección por HPV conocida).

4- Historia de infecciones de transmisión sexual por ejemplo, Chlamydia trachomatis, herpes genital.

5- Historia de cáncer escamoso vulvar o vaginal: la infección por el HPV es también la etiología de la mayoría de los casos de cáncer del tracto genital inferior.

6- La inmunosupresión: por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana). (11)

Conjuntamente con el HPV pueden coexistir otros microorganismos de transmisión sexual, algunos de los cuales podrían estar asociados a una respuesta inmunológica alterada facilitando la permanencia y progresión de la infección viral. (12)

La Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae son los organismos más frecuentemente encontrados, a pesar de esto una proporción relativamente pequeña de mujeres desarrollan cervicitis. La Chlamydia puede producir cervicitis con más frecuencia que Neisseria, y

ambos afectan principalmente el epitelio columnar del endocérvix. Ambos podrían participar como cofactores en la displasia cervical (12)

La Chlamydia juega un papel como cofactor independiente en el desarrollo de displasia cervical, se ha demostrado que las mujeres con Chlamydia trachomatis desarrollaron displasia severa con una probabilidad dos veces mayor que aquellas que no tienen la infección. (1)

Además, el Virus herpes simple (VHS) y la Trichomona vaginalis causan unos pocos casos de cervicitis y afectan principalmente el epitelio escamoso del exocérvix. (12) Se ha visto que el herpes virus contiene genes que inhiben la apoptosis y evaden la respuesta inmune deteriorando el sistema inmunológico al inhibir los receptores de células T, resultando en la replicación viral y supresión de la inmunidad, además puede estimular al HPV para replicar o para integrar su ADN en el ADN de las células del cuello del útero. (13)

COFACTORES EN LA PATOGENIA.

- El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): La incidencia de lesión intraepitelial de alto grado (LIE A) o displasia severa se incrementa en las mujeres infectadas por el VIH. El aumento del riesgo de LIE está relacionado con la mayor prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) en estas mujeres (64 % frente a 27% en las mujeres sin infección por VIH).(2) La incidencia de LIE confirmado por colposcopia, es de cuatro a cinco veces mayor en las mujeres con VIH en comparación con las mujeres VIH-negativas. (14)

El riesgo de la infección por HPV aumenta con grados crecientes de inmunosupresión (medida por los recuentos de CD4 más bajos y mayor carga de ARN del VIH). Además, el cáncer de cuello uterino es una de las patologías adquiridas más comunes en el SIDA. (2)

- El tratamiento inmunosupresor: Las mujeres con enfermedades crónicas que requieren tratamiento inmunosupresor a largo plazo tienen un mayor riesgo de desarrollar displasia cervical. Esta asociación se ha descrito en los receptores de trasplantes y las mujeres con lupus eritematoso sistémico. (2)

- El hábito de fumar: El tabaquismo y la infección por HPV tienen efectos sinérgicos sobre el desarrollo de displasia cervical y cáncer de cuello uterino en comparación con los no fumadores. (2)

Un estudio informó que el riesgo de displasia moderada y severa con el tabaquismo por sí solo, la infección por el HPV sola, y tanto el tabaquismo y la infección por HPV fue aproximadamente 2 veces, 15 veces, y 66 veces, respectivamente. La exposición acumulada al consumo de cigarrillos está fuertemente relacionada con el riesgo de displasia cervical. En otro estudio de mujeres HPV positivas, el riesgo de cáncer de cuello uterino en los fumadores fue de cuatro veces más que la de los no fumadores. (2)

- Virus del herpes simple y la Chlamydia: La infección por Chlamydia, virus Herpes simple y otras infecciones de transmisión sexual pueden modular la inmunidad del huésped, facilitando así la persistencia del HPV oncogénico. (2)

Algunos investigadores han informado de una relación entre la infección con Chlamydia y el consiguiente riesgo de displasia cervical; la magnitud de este efecto potencial en el nivel de la población no se conoce. (12)

- Los anticonceptivos orales: El uso prolongado de anticonceptivos orales se ha implicado como un cofactor que aumenta el riesgo de carcinoma de cuello uterino en mujeres que tienen HPV positivo. El exceso de riesgo de cáncer de cuello uterino disminuye después de la interrupción de los anticonceptivos orales, y en 10 años, vuelve al riesgo inicial en los no consumidores. (2)

- Otros: En su mayor parte, genéticos, dieta y factores hormonales endógenos, no se cree que desempeñen un papel en el desarrollo de displasia o cáncer cervical, aunque los factores genéticos estaban implicados en algunos estudios de la patogénesis del cáncer cervical de células escamosas. Varios estudios han informado de que cierto antígeno leucocitario humano (HLA) puede afectar el riesgo de contraer el HPV y por lo tanto puede hacer a algunos pacientes más susceptibles a la infección por este virus. (2)

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1. CERVIX.

La fusión de los conductos de Müller forma el canal uterovaginal que es el precursor del cuerpo uterino, cuello uterino y vagina superior. El cuello uterino se encuentra ubicado en el extremo inferior del útero, es de configuración cilíndrica, mide aproximadamente 3 cm de longitud y es de características fibroelásticas, en su parte superior limita con el istmo. Después de la menarquia, representa de la mitad a un tercio de la longitud del útero y esta proporción se invierte con la edad. (15)

La porción vaginal es la parte visible del cérvix que está dentro de la vagina, esta porción está rodeada por un reflejo de la pared vaginal llamado fondo vaginal. La porción supravaginal o intraabdominal se encuentra por encima del punto de unión de las bóvedas vaginales. En la parte posterior, el peritoneo del cuello uterino supravaginal forma el saco de Douglas.(16)

El canal cervical tiene un promedio de 3 cm de largo y unos pocos milímetros de diámetro y conecta la cavidad uterina con la vagina; El orificio cervical externo (donde el canal se abre a la vagina) es pequeño, redondo y central en las mujeres nulíparas, pero más dilatado en multíparas, el orificio cervical interno (donde el canal se abre a la cavidad uterina) tiene aproximadamente 3 mm de diámetro. La vagina está en un ángulo de 90 grados en un útero en anteversión por lo que el orificio cervical externo se enfrenta hacia la pared posterior de la vagina y el cuello uterino se encuentra entre la vejiga y el recto.(15)

El cérvix se mantiene en posición gracias a los ligamentos uterosacos y los ligamentos cardinales que son bandas fibromusculares que se abren en abanico lateralmente desde el segmento inferior del útero y el cuello uterino a la pared lateral de la pelvis.(15)

El suministro de sangre proviene de una rama descendente de la arteria uterina y el drenaje linfático es a vasos parametriales. La inervación es autónoma (simpático y parasimpático). Los nervios entran en el cuello del útero superior a cada lado y forman dos plexos

semicirculares laterales llamados plexo Frankenhauser la cual es una parte terminal del plexo presacro.(15)

En contraste con el cuerpo del útero, que es principalmente un órgano muscular, el estroma cervical es predominantemente de colágeno, con un poco de tejido elástico y células de músculo liso en un 15%.(15)

La apariencia microscópica del estroma cervical consiste en tejido conjuntivo y elástico con presencia de cantidades variables de colágeno en la matriz extracelular, se observan vasos sanguíneos y nervios siendo estos últimos más numerosos en el endocérvix, también hay vasos linfáticos que drenan en los plexos linfáticos pericervicales. (16)

La porción vaginal del cuello uterino está completamente cubierta con epitelio escamoso estratificado no queratinizado similar a la mucosa vaginal, se trata de un epitelio poliestratificado en el cual se distinguen varias capas: la basal cercana a la membrana basal, la esponjosa y la superficial; En este epitelio se puede encontrar: glucógeno, gránulos de queratohialina y eventualmente cambios coilocíticos, además se pueden encontrar células neuroendocrinas, células de Langerhans y melanocitos. (15)

El epitelio endocervical está constituido por una capa única de células cilíndricas mucosecretantes, es similar en la superficie y en las glándulas (hendiduras). Sus núcleos son basales y presentan escasa mitosis, el citoplasma está finamente vacuolado y entre estas células y la membrana basal se encuentran las células de reserva que son células cuboides u ovals con núcleos de afinidad cromática más intensa). Todas estas células alternan con células argirófilas y argentafines así como con macrófagos dendríticos y linfocitos. El epitelio columnar a menudo se extiende mucho más allá del orificio externo (ectropión) sobre todo en los recién nacidos, en la pubertad y la adolescencia.(16)

La unión escamosa es el punto en el que el epitelio escamoso que cubre el ectocérvix se une al epitelio columnar del canal cervical, la división puede estar en el orificio externo o en el interior del conducto cervical. En condiciones normales existe una línea de unión escamocolumnar neonatal que migra en sentido distal a modo de una eversión o ectopia, posteriormente este epitelio se convierte de nuevo en plano estratificado lográndose un nuevo límite y de esa forma una franja que se denomina zona de transformación y que es el

sitio en el cual se producen las principales alteraciones patológicas de la mucosa cervical. (16)

En las mujeres posmenopáusicas la unión escamosa puede ser alta en el canal endocervical en el que no se puede ver. La unión del epitelio escamoso y columnar puede ser brusco, pero más a menudo hay una zona de transformación de las células de reserva subcilíndricas o cúbicas que tienen el potencial de convertirse en células columnares o escamosas. (16)

2.2. VIRUS PAPILOMA HUMANO.

2.2.1. EPIDEMIOLOGÍA.

Los papilomavirus son virus de ADN bicatenario pertenecientes a de la familia Papillomaviridae. Hay más de 100 tipos de HPV que pueden subdividirse en categorías cutáneas o mucosas en base a su tropismo tisular. (17)

Estos virus representan la infección de transmisión sexual más prevalente en todo el mundo y generalmente se contrae poco después del inicio de la vida sexual, la mayoría de las mujeres y hombres sexualmente activos se contagian en algún momento de su vida y pueden presentar infecciones recurrentes. Los HPV se transmiten por vía sexual, sin ser necesaria la penetración, aunque también el contacto directo con la piel de la zona genital es un modo de transmisión reconocido. (18)

Hay muchos tipos de HPV y la gran mayoría de ellos desaparecen sin ninguna intervención unos meses después de haberse contraído, el 90% remite al cabo de dos años aunque un pequeño porcentaje puede persistir y convertirse en cáncer. (2)

Hay que tener en cuenta que pueden hallarse diferentes genotipos de HPV según la variación geográfica; Por ejemplo, en un estudio de prevalencia de HPV llevado a cabo en 11 países con 15.613 mujeres las mujeres HPV positivas en Europa tuvieron significativamente más probabilidades de infectarse con HPV 16 que quienes estaban en el África subsahariana. (2)

El HPV está asociada a diferentes patologías como verrugas y cáncer de diferentes partes del cuerpo, las verrugas genitales tienen una prevalencia que varía entre el 1 al 10 % dependiendo de la población estudiada. (2)

Se estima que 500.000 casos de cáncer invasivo de cérvix son diagnosticados cada año, por lo que es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del cáncer de mama, de estos el HPV 16 representa el 50 % de los casos y el HPV 18 el 20 %. Existe asociación entre HPV y cáncer anal con una incidencia que ha aumentado en las últimas tres décadas, la mayoría de estos casos son atribuibles a la infección por HPV con tipos de alto riesgo similares a los que se encuentran en el cáncer cervical, especialmente 16 y 18.(2)

El HPV también está relacionado con cáncer de pene, vulva y vagina. A diferencia del cáncer cervical y anal, no todos los cánceres de los órganos genitales externos están asociados con la infección por HPV. El Cáncer orofaríngeo asociados a HPV se encuentra principalmente en la orofarínge, base de la lengua, amígdalas y laringe, se produce en poblaciones más jóvenes y se asocian principalmente con factores de riesgo sexuales. Hay pruebas de que la vacunación contra el HPV también puede proteger contra la infección orofaríngea. (2)

2.2.1.1. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN.

El contacto personal es importante para la transmisión de las verrugas cutáneas, mientras que las verrugas anogenitales y la infección por HPV en el cuello uterino se transmiten principalmente por contacto genital-genital, oral-genital, anal-genital y oral-anal. La infección de la mucosa del tracto respiratorio (papilomatosis respiratoria recurrente) se cree que ocurre durante el paso del feto a través del canal de parto infectado. (2)

Tanto el coito vaginal y anal son las principales formas de infección por HPV, aunque la penetración vaginal y anal son necesaria para la transmisión la prevalencia de la infección por HPV es mucho menor entre las vírgenes (4 frente a 22% en mujeres sexualmente activas en un informe de Suecia), lo que nos indica que no es indispensable para la infección por HPV. (2)

Un meta-análisis de 157.879 mujeres con citología cervical normal, demostró que la prevalencia mundial del virus del papiloma humano (HPV) es de aproximadamente el 10%. La prevalencia más alta fue en África con el 22% de mujeres infectadas; Los tipos más comunes en todo el mundo fueron el 16 y 18. (2)

La infección también es común en hombres heterosexuales; En un estudio de 3326 hombres heterosexuales la prevalencia de HPV genital de cualquier tipo fue del 53%, por lo que estas

altas tasas de infección sugieren que las estrategias para la prevención de la infección por HPV también deben dirigirse a los hombres. (2)

2.2.2. ESTRUCTURA DEL HPV.

Los Virus del Papiloma Humano (HPV) son un grupo de virus de ADN de doble cadena perteneciente a la familia Papovaviridae que no poseen envoltura y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm, estas partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2. El genoma está asociado a proteínas semejantes a histonas y protegido por una cápside de simetría icosaédrica sin envoltura.(19)

Hacia el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación. (19)

De estas 8000 pares de bases, una región de 4000 pares codifica las proteínas para la replicación viral y la transformación celular; otra región que posee 3000 pares de bases codifica proteínas estructurales de las partículas virales y finalmente una región de 1000 pares de bases no codifican nada y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral. (19)

El diámetro de la cápside es de aproximadamente 60 nm y está constituida por 72 capsómeros pentaméricos, cada uno formada por cinco monómeros de L1. Los pentámeros de L1 están distribuidos formando una red de interacciones disulfuro intra e inter pentaméricas las cuales contribuyen con la estabilización de la cápside. (20)

La cadena de ADN está dividida en tres regiones: la primera es una larga región de control (LCR) la cual regula la transcripción de los genes virales E6 y E7, la segunda es una región temprana (E, de Early) que consiste en seis regiones (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) que codifican para proteínas no estructurales implicadas en la replicación y oncogénesis, la tercera es la región tardía (L, Late) la cual codifica las proteínas estructurales L1 y L2 de la cápside. (20)

La proteína E7 está dividida en tres regiones conservadas: CR1, CR2 y CR3. Las regiones CR2 y CR3 de E7 tienen una gran afinidad de unión a la proteína Rb, esta unión estimula la acción de genes promotores de proliferación celular asegurando la proliferación viral. (20)

El blanco del E6 es el gen p53 el cual es supresor de tumores clave tras un estrés genotóxico o citotóxico. Esta proteína inactiva el gen facilitando la replicación de células malignas (20)

2.2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA.

