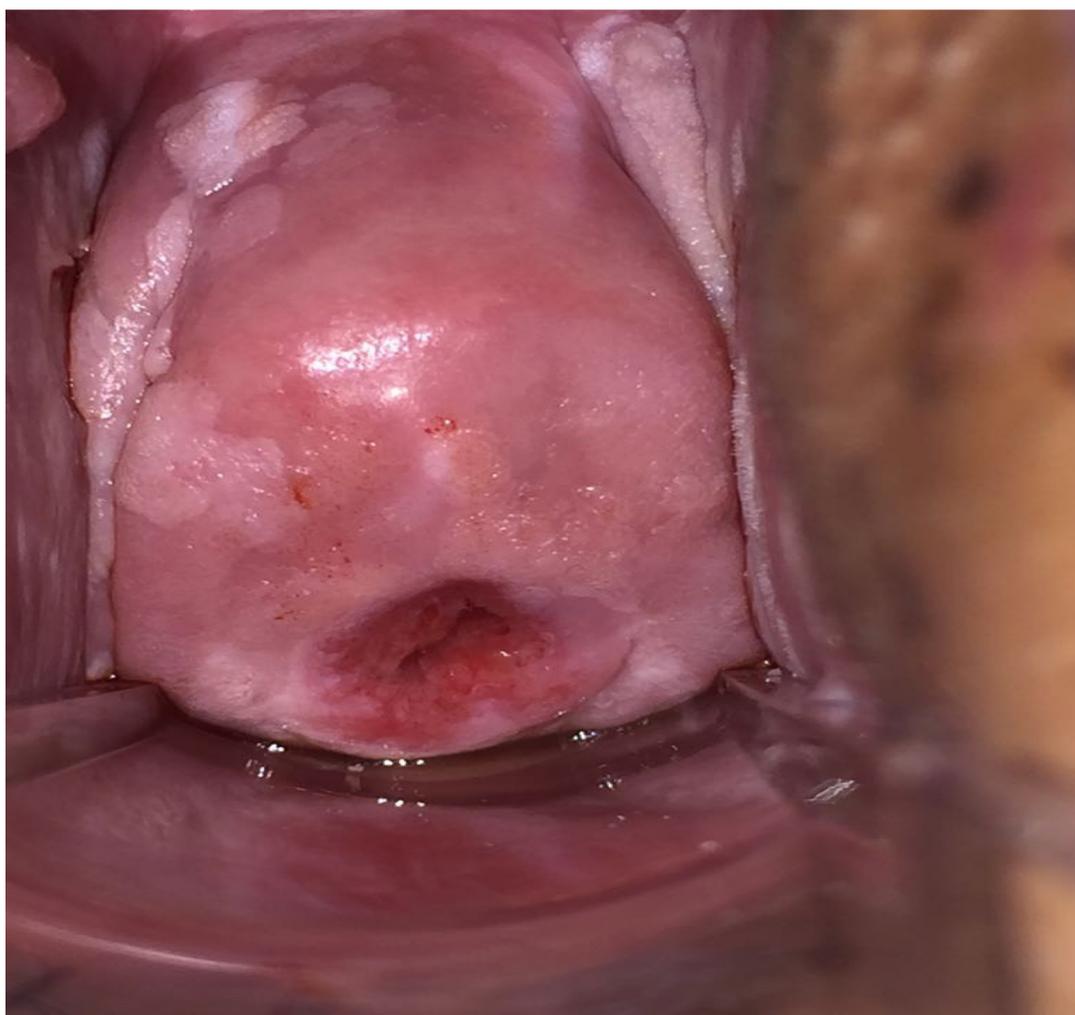


Revista de

# ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

2019

Vol. 12, Núm. 1 / Enero - Junio 2019



# REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 12, número 1, Enero - Junio 2019

**FUNDADOR Y EDITOR EN JEFE**  
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández  
**COMITÉ EDITORIAL NACIONAL**

Dra. Isabel Alvarado Cabrera Anatomopatóloga	Ginecólogo Colposcopista
Dra. Selene Sam Soto Ginecóloga Colposcopista	Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortés Ginecólogo Oncólogo
Dra. María de los Ángeles Madrigal de la Campa Ginecóloga Colposcopista	Dr. Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza Ginecólogo Colposcopista
Acad. Dr. Gustavo Acosta Altamirano Inmunólogo	Dr. Serafín Romero Hernández Ginecólogo Colposcopista
Dr. Germán Barrientos Vargas Ginecólogo Colposcopista	Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez Ginecólogo Oncólogo
Dr. Jean René Clemenceau Valdivia Cirujano Oncólogo	Dr. Víctor Manuel Vargas Aguilar Ginecólogo Oncólogo
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés Anatomopatólogo	Dr. Drusso Vera Gaspar Ginecólogo Colposcopista
Dr. Guillermo Sídney Herbert Núñez Ginecólogo Oncólogo	Dr. Alfonso Jorge Ojeda Ortiz Cirujano Oncólogo
Dr. José Luis López Velázquez Ginecólogo Colposcopista	Acad. Dr. Clemente Alejandro Moreno Collado Dermatólogo
Dr. José Antonio Moreno Sánchez	Dra. Ivonne Arellano Mendoza Dermatóloga

**COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL**

Dra. Monserrat Cararach Tur (Barcelona, España)	Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires, Argentina)
Dr. Jacob Bornstein (Israel)	Dr. Joel M. Palefsky (San Francisco, Estados Unidos)
Dr. Enrique F Copolillo (Buenos Aires, Argentina)	Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno (Colombia)
Dra. María Eulalia Fernández Montoli (Barcelona España)	Dr. Mario Petri (Italia)
	Dra. Christine Bergeron (París Francia)

**PRODUCCIÓN EDITORIAL**

Mtra. Adriana Salazar Juárez  
Editora Adjunta  
Ma. Luisa Santillán  
Cuidado Editorial  
Héctor Dorantes  
Diseño Editorial

# REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

## CONTENIDO

<b>Editorial. La importancia del consentimiento médico informado a la medida</b>	<b>4</b>
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero</b>	<b>6</b>
Jackelline Lissbeth Flores Hernández, Salvador García Arteaga, Kathy Flores Barrios, Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano</b>	<b>12</b>
María de Lourdes Ortiz Rodríguez, María del Carmen Landa Ortiz, Kathy Flores Barrios, José Antonio Moreno Sánchez, Sergio Bruno Muñoz Cortés, Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero?</b>	<b>27</b>
Víctor Manuel Vargas-Hernández, Gustavo Acosta-Altamirano, Ana María González-Farías	
<b>Enfermedad multicéntrica en paciente inmunocomprometida. Reporte de un caso</b>	<b>39</b>
Noemí Marcelo Romero, José Luis López Velázquez, Juan Pablo Barba Martín, Marbella Leyva Delgado	
<b>Enfermedad multicéntrica y Síndrome de Sjögren. Reporte de un caso</b>	<b>42</b>
Ana Luisa Limón Abundis, Sergio Sánchez Sosa, María Magdalena Tinajero Esquivel, Cecilia Aguilar Domínguez	

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior. Para suscripciones deben comunicarse o dirigirse al editor de la Revista Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández; al correo electrónico: [vvargashernandez@yahoo.com.mx](mailto:vvargashernandez@yahoo.com.mx). La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior se encuentra indizada en internet con derechos reservados conforme a la ley. Certificado de Licitud de Título (en trámite). Certificado de Licitud de Contenido (en trámite). Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2011-070613001200-102. Publicación periódica con ISSN 1870-7238. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) están reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacional de Derechos de Autor; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) [www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx).

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior, después de una década de publicación, ha cambiado, para ser una revista independiente, que está abierta para la difusión de trabajos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión, tanto den idioma español o inglés; conformada con un nuevo consejo editorial de profesores nacionales e internacional, con amplia experiencia; sea propuesto para los autores de los trabajos que envíen los siguientes puntos:

ORIGINALIDAD para garantizar que el trabajo de investigación sea original, no infringe, viole o malversa ningún derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual, o cualquier otro derecho de propiedad, contrato u otro derecho o interés de cualquier tercero; que no esté publicado su investigación, ni se envíe para publicación en otro lugar mientras esté siendo considerado por esta revista.