Desde la 6ta década del siglo XX cuando se estableció la posible relación entre el HPV y el cáncer del cuello uterino se han identificado más de 100 tipos virales de los cuales solamente 15 se han relacionado con lesiones premalignas de cérvix, y cáncer cervical. (19)

La clasificación de los papilomavirus ha sido algo complicada debido a varios factores, a diferencia de otros virus los papilomavirus no generan una respuesta inmunitaria humoral consistente por lo cual no ha sido posible desarrollar un sistema de clasificación por serotipos a lo cual se agrega la carencia de modelos de infección celular o de animales de laboratorio. (21)

Por lo tanto, existen dos formas de clasificar a estos virus: la clasificación taxonómica que hace referencia a la clasificación de acuerdo a la proteína L1 de la cápside y la epidemiológica que los clasifica según el riesgo de desarrollar cáncer cervical. (21)

2.2.3.1 Clasificación taxonómica.

Al momento están identificados por lo menos 200 miembros de la familia Papillomaviridae de los cuales más de 100 afectan al hombre. Estos virus están clasificados de acuerdo a la secuencia de nucleótidos del gen L1 en 16 géneros y cada género es nombrado con una letra del alfabeto griego. Los papilomavirus humanos se encuentran dentro de 5 grupos de éstos: alfa, beta, gamma, mu y nu. De esta manera se habla de géneros cuando existe menos de un 60% de homología, de especie entre 60 y 70%, de tipo entre 71 y 89%, de subtipo entre 90 y 98% y de variante cuando existe más de un 98% de homología en la secuencia del gen que codifica la proteína L1. (22)

2.2.3.2 Clasificación epidemiológica.

Hace referencia al riesgo que tiene cada genotipo de HPV de desarrollar cáncer de cérvix. Epidemiológicamente se clasifican en dos grupos: alto y bajo riesgo. 15 genotipos han sido clasificados como de alto riesgo y están relacionados con el desarrollo de cáncer cervical; 12 han sido clasificados de bajo riesgo y están asociados a lesiones benignas como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o verrugas genitales.(21) La clasificación es la siguiente:

Alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82. (8)

Bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, y 81.(8)

2.2.4. HISTORIA NATURAL DE INFECCIÓN GENITAL POR HPV.

La infección genital por HPV es una infección muy frecuente, su prevalencia máxima está entre los 18 y 30 años. Del 80 al 90% de estas infecciones desaparecen espontáneamente, aunque a veces persisten en una minoría de los casos. Los individuos con respuestas inmunes subóptimos pueden estar en mayor riesgo de infección persistente y cáncer. (23)

Hasta el momento se han encontrado 15 genotipos asociados al desarrollo de carcinoma cervical a pesar de esto la presencia de HPV por sí sola no es suficiente para el desarrollo de neoplasia y diferentes cofactores han sido identificados. La historia natural hace referencia a la infección del epitelio estratificado del cérvix por el HPV y al aclaramiento o producción de displasia o LIE en el epitelio estratificado cervical posterior a esta infección. (23)

Una concepción común es que las mujeres que presentan cáncer de cuello de útero siempre progresan a través de distintas etapas consecutivas de desarrollo las cuales van de bajo a moderado y alto grado, sin embargo diversos estudios han llegado a la conclusión de que las lesiones cervicales de bajo grado y de alto grado son procesos de infección por HPV distintos. (24)

El hallazgo citológico de una displasia leve o lesión intraepitelial de bajo grado (LIE B) parece ser una manifestación transitoria de la infección viral donde el epitelio infectado exhibe anomalías celulares leves. La lesión intraepitelial de alto grado (LIE A), la verdadera precursora del cáncer cérvix se produce cuando la infección de las células inmaduras por HPV impide la maduración epitelial y la diferenciación lo que conduce a una continua

replicación de las células inmaduras con anomalías genéticas que podrían llevar a una proliferación clonal de las células cancerosas. (27)

Aunque las lesiones de bajo grado causadas por el HPV son por lo general transitorias estas lesiones son significativamente de mayor riesgo para desarrollo de LIE de alto grado en comparación con la población general. LIE de alto grado suele surgir en las mujeres con LIE de bajo grado pero a veces puede surgir en mujeres con citología precedente repetidamente normal.

Un diagnóstico de LIE de bajo grado predice un mayor riesgo de diagnóstico posterior de LIE de alto grado, aunque no está claro en qué medida el LIE de bajo grado progresa a LIE A y a cáncer cervical, el tipo de HPV encontrado en el cérvix parece predecir el riesgo de progresar a un diagnóstico de LIE de alto grado aunque aparentemente existirían otros factores que pueden determinar esta progresión. (25)

2.2.5. ONCOGÉNESIS INDUCIDA POR EL HPV.

El HPV infecta las células basales del epitelio escamoso o cilíndrico del cérvix, el resultado de esta infección depende de la respuesta inmune, el genotipo viral y el sitio de la infección (zona de transición). (23)

Inicialmente el virus se une a los receptores de membrana tipo integrina de las células de la lámina basal. Después de la infección el virus establece y mantiene su genoma como un elemento extracromosomal (episoma) en el núcleo de las células. El episoma es mantenido en bajo número de copias pero se incrementa en las capas superiores del epitelio por la acción de los oncogenes virales E6 y E7, este ciclo de vida del HPV se acopla con el programa de diferenciación de los queratinocitos del epitelio. (34)

El ADN del HPV que se encontraba como plásmido extracromosómico en lesiones premalignas, en células de cáncer cervical se integran al ADN del huésped lo que resulta en aumento de la expresión de E6 y E7, proteínas oncogénicas que son multifuncionales e interfieren con las proteínas reguladoras importantes del ciclo celular. (23)

Las oncoproteínas E6 y E7 interactúan con muchas proteínas celulares modificando la regulación del ciclo celular, alterando el mantenimiento de los telómeros y disminuyendo la susceptibilidad a la apoptosis, la adhesión intercelular y la regulación de la respuesta

inmune. Evadir la vigilancia del sistema inmune ha sido reconocido como una característica básica de crecimiento maligno. (23)

El cáncer cervical se caracteriza por una fase premaligna de varios grados de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que es una lesión genéticamente inestable caracterizada por anomalías histológicas. La integración viral del HPV en el ADN genómico del huésped se asocia con la inestabilidad genética y la progresión de bajo grado (NIC 1) a alto grado (NIC 2/3) y eventualmente a cáncer cervical. En los estudios longitudinales de historia natural el tiempo desde la detección de HPV de alto riesgo para el desarrollo de NIC 3 es de 3-5 años, pero la progresión a cáncer cervical invasor tarda alrededor de 10-20 años y probablemente sólo el 30-40% de NIC 3 progrese a carcinoma invasivo. (23)

2.3. DIAGNÓSTICO.

Existen diferentes métodos diagnósticos para la detección de las lesiones cervicales y HPV:

2.3.1. CITOLOGÍA CERVICAL.

Es el estudio de células individuales de la unión escamo-columnar del cuello uterino que tiene el propósito de detectar anomalías morfológicas de las células de la superficie epitelial, ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cervicouterino, y es ampliamente reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. (26)

2.3.2. SISTEMA BETESDA.

Generalmente la citología cervical utiliza el sistema Bethesda para la nomenclatura de las lesiones cervicales. Este sistema recomienda un modelo de notificación de 2 niveles para lesiones intraepiteliales escamosas (LIE): LIE de bajo grado (LIE B) y LIE de alto grado (LIE A). Esta terminología refleja la comprensión actualizada de virus del papiloma humano. (27)

El Sistema Bethesda se divide en las siguientes secciones:

1. Tipo de muestra

2. Calidad de la muestra.
3. Categorías generales (opcional)
4. Otros.
5. Anormalidades de las células epiteliales.
6. Pruebas auxiliares.
7. Interpretación.
8. Notas y sugerencias. (7)

1. Tipo de muestra: especifica si es una citología convencional o en base líquida. (7)

2. Calidad de la muestra. Satisfactorio: en una citología convencional debe haber al menos 8,000 a 12,000 células escamosas y en el caso de la citología en base líquida 5,000 a 20,000 células. En ambas muestras se requieren al menos 10 células endocervicales o de metaplasia escamosa, en el caso de presencia de células con atipia y /o lesión, la muestra es satisfactoria. (7)

No satisfactorio: cuando la muestra no está identificada, hay laminilla rota o existen elementos que impiden su interpretación como sangre o inflamación; Si existe un 75% de células escamosas no visibles o si la muestra está compuesta exclusivamente por células del endocérvix se debe de considerar no satisfactorio. Hay que tomar en cuenta que la ausencia de las células de la zona de transformación no califica para un “no satisfactorio” y solo se debe mencionar como indicador de calidad. (7)

3. Categorías generales: se debe reportar como “negativo para neoplasia intraepitelial o malignidad”, cuando no hay signos de neoplasia independiente de si se observan o no microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos. Si se observan microorganismos no se reporta como infección porque pueden formar parte de microorganismos colonizadores, estos microorganismos incluidos son: Cándida, Trichomona vaginalis, cambios de flora sugestiva de vaginosis bacteriana, Actinomyces spp y cambios celulares consistentes con Herpes Virus. (7)

4. Otros: Se refiere a otros hallazgos no neoplásicos como son: reparación, cambios por radiación, cambios asociados a DIU, células glandulares post histerectomía y atrofia. (7)

En el 2014 el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) establecieron que se debe reportar la presencia de células endometriales en mujeres con una edad igual o mayor a 45 años. En mujeres posmenopáusicas su presencia se considera anormal y plantea la posibilidad de neoplasia endometrial. (27)

5. Criterios de Evaluación de células epiteliales:

a. Células escamosas atípicas (ASC): es la incapacidad para interpretar estos especímenes de forma exacta, debido a que los cambios citológicos no son cuantitativa ni cualitativamente suficientes para hacer un diagnóstico exacto. ASCUS (de significado indeterminado) y ASCH (no se puede excluir lesión de alto grado). (7)

b. Lesión escamosa intraepitelial de Bajo Grado (LIE B): comprende cambios celulares debidos al HPV, la displasia leve o NIC I son la misma lesión, las anormalidades asociadas con HPV pueden ser de dos tipos: la transitoria que regresiona y la persistente que puede causar displasia y cáncer. (7)

c. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIE A): comprende la displasia moderada y severa o su equivalente NIC 2 y NIC 3, el separarlas causa importantes discrepancias interobservador, por lo que se sugiere la interpretación como lesión de alto grado. (7)

d. Carcinoma de células escamosas.

e. Atipia de células glandulares (ACG): se define como la atipia de células endocervicales que sobrepasa los cambios reactivos o reparativos, pero que aún no tiene los criterios de una AIS (Adenocarcinoma In Situ). Hay que definir si las células glandulares provienen del endocérvix, endometrio u otro sitio. (7)

Actualmente se determina por inmunohistoquímica la presencia de la proteína p16 que permite una mejor categorización de las lesiones clasificadas histológicamente como NIC 2. Las lesiones NIC 2 p16-positivas se incluyen en la categoría LIE A dado su mayor riesgo de

progresión, y las NIC 2 p16-negativas se re-clasifican como LIE B debido a su bajo riesgo de progresión. (25)

6. Estudios auxiliares: las pruebas moleculares para detección de ADN como PCR e Hibridación que consisten en amplificar o no el ADN, se realizan en casos de ASCUS, representan pruebas de alta sensibilidad y se consideran como pruebas de tamizaje en mujeres mayores de 30 años. (7)

7. Interpretación: ya que la citología es un método de tamizaje representa tan solo un componente más del diagnóstico del paciente, junto con la historia clínica, el examen físico y la biopsia, por lo tanto no es diagnóstica. (7)

8. Sugerencias: se sugiere el uso de la tipificación del HPV para las mujeres con ASC, lo cual determinaría su manejo así como el seguimiento de las mismas de acuerdo a condiciones específicas. (7)

2.3.3. BIOPSIA.

Lesiones premalignas: Los hallazgos anormales de células epiteliales encontradas en citología cervical deben ser confirmados con toma de biopsia mediante examen histológico, estos hallazgos son reportados como Neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Este término tiene tres grados de severidad y valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, de acuerdo a las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos. (25)

Al realizar el diagnóstico se evalúan anomalías nucleares como la dilatación, relación núcleo/citoplasma, la hiperchromasia, el polimorfismo y la variación del tamaño nuclear (anisocariosis). Las figuras mitóticas de las células en división son poco frecuentes en el epitelio normal y cuando existen se ven solo en la capa parabasal. (25)

Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas, los grados más avanzados de NIC tienen una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras diferenciadas. (25)

En la NIC 1 existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas presentes sólo en la parte inferior del epitelio. Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). Pueden verse cambios citopáticos debidos a la infección por el HPV en todo el espesor del epitelio y puede observarse coilocitosis, caracterizada por multinucleación, agrandamiento nuclear y pleomorfismo acompañado por halos perinucleares.(6)

La NIC 2 se caracteriza por cambios celulares restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1, además pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio. (6)

En la NIC 3 la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio con abundantes figuras mitóticas que se encuentran en la superficie del mismo. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio y muchas figuras mitóticas tienen formas anormales. (6)

Una estrecha relación entre citólogos, histopatólogos y colposcopistas mejora la notificación en las tres disciplinas. En particular ayuda a diferenciar los grados más leves de NIC de otras afecciones con las que pueden confundirse. (25)

2.3.4. COLPOSCOPIA.

La técnica colposcópica consiste en insertar un espejo vaginal con la paciente en posición ginecológica y colocar el colposcopio de 20 a 40 cm del introito vaginal por lo que el instrumento nunca toca a la mujer. Enfocando el aparato se realiza la observación del tejido del tracto genital femenino bajo su morfología y patrones vasculares mediante la técnica del ácido acético y la prueba de Schiller, estas imágenes se pueden registrar con cámaras fotográficas, de video o bien en computadora. (28)

La indicación más común para la colposcopia es un resultado positivo en las pruebas de tamizaje por ejemplo, citología positiva, inspección visual con ácido acético positiva, etc.(29)

2.3.5. METODOS DE DETECCIÓN DE HPV.

Existen diferentes métodos de detección del HPV que se diferencian según el análisis de la presencia de ADN, ARN o de proteínas. Para la detección del ADN y el ARN pueden utilizarse métodos sin amplificación (no aumentan la cantidad del ácido nucleico) que se busca en una muestra concreta (hibridación), o bien métodos con amplificación que aumentan la cantidad del ácido nucleico en el procesamiento previo a la detección (reacción en cadena de la polimerasa). Ambos métodos, se basan en la separación de la doble cadena de ADN mediante el incremento de la temperatura. Tras la separación el ADN se enfrenta a una secuencia de ADN conocida y complementaria marcada para su posterior detección, si se conjuga el ADN problema y el ADN conocido o complementario este se detecta y se confirma que la muestra es positiva.(28)

2.4. RELACIÓN ENTRE ITS Y DISPLASIA.

Desde hace algunos años se conoce claramente la relación existente entre el HPV y el cáncer de cérvix. Se sabe que en la mayoría de mujeres la infección remite espontáneamente en el 90% en aproximadamente dos años, pero en un porcentaje menor la infección persiste y produce displasia cervical y cáncer. Sin embargo los factores que hacen que esta infección persista y progrese a displasia (LIE) no están claros. Se sabe que un factor importante para la progresión a cáncer cervical es el genotipo de HPV, por otra parte se piensa que algunas infecciones de transmisión sexual podrían estar relacionadas con el desarrollo de displasias y con su severidad modulando la inmunidad del huésped y facilitando la persistencia del HPV oncogénico. (6)

Las infecciones de transmisión sexual (ITS), son un conjunto de afecciones infectocontagiosas transmitidas de persona a persona por contacto sexual, uso de jeringuillas, contacto con la sangre u otras secreciones contaminadas y durante el embarazo o parto (transmisión vertical). Según la Organización Mundial de la Salud a diario más de 1 millón de personas contraen una infección de transmisión sexual. (30)

Existe más de 30 virus, bacterias y parásitos que se transmiten por contacto sexual, pero solo ocho de ellos se asocian a la máxima incidencia de enfermedades de transmisión sexual: sífilis, gonorrea, clamidiasis, trichomoniasis, hepatitis B, infección por Virus Herpes simple (VHS), VIH y virus del papiloma humano (HPV). (31)

Las consecuencias de las infecciones de transmisión sexual pueden ser: infertilidad, facilidad de infección por VIH (con herpes y la sífilis), cáncer del tracto reproductivo (con HPV que provoca 520.000 casos de cáncer cervicouterino y 266.000 defunciones), enfermedad inflamatoria pélvica (sobre todo por clamidia) y pobres resultados perinatales (muerte prenatal, muerte neonatal, insuficiencia ponderal al nacer, etcétera). (30)

En el cérvix estas infecciones de transmisión sexual afectan generalmente al epitelio cilíndrico congestionando el tejido conjuntivo con descamación celular, ulceración y secreción mucopurulenta; aunque también puede afectar el epitelio escamoso del ectocérvix. Si persiste la inflamación las estructuras vellosas adelgazan, se pierde el aspecto y la mucosa secreta menos moco. (24)

Existen diferentes estudios que relacionan las ITSs con el HPV y la displasia cervical y aunque los mecanismos específicos no están del todo claros existe evidencia de lo anterior; por ejemplo: se ha visto que cerca del 40% de las mujeres están colonizadas con *Ureoplasma* y el 21% con *Mycoplasma hominis* (32), encontrándose relación entre el *Ureoplasma* y la displasia cervical. En un estudio prospectivo de corte transversal realizado en 2013 en 300 mujeres, 150 casos y 150 controles que asistieron al Hospital Universitario de Benha donde se incluyó a embarazadas, premenopáusicas, mujeres sexualmente activas y que no habían recibido ningún anticonceptivo oral, antibióticos, inmunosupresores o terapia tópica durante al menos un mes antes, se encontró *U. urealyticum* en mujeres con lesión escamosa de alto grado en (57,5%) el cual fue significativamente más frecuente en comparación con las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y ASCUS, $p=0,019$; en citología normal el porcentaje de *Ureoplasma* fue significativamente menor que en las citologías que presentaban algún grado de lesión; Así se determinó que *U. urealyticum* estaba con mayor frecuencia en mujeres con anomalías citológicas cervicales, lo que sugiere la existencia de una asociación entre las infecciones cervicovaginales con *U. urealyticum* y las lesiones precancerosas del cuello uterino. (33)

Los más prevalentes *Mycoplasmas* genitales son el *M. hominis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*. Hay varios mecanismos por los que el *Mycoplasma* genital podría estar implicado en el progreso de las lesiones neoplásicas cervicales ya sea indirectamente mediante el aumento de la susceptibilidad del epitelio inflamado a agentes cancerígenos o

directamente a través de la supresión de la inmunidad mediada por células que permiten al patógeno persistir y predisponer al huésped para la colonización por otros agentes patógenos. Parte de este mecanismo constituyen los receptores tipo Toll (TLR), estos receptores han sido detectados en varias líneas celulares derivadas de epitelio de piel, córnea, cérvix y otros epitelios; Los receptores tipo Toll son proteínas transmembrana de células presentadoras de antígenos que reconocen los productos conservados únicos del metabolismo del Mycoplasma, esta especificidad permite detectar la presencia de infección e inducir respuesta inflamatoria y secreción de interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 y IL-13, estas citoquinas son antagonistas de otras (TNF- α , IL-2, IFN- γ , IL-6, y IL-12); El desequilibrio entre ambos tipos de citoquinas altera la respuesta inmune celular y humoral que resulta en apoptosis alterada y la proliferación celular excesiva. (32)

Además se ha informado de que las infecciones por Mycoplasma inducen cambios cromosómicos in vitro y transformación celular a través de pérdida cromosómica progresiva y translocaciones robertsonianas. (32)

Por otra parte tenemos al VHS-2 que se transmite casi exclusivamente por vía sexual y es la causa principal del herpes genital, dura toda la vida y no tiene cura. La prevalencia es más elevada en África (31,5%) seguida de las Américas (14,4%), por otra parte este virus aumenta con la edad aunque el mayor número se produce en adolescentes. (34)

El virus se forma de una envoltura lipídica, proteínas, glicoproteínas y presenta una cápside icosaédrica y un core que contiene ADN viral bicatenario lineal enrollado. El virus se une a receptores de la membrana celular y libera la nucleocápside en el citoplasma, esta cápside es degradada por enzimas lisosomales con penetración del ácido nucleico en el núcleo para la síntesis. (13)

El VHS-1 y VHS-2 han evolucionado numerosos mecanismos para evadir la detección del huésped y la respuesta inmune y establecer la latencia de por vida. El VHS-1 se ha detectado en tumores de tiroides, mientras que el VHS-2 se ha encontrado asociado con el cáncer papilar de tiroides y metástasis en los ganglios linfáticos, además de cáncer de próstata, melanoma, y el cáncer de cuello de útero. (13)

El herpes virus contiene genes que inhiben la apoptosis y evaden la respuesta inmune deteriorando el sistema inmunológico al inhibir el receptor de células T, IL-10 e IF1,

resultando en la replicación viral y supresión de la inmunidad celular; Además hay expresión del producto del gen Us5 g que bloquea el transportador de péptido (TAP), impidiendo el acceso de péptidos antigénicos en la ruta de clase I dependiente de la apoptosis produciendo inmortalización celular y cáncer. Estos mecanismos del VHS-2 pueden actuar conjuntamente con la infección por HPV para aumentar el riesgo de cáncer de cuello uterino, actuando como un cofactor. Por otra parte se sabe que las lesiones del herpes permiten el fácil acceso del HPV a las capas de células más profundas del cérvix, alternativamente la inflamación causada interfiere con la respuesta inmune al HPV dañando el ADN; además también puede estimular al HPV para replicar o para integrar su ADN en el ADN de las células del cuello del útero. (13)

La *Trichomona vaginalis*, produce el 30% de las infecciones no virales, y se encuentra más en mujeres de 16 a 35 años. La forma infectante es el trofozoíto y el pH alcalino es ideal para su desarrollo. (35)

Este parásito entra en las mucosas en el acto sexual mediante las secreciones, aquí tiene preferencia por las glándulas de Bartholino, parauretrales, vagina y cérvix. Una vez que el trofozoíto se encuentra en la mucosa se reproduce mediante fisión binaria y se nutre por el hierro presente en la sangre. (35)

El mecanismo de patogenicidad del parásito está dado por la unión a la célula epitelial mediada por proteínas de unión presentes en la *T. vaginalis*, tras la adherencia este adopta una forma ameboidea que aumenta su contacto con la célula; Para que la adherencia sea eficaz es necesaria la presencia de cisteína-proteinasas ubicadas en la superficie del parásito, estas enzimas participan en la apoptosis de la célula epitelial; otra proteína importante es el factor de desprendimiento celular (FDC) que induce el desprendimiento epitelial. (35)

Se ha demostrado que la infección por este protozoo duplica el riesgo de infección por HPV. Algunas teorías señalan la función transportadora del parásito al trasladar el virus desde el medio extracelular al intracelular; otra teoría alternativa plantea la posibilidad de infección por las microlesiones producidas por los elementos citotóxicos secretados por *T. vaginalis*, que pueden romper la membrana celular y favorecer una especie de “asalto” por parte del virus al entorno intracelular. (32)

Además la *Trichomona vaginalis* se ha visto relacionada con atipia cervical. En un estudio transversal realizado a mujeres belgas sanas se encontró que la infección por *Trichomona vaginalis* se asocia a infección cervical por HPV de bajo y alto riesgo así como con anomalías citológicas cervicales como ASC-US y lesión intraepitelial de alto grado; Además es probable que participe en la promoción de lesión intraepitelial de alto grado (displasia moderada y severa) y cáncer cervical. (36)

Otra infección de transmisión sexual que podría estar relacionada con el HPV y el desarrollo de cáncer cervical es la *Chlamydia trachomatis* la cual es causa común de infección genitales bacteriana. El 85 % de infectadas son asintomáticas y la prueba diagnóstica de elección es la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) de muestras vaginales. (37)

Esta bacteria es frecuentemente encontrada y se presenta como infección persistente como lo sustenta una revisión sistemática de infecciones por *Chlamydia* no tratadas y sin complicaciones genitales, aquí se vio que su detección persistió semanas o meses post-diagnóstico en el 56 a 89% de los casos y al año en el 46 a 57% de las pacientes. (37)

La *Chlamydia* es una bacteria aerobia no móvil intracelular obligada. Algunos estudios epidemiológicos han relacionado la infección por *Chlamydia* con varios cánceres ginecológicos incluyendo el cáncer cervical y el de ovario. (37)

Este microorganismo puede causar infección primaria o infección crónica; En la infección primaria las células infectadas secretan citoquinas que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial, activación y afluencia de neutrófilos, monocitos y linfocitos T con elevación de la expresión de moléculas de adhesión. Los neutrófilos limitan la propagación de esta bacteria en el interior del aparato genital femenino; Por otra parte la IL-1 es secretada inicialmente por las células en buen estado la cual estimula la secreción de otras citocinas como el TNF- α . Durante el mismo periodo la *Chlamydia* pasa a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos locales. (38)

Los linfocitos T helper (Th1) juegan un papel importante en la fase temprana de la infección, estos secretan IFN- γ necesaria para la regresión de la infección, esto aumenta el potencial de diversos fagocitos para destruir la *Chlamydia* y estimula la secreción de otra citoquinas, incluyendo IL-1 que a su vez estimula la secreción de IL-2 que causa un aumento de la replicación de los linfocitos citotóxicos y células asesinas. (38)

En el caso de infección crónica o recurrencia la persistencia de Chlamydia determina una reacción de hipersensibilidad retardada, los procesos que se producen durante estas reacciones conducen a daño tisular, fibrosis y cicatrización dentro de los órganos afectados. (38)

En el hospedero se induce una respuesta tanto protectora como patológica que depende del balance entre la inmunidad mediada por células T auxiliaoras tipo 1 (Th1) y células T auxiliaoras tipo 2 (Th2). Se ha demostrado que la respuesta mediada por células Th2 contra Chlamydia trachomatis puede conducir a daño tisular. Por otra parte se han obtenido evidencias que indican que la Chlamydia trachomatis puede inhibir la apoptosis durante la infección persistente mediante mecanismos específicos que involucran el bloqueo de la liberación de la citocromo c mitocondrial y la activación de la caspasa; Como parte del mecanismo del cáncer cervical esta bacteria producen metaplasia e inflamación crónica. Además los serotipos G, I, D y B muestran una mayor asociación al carcinoma cervical que otros serotipos. (39)

Existen diferentes formas por los cuales este microorganismo puede participar en la displasia y carcinogénesis por ejemplo como parte de su mecanismo de acción esta bacteria lesiona el ADN celular, evitando la reducción de p53 que promueve el gen p21, además por fosforilación de la proteína MDM2 (murine double minute) altera la función del supresor tumoral p53, de esta manera hace a la célula más sensible a los estímulos de estrés extracelulares y evita la muerte celular programada. (40)

Por otra parte, una investigación demostró, que la infección persistente por Chlamydia trachomatis disminuyó en 4,7 veces la expresión del gen supresor de tumores, caveolin-1 y aumentó en 2,1 veces la expresión del oncogén c-myc. La modulación de la expresión de estos genes puede constituir factor que contribuye a la displasia cervical. El HPV modula la expresión de estos genes en la misma forma, por lo que pudiera pensarse que ambas infecciones tienen una vía oncogénica común. (39)

En un estudio multinacional en un total de 8441 mujeres sanas de 15-26 años que se sometieron a citología cervicovaginal en el día 1 y cada 12 meses hasta 4 años, se encontró que la infección por C. trachomatis juega un papel como co-factor independiente en el desarrollo de displasia cervical, este efecto probablemente tenga lugar en una etapa temprana de la carcinogénesis cervical, además se demostró que las mujeres con Chlamydia

trachomatis al momento de su incorporación al estudio desarrollaron LIE A (displasia moderada y severa) con una probabilidad dos veces mayor que aquellas que no padecían la infección. (1)

CAPÍTULO III

3.1. OBJETIVOS.

3.1.1. OBJETIVO GENERAL.

Establecer la asociación entre el HPV y otras ITS en relación con el grado de displasia cervical y su prevalencia en mujeres que acuden a consulta externa del Hospital De Especialidades Fuerzas Armadas desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

3.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

3.1.2.1. Determinar la prevalencia de displasia cervical según el grado de alteración en la citología del cuello uterino en mujeres que acuden a consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

3.1.2.2. Establecer la prevalencia de infección por HPV según los genotipos detectados por pruebas de amplificación de PCR en mujeres que acuden a consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

3.1.2.3. Establecer el grado de displasia en citología cervical según el genotipo de HPV encontrado por amplificación de PCR en mujeres que acuden a consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

3.1.2.4. Identificar si existe asociación entre otras infecciones de transmisión sexual (Trichomona Vaginalis, Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, Mycoplasma, Ureaplasma, Virus Herpes Tipos II) diferentes de HPV con displasia cervical en mujeres que acuden a consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

3.2. HIPÓTESIS.

La asociación entre el HPV y otras infecciones de transmisión sexual está relacionada con un mayor grado de displasia en citología cervical en mujeres que acuden a la consulta externa del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015.

CAPÍTULO IV

4.1. METODOLOGÍA.

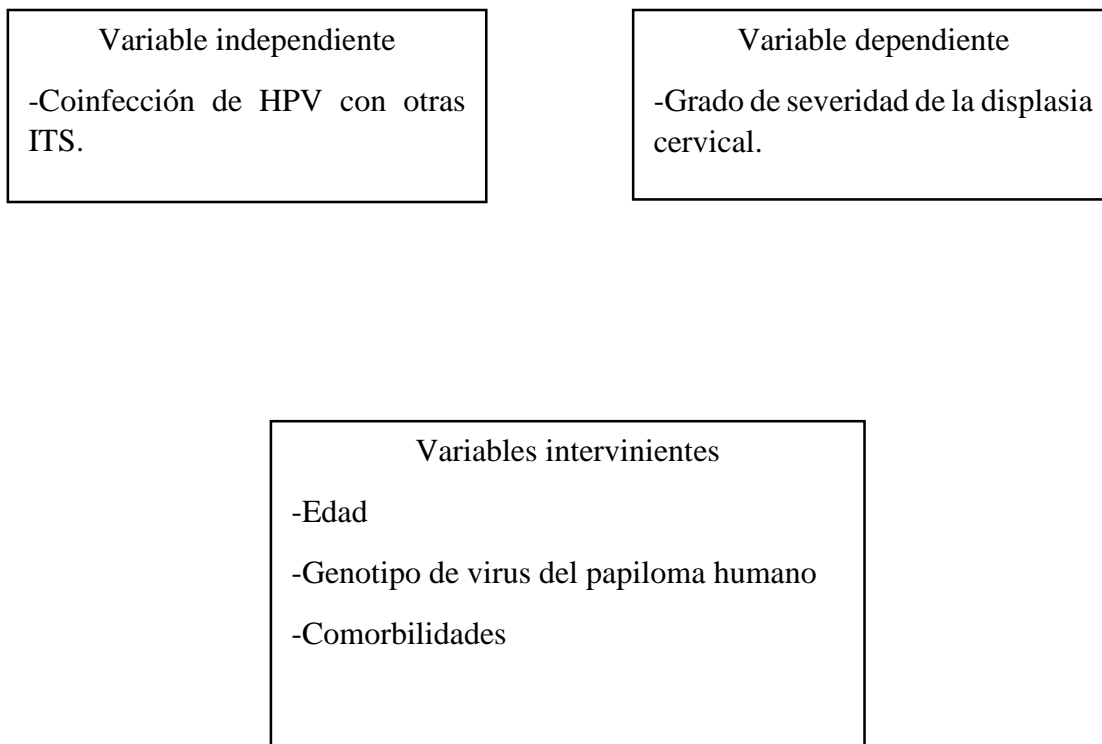
4.1.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA
INFECCION GENITAL POR HPV	Es una infección de transmisión sexual, causada por el virus del papiloma humano (HPV) en individuos sexualmente activos.	Infección ocasionada por el HPV que produce lesiones mayormente de tracto genital que pueden ser benignas o malignas mediante transformación celular, misma que puede ser detectada con medios de tamizaje como la citología cervical entre otras.	Prueba positiva para Genoflow HPV	Positivo / Negativo Alto riesgo (16,18, 31, 33, 35,39,45, 51,52,53, y 58, 56, 59, 66,68, 73 y 82, 26.) Bajo riesgo (6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 81 y 84)

INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL	Son infecciones causadas por bacterias, virus y parásitos que se retransmiten por contacto sexual, por las vías: vaginal, anal y oral.	Infecciones causadas por patógenos de transmisión predominantemente sexual, que pueden o no producir enfermedad y síntomas en sus portadores y pueden ser detectadas por pruebas rápidas, serológicas, PCR, etc.	Prueba positiva para Genoflow de ITS	Positivo/Negativo Parasitarias (Trichomona vaginalis) Bacterianas (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, Ureaplasma) Virales (Virus herpes tipos II, etc.)
CITOLOGÍA CERVICAL	Son las alteraciones que afectan a la forma, tamaño y al proceso de división de las células.	Alteraciones estructurales de epitelio estratificado plano del cérvix causados por bacterias, virus, que pueden ser detectadas mediante citología o biopsia de cérvix.	Reporte de Citología cervical	LIE Bajo Grado (Displasia Leve) LIE Alto Grado (Displasia Moderada/Severa)
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona medido en años.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Grupo Etario	Menor de 30 años Mayor o igual a 30 años

EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL	Edad cronológica a la cual se inicia la actividad sexual.	Edad cronológica a la cual se inicia la actividad sexual medida en años.	Valor Numérico	Número
NUMERO PAREJAS SEXUALES	Número de personas con las cuales se ha tenido contacto sexual	Número de personas con las cuales se ha tenido contacto sexual de tipo oral, anal, vaginal.	Valor Numérico	Número
BIOPSIA DE CERVIX	Prueba diagnóstica para detección de lesiones malignas y pre- malignas en cérvix	Prueba para detección de displasia y cáncer de cérvix	Reporte de Biopsia	Neoplasia cervical I (Displasia leve) Neoplasia cervical II y III(Displasia moderada/severa)
COMORBILIDAD (ENFERMEDADES CRÓNICAS)	Enfermedades concomitantes a la displasia y cáncer de cérvix que pueden modificar el curso de la enfermedad	Enfermedades de largo tiempo de duración que deterioran el organismo humano e influyen en el curso de la enfermedad	Diabetes Mellitus tipo II Enfermedades autoinmunes en tratamiento, VIH	Presencia de la comorbilidad Ausencia de la comorbilidad

4.1.2. MATRIZ DE VARIABLES.



4.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes femeninas, atendidas en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde 01 de Enero hasta el 31 de Diciembre del 2015.
- Pacientes con cualquier grado de displasia cervical (Lesión intraepitelial) diagnosticada por citología cervical.
- Pacientes que se hayan realizado el examen de hibridación de HPV (virus de papiloma humano) e ITS (enfermedades de transmisión sexual).
- Datos completos en los registros de la historia clínica.