RESPONSABILIDAD DEL AUTOR (ES): Cada autor garantiza que ha participado lo suficiente en el contenido intelectual, análisis de datos, si corresponde, y redacción para asumir la responsabilidad del mismo. Cada autor garantiza que su investigación no contiene declaraciones difamatorias o ilegales y no infringe ni viola los derechos de publicidad o privacidad de terceros, o calumnia de terceros, no viole ningún otro derecho personal o de propiedad de otros. Cada autor garantiza que su investigación no contiene ningún material fraudulento, plagiado o atribuido incorrectamente. Cada autor garantiza que todas las declaraciones contenidas en el Trabajo que pretenden ser hechos son verdaderas.

**EDITORIAL**

## La importancia del consentimiento médico informado a la medida

La relación médico y paciente deriva del contrato de prestación de servicios, y el médico tiene la obligación de actividad o de prestar sus servicios profesionales para la salud del paciente, sin obligarse al resultado de curación, que no siempre está dentro de sus posibilidades. La responsabilidad médica sólo llegará hasta donde el curso causal pueda ser dirigido y dominado por la voluntad; la negligencia, imprudencia e impericia, en los que también participan los hechos del enfermo y las reacciones del organismo del paciente, dan lugar a sucesos o resultados fortuitos en los que habrá interrupción del nexo causal. El médico es libre para escoger la solución más beneficiosa para el bienestar del paciente, poniendo a su alcance los recursos que le parezcan más eficaces en todo acto o tratamiento que decida llevar a cabo, siempre que sean aceptados por la ciencia médica o susceptibles de discusión científica. De acuerdo con los riesgos inherentes al acto médico que practica, en cuanto está comprometido por una obligación de medios en la consecución de un diagnóstico o en una terapéutica determinada, que tiene como destinatario la vida, integridad humana y preservación de la salud del paciente, cuando se adoptan las valoraciones e información oportuna a la paciente y familiares, decidiéndose la intervención, ninguna responsabilidad podría achacarse a su actuación. La información prestada a la paciente debe realizarse verbalmente y por escrito, ofreciendo toda la información pertinente al objeto de la intervención y riesgos, de esta manera, la paciente debe firmar un consentimiento informado.

Los actos de medicina voluntaria no comportan por sí la garantía del resultado perseguido. Sólo se toma en consideración la existencia de un aseguramiento del resultado por el médico a la paciente cuando resulte de la narración efectiva de la resolución recurrida, si efectivamente consta de información suficiente y la paciente asumió dichos riesgos, en principio debería desestimarse alguna reclamación. Hay que tener en cuenta que los médicos actúan sobre personas, con o sin alteraciones de la salud, y la intervención médica está sujeta, como todas, al componente aleatorio propio de la misma, los riesgos o complicaciones que se deriven de las distintas técnicas de cirugía utilizadas no son similares en todos los casos y el fracaso de la intervención puede no estar tanto en una mala praxis como en las simples alteraciones biológicas del paciente. Afirmar lo contrario supone prescindir de la idea subjetiva de culpa, para poner a su cargo una responsabilidad de naturaleza objetiva derivada del simple resultado alcanzado en la realización del acto médico. Esto es así al margen de cualquier otra valoración sobre culpabilidad, relación de causalidad y prueba de una actuación médica ajustada a la *lex artis*, cuando está reconocido científicamente que la seguridad de un resultado no es posible, pues no todos los individuos reaccionan de igual manera ante tratamientos de la medicina actual. La negligencia médico profesional sigue teniendo como referencia valorativa la mencionada *lex artis ad hoc*, en relación con el análisis sobre la supuesta responsabilidad por la cirugía planeada pasa a determinar si existe algún tipo de

reproche respecto al diagnóstico y técnica; la existencia del consentimiento informado firmado por el paciente, de la reintervención, desde el punto de vista jurídico, el tratamiento y la documentación que forma parte de la historia clínica acreditan de manera correcta, ninguna responsabilidad puede realizarse en ese sentido, debemos partir de que el paciente firmó el documento de consentimiento informado, no siendo responsabilidad atribuible a los médicos, se entiende que el consentimiento contempla los riesgos de la cirugía como la infección de la herida quirúrgica, que es inherente a la intervención que escapa a las habilidades profesionales.

La definición del consentimiento informado comprende "la conformidad libre, voluntaria y consciente del paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud"; debe ser escrito y bien entendido que la información que ha de proporcionarse consiste en "la finalidad y naturaleza de la cirugía, riesgos y consecuencias". Los procedimientos invasivos suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente; éste debe conocer riesgos y consecuencias para tomar sus decisiones, no es apropiado equiparar falta o insuficiencia de consentimiento con un funcionamiento irregular del servicio público, como si la falta de información o insuficiencia en el mismo fuese necesariamente sinónimo de mala praxis y el consentimiento informado nunca es sinónimo de éxito en el tratamiento. La ausencia o insuficiencia del mismo, tampoco puede ser equiparada de forma automática y necesaria con mala praxis; se deben distinguir claramente las intervenciones planificadas y de urgencia, así como aquellas otras que *ab initio* no presentan problemas, debiendo estar a las circunstancias objetivas y subjetivas que concurran en cada caso.

En Medicina, la toma de decisiones clínicas está basada en el diagnóstico mediante pruebas que demuestren o rechacen una sospecha clínica. Sólo el diagnóstico que presente

un error de notoria gravedad o conclusiones absolutamente erróneas puede servir de base para declarar la responsabilidad, al igual que en el supuesto de que no se hubieran practicado todas las comprobaciones o exámenes exigidos o exigibles. No se puede cuestionar el diagnóstico inicial por la evolución posterior, dada la dificultad que entraña acertar con el correcto, a pesar de haber puesto para su consecución todos los medios disponibles. En todo paciente existe un margen de error independientemente de las pruebas que se le realicen, la responsabilidad está en no agotar los medios diagnósticos. Es decir, ante un error diagnóstico sino ante un diagnóstico equivocado por no haber puesto a disposición de la paciente los medios de que disponía para lograrlo evitando las consecuencias resultantes. Sin que ese uso de pruebas diagnósticas nos situé ante un supuesto de medicina defensiva por la aplicación indiscriminada de pruebas para establecer un diagnóstico, una actuación médica carente de conocimientos necesarios hace posible un diagnóstico correcto mediante la exploración y la práctica de pruebas complementarias, ante un diagnóstico equivocado por no haber puesto a disposición de la paciente los medios de que disponía para lograrlo se pueda apreciar indicios de una posible actuación médica contraria a la *lex artis*, todo ello sin disponer de toda la información.



Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

Editor

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

## TRABAJO ORIGINAL

## Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero

Jackelline Lissbeth Flores Hernández\*, Salvador García Arteaga\*, Kathy Flores Barrios\*, Víctor Manuel Vargas Hernández\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer de cuello de útero es la segunda causa de muerte en la mujer en todo el mundo y se asocia con diferentes factores de riesgo. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo predominantes en mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado confirmadas histopatológicamente. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y observacional para conocer los factores de riesgo en 150 pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. **Resultados:** La mayoría de las pacientes reportan el inicio de vida sexual activa antes de los 17 años y más de dos parejas sexuales como los principales factores de riesgo; la mayoría contaron con prueba de tamizaje adecuado, sin importar el estado socioeconómico o educativo. Este grupo de población requiere mayor fomento a la salud sexual. **Conclusiones:** En la población en general, aparte de fomentar las pruebas de tamizaje, la salud sexual es importante, como diferir el inicio de la vida sexual o limitar el número de parejas sexuales, que son los dos factores de riesgo más frecuentes en nuestro estudio.

**Palabras clave:** lesión escamosa intraepitelial de alto grado, tamizaje, salud sexual, factores de riesgo, infección por virus del papiloma humano y estudio histopatológico.

## ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer is the second leading cause of death in women worldwide and is associated with different risk factors. **Objective.** To determine the predominant risk factors in women with histopathologically confirmed high-grade squamous intraepithelial lesions. **Material and methods.** A retrospective and observational study was conducted to determine the risk factors in 150 patients with high-grade squamous intraepithelial lesions. **Results.** Most of the patients report the beginning of active sexual life before the age of 17 and two more sexual partners as the main risk factors; most had an adequate screening test, regardless of their socioeconomic or educational status. This population group requires greater promotion of sexual health. **Conclusions.** In addition to promoting screening tests, sexual health is important in the general population, such as delaying the start of sexual life or limiting the number of sexual partners; which are the two most frequent risk factors in our study.