4.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes de sexo masculino.
- Pacientes femeninas que no fueron atendidas en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde 01 de Enero hasta el 31 de Diciembre del 2015.
- Información incompleta o inconsistente.

4.1.5. MUESTRA.

Se utilizó un muestreo no probabilístico (por conveniencia). La muestra de este estudio estuvo conformado de una población homogénea donde se incluyeron todas las mujeres que iniciaron su vida sexual, que asistieron a consulta externa del Hospital de la Fuerzas Armadas N°1 de Quito entre el 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2015, que presentaron algún grado de displasia en la citología cervical y a quienes se les realizó el test Genoflow HPV y STD (test de hibridación).

4.1.6. TIPO DE ESTUDIO.

Este es un estudio epidemiológico retrospectivo, que busco determinar la severidad de la displasia frente a la coinfección de HPV con otras infecciones de transmisión sexual en una población femenina que asistió a la consulta externa de Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 durante el año 2015.

4.1.7. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Una vez obtenidos los permisos institucionales se procedió a revisar todas las historias clínicas donde las pacientes registraron un diagnóstico de displasia cervical y pruebas de hibridación para HPV y STD de enero a diciembre del 2015, esto se realizó en el sistema informático del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. Toda la información se registró en un formulario diseñado para el efecto (VER ANEXO1). Posteriormente los datos se registraron en una hoja de cálculo informatizada diseñada para el mismo y se verifico que los datos estuvieran completos y que no hubiera inconsistencia de la información.

4.1.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos obtenidos se ingresaron en el programa de Excel y posteriormente fueron analizados en una base de datos en el programa estadístico SPSS V22. Para las variables cuantitativas se realizaron un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, media mediana, moda, desvío estándar y varianza. Para las variables de tipo cualitativo se tomó en cuenta la frecuencia en porcentaje. Se establecieron diferencias entre la frecuencia observada y la esperada que se consideraron pertinentes, se realizó el test de Chi², con una significancia estadística del valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95%. Así mismo, la fuerza de asociación del riesgo se analizó según el Odds ratio y su respectivo intervalo de confianza al 95%, calculado de manera exacta a partir de la distribución binominal.

4.1.9. ASPECTOS BIOETICOS.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del hospital de las Fuerzas Armadas. Todos los pacientes de quienes se usaron sus datos y resultados de laboratorio fueron guardados bajo estricta confidencialidad, mediante la designación de un código en el formulario que permitió el anonimato del paciente sin perder el registro de la Historia clínica.

El autor declaro no tener al momento ningún conflicto de intereses en este tema.

CAPÍTULO V

5.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se procede a describir los resultados de 132 pacientes femeninas que acudieron a la consulta externa de Ginecología del Hospital de Especialidades FFAA N°1.

De las 132 pacientes de sexo femenino con edades comprendidas entre 20 y 79 años de edad, cuyo promedio fue de 41.2 años (+-11 años) y una mediana de edad de 41 años.

Se encontraron 8 casos de displasia leve (LIE de bajo grado) en citología cervical que estaban infectadas por HPV e ITS, por otra parte no se encontraron casos de LIE de alto grado con HPV e ITS. La coexistencia de HPV mas ITS no se asoció a un mayor grado de displasia en citología cervical obteniéndose una $p=0,32$ no estadísticamente significativa.

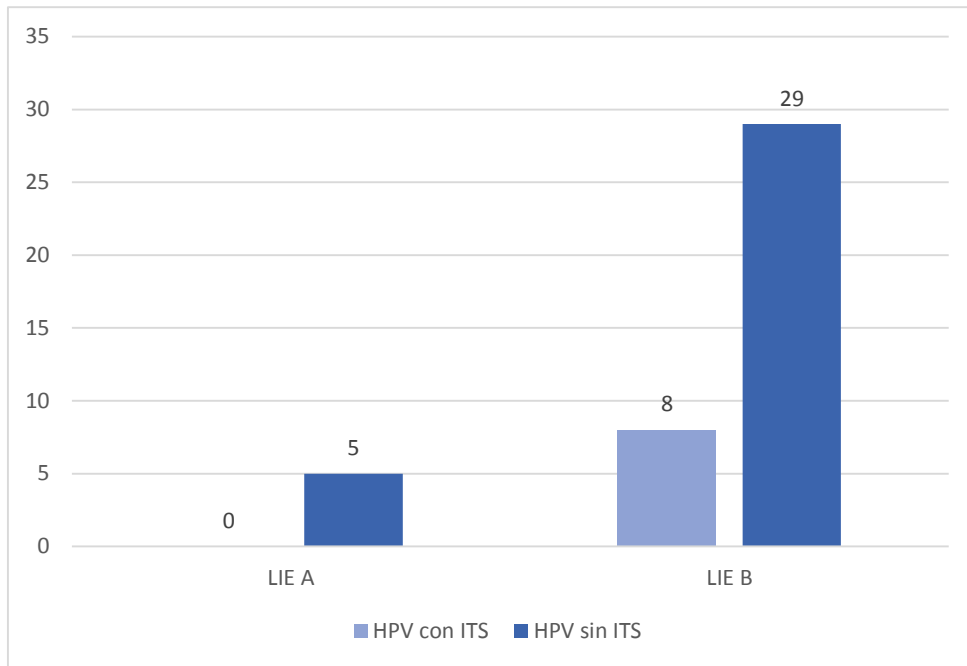
Tabla 1. Displasia (LIE) en citología cervical asociado a HPV e ITS.

	LIE A Frecuencia	LIE B Frecuencia	Total Frecuencia	Valor P Fisher
HPV con ITS	0	8	8	0,32 ns
HPV sin ITS	5	29	34	
Total	5	37	42	

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

ns: no significativo, valor $p > 0.05$

Ilustración 1. Displasia (LIE) en citología cervical asociado a HPV con o sin ITS.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

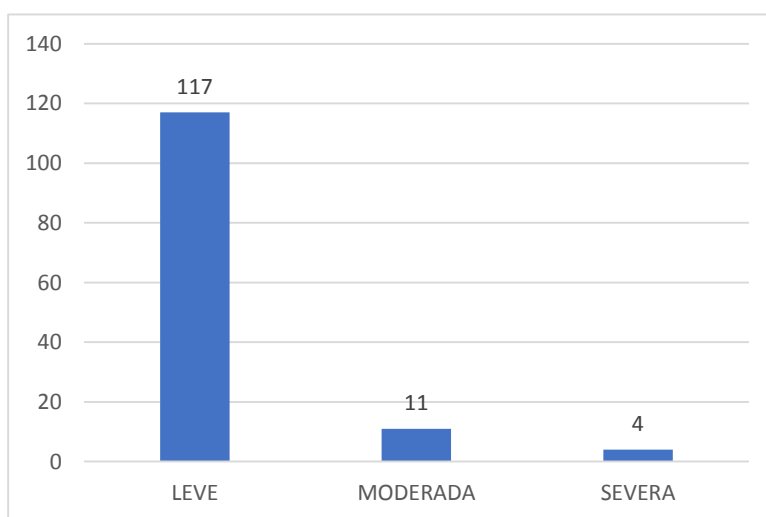
En relación con las características de la citología cervical, se encontró que la mayoría de participantes tuvieron una displasia leve (LIE de bajo grado) 117 (88,6%), en menor porcentaje la displasia moderada 11 (8,3%) y severa 4 (3%) (LIE Alto grado 11,3%) de las pacientes evaluadas.

Tabla 2. Reporte de displasia según la citología cervical.

	Frecuencia	Porcentaje %
Leve	117	88,6
Moderada	11	8,3
Severa	4	3,0
Total	132	100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 2. Reporte de displasia según la citología cervical. n=132



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

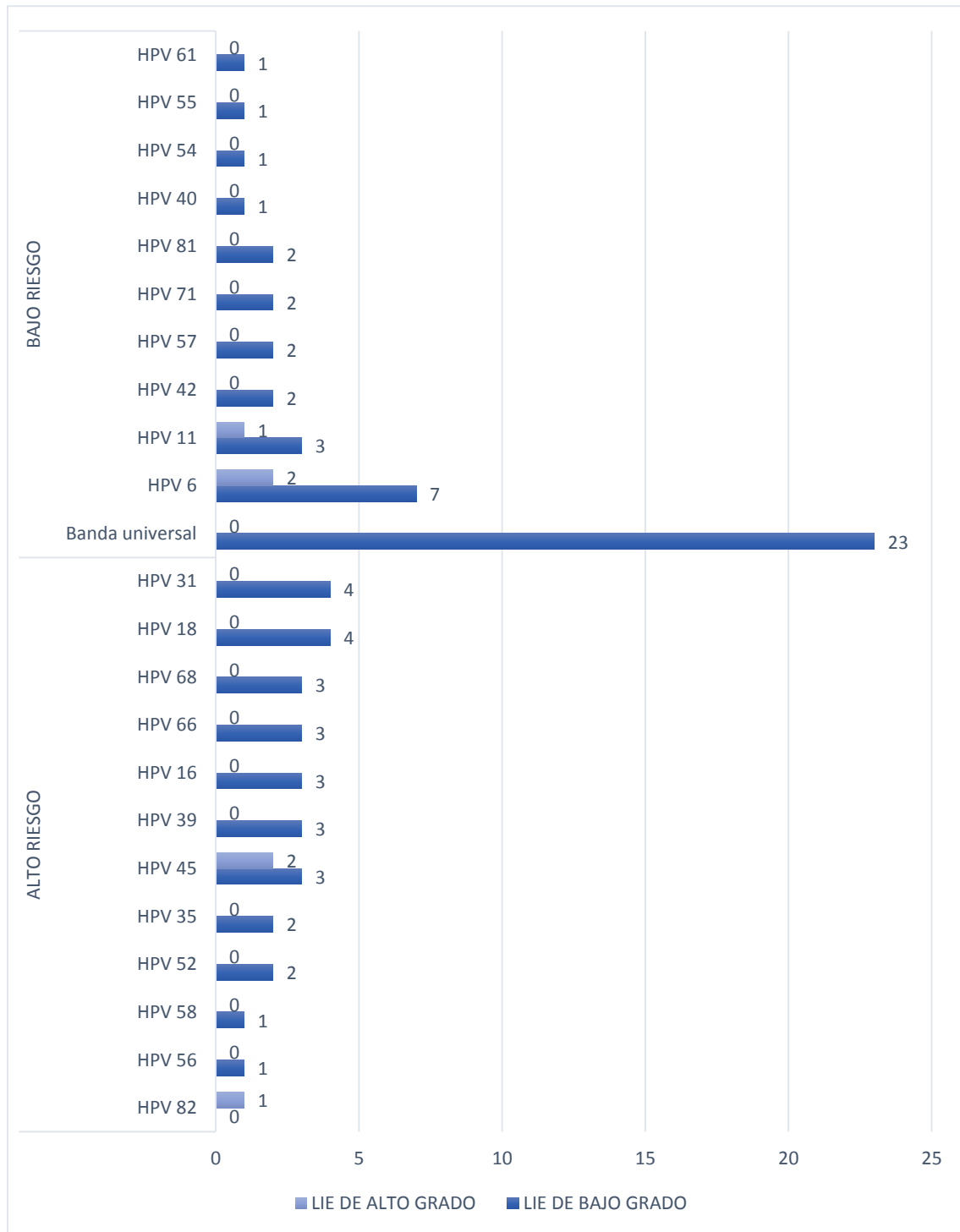
En relación a la presencia de genotipos de HPV, se encontró que de las 132 pacientes solo 42 fueron positivas para HPV las cuales presentaron uno o más genotipos: de bajo riesgo (6,11,40,42,54,55,57,61,71,81 y banda universal) y/o de alto riesgo (16,18,31,35,39,45,52,56,58,66,68,82). El genotipo 6 de bajo riesgo fue el más frecuente con 9 casos (6,8%); asimismo se encontró que el genotipo 45 de alto riesgo fue el segundo más frecuente (5 casos: 3,78%), el HPV 18, 31, 11 presentaron 4 casos cada uno (3,03%); HPV 16, 39, 66, 68 presentaron 3 casos respectivamente (2,27%). Los genotipos de Banda Universal se presentaron en 23 casos (17,42%).

Tabla 3. Prevalencia de genotipos de HPV en relación al grado de displasia (LIE) en citología cervical

	GENOTIPO	LIE DE BAJO GRADO	LIE DE ALTO GRADO	TOTAL
ALTO RIESGO	HPV 16	3	-	3
	HPV 18	4	-	4
	HPV 31	4	-	4
	HPV 35	2	-	2
	HPV 39	3	-	3
	HPV 45	3	2	5
	HPV 52	2	-	2
	HPV 56	1	-	1
	HPV 58	1	-	1
	HPV 66	3	-	3
	HPV 68	3	-	3
	HPV 82	-	1	1
	BAJO RIESGO	HPV 6	7	2
HPV 11		3	1	4
HPV 40		1	-	1
HPV 42		2	-	2
HPV 54		1	-	1
HPV 55		1	-	1
HPV 57		2	-	2
HPV 61		1	-	1
HPV 71		2	-	2
HPV 81		2	-	2
Banda universal		23	-	23

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016

Ilustración 3. Prevalencia de genotipos de HPV en relación al grado de displasia en citología cervical (LIE)



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016

Según la citología del total de pacientes: 37 fueron positivas para LIE de Bajo Grado de las cuales 19 (14,4%) eran reactivas para HPV de Alto Riesgo y 18 (13,6%) para HPV Bajo Riesgo; 5 pacientes fueron positivas para LIE de Alto Grado, de las cuales 3 (2,3%) presentaron HPV de alto riesgo y 2 (1,5%) HPV de bajo riesgo. OR: 1,42; IC 95%: 0,2 a 9,5; valor p=0.54; no significativo.

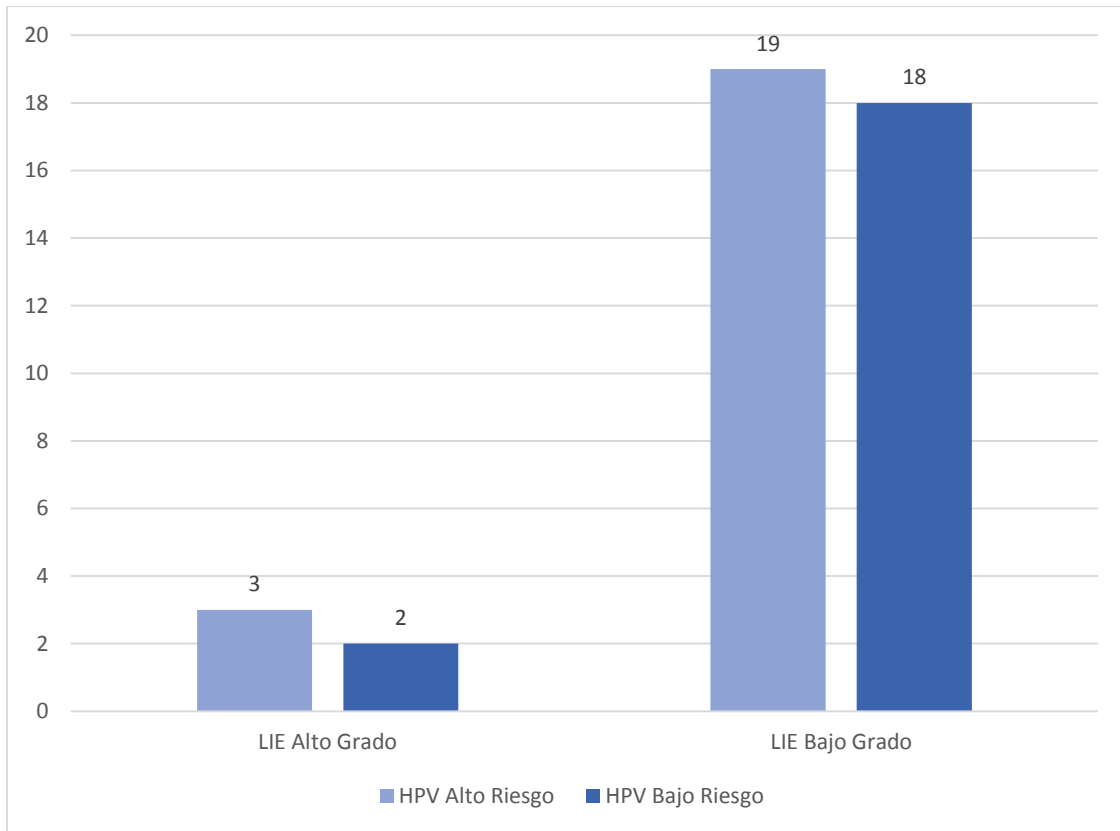
Tabla 4. Relación entre displasia (LIE) en citología de cérvix y genotipo de HPV de Alto y Bajo Riesgo.

	LIE Alto Grado Frecuencia /%	LIE Bajo Grado Frecuencia /%	Total	Valor P Fisher	Odds Ratio
HPV Alto Riesgo	3/2,3	19/14,4	22	0.54 ns	1,42 (0,2 a 9,5) ns
HPV Bajo Riesgo	2/1,5	18/13,6	20		
Total	5	37	42		

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

ns: no significativo, valor p >0.05

Ilustración 4. Relación entre displasia (LIE) en citología cervical y genotipo de HPV de Alto y Bajo Riesgo



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

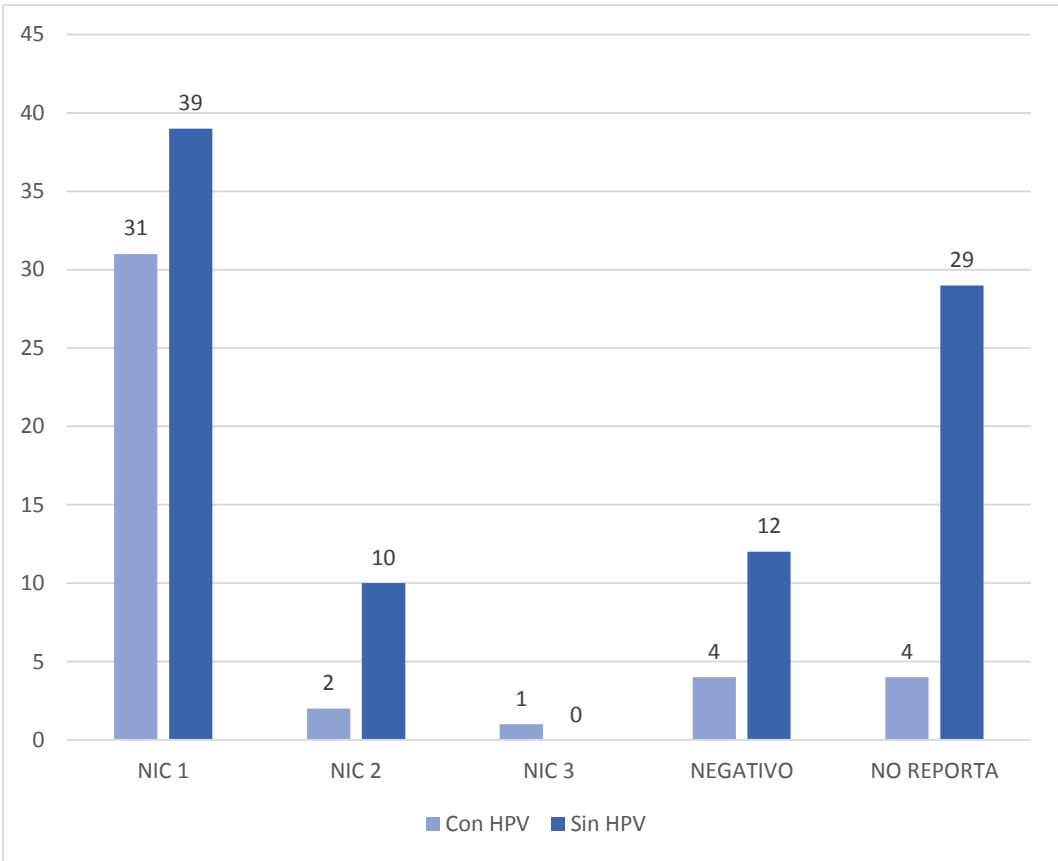
En relación a neoplasia en biopsia cervical más HPV se encontraron: 99 pacientes con resultados de biopsia, de ellas 83 fueron positivas para algún grado de neoplasia y solo 34 pacientes con neoplasia intraepitelial (NIC) fueron positivas para HPV. NIC 1 se encontró en 31 casos (23,4%), NIC 2 en 2 casos (1,5%), y NIC 3 en 1 caso (0,75%).

Tabla 5. Neoplasia intraepitelial (NIC) en biopsia cervical asociada a HPV

	Con HPV Frecuencia/%	Sin HPV Frecuencia/%	TOTAL Frecuencia/%
NIC 1	31 / 23,4	39 / 29,5	70 / 53
NIC 2	2 / 1,5	10 / 7,5	12 / 9
NIC 3	1 / 0,75	0 / 0	1 / 0,75
NEGATIVO	4 / 3	12 / 9	16 / 12,1
NO REPORTA	4 / 3	29 / 21,9	33 / 25
TOTAL	42 / 31,8	90 / 68,1	132 / 100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 5. Neoplasia intraepitelial (NIC) en biopsia cervical asociada a HPV



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

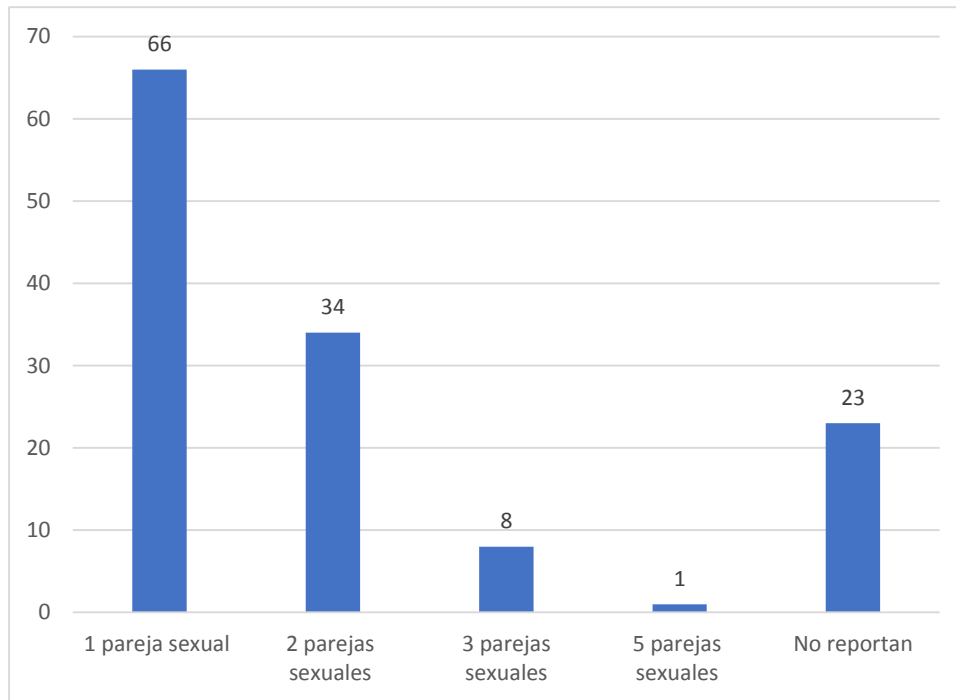
En relación al número de parejas sexuales se encontró que 109 (82,5%) reportaron acerca de sus parejas sexuales; 66 (50 %) respondieron que habían tenido una sola pareja sexual, 34 (25,7%) pacientes tuvieron dos parejas y 9 (6,7%) pacientes 3 o más parejas; 23 (17,4%) pacientes no reportaron sobre parejas sexuales.

Tabla 6. Distribución de participantes según el número de parejas sexuales reportadas.

	Frecuencia	Porcentaje %
n=132		
1 pareja sexual	66	50
2 parejas sexuales	34	25,7
3 parejas sexuales	8	6
5 parejas sexuales	1	0,7
No reportan	23	17,4
Total	132	100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

**Ilustración 6. Distribución de participantes según el número de parejas sexuales
n=132**



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

En relación a displasia y parejas sexuales se encontró: displasia leve (LIE de bajo grado) en 59 pacientes con una pareja sexual y 38 pacientes con más de una pareja sexual; En displasia moderada y severa (LIE de alto grado) se encontró 6 pacientes con una pareja sexual y 5 pacientes con más de una pareja. OR: 1,29; IC 95%: 0,36 a 4,5; valor p=046; no significativo.

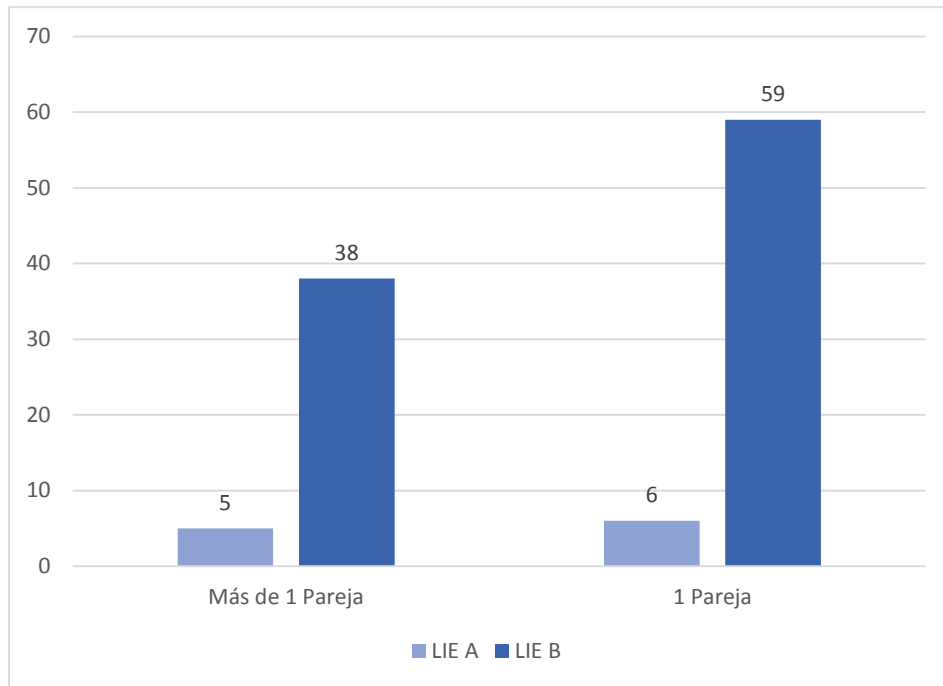
Tabla 7. Displasia (LIE) en relación con las Parejas Sexuales

	LIE A	LIE B	Total	Valor P	Odds Ratio
	Frecuencia/ Porcentaje %	Frecuencia/ Porcentaje %	Frecuencia/ Porcentaje %	Fisher	
Más de 1 Pareja	5	38	43	0,46	1,29
1 Pareja	6	59	65	ns	(0,36 a 4,5)
Total	11	97	108		ns

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

ns: no significativo, valor p >0.05

Ilustración 7. Displasia (LIE) en relación con las Parejas Sexuales.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

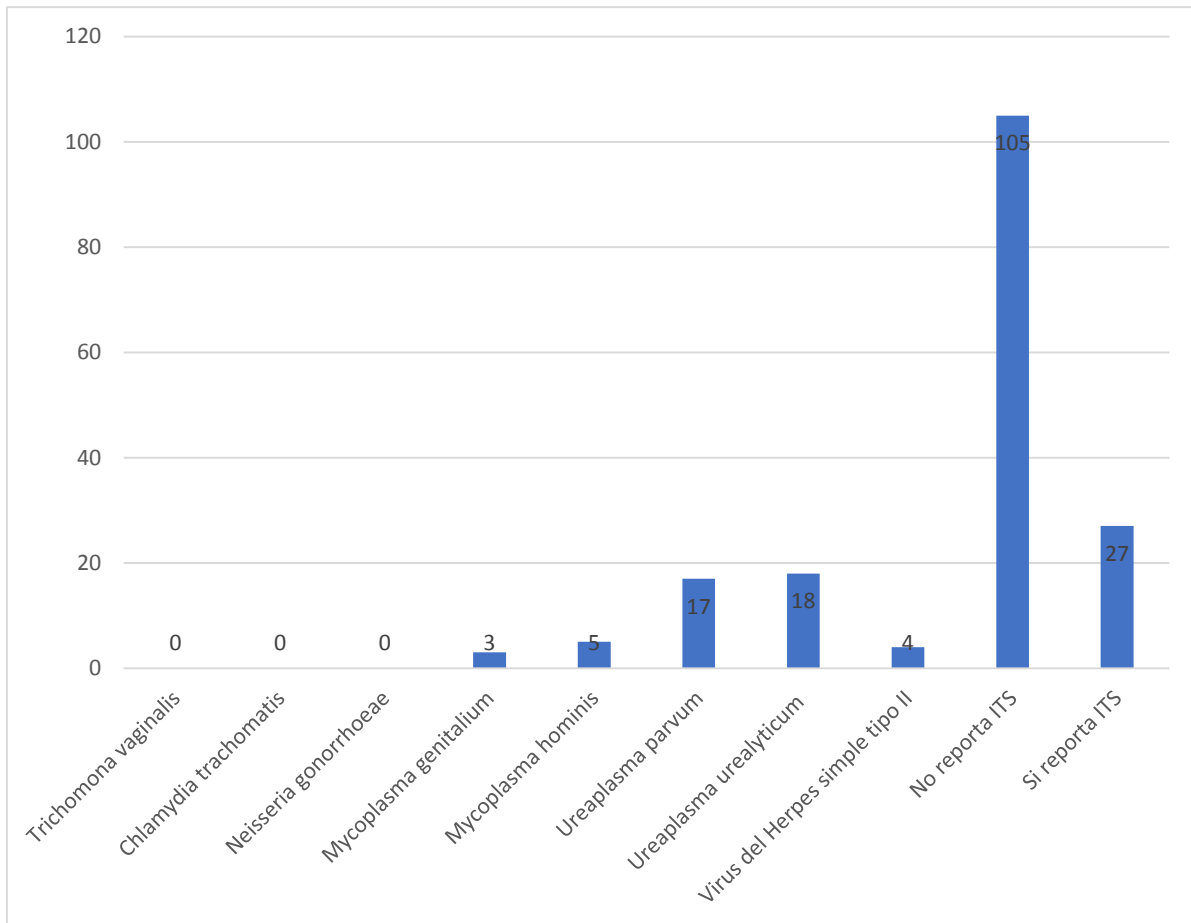
En relación a la presencia de infecciones de transmisión sexual con o sin HPV: 27(20%) pacientes presentaron una o más infecciones de transmisión sexual; *Ureoplasma parvum* y *Ureoplasma urealyticum* fueron los microorganismos más frecuentes en 17 (2,9%) y 18 (13,6%) casos respectivamente, seguido de *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y Virus del Herpes Simple tipo II.