**Key words:** high-grade squamous intraepithelial lesion, screening, sexual health, risk factors, human papillomavirus infection and histopathological study.

Flores Hernández, Jackelline Lissbeth; García Arteaga, Salvador; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, 2019, 12(1): 6-11

## ANTECEDENTES

A nivel mundial, cada año se diagnostican 500 mil nuevos casos de cáncer de cuello de útero (CaCu), 83%, 410 mil casos se presentan en países emergentes<sup>1</sup> y es la segunda causa de muerte en mujeres.<sup>2,3</sup> En México, es la segunda neoplasia más frecuente<sup>4</sup> en las mujeres y la primera en mortalidad.<sup>5</sup> El virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo (FR) y causa necesaria para desarrollarlo; además, de otros factores adyuvantes exógenos y endógenos (o cofactores), como la predisposición genética, determinan la progresión de lesiones precursoras a CaCu.<sup>6,7,8</sup> El VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) con mayor prevalencia y la infección persistente influye en la carcinogénesis del CaCu.<sup>9,10</sup>

Los factores de riesgo que se asocian a la infección por VPH influyen en la historia natural de la enfermedad, así como en la evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, por sus siglas en inglés) a CaCu y están relacionados en gran medida con el comportamiento sexual, como el inicio de la vida sexual activa (IVSA) antes de los 17 años, más de un compañero sexual, uso de anticonceptivos orales (AO) y falta de pruebas de tamizaje.<sup>11-13</sup> Se relaciona la mayor exposición al VPH en<sup>4,14</sup> mujeres solteras y viudas<sup>15</sup>; el riesgo relativo (RR) es cuando el inicio de la vida sexual activa es antes de los 17 años, hasta 2.4 veces mayor que si se inicia a los 21 años.<sup>16</sup> Además, la mujer tiene más riesgo si el comportamiento sexual de la pareja sexual es de mayor riesgo (hombre polígamo),<sup>4</sup> la vulnerabilidad del epitelio cervical en la adolescencia y la pareja sexual de alto riesgo, principalmente cuando no se utiliza anticoncepción de barrera como el preservativo o condón. El papel del hombre en la transmisión de la infección se atribuye en gran medida al semen, durante la eyaculación los espermatozoides se depositan en los pliegues mucosos de las glándulas endocervicales cercanas a la unión escamocolumnar (UEC), donde se encuentra la zona

de transformación (ZT) que es lugar de mayor riesgo oncogénico; la asociación con ITS,<sup>4</sup> es más frecuente en la adolescencia, causan cervicitis, uretritis y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), y la inmunosupresión; como, la co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) facilita el desarrollo de CaCu, por alteraciones de la respuesta inmunitaria. En mujeres multíparas (mayor de 5 partos) se incrementa el riesgo de CaCu, ocasionado por la inmunosupresión del embarazo o factores hormonales que incrementan la susceptibilidad a la infección por VPH; principalmente la edad del primer parto, antes de los 22 años,<sup>4</sup> asociado con el traumatismo repetido del cuello uterino al momento del parto; la deficiencia de folatos se presenta con el mayor número de embarazos.

El riesgo aumenta con el uso de anticonceptivos orales (AO) por más de cinco años; que se asocia con el comportamiento sexual; aunque, los estrógenos inducen actividad mitótica y favorecen la integración al ADN de VPH y los progestágenos se relacionan con la elevación de la tasa de VPH estimulan su expresión viral y ambos inhiben la apoptosis y modifican la respuesta inmunitaria local, que facilita la carcinogénesis, principalmente si el uso de AO es superior a 10 años y disminuye ocho años después de suspenderlos,<sup>7</sup> pero el uso tiene mayores beneficios para la salud pública que el riesgo relativo (RR) sobre el CaCu. El tabaquismo induce un efecto inmunosupresor local y efecto carcinogénico directo a través de las nitrosaminas y alquitranes, presentes en la secreción del moco cervical en mujeres fumadoras. El tabaco tiene efecto carcinogénico directo y además contribuye a la infección persistente por VPH, principalmente cuando el consumo es de 15 cigarrillos al día. El comportamiento sexual de riesgo se relaciona con el bajo nivel social, cultural y educativo, más que el nivel socioeconómico, y la falta de programas organizados de tamizaje. Las deficiencias nutricionales, principalmente el menor consumo de frutas y vegetales, con disminución de la vitamina A, carotenos, vitaminas C y E, influyen en la aparición de

• Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia A.C.

Correspondencia: Jackelline Lissbeth Flores Hernández. Correo electrónico: floresjackelline@gmail.com

Flores Hernández, Jackelline Lissbeth; García Arteaga, Salvador; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, 2019, 12(1): 6-11

Flores Hernández, Jackelline Lissbeth; García Arteaga, Salvador; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, 2019, 12(1): 6-11

lesiones precursoras; además, los folatos, vitamina B6 y B12 están implicadas en la carcinogénesis, así como el consumo de alcohol, el sedentarismo y un mayor índice de masa corporal (IMC).<sup>17</sup>

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional para conocer los factores de riesgo (FR) que predominan en lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés) confirmadas histopatológicamente en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil de Cuauhtepc, CDMX. A 16 mil 133 pacientes se les realizó colposcopia durante el periodo de estudio del 1 de octubre de 2005 al 31 de octubre de 2013, las pacientes de primera vez fueron 4 mil 548, de las cuales se les realizó estudio histopatológico a 1739, de éstas en 150 pacientes se confirmó histopatológicamente HSIL. En éstas se realizó la revisión del expediente clínico para investigar los FR asociados a lesiones precursoras de CaCu. A través de la recolección de datos de los expedientes clínicos se estudiaron las siguientes variables (edad, genotipos de VPH, escolaridad, estado civil, nivel socioeconómico, residencia, parejas sexuales, IVSA, prueba de tamizaje, método anticonceptivo, tabaquismo y paridad (tabla 1).

**RESULTADOS**

Los resultados de las 150 pacientes evaluadas, la mayoría son de 18-25 años (37%), de 26-35 años (33%), de 36-45 años (17%), de 46-55 años (5%) y en promedio 4% son menores de 17 años y mayores 56 años. El 70% de las pacientes con HSIL tenía entre 18 a 35 años, 53% estaba casada, 47% soltera, sólo 83% tiene pareja estable, 81% tienen primaria o secundaria, 12% es analfabeta, 7% tienen nivel técnico o licenciatura, 100% vine en zona urbana, 87% tiene nivel socioeconómico bajo y 13% nivel medio. El inicio de la vida sexual activa (IVSA), antes de los 17 años, se identificó en 58%, entre los 18 a 25 años al 40% y 2% en mayores de 26 años. La mayoría tiene un inicio de vida sexual activa a temprana edad; 39% es monógama y 61% ha

tenido más de dos parejas sexuales; 87% de las pacientes tienen tamizaje adecuado, 13% no ha tenido pruebas de tamizaje, 26% son nulíparas, 29% primíparas, 45% tienen más de dos partos; 42% sin métodos anticonceptivos, 34% utilizan anticonceptivos hormonales en 7%, DIU 27%, esterilización 14%, condón 9% y métodos naturales sólo 1%, además, sólo en 31% se encontró consumo de tabaco<sup>2-7</sup> (tablas 2 a12).

**DISCUSIÓN**

De acuerdo con nuestros resultados, las pacientes con HSIL y donde la literatura menciona diversos cofactores, en nuestra población estudiada sólo se encontraron que las pacientes con IVSA son menores a los 17 años, con más de dos parejas sexuales, el nivel educativo principalmente fue la primaria y secundaria, y con un nivel socioeconómico bajo. Existe relación entre el RR de HSIL, número de parejas, edad de IVSA, que están relacionados con la exposición, susceptibilidad y genotipo de VPH.<sup>3-7</sup>

En cuanto a los factores socioeconómicos existen datos controvertidos, sin generalizar que el estado socioeconómico alto o alto nivel educativo se relacionen con la falta para realizarse las pruebas de tamizaje, en nuestro estudio la mayoría de pacientes tienen tamizaje adecuado sin importar el nivel socioeconómico; pero se requiere fomento a la salud sexual y la mayoría de FR son modificables y la implementación de programas de salud pública mejoran la salud poblacional, a través de implementar programas de salud sexual difiriendo el IVSA, sexo seguro con uso de condón, y lograr mayor cobertura del tamizaje y prevención del CaCu.<sup>10-17</sup>

**CONCLUSIÓN**

Los FR para el desarrollo de HSIL y CaCu son modificables y algunos están directamente asociados a su desarrollo, deben aplicarse las medidas preventivas y educativas para evitarlas a través de la educación sexual y programas de salud pública.