Tabla 8. Reporte de infecciones de transmisión sexual según prueba de PCR por hibridación.

	Frecuencia	Porcentaje%
	n=132	
Trichomona vaginalis	-	-
Chlamydia trachomatis	-	-
Neisseria gonorrhoeae	-	-
Mycoplasma genitalium	3	2,3
Mycoplasma hominis	5	3,8
Ureaplasma parvum	17	12,9
Ureaplasma urealyticum	18	13,6
Virus del Herpes simple tipo II	4	3,0
No reporta ITS	105	80
Si reporta ITS	27	20

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 8. Reporte de infecciones de transmisión sexual según prueba de PCR por hibridación.



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

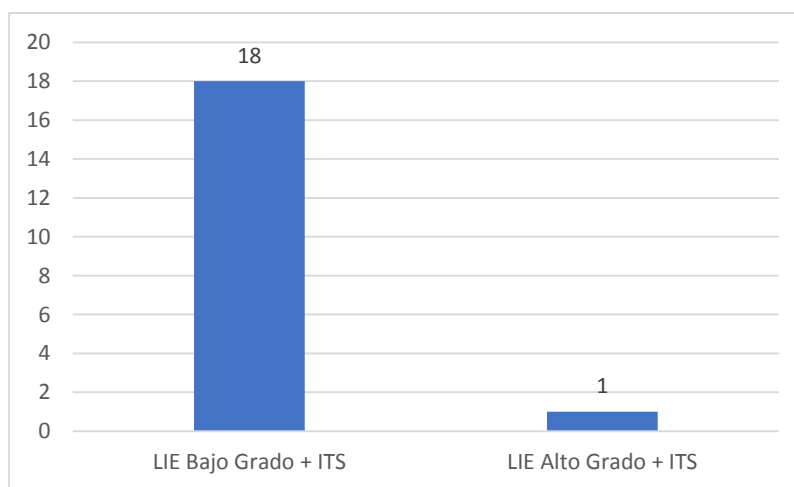
En relación a la presencia de displasia en citología cervical asociada a ITS sin HPV se encontró que del total de la muestra (n=132), 19 pacientes (15%) estuvieron asociadas con infecciones de transmisión sexual sin HPV, de estas 18 fueron LIE de Bajo Grado (displasia leve) y 1 fue LIE de Alto Grado (displasia moderada, severa).

Tabla 9. Reporte de displasia (LIE) en citología cervical asociada a otras ITS sin HPV

	Frecuencia n=132	Porcentaje%
LIE Bajo Grado + ITS	18	14,3%
LIE Alto Grado + ITS	1	0,7%
Total	19	15%

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 9. Reporte de displasia (LIE) en citología cervical asociada a otras ITS sin HPV



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

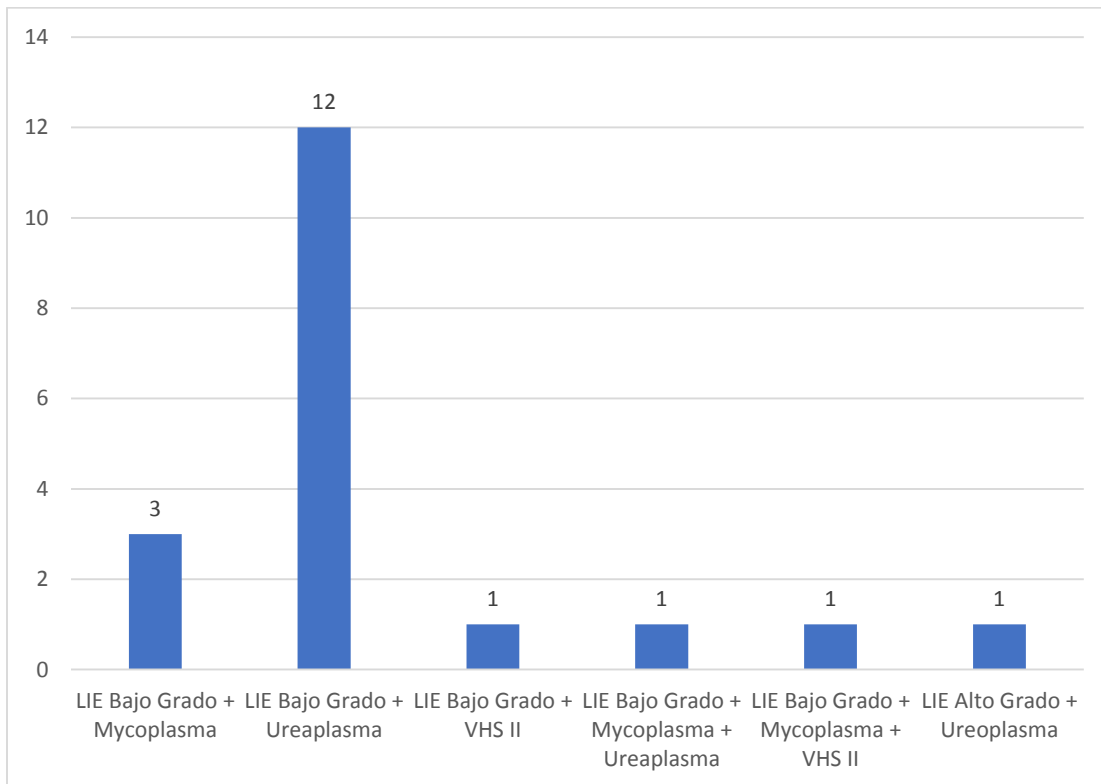
En relación a la presencia de displasia en citología cervical relacionada a otras infecciones de transmisión sexual diferentes de HPV se encontró que: 19 (14%) tuvieron una o más ITS, de las cuales la más frecuente fue el Ureaplasma que se encontró en 14 casos, en menor cantidad se encontró Mycoplasma en 5 casos y Herpes virus tipo II en 2 casos; Chlamydia, Trichomona y Neisseria no se encontraron en el estudio.

Tabla 10. Displasia cervical (LIE) según la ITS encontradas sin HPV

	Frecuencia (n=132)	Porcentaje %
LIE Bajo Grado + Mycoplasma	3	2,2
LIE Bajo Grado + Ureaplasma	12	9%
LIE Bajo Grado + VHS II	1	0,75
LIE Bajo Grado + Mycoplasma + Ureaplasma	1	0,75
LIE Bajo Grado + Mycoplasma + VHS II	1	0,75
LIE Alto Grado + Ureaplasma	1	0,75
No reporta ITS	105	79,5
LIE + HPV + ITS	8	6
TOTAL	132/132	100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 10. Displasia cervical (LIE) según la ITS encontradas sin HPV



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

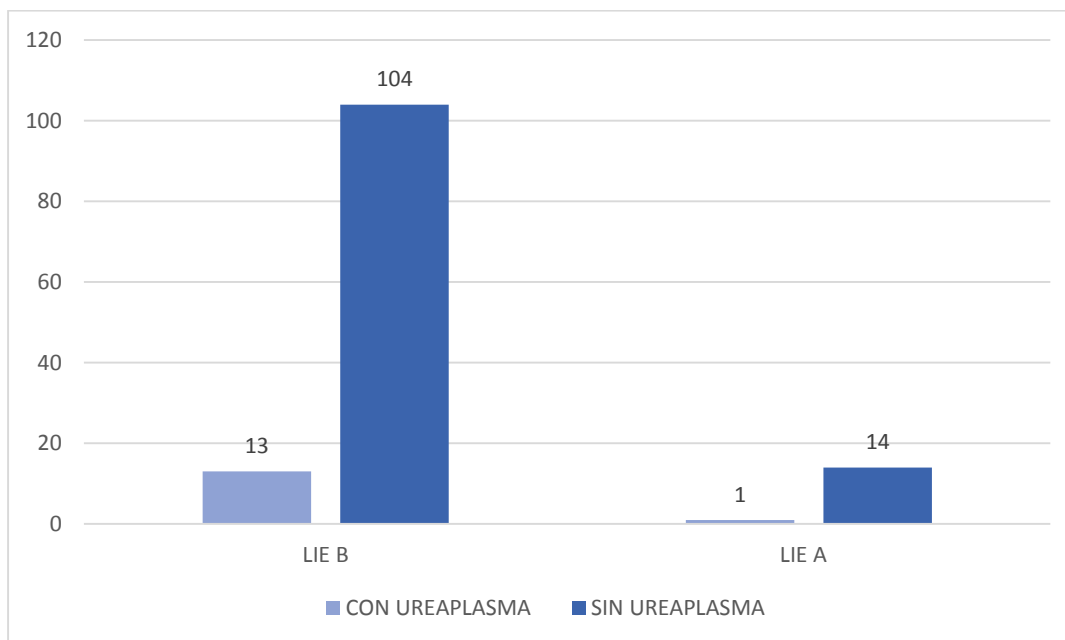
En relación a la presencia displasia (LIE) acompañada de Ureaplasma se encontró: 13 pacientes con Ureaplasma y displasia leve (LIE B) y 1 paciente con Ureaplasma y displasia severa (LIE A). Se obtuvo un OR: 1,7; IC 95%: 0,21 – 14,42; p=0,5 no significativo.

Tabla 11. Displasia en citología (LIE) cervical asociada a Ureaplasma sin HPV

	LIE B	LIE A	TOTAL	P Fisher	Odds R.
CON UREAPLASMA	13	1	14	p=0,5	OR= 1,7 (0,21 – 14,42)
SIN UREAPLASMA	104	14	118		
	127	15	132		

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 11. Displasia en citología (LIE) cervical asociada a Ureaplasma sin HPV



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

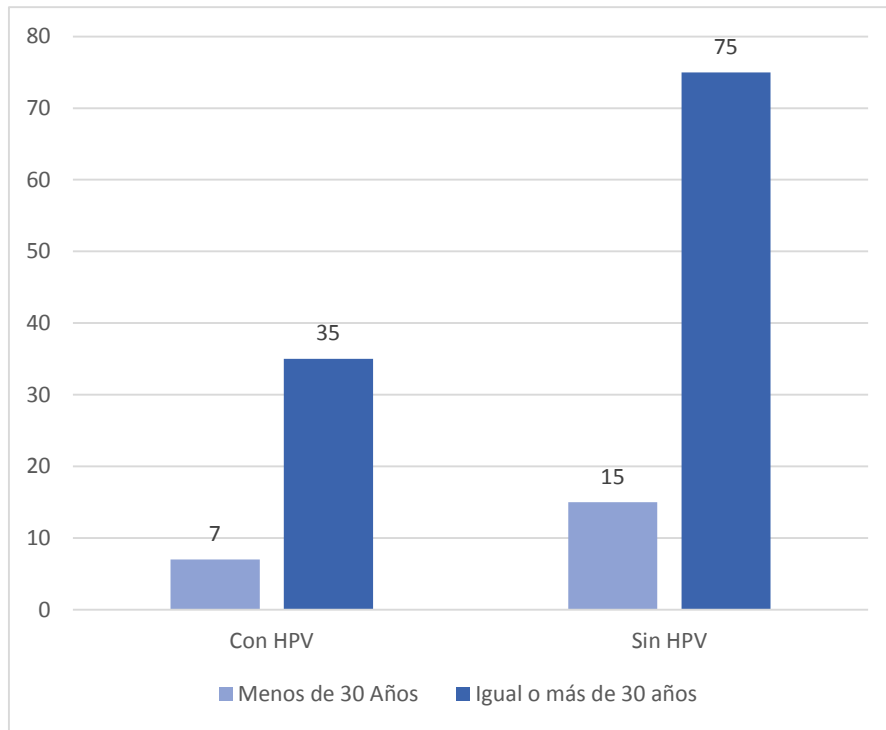
En relación al HPV por grupos de edad en pacientes con displasia en citología cervical se encontró: 7 pacientes con HPV y displasia menores de 30 años y 35 pacientes con HPV y displasia de 30 o más años. En total hubo 42 pacientes con HPV y 92 sin HPV. OR: 1; IC 95%: 0,37-2,67; valor p=0,59; no significativo.

Tabla 12. Reporte de HPV según la edad en pacientes con displasia en citología cervical

	Con HPV Frecuencia/%	Sin HPV Frecuencia/%	TOTAL Frecuencia/%	P Fisher.	Odds R. 1 (0,37 -2,67)
Igual o más de 30 años	35 / 26,5	75 / 56,8	110	0,59	1 (0,37 -2,67)
Menos de 30 años	7 / 5,3	15 / 11,3	22		
TOTAL	42 / 31,8	90 / 68,1	132 / 100		

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

Ilustración 12. Reporte de HPV según la edad



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

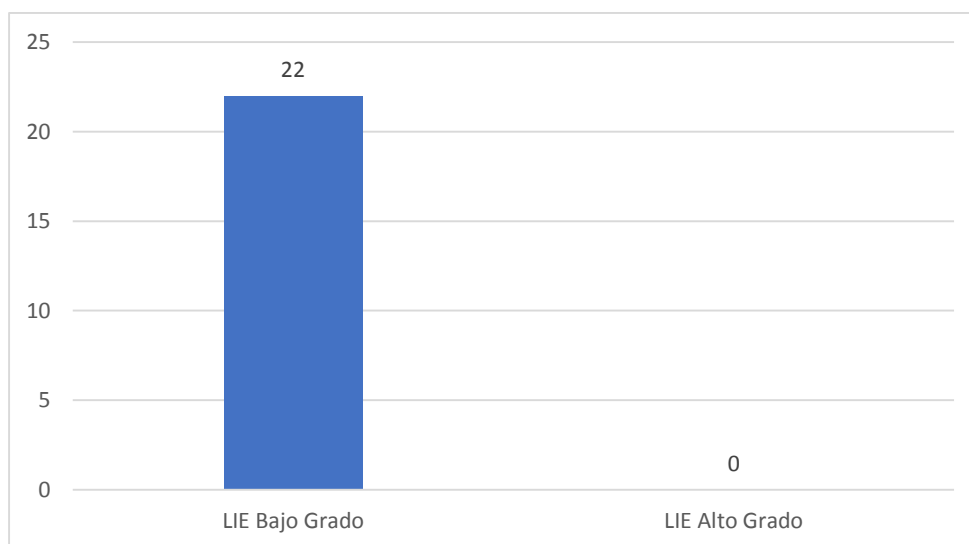
En relación a la presencia de displasia en pacientes menores de 30 años, se encontró que: 22 pacientes (16,6%) presentaron displasia leve (Lesión intraepitelial de bajo grado) y ninguna paciente presento displasia moderada o severa (Lesión intraepitelial de alto grado).

Tabla 13. Displasia (LIE) en menores de 30 años.