**Tabla 1.** Variables estudiadas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	GENOTIPO DE VPH	ESCALA DE MEDICIÓN
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	O displasia es severa y o carcinoma in situ.	EXPEDIENTE CLÍNICO	VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66	RAZÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	EXPEDIENTE CLÍNICO	<17 años, 18-25 años, 26-35 años, 36-45 años, 46-55 años y >56 años	RAZÓN
ESCOLARIDAD	Nivel de conocimientos de acuerdo con el nivel de estudios que se obtiene	EXPEDIENTE CLÍNICO	NINGUNA, SABE LEER Y ESCRIBIR, PRIMARIA, SECUNDARIA, TÉCNICO, PROFESIONISTA	RAZÓN
ESTADO CIVIL	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles	EXPEDIENTE CLÍNICO	SOLTERA, ACOMPAÑADA, CASADA, VIUDA	RAZÓN
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Es una medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación con otras personas, basada en sus ingresos, educación y ocupación	EXPEDIENTE CLÍNICO	BAJO INTERMEDIO Y ALTO	RAZÓN
LUGAR DE HABITACIÓN	Lugar de residencia llámese esta urbana o rural	EXPEDIENTE CLÍNICO	URBANA O RURAL	RAZÓN
COMPAÑEROS SEXUALES	Con el número de parejas que se decide tener acto sexual. Exposición relacionada con mayor probabilidad de exposición al VPH	EXPEDIENTE CLÍNICO	POR NÚMERO DE COMPAÑEROS	RAZÓN
Edad de inicio de la vida sexual activa	Edad en la que se inician relaciones sexuales. Exposición relacionada con mayor probabilidad de exposición al VPH	EXPEDIENTE CLÍNICO	< 17 AÑOS, 18-25 AÑOS, 26-35 AÑOS	RAZÓN
PAPANICOLAOU	Prueba de tamizaje que se realiza en el cuello uterino al iniciar relaciones sexuales	EXPEDIENTE CLÍNICO	ACTUALIZADO Y NO REALIZADO	RAZÓN
MÉTODO ANTICONCEPTIVO	Medicamento por vía oral con el propósito de evitar el embarazo	EXPEDIENTE CLÍNICO	SEXUALMENTE ACTIVAS	RAZÓN
PARTOS VAGINALES	Expulsión de uno o más fetos maduros y placenta desde la cavidad uterina al exterior	EXPEDIENTE CLÍNICO	POR CANTIDAD	RAZÓN
TABAQUISMO	Practica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas	EXPEDIENTE CLÍNICO	CUALQUIER EDAD	RAZÓN

**Tabla 2.** Edad de pacientes

EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
<17 AÑOS	6	4%
18-25 AÑOS	55	37%
26-35 AÑOS	50	33%
36-45 AÑOS	25	17%
46-55 AÑOS	8	5%
>56 AÑOS	6	4%
TOTAL	150	100%

**Tabla 3.** Estado civil

ESTADO CIVIL	PACIENTES	PORCENTAJE
SOLTERA	70	47%
CASADA	80	53%
TOTAL	150	100%

Flores Hernández, Jackelline Lissbeth; García Arteaga, Salvador; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, 2019, 12(1): 6-11

Flores Hernández, Jackelline Lissbeth; García Arteaga, Salvador; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero, 2019, 12(1): 6-11

**Tabla 4.** Escolaridad

ESCOLARIDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
ANALFABETA	18	12%
PRIMARIA-SECUNDARIA	121	81%
TÉCNICO-LICENCIATURA	14	7%
TOTAL	150	100%

**Tabla 6.** Nivel socioeconómico

NIVEL SOCIOECONÓMICO	PACIENTES	PORCENTAJES
BAJO	130	87%
MEDIO	20	13%
ALTO	0	0%
TOTAL	100	100%

**Tabla 8.** Parejas sexuales

PAREJAS SEXUALES	PACIENTES	PORCENTAJE
1	58	39%
2	48	32%
3	27	18%
4	9	6%
5	2	1%
6	3	2%
7	0	0%
8	1	1%
9	0	0%
>10	2	2%
TOTAL	150	100%

**Tabla 10.** Paridad

PARTOS	PACIENTES	PORCENTAJE
NINGUNO	39	26%
1	43	29%
2	27	18%
3	25	17%
>4	16	10%
TOTAL	150	100%

**Tabla 5.** Lugar de residencia

LUGAR DE RESIDENCIA	PACIENTES	PORCENTAJE
URBANA	150	100%
RURAL	0	0%
TOTAL	150	100%

**Tabla 7.** Inicio de vida sexual activa (IVSA)

IVSA	PACIENTES	PORCENTAJE
<17 AÑOS	87	58%
18-25 AÑOS	60	40%
26-35 AÑOS	3	2%
TOTAL	150	100%

**Tabla 9.** Tamizaje (toma de citología)

TOMA DE PAPANICOLAOU	PACIENTES	PORCENTAJE
SÍ	131	87%
NO	19	13%
TOTAL	150	100%

**Tabla 11.** Método de anticonceptivos

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS	PACIENTES	PORCENTAJE
NINGUNO	63	42%
OTB	20	13%
DIU	40	27%
PRESERVATIVO	13	9%
ACO	10	7%
RITMO	2	1%
VASECTOMÍA	2	1%
TOTAL	150	100%

**Tabla 12.** Tabaquismo

TABAQUISMO	PACIENTES	PORCENTAJE
SI	47	31%
NO	103	69%
TOTAL	150	100%

## REFERENCIAS

- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12): 3030-44.1.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in VPH carcinogenesis. *Virus Res*. 2002, nov, 89(2): 191-9.
- Lizano Soberón M, Carrillo García A, Contreras Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología*. 2009. 4:205-16.
- Apgar BS, Brotzman G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 1999, 59:2794-801.
- Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra epithelial neoplásica in relation to human papillomavirus infection. *BJC*. 2000; 82(7): 1332-8.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348: 518-27.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002, 359:1085-92.
- Sierra-Torres CH, Tying SK, AU WW. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13, 617-625.
- Smith JS, Herrero S, Bosetti C, Muñoz N et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J. Natl Cancer Inst*. 2002; 6, 94(21): 1592-3.
- Cogliano V, Baan K, Straif Y et al. Carcinogenicity of Human Papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6(4):204.
- World Health Organization. Cervical cancer, oral contraceptives and parity. Geneva, WHO, (Weekly Epidemiological Record, No. 20) (2002).
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1085–1092 (marzo 30, 2002).
- Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Laukkanen P et al. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Brit Journal of Cancer* 2004;90;1025-1029.
- Lindau ST, Tomori C, Lyons T, Langseth L, Benett CL, Garcia P. The association of health literacy with cervical cancer prevention knowledge and health behaviors in multiethnic cohort women. *Am J Obstet Gynecol* 2002. 186:938-43.
- Vargas Hernández, V. M., Vera Gaspar D., Acosta Altamirano G. Curiel Valdés JJ. Virus del Papiloma Humano en Cáncer en la mujer. Vargas Hernández VM, editor, Edit. Alfil, México, 2011, 615-635.
- Vargas-Hernández, V. M. Avances en la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. *Rev Hosp Jua Mex*. 2012; 79(2):103-109
- Vargas-Hernández, V. M., Muñoz Cortés SB, Sam Soto S, Barrientos Vargas G. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino. *Rev Enf Tract Gen Inf*, ene-dic 2018; 11(1):41-49.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano

María de Lourdes Ortiz Rodríguez\*, María del Carmen Landa Ortiz\*\*, Kathy Flores Barrios\*, José Antonio Moreno Sánchez\*, Sergio Bruno Muñoz Cortés\*, Víctor Manuel Vargas Hernández\*<sup>1</sup>

## RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común, tanto en hombres como en mujeres y su persistencia tiene un papel crucial en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales y neoplasias del tracto genital inferior, principalmente. Sin embargo, la mayoría de las lesiones asociadas a la infección del VPH de alto riesgo no progresan a cáncer. Estudios reportan que el uso de anticonceptivos orales de forma prolongada mayor de cinco años continuos puede aumentar el riesgo de cáncer cervicouterino. Esta revisión investigará el papel que tienen los anticonceptivos como cofactor en la persistencia de la infección por el VPH.