	Frecuencia (n=132)	Porcentaje%
LIE Bajo Grado	22	16,6
LIE Alto Grado	0	0
Total	22	16,6

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

Ilustración 13. Displasia (LIE) en menores de 30 años. n=132



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

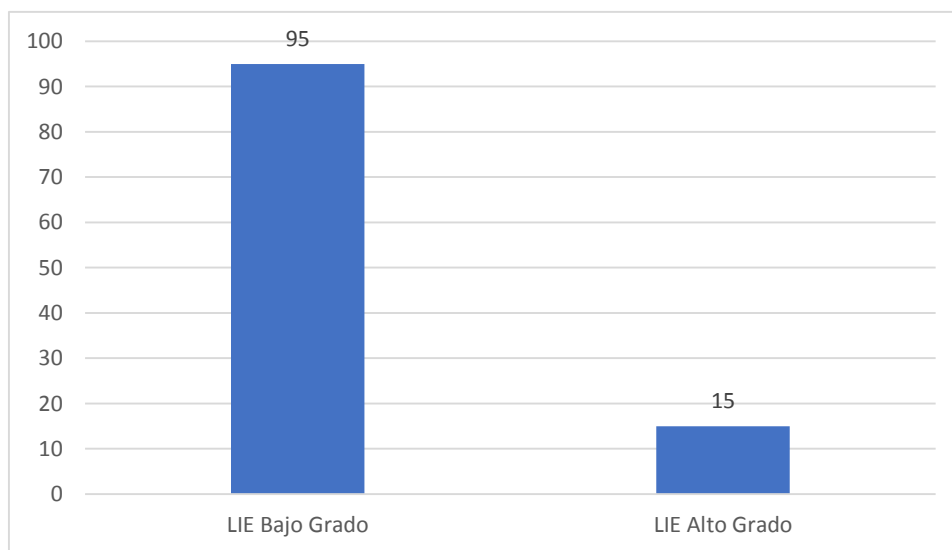
En relación a la presencia de displasia en pacientes mayores de 30 años, se encontró que: 110 pacientes (83,2%) presentaron displasia, de las cuales 95 (71,9%) fueron displasia leve (Lesión intraepitelial de bajo grado) y 15 (11,3 %) tuvieron displasia moderada y severa (Lesión intraepitelial de alto grado).

Tabla 14. Displasia (LIE) en mayores de 30 años

	Frecuencia (n=132)	Porcentaje%
LIE Bajo Grado	95	71,9
LIE Alto Grado	15	11,3
Total	110	83,2

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

Ilustración 14. Displasia (LIE) en mayores de 30 años. n=132



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca D. 2016.

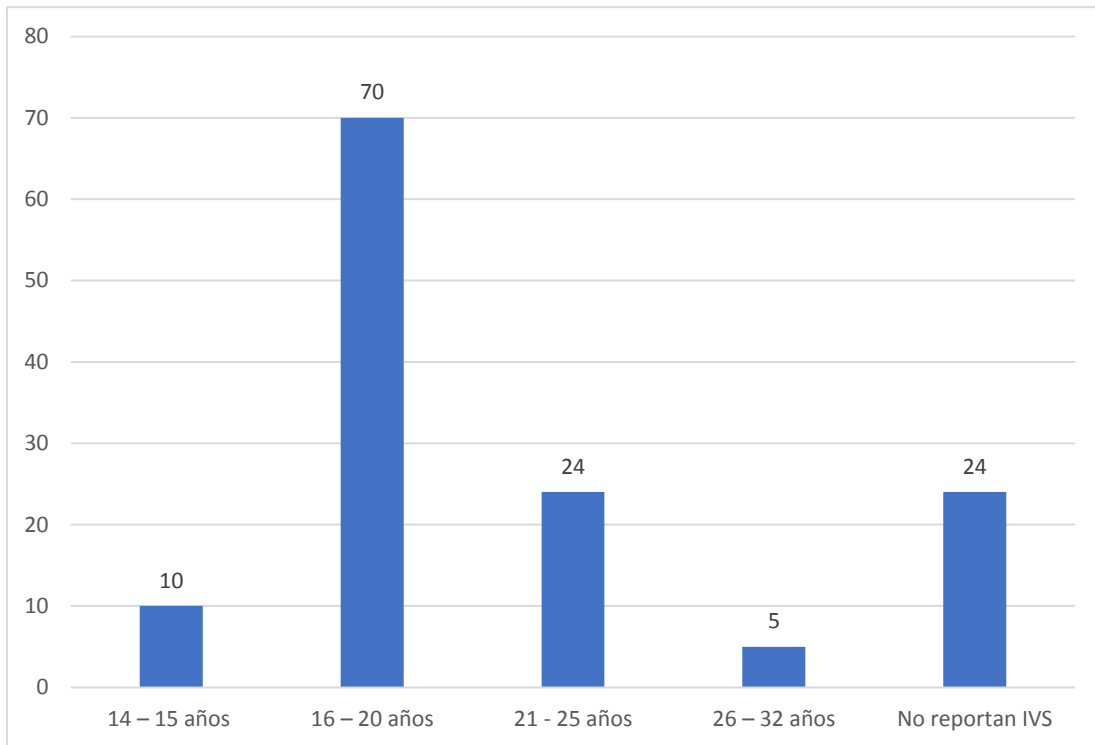
Con respecto a la edad de inicio de vida sexual se encontró un rango de inicio de 14 a 32 años; el 70% de las pacientes estuvieron entre los 16 a 20 años correspondiendo a la mayoría de la población estudiada, el menor porcentaje estuvo entre 26 a 32 años (3,7%); 24 pacientes no reportaron su inicio de vida sexual.

Tabla 15. Reporte de la edad del Inicio de vida sexual

EDAD	Frecuencia (n=132)	Porcentaje%
14 - 15 años	10	7,5
16 – 20 años	70	53
21 - 25 años	24	18,1
26 – 32 años	5	3,7
No reportan IVS	24	18,1
Total	132	100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

Ilustración 15. Reporte de la edad del Inicio de vida sexual



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

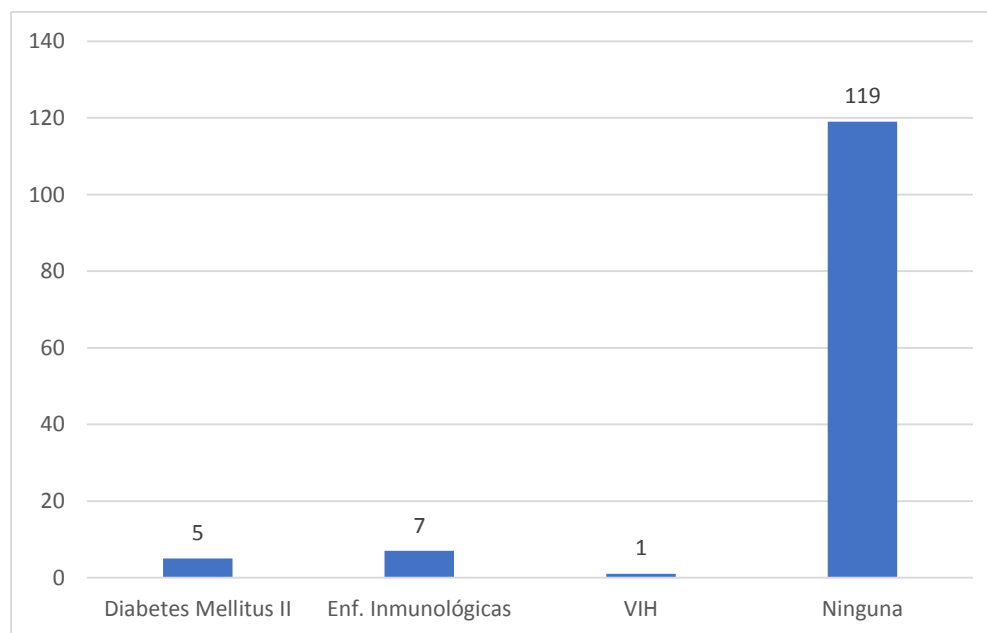
Con respecto a prevalencia de comorbilidades se encontró que las más frecuentes fueron las enfermedades inmunológicas en tratamiento con inmunosupresión en 7 casos (5,3%), 5 pacientes (3,8%) presentaron diabetes tipo II; 119 pacientes no reportaron comorbilidades.

Tabla 16. Prevalencia de Comorbilidades encontradas en las Pacientes

	Frecuencia (n=132)	Porcentaje%
Diabetes Mellitus II	5	3,8
Enf. Inmunológicas	7	5,3
VIH	1	0,7
Ninguna	119	90,1
Total	132	100

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

Ilustración 16. Prevalencia de Comorbilidades encontradas en las pacientes con displasia en citología cervical



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

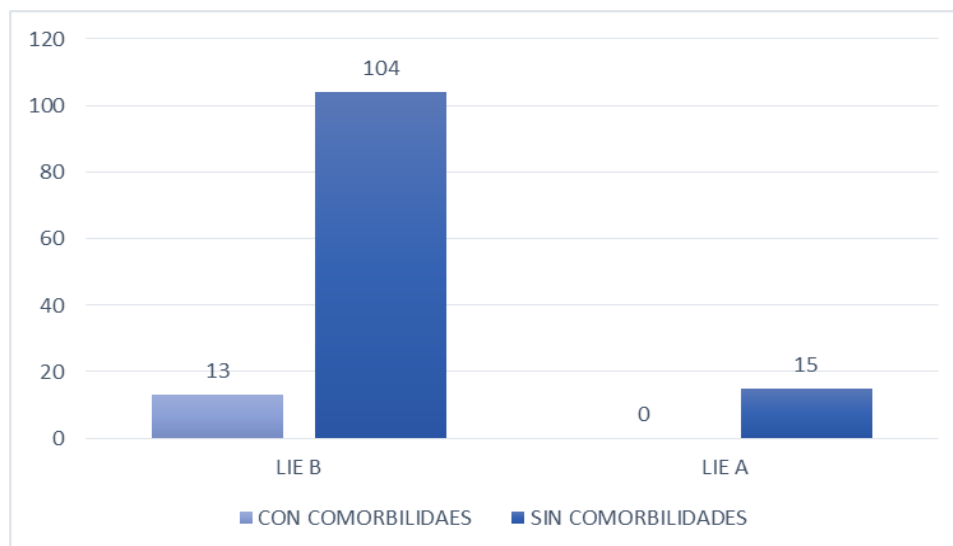
En relación a LIE asociada a comorbilidades: se encontraron 13 pacientes con comorbilidades mas lesión intraepitelial de bajo grado y ningún paciente con comorbilidad y lesión intraepitelial de alto grado; No se halló relación estadísticamente significativa entre LIE B y comorbilidades. OR: 0; valor p=1,92 no significativo.

Tabla 17. Displasia (LIE) asociada a comorbilidades

	LIE B	LIE A	TOTAL	Fisher p	OR
CON COMORBILIDADES	13	0	13	P= 1,92	0
SIN COMORBILIDADES	104	15	119		
TOTAL	117	15	132		

Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

Ilustración 17. Displasia (LIE) asociada a comorbilidades



Fuente y elaboración: Datos de la investigación. Vaca, D. 2016.

CAPÍTULO VI

6.1. DISCUSIÓN.

Desde hace algunos años se conoce claramente la relación existente entre el HPV y el cáncer de cérvix además de otros tipos de cáncer. Se sabe que en la mayoría de mujeres (90%) la infección remite espontáneamente en aproximadamente dos años, pero en un porcentaje menor (10%), la infección persiste y produce lesiones pre cancerígenas que si no son tratadas pueden progresar a cáncer de cérvix. Sin embargo, todavía los factores que hacen que esta infección persista y progrese a lesiones intraepiteliales no están del todo dilucidadas; se sabe que un factor importante para la progresión a cáncer cervical es el genotipo de HPV, a pesar de esto no se puede explicar cómo no todas las mujeres infectadas con estos genotipos de alto riesgo progresan a cáncer, por lo que se piensa que deben existir otros factores que influyen en la progresión de esta patología.

En base a estudios se piensa que algunas infecciones de transmisión sexual diferentes de HPV podrían estar jugando un papel importante en la persistencia de este virus y su progresión a lesiones intraepiteliales.

En relación con la citología cervical, se encontró que la mayoría de participantes tuvieron una displasia leve (LIE B) 117/88,6%, displasia moderada se encontró en 11/8,3% pacientes y severa en 4/3% pacientes (11,3% LIE A), lo que concuerda con el estudio de Lixin Tao et al 2014, en el que la prevalencia de lesión epitelial fue mayor en displasias leves y menor moderada y displasia severa. (41)

La displasia se encontró en mayor número en el grupo de mayores de 30 años, 110 (83,2%), de las cuales 95 (71,9%) fueron displasia leve y 15 (11,3 %) tuvieron displasia moderada y severa. En el grupo de menores de 30 años hubo una menor cantidad mujeres (22 pacientes) que presentaron displasia leve y ninguna paciente presentó displasia moderada o severa, datos acordes a un estudio de Adriana C. Vidal que reporta que todos los casos de displasia severa se encontraron en pacientes de 30 años de edad o mayores ($p < 0,0001$). (42) Richard A. et al. explica que el pico de infección de HPV está entre los 14-25 años y que en este grupo de edad, la mayoría de lesiones regresionan en 2-3 años y que en

mayores de 30 años hay una disminución de infectados por HPV pero las lesiones presentes en este grupo son persistentes y tienen más riesgo progresión a lesiones de alto grado y cáncer.(43)

Por otra parte, el 90% de las infecciones por HPV se eliminan en 2 a 3 años y el 10% persisten produciendo lesiones cervicales; esta persistencia aumenta la probabilidad de que una lesión aparezca y progrese a displasia severa (LIE de Alto Grado), esto con más frecuencia en mujeres de mayor edad posiblemente debido a que representan infecciones persistentes de varios años, mientras que en mujeres jóvenes las infecciones son recientemente adquiridas. En la gran mayoría de casos se necesita alrededor de una década para que un LIE de Alto Grado progrese a un cáncer invasivo. (44)

De igual manera se encontró 8 casos de displasia leve (LIE de bajo grado) en citología cervical que presentaron HPV e ITSs representando tan solo el 6% del total de participantes, (Valor $p=0,32$, no significativo), sin embargo se han realizado estudios en los que se ha visto asociación entre estos dos microorganismos y la displasia cervical; según Kenneth Alibek et al., la infección genital por VHS-2 puede actuar conjuntamente con la infección por HPV para aumentar el riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo actuando como un cofactor, el Herpes además puede estimular al HPV para su replicación e integración en el ADN de las células del cuello del útero. (13)

En otro estudio realizado en mujeres belgas, Matti Lehtinen et al. encontró que la infección por *Trichomona Vaginalis* se asocia a infección del cérvix por HPV de bajo y alto riesgo, así como a lesión intraepitelial de alto grado. (36) De igual manera Mayara Mansur et al., concluye que la infección por *Chlamydia Trachomatis* puede desempeñar un papel importante en la historia natural de la infección por HPV y que esta asociación parece estar más relacionado con la potenciación mutua, concluyendo en estos estudios que hay relación entre la displasia, HPV e ITSs, estas últimas actuando como cofactor importante en la evolución de la enfermedad. (44)

En relación a la presencia de displasia en citología cervical asociada a ITS sin HPV se encontraron 19 pacientes (15%), de estas 18 fueron LIE de Bajo Grado (displasia leve) y 1 fue LIE de Alta Grado (displasia moderada, severa). El microorganismo más frecuente fue

el Ureaplasma que se encontró en 14 casos (13 pacientes con Ureaplasma y displasia leve y 1 paciente con Ureaplasma y displasia severa). Se obtuvo un OR: 1,7; IC 95%: 0,21 – 14,42; p=0,5 no significativo), en menor cantidad se encontró Mycoplasma en 5 casos y Herpes virus tipo II en 2 casos; Chlamydia, Trichomona y Neisseria no se encontraron en el estudio, estos datos concuerdan con Mohamed A. Eladio et al. que reporto presencia U. urealyticum en mujeres con displasia leve (36,59%), ASCUS (30,43%), y displasia moderada y severa (57,5%), valores mayores a los presentes en pacientes con citología normal (21,33%). (33) Por otra parte Gilbert Donders et al, encontró algunas ITS asociadas a HPV, pero concluyo que no eran la causa de lesión intraepitelial. (36) Llama la atención que no se haya encontrado microorganismos como Chlamydia que según la bibliografía es una de las ITS más frecuentes; la explicación posiblemente es que al ser un grupo personas que tienen acceso a servicios de salud tengan controles adecuados y estén en menor riesgo de presentar este tipo de infecciones.

Respecto a la presencia de genotipos de HPV, se encontró que de las 132 pacientes solo 42 fueron positivas para HPV, las cuales presentaron uno o más genotipos, de bajo riesgo (6,11,40,42,54,55,57,61,71,81 y banda universal) y/o de alto riesgo (16,18,31,35,39,45,52,56,58,66,68,82).