**Palabras clave:** lesiones escamosas cervicales, cáncer cervicouterino, VPH, anticonceptivos orales, infección, transmisión sexual, persistencia.

## ABSTRACT

Infection with human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection, both in men and women, and its persistence plays a crucial role in the development of cervical squamous intraepithelial lesions and lower genital tract neoplasias mainly. However, most of the lesions associated with high-risk HPV infection do not progress to cancer. Studies report that prolonged use of oral contraceptives for longer

than 5 years can increase the risk of Cervical Cancer. This review will investigate the role of contraceptives as a cofactor in the persistence of HPV infection.

**Key words:** cervical squamous lesions, cervical cancer, HPV, oral contraceptives, infection, sexual transmission, persistence.

## ANTECEDENTES

El conocimiento de la interacción de los anticonceptivos hormonales y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) sobre las oncoproteínas E6 y E7 de VPH de alto riesgo (VPH-ar) en la carcinogénesis es conocido, así como el uso mayor a cinco años y otros factores de riesgo (FR) como inicio de la vida sexual activa (IVSA) a edad temprana (<17 años de edad), número de parejas sexuales (>5 parejas sexuales), conducta sexual de riesgo (como sexo no seguro o falta de uso del condón), sin circuncisión de la pareja. Otros FR adicionales incluyen multiparidad (>5 partos), tabaquismo y deficiencia de folatos principalmente,<sup>1,2,3</sup> además, cambios anatómicos, fisiológicos e inmunitarios originados por las hormonas como las contenidas en los anticonceptivos orales (AO); dificultan la asociación con el desarrollo del cáncer del cuello uterino (CaCu). Actualmente, las vacunas profilácticas contra VPH disminuyen la incidencia del CaCu, que es causado por VPH-ar. Independientemente los programas de vacunación contra el VPH,

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

es necesario continuar con los programas de tamizaje para detección oportuna de CaCu y así, disminuir su mortalidad, particularmente cuando se utilizan AO; aunque los beneficios que éstos tienen superan el riesgo de CaCu.

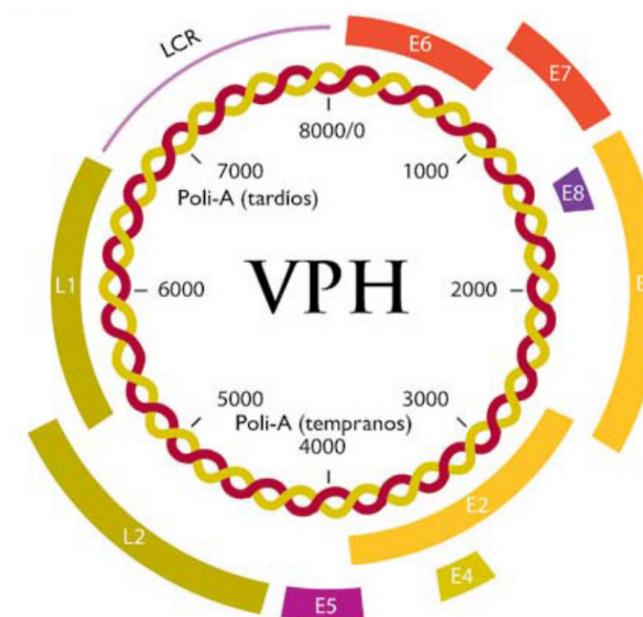
## EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de 600 millones de personas están infectadas por el VPH,<sup>4</sup> que es causa necesaria para el CaCu. El VPH-16 es responsable de más de 60% de casos; ciertos genotipos de VPH de alto riesgo<sup>5,6</sup> en 99% contienen ADN de algún genotipo de VPH-ar, además de otros factores y cofactores asociados que favorecen la regresión o progresión.<sup>7-11</sup> La infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente; el CaCu es el segundo cáncer más frecuente en mujeres mundialmente con 493 mil nuevos casos y 274 mil muertes cada año, 83% de países en desarrollo.<sup>4</sup> Existen más de 150 genotipos

de VPH que pueden infectar los genitales de hombres y mujeres; alrededor de 630 millones de personas en el mundo (9 a 13%) están infectados por VPH, de forma asintomática que son transmisores de la infección. Los VPH han sufrido pocos cambios genómicos, la secuencia de ADN, de más de 150 genotipos de VPH, que se agrupan en 16 géneros, 2 géneros de VPH importantes son papiloma Alfa ( $\alpha$ ) y Beta ( $\beta$ ), la mayoría de VPH que infectan el área genital pertenecen al género Alfa, son tejidos específicos y en general producen diferentes tipos de lesiones.<sup>3,12</sup>

## CARCINOGENESIS

El VPH-16 y el 18 están involucrados en 80% del CaCu; otros genotipos VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 son VPH-ar u oncogénicos.<sup>7,9</sup> Las interacciones de las oncoproteínas virales con los reguladores celulares, envueltos en los procesos biológicos



**Fig. 1.** Genoma del VPH, contiene un DNA circular de doble cadena. Posee tres regiones: 1) Región larga de control, LCR sin marco de lectura. 2) Región temprana, con los genes E1 al E8 y la 3) región tardía con los genes L1 y L2, que componen la cápside.

\*\* Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia, A.C.

\* Médico Cirujano. Universidad Anáhuac Norte.

<sup>1</sup> Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

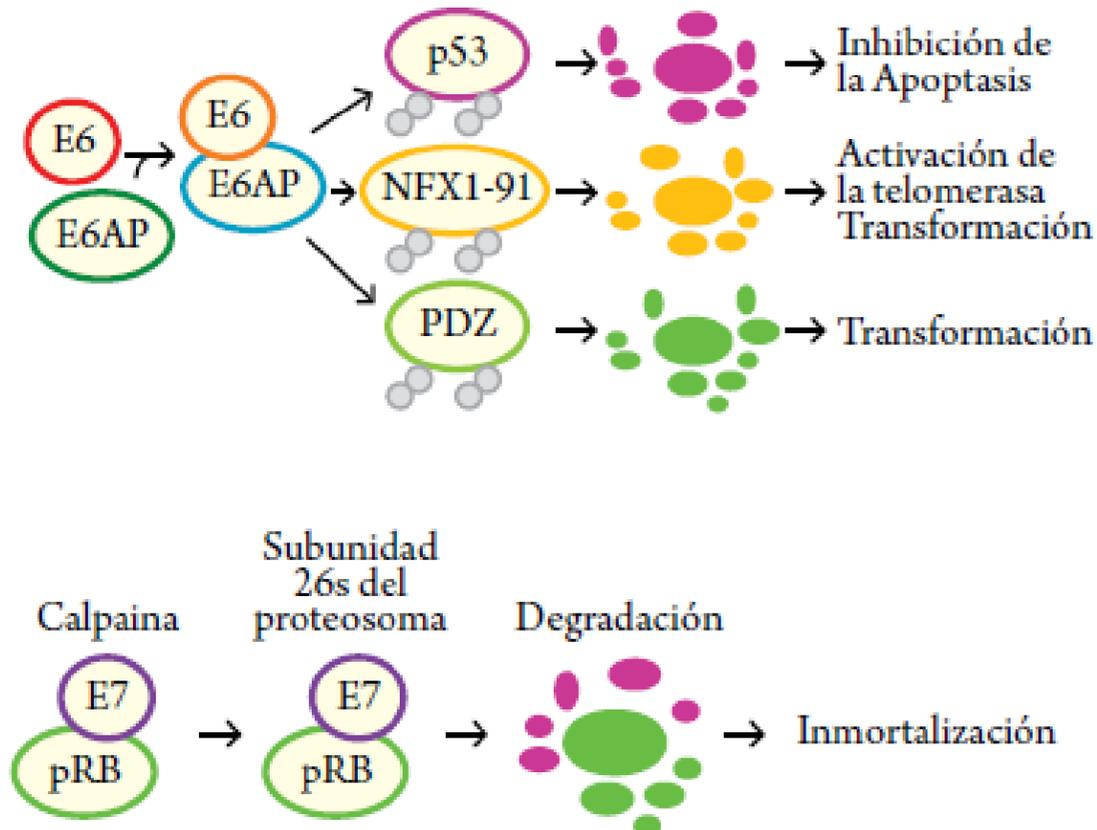
Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

de apoptosis, proliferación y diferenciación celular<sup>3,12</sup> (figuras 1 y 2), durante el proceso de integración del genoma de VPH al genoma de la célula huésped es el evento fundamental en la progresión a cáncer,<sup>7</sup> debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación.<sup>5,12-14</sup> Los VPH también han sido implicados en el desarrollo de neoplasias o cáncer en ano, vagina, vulva, pene y orofaringe. La presencia de VPH también se ha correlacionado con otros carcinomas escamosos de la conjuntiva o retina, vejiga y

uretra, pulmón, retina, mama, próstata, ovario y endometrio; el papel del VPH en estas neoplasias es controvertido.<sup>15-17</sup>

Las mujeres sexualmente activas, de cualquier edad, pueden infectarse con VPH-ar; raramente desarrollan CaCu, la prevalencia de VPH en mujeres de 40 años o mayores no se correlaciona con la mayor tasa de CaCu; sólo la infección por VPH-ar, persistente da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y CaCu, que lleva varios años<sup>7-9,11,18-20</sup> para su desarrollo<sup>17-19</sup> (tabla 1).



**Fig. 2.** Mecanismo de oncogénesis, las oncoproteínas de E6 y E7 de VPH involucrados en la transformación de las células. El complejo E6 E6AP, permite la degradación mediada por la aglutinación de las proteínas con dominio de unión p53, NFX1 91 y PDZ. Por su parte, E7 degrada a pRB, mediante la calpaína una proteasa de las cisteínas. El reclutamiento de la calpaína por E6 promueve un corte inicial de pRb, el cual es necesario para su posterior degradación por el proteosoma.

**Tabla 1.** Función de los oncogenes del VPH.

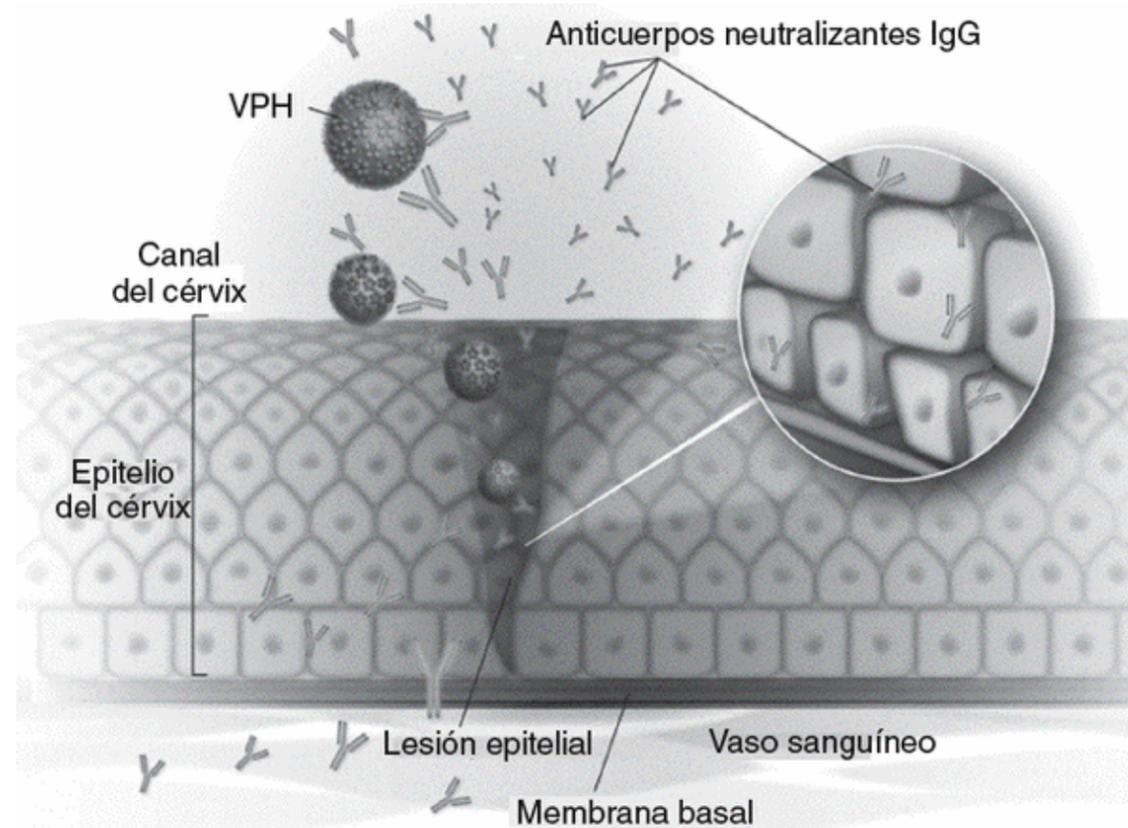
GENE	FUNCIÓN
E1	ATPasa y ADN helicasa. Reconoce y está unido al inicio de la replicación como un complejo hexamérico y a la transcripción del ADN viral.
E2	Proteína reguladora de la transcripción y auxiliar en el proceso de la replicación del ADN viral. Se une al promotor viral transcripcional como un dímero. Interactúa y recluta a la E1 al origen.
E4	Actúa tardíamente en el ciclo vital viral. Rompe la citoqueratina y los filamentos intermedios de la célula. Localiza ND10. Induce la detección de G2. Se cree que facilita el ensamblaje del virus y su emisión.
E5	Induce la proliferación celular no programada. Proteína de transformación de la membrana. Interactúa con los receptores del factor de crecimiento y otras proteínas quinasa. Inhibe la apoptosis y el tráfico de complementos del MHC a la superficie celular.
E6	Induce la síntesis del DNA y la telomerasa. Previene la diferenciación celular. Interactúa con cuatro proteínas celulares: coactivadores transcripcionales; proteínas implicadas en la polaridad de la célula y la motilidad; supresores tumorales e inductores de apoptosis como p53, la replicación del DNA y los factores de reparación.
E7	Induce la proliferación celular no programada. Interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina. Activa los reguladores positivos del ciclo celular e inhibe a los reguladores negativos y supresores de tumor como el retinoblastoma; desestabiliza los centrómeros y causa efectos mitóticos.
L1	Proteína principal viral estructural. Se auto ensambla en capsómeros y cápsoides. Interactúa con L2 y con los receptores de la célula. Contiene epítomos neutralizadores.
L2	Proteína viral estructural menor. Interactúa con el DNA y con ND10S. Se cree que facilita el ensamblaje del virión. Interactúa con los receptores de la célula y codifica el virus lineal que neutraliza los epítomos.

Los principales tipos histopatológicos del cáncer cervicouterino son: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico más común es el carcinoma escamoso (80%) frecuentemente asociado al VPH-16. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y está asociado con el VPH-16, 18 y 45. Las pruebas de tamizaje con la citología o prueba de Papanicolaou (Pap), detectan lesiones precancerosas escamosas. El adenocarcinoma es difícil de detectar por Pap,<sup>9,5,16,13</sup> la mayoría de los cánceres de cuello uterino son carcinomas de células escamosas; su incidencia ha disminuido, y el adenocarcinoma ha aumentado en los últimos años.<sup>19,16,13</sup>

La expresión de los productos de los genes virales se encuentra regulada, de tal forma que las proteínas virales se expresan en momentos específicos a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial; dando lugar a la generación de partículas virales en las capas superiores del epitelio,

pero es poco frecuente el desarrollo de cáncer resultado de la infección por VPH. La zona de transformación (ZT) endocervical es un sitio del epitelio donde los VPH-ar, logra regular su ciclo productivo y la variación tanto a nivel de la expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión repercute en el desarrollo de cáncer en estas zonas.<sup>12,3,17,13</sup> Después de una infección natural, la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra el VPH y son capaces de dar protección.<sup>15</sup> Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmunitario. Como resultado, la respuesta inmunitaria a través de las células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios está limitada; una vez dentro de la célula, la partícula del virus del papiloma puede utilizar múltiples mecanismos para impedir la respuesta inmunitaria necesaria para la eliminación de la infección (figura 3).<sup>14,21,22-28</sup>