El genotipo HPV 6 de bajo riesgo fue el más frecuente con 9 casos (6,8%), asimismo se encontró que el genotipo de HPV 45 de alto riesgo fue el segundo más frecuente (5 casos: 3,78%), el HPV 18, 31 y 11 presentaron 4 casos cada uno (3,03%); HPV 16, 39, 66, 68 presentaron 3 casos respectivamente (2,27%), en tanto que los genotipos de Banda Universal se presentaron en 23 casos (17,42%). Hay que destacar que los genotipos 16 y 18 correspondieron a uno de los menores porcentajes hallados, datos que son diferentes a los encontrados por Andrea Piana et al, en donde los genotipos de HPV más frecuentes fueron 16 (26,0%), 31 (10,7%), 58 (8,0%), y 18 (5,0%). (45) De igual manera Benjamín García et al. (41) y Tajossadat Allameh et al. determinaron la presencia de HPV en diferentes porcentajes a los encontrados en este estudio. (47) Estos valores son diferentes a los reportados por la literatura y pueden deberse a diferentes causas como: el tamaño de la muestra fue pequeño para equiparar los porcentajes de la literatura existente; la sensibilidad de la citología cervical está alrededor del 60% y no es diagnóstica; puede haber alguna

etiología diferente de HPV que esté produciendo las displasias; por otra parte el intervalo de tiempo entre la toma de muestra para citología y la toma de muestra para PCR de HPV fue muy prolongado y puede haber la posibilidad de que el sistema inmune haya eliminado al virus.

En citología, del total de pacientes: 117 (88,6%) fueron positivas para LIE de bajo grado de las cuales 19 (14,39%) fueron reactivas para HPV de Alto riesgo y 18 (13,63%) para HPV bajo riesgo; 15 pacientes fueron positivas para LIE de alto grado, de las cuales 5 fueron reactivas para HPV, de estas 3 (2,3%) presentaron HPV de alto riesgo y 2 (1,5%) HPV de bajo riesgo. Se obtuvo una $p=0,54$ y un OR: 1,42 no estadísticamente significativos; En general la mayoría de displasias fueron producidos por HPV de alto riesgo aunque con una diferencia pequeña en relación a los de bajo riesgo; Benjamín García et al, encontró que los genotipos más frecuentes que producían displasias de cualquier grado correspondían a los de virus de alto riesgo y que estos virus estaban asociados a un mayor grado de displasia cervical. (48) De igual manera diversos estudios han llegado a la conclusión de que las lesiones cervicales de bajo grado y de alto grado son procesos de infección por HPV distintos. (24)

A pesar de que en la literatura reporta que existe mayor prevalencia de HPV 16 y 18 a nivel mundial, este estudio no lo encontró así, posiblemente porque existe variaciones geográficas de la distribución de los genotipos, por otro lado la infección concomitante entre HPV y otras ITS se encontró en un porcentaje marginal a lo esperado (8/132), es posible que esto se deba al buen control ginecológico de la población seleccionada, pues pertenecen a un estrato social con acceso a servicios de salud constantes.

Hubo pocos pacientes con comorbilidades (13 personas) y todas estuvieron asociadas a displasia leve, las más frecuentes fueron las enfermedades inmunológicas 7 (5,3%); 119 pacientes no reportaron comorbilidades. Aunque realmente hubo una pequeña cantidad de pacientes con comorbilidades de alguna forma se puede explicar la asociación entre estas patologías y la presencia de displasia ya que son enfermedades que producen alteración del sistema inmunológico, pero en los resultados no se encontró asociación significativa entre la displasia leve y comorbilidades, posiblemente debido a l tamaño de la muestra. OR: 0; valor $p=1,92$ no significativo.

CAPÍTULO VII

7.1. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

7.1.1. CONCLUSIONES.

Tras haber realizado este estudio exploratorio en 132 mujeres que acudieron a consulta externa del Hospital De Especialidades Fuerzas Armadas N°1 desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre del 2015, se halló lo siguiente:

1. No se encontró asociación con significancia estadística entre el HPV y otras ITS, en relación con el grado de displasia en citología cervical. $p=0,32$ no estadísticamente significativa.
2. El tamaño de la muestra fue muy pequeño como para determinar la existencia de relación entre ITS, HPV y el grado de displasia en citología cervical.
3. La prevalencia de displasia cervical según el grado de alteración en citología del cuello uterino en mujeres fue: displasia leve 88,6%, displasia moderada 8,3% y displasia severa 3% de las pacientes evaluada.
4. La prevalencia de infección por HPV según los genotipos detectados por pruebas de amplificación de PCR fue: genotipo 6 HPV de bajo riesgo 9 casos (6,8%), el genotipo de HPV 45 de alto riesgo fue el segundo más frecuente (5 casos: 3,78%), el HPV 18, 31, 11 presentaron 4 casos respectivamente (3,03% cada uno), HPV 16, 39, 66, 68 presentaron 3 casos respectivamente (2,27% cada uno); Los genotipos de Banda Universal se presentaron en 23 casos (17,42%).
5. Según la citología, del total de pacientes: 117 (88,6%) fueron positivas para LIE de bajo grado de las cuales 37 presentaron reactividad para HPV, de estas 19 (14,39%)

fueron reactivas para HPV de alto riesgo y 18 (13,63%) para HPV bajo riesgo; 15 pacientes fueron positivas para LIE de alto grado de las cuales 5 pacientes presentaron reactividad para HPV, de estas 3 (2,3%) presentaron HPV de alto riesgo y 2 (1,5%) HPV de bajo riesgo. OR: 1,42; IC 95%: 0,2 a 9,5; valor $p=0.54$; no significativo.

6. Se encontró displasia cervical asociada a otras infecciones de transmisión sexual diferentes de HPV en 19 pacientes (14%) las cuales tuvieron una o más ITSs, la más frecuente fue el Ureaplasma que se encontró en 14 pacientes, en menor cantidad se encontró Mycoplasma en 5 casos y Herpes virus tipo II en 2 casos; Chlamydia, Trichomona y Neisseria no se encontraron en el estudio. Se obtuvo un OR: 1,7; IC 95%: 0,21 – 14,42; $p=0,5$ no significativo.
7. La mayoría de pacientes que presentaron displasia (110) se encontraron en el grupo de 30 años o más, de los cuales la gran mayoría fueron displasia leve 71,9%, y 11,3 % fueron displasia moderada y severa. En el grupo de menores de 30 años se encontraron 22 pacientes (16,6%) y todas fueron displasia leve.
8. Algunos datos como los genotipos más frecuentes y la presencia de displasia asociado a HPV difieren de los datos correspondientes a bibliografía mundial, esto puede ser porque posiblemente haya una distribución diferente de los genotipos en el Ecuador. Con respecto a displasia y HPV estos valores difieren de los reportados por la literatura probablemente porque el tamaño de la muestra fue pequeño para equiparar los porcentajes de la literatura existente, además hay que tomar en cuenta que la sensibilidad de la citología cervical está alrededor del 60% y no es diagnóstica y por último pueden existir etiologías diferentes al HPV que estén provocando las displasias.

7.1.2. RECOMENDACIONES.

En este estudio no se encontró ni se descartó la asociación entre el HPV y otras ITS, en relación con el grado de displasia en citología cervical, principalmente por el tamaño de la muestra; por lo que se recomienda realizar un estudio que comprenda un periodo de tiempo más prolongado y un mayor número de pacientes que permitan ampliar la información encontrada.

Se recomienda mejorar el registro de atención de pacientes e instaurar un algoritmo de manejo de lesiones cervicales premalignas en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1. Además, se recomienda la realización de genotipificación a todas las mujeres que presenten cualquier grado de displasia cervical en biopsia, así como la investigación de infecciones de transmisión sexual en pacientes con displasia cervical.

7.1.3. LIMITACIONES.

Debido a que aproximadamente hace un año se está realizando la prueba de genotipificación en el hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1, no fue posible obtener una muestra más grande; otro impedimento fue la debilidad en la estandarización de protocolos de diagnóstico y manejo ante pacientes con infecciones de transmisión sexual que se presentaron en el servicio.

BIBLIOGRAFIA:

1. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, Dillner J, Garland SM, Ferris DG, et al. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2011;87(5):372–6. Available from: <http://sti.bmj.com/content/87/5/372>
2. WHO. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
3. González Martínez G, Núñez Troconis J. Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2015;80(1):76–83. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Acinas García Olga, Fernández Iglesias Susana, Gómez Ortega Maria, Gómez Román Javier, Jubete Castañeda Yolanda, Muñoz Cacho Pedro, et al. Protocolo de detección precoz de cáncer de cérvix. 2011;7.
5. INEC. Anuario de Estadísticas Hospitalarias [Internet]. 2013. Available from: www.ecuadorencifras.gob.ec
6. Jason D Wright M. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. *UpToDate* [Internet]. 2015; Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?source=search_result&search=displasia++cervical+etiologia&selectedTitle=2~89
7. Laura D, Estrada E. SISTEMA BETHESDA, DIEZ AÑOS DESPUES. *Arch médicos Actual en tracto Genit Infer*. 2012;6:8.
8. Joel M Palefsky, MD. Ross D Cranston M. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. *UpToDate* [Internet]. 2015; Available from:

file:///C:/Users/Usuario/Desktop/ARTICULOS TESIS/6.htm

9. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927–35.
10. Sarah Feldman, MD M, Annekathryn Goodman, MD. Jeffrey F Peipert, MD P. Screening for cervical cancer. 2016.
11. Berrington De Gonzalez A, Green. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–91.
12. Jeanne Marrazzo, MD, MPH, FACP F. Acute cervicitis [Internet]. 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/acute-cervicitis>
13. Alibek K, Baiken Y, Kakpenova A, Mussabekova A, Zhussupbekova S, Akan M, et al. Implication of human herpesviruses in oncogenesis through immune evasion and supression. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2014;9(1):3. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/9/1/3>
14. William R Robinson M. Screening for cervical cancer in HIV-infected women and adolescents [Internet]. 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-hiv-infected-women-and-adolescents?source=search_result&search=screening+for+cervical+cancer+in+hiv+infected+women+andadolescents&selectedTitle=1~150
15. F. Cunningham. K. Leveno. S. Bloom. J. Hauth. D. Rouse. C. Spong. Williams Obstetricia. 23th ed. 2011. 23,24 p.
16. Marc R Laufer M. Congenital cervical anomalies and benign cervical lesions

- [Internet]. 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/congenital-cervical-anomalies-and-benign-cervical-lesions?source=search_result&search=cervix&selectedTitle=1~150
17. Joel M Palefsky M. Epidemiology of human papillomavirus infections [Internet]. 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-human-papillomavirus-infections?source=search_result&search=HPV++EPIDEMIOLOGIA&selectedTitle=1~150
 18. Wagner M, Bennetts L, Patel H, Welner S, de Sanjose S, Weiss TW. Global availability of data on HPV genotype-distribution in cervical, vulvar and vaginal disease and genotype-specific prevalence and incidence of HPV infection in females. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2015;10:13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4435914&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Negrín. JGS. El virus del papiloma humano. 2008;(Figura 3):72–4.
 20. Beltrán-Lissabet JF. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano [Internet]. 2014. Available from: <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/aspectos-generales-sobre-la-estructura-y-función-de-las-proteínas-codificadas-por-el-virus>
 21. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Gen Asp Struct Classif replication Hum papillomavirus* [Internet]. 2015;53(244):S166–71. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=110960665&lang=es&site=ehost-live>
 22. Martel Martín M. Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica. 2015; Available from: <http://www.tdx.cat/handle/10803/298319>

23. Zekan J, Sirotkovic-skerlev M, Skerlev M. Oncogenic Aspects of HPV Infections of the Female Genital Tract. DNA Replication- Curr Adv. 2011;1:694.
24. Cardinal L, Díaz L, Vighi S, Rueda N. Anatomía, citología e histología del cuello uterino, la vagina y la vulva normales y patológicos. Ecosistema vaginal. MediaAxonEs [Internet]. 2008;23(232):7. Available from: <http://media.axon.es/pdf/65277.pdf>
25. SEGO-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. 2014;28. Available from: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Cervix_2013.pdf
26. Martínez SV. Citología cervical. Rev Med Hondur Vol 73. 2005;66(3).
27. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer Cytopathol. 2015;123(5):271–81.
28. Sellors, John. Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical : Manual para principiantes. World Heal Organ. 2003;1–140.
29. Calderón AA, Joel Gerardo Díaz Sánchez, José Gerardo Zertuche Ouani GBO. Nueva técnica colposcópica para la prevención del cáncer cervicouterino. Rev Fac Med UNAM Vol48 No2 [Internet]. 2005;48. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un052b.pdf>
30. Robyn Neblett Fanfair, MD, MPH. Kimberly A. Workowski M. Clinical update in sexually transmitted diseases. Cleve Clin J Med [Internet]. 2014; Available from: [http://www.ccmj.org/index.php?id=107953&tx_ttnews\[tt_news\]=369489&cHash=19a800785230787d40529d86fd540b14](http://www.ccmj.org/index.php?id=107953&tx_ttnews[tt_news]=369489&cHash=19a800785230787d40529d86fd540b14)
31. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Reports. 2015;64(RR-03):1–137.
32. Matas L, Vicenc A. Micoplasmas patógenos para el humano. Rev Fac Med UNAM. 2009;52(6):253–9.

33. Elhadi Farag MA, Morad AWA, Azzazi A, Fayed SM, Zain Eldin AK. Association between genital mycoplasma and cervical squamous cell atypia. *Middle East Fertil Soc J* [Internet]. Middle East Fertility Society; 2013;18(4):241–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2013.01.003>
34. WHO. Virus del herpes simple [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/es/>
35. Diéguez IS. Tricomoniasis: una visión amplia. *Iatreia*. 2014;27(2):198–205.
36. Donders GGG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. *PLoS One*. 2013;8(12):1–5.
37. Jeanne Marrazzo, MD, MPH, FACP F. Clinical manifestations and diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections [Internet]. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chlamydia-trachomatis-infections?source=search_result&search=CHLAMYDIA&selectedTitle=2~150
38. Malhotra M, Sood S, Mukherjee A, Muralidhar S, Bala M. Genital *Chlamydia trachomatis*: an update. *Indian J Med Res* [Internet]. 2013;138(3):303–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3818592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Frontela Noda M, Rodriguez Marin Y, Rios Hernandez M de los A, Hernandez Menendez M. Infeccion por *chlamydia trachomatis* como cofactor en la etiologia del cancer cervical. *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2014;40(1):68–78.
40. González E, Rother M, Kerr MC, Al-Zeer MA, Abu-Lubad M, Kessler M, et al. *Chlamydia* infection depends on a functional MDM2-p53 axis. *Nat Commun* [Internet]. 2014;5(5201):1–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4243245&tool=pmcentrez>

z&rendertype=abstract

41. Tao L, Han L, Li X, Gao Q, Pan L, Wu L, et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health* [Internet]. 2014;14:1185. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4256817&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Vidal AC, Smith JS, Valea F, Bentley R, Gradison M, Yarnall KSH, et al. HPV genotypes and cervical intraepithelial neoplasia in a multiethnic cohort in the southeastern USA. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):1055–62.
43. Mackay I, Arden K. Viral Infections of Humans: Rhinoviruses. *Mol Biol*. 1998;215–6.
44. González G, Nuñez J. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano : una actualización . 2014;55(1):82–91.
45. Piana A, Sotgiu G, Castiglia P, Pischedda S, Cocuzza C, Capobianco G, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus infection in women from North Sardinia, Italy. *BMC Public Health* [Internet]. 2011;11(1):785. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3208589&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ANEXOS.

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE

DATOS

FECHA (dd/mm/aa)

□□ / □□ / □□

CÓDIGO

□□□□

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

1. Sexo (1=Hombre; 2=Mujer)

□

2. Edad (Años)

□□

3. Etnia (1=Blanco, 2=Mestizo, 3=Negro, 4=Mulato, 5=Indígena)

□

4. Inicio de Vida sexual

□

5. Número de parejas sexuales

□□

6. Grado de displasia (1=leve, 2=Moderada, 3=Severa)

□

7. Genotipo de HPV

□□

8. ETS 1= T. vaginalis, 2= C. trachomatis, 3= N. gonorrhoeae, 4= Mycoplasma,
5= Ureaplasma, 6= VHS.

□

Firma Investigador