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26



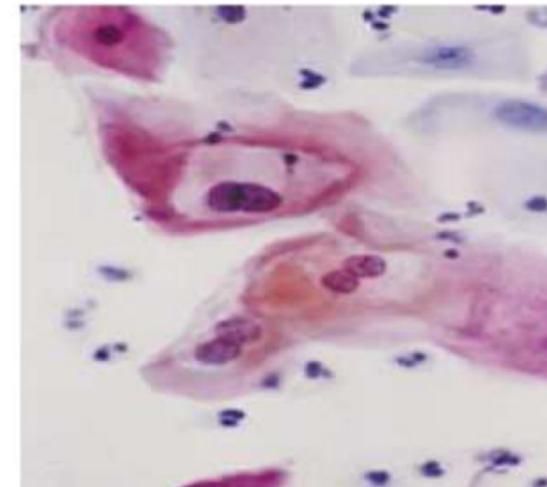
**Fig. 3.** Mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria a VPH. Aun cuando la inmunoglobulina G (IgG), está en las secreciones cervicales y la protección está mediada por la IgG sérica (predomina la IgG neutralizante), que puede trasudar a través del epitelio cervical, especialmente en la unión escamocolumnar, en cantidades suficientes para unirse a las partículas virales y prevenir la infección por el VPH. Hay bajos títulos de anticuerpos en la infección por virus de papiloma humano.

Los VPH pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo su detección por el sistema inmunitario que permite una reactivación ulterior, sólo existen evidencias indirectas de las infecciones latentes del VPH en humanos, pero aun cuando el VPH no puede ser detectado en una muestra en un momento dado, persiste la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente; y las infecciones latentes en pacientes inmunocomprometidos<sup>7,10</sup> se reactivan.<sup>22,24</sup> La historia natural del CaCu implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cuello uterino presentan ciertas anomalías

histopatológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, (NIC-1), NIC-2 o NIC-3 y finalmente CaCu invasor.<sup>15,12,24</sup> En la etiopatogenia el papel del VPH en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino es necesario (figura 4).

La infección por VPH se caracteriza; infección latente, determinada por la presencia del VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna expresión de enfermedad. Pero el virus está presente y es detectado por técnicas de biología molecular específicas como la Hibridación *in situ* o la

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26



**Fig. 4.** Pap con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado que muestra la vacuolización citoplasmática perinuclear (coilocitosis), la binucleación y los núcleos agrandados.

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitosis, displasias) detectadas en citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia del VPH muestra los cambios en la coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético de 3 a 5% (0.02%); y estos cambios se asocian a la infección por VPH y una posible lesión premaligna, la infección clínica se manifiesta por la aparición de lesiones genitales positivas para el VPH. Los virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. No obstante, la enfermedad no siempre se manifiesta clínicamente y permanece en fase latente o subclínica durante la cual se adquiere un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o progresión hacia CaCu.<sup>23-25</sup>

La infección por VPH-ar persistente en el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado a cáncer invasor, tarda de 1 a 10 años,<sup>5</sup> varía dependiendo del genotipo de VPH.<sup>3,13,21</sup> El VPH-16, persiste más tiempo infectando el epitelio a diferencia de otros genotipos de VPH y progresan a cáncer más rápido que aquellas lesiones con otros genotipos de VPH. La infección

con los VPH oncogénicos tiene un promedio de duración de ocho meses, con VPH no oncogénicos cuatro meses,<sup>15</sup> 85% de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado presentan ADN de VPH-ar y 100% en CaCu.<sup>3,12,16</sup> En mujeres jóvenes la incidencia de la infección por VPH es alta y por múltiples genotipos de VPH, y menor mujeres en transición a la menopausia hasta la postmenopáusicas,<sup>25</sup> existen vacunas profilácticas contra el VPH, bivalente, tetravalente y nonavalente,<sup>17</sup> actúan mediando el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral; reducen significativamente el desarrollo de lesiones en el tracto genital inferior.<sup>17,26-29</sup>

### INFECCIÓN POR VPH

Las infecciones genitales por VPH se detectan en el tracto genital de mujeres y hombres, en personas jóvenes la infección por VPH es frecuente, la mayoría se resuelven espontáneamente en 90%, persiste sólo en una pequeña fracción<sup>15</sup>, la presencia de la infección asintomática de VPH en 5 a 50% de las mujeres en edad reproductiva sugiere que la infección por VPH no es suficiente causa para el desarrollo del cáncer, por lo tanto, existen otros cofactores que incrementan el riesgo de la infección por VPH-ar, persistente y progresión a cáncer.<sup>2,5</sup> Existen tres principales cofactores relacionados con el desarrollo; exógenos o ambientales: uso de anticonceptivos hormonales, tabaquismo, multiparidad y dieta pobre en folatos vitaminas y minerales; virales: infección por genotipos específicos de VPH, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, y la integración del genoma viral a la célula y carga viral; y otros relacionados con el huésped: factores genéticos, hormonales y aquellos relacionados con el sistema inmunitario. Dentro de estos últimos, se postula que el HLA-I puede actuar como uno de estos cofactores, la presentación de antígenos de VPH al sistema inmunitario puede proteger o predisponer al desarrollo de NIC asociada a VPH. Los FR para la persistencia de la infección y los biomarcadores definen el comportamiento de una lesión premaligna.<sup>3,23,27</sup>

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

### Anticonceptivos orales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en 2009 alrededor de 60 millones de mujeres usuarias mundialmente<sup>27</sup> de AO hormonales. En 2011, 300 millones de mujeres los usan<sup>9,19</sup> es la segunda opción anticonceptiva detrás el coito interrumpido. El preservativo y el DIU ocupan el tercer y cuarto lugar respectivamente. Por lo que se han posicionado como un método tradicional de anticoncepción. Los AO aumentan la ectopia cervical (eversión o salida del tejido endocervical del canal endocervical), condición clínica donde se expone y hace vulnerable a patógenos de transmisión sexual, como al VPH por la ectopia cervical.

El uso de progestágeno adelgaza el revestimiento de la vagina, dejando susceptible a patógenos de ITS para penetrar a la mucosa vaginal. Los AO hormonales que contienen estrógenos y progestágenos pueden potenciar la expresión de los genes del VPH en el cuello uterino a través de receptores de progesterona respuesta del genoma viral. Ya que, en ausencia de hormonas, el receptor para éstas es inactivo y se localiza en el núcleo de la célula blanco como un gran complejo molecular asociado a proteínas de choque térmico. Cuando la hormona se une a su receptor, se produce un cambio conformacional que provoca la dimerización del receptor, adquiriendo capacidad de unión a secuencias específicas de A.<sup>8</sup> Existen regiones de regulación de la transcripción del ADN viral que contienen elementos de reconocimiento hormonal<sup>9,19</sup> que aumentan el nivel de expresión de los genes virales E6 y E7. Además, ejercen acción sobre determinados genes asociados a la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Estas hormonas inhiben la transactivación transcripcional mediada por p53 genes involucrados en el arresto del ciclo celular y la apoptosis.<sup>8,9,28</sup>

Los cambios más importantes a causa de las progestinas sobre el cuello uterino consisten en: aumento de la viscosidad del moco cervical y descenso marcado de

la cantidad, filancia y cristalización. Otros factores fisiológicos de los AO sobre el epitelio cervical son eversión del epitelio columnar, activación del proceso metaplásico inmaduro, disminución de los niveles de folatos en sangre, cambios megaloblásticos en las células encervicales.<sup>1,9,10</sup> Se relaciona el uso de AO hormonal con cambios en la unión escamocolumnar (UEC), relacionados con las lesiones glandulares, y adenocarcinoma cervical,<sup>1</sup> se encontró mayor riesgo de CaCu por el uso de anticonceptivos orales y el riesgo disminuye al suspenderlos. Comparadas las mujeres que no toman AO, con mujeres que sí usan métodos de barrera (preservativos) son efectivos en parte para impedir la infección por VPH, las mujeres que usan AO sin preservativos tienen mayor riesgo de infección por VPH.

### Anticonceptivos orales hormonales en la carcinogénesis

El uso de AO por más de cinco años es un cofactor que incrementa cuatro veces el riesgo de padecer CaCu en mujeres infectadas<sup>20</sup> de VPH-ar, y la progresión es más rápida,<sup>19,28</sup> comparando el uso de AO con métodos de barrera, estos brindan cierta protección al reducir la exposición a agentes infecciosos, específicamente la combinación de diafragma y crema espermicida, esta última constituida por agentes con acción antiviral, como el nonoxinol.<sup>5,7,10,11,15,28</sup> Existen varios mecanismos por los cuales las hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) se catalogan como factores que favorecen los efectos celulares de la infección persistente por el VPH (figura 5).<sup>2,5,12</sup>

La mayoría de los cánceres y las lesiones intraepiteliales escamosas se desarrollan en la zona de transformación (ZT), donde el epitelio glandular del endocérvix se transforma progresivamente en epitelio escamoso durante la metaplasia. La ZT contiene células madre multipotenciales que dan lugar a dos tipos de células, endocervicales y ectocervicales.<sup>3,23,25</sup>

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

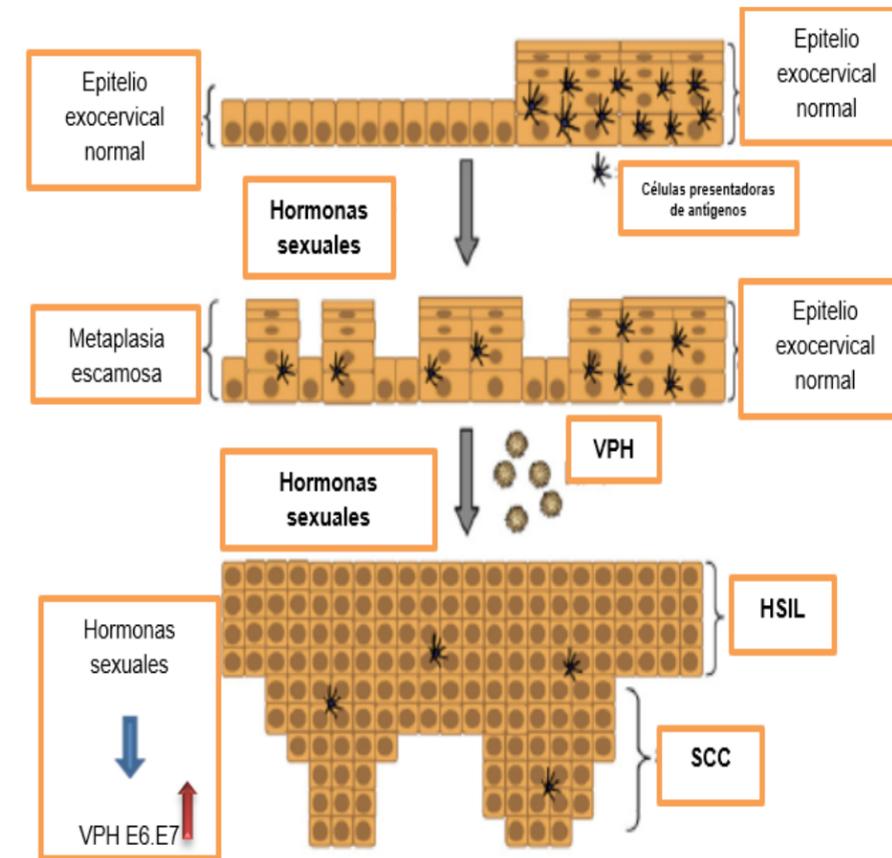


Fig. 5. Mecanismo de carcinogénesis por las hormonas sexuales: 1) inducción de la metaplasia escamosa en el epitelio endocervical; 2) alteraciones de las células presentadoras de antígeno y 3) el incremento de la expresión genética del VPH. HSIL: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; SCC: carcinoma de células escamosas.

La exposición al estrógeno está implicada en la hiperplasia y la diferenciación escamosa de las células de reserva. Primero, la metaplasia escamosa parece ser inducida en el cuello del útero por la disminución del pH y acidificación epitelial que se produce durante la adolescencia como resultado del aumento de la producción de estrógenos y la alteración del microbiota vaginal. Esta acidosis puede ser la señal que contribuye a la modificación del destino de las células de reserva,<sup>29</sup> el tratamiento con estrógenos induce la proliferación benigna de células epiteliales escamosas en el cuello uterino y vagina, por la señalización a través del receptor de

estrógeno.<sup>23,28,30,31</sup> La distribución de la ZT, se ve afectada por la edad, estado hormonal y paridad. El mecanismo por el cual la unión escamo-columnar (UEC) original cambia de lugar después de la aparición de la pubertad, debido al aumento de volumen del estroma cervical en respuesta a la estimulación hormonal y embarazo asociado con más tejido endocervical moviéndose hacia fuera sobre el epitelio exocervical.<sup>22</sup>

La expresión del estrógeno está involucrada no sólo en el proceso metaplásico, sino también en la sensibilidad de la ZT para el desarrollo de las lesiones preneoplásicas. La ZT es

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

cinco veces más sensible a la inducción de la carcinogénesis de células escamosas por el estrógeno en comparación con otros sitios del tracto reproductivo.<sup>30</sup> La ZT con metaplasia inmadura escamosa tienen mayor densidad de células con receptores hormonales positivos en comparación con el epitelio ectocervical, que sugiere que la ZT puede presentar mayor riesgo de desarrollar lesiones pre-neoplásicas debido a una alta sensibilidad para la regulación de las hormonas sexuales.<sup>5,28</sup> Si bien, la expresión endometrial de los receptores de estrógeno y progesterona varían durante el ciclo menstrual,<sup>10</sup> no hay diferencia significativa entre la densidad celular del receptor hormonal positivo entre las fases folicular y lútea, y las biopsias de la ZT y epitelio ectocervicales. La expresión de los receptores de las hormonas sexuales en biopsias cervicales humanas, también han confirmado ser mayores en la ZT en comparación con el ectocérvix normal y aumentan con el grado de las lesiones, por el fortalecimiento de la creación de las lesiones preneoplásicas cervicales hormono-dependiente.<sup>4,10,28</sup> La exposición de estrógeno contribuye a la persistencia y progresión del CaCu; utilizando antiestrógenos.<sup>10</sup> El tamoxifeno induce los receptores de progesterona para inhibir el crecimiento celular, la expresión de la aromatasa en 35% de las muestras tumorales cervicales contribuye al crecimiento del tumor mediante el aumento de la proliferación celular y la expresión de factores de crecimiento o angiogénicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que sugiere que *in situ* la producción de estrógeno puede influir en la progresión de la neoplasias ginecológicas en ausencia de altos niveles de estrógeno en la circulación. Las hormonas también para estimular la expresión de genes del VPH a través elementos de respuesta a hormonas en el genoma viral. La expresión de receptor de estrógeno y los oncogenes del VPH están presentes en la misma población de células basales, lo que sugiere que el estrógeno puede mejorar la transcripción de los oncogenes del VPH,<sup>10</sup> E6 y E7.<sup>15</sup>

Las oncoproteínas E6 y E7 de VPH-ar, son necesarias para la transformación de células mientras que la proteína E2 del VPH es útil para la replicación viral y la expresión genética.<sup>31</sup> Las proteínas E2 y E7 pueden inducir la apoptosis en las células transformadas.<sup>28</sup> La progesterona y estrógeno aumentan los niveles de E2 y E7 inductores de apoptosis.<sup>2,12</sup> Se cree que el mecanismo implica que las señales pro apoptóticas de E2 y E7 pueden ser contrarrestados por las señales anti apoptóticas de la proteína E6 del VPH. Al afectarse este equilibrio, las hormonas esteroides pueden disminuir el crecimiento celular, durante la carcinogénesis cervical, el ADN del VPH generalmente se integra al genoma del huésped, lo que conduce a la pérdida de gene E2. En presencia de E2, la progesterona y el estrógeno protegen a las células de la transformación maligna a través de la regulación positiva de la muerte celular, mientras que, en ausencia de E2, estas hormonas pueden ser FR para la carcinogénesis cervical a través de sus efectos sobre la expresión genética del VPH. El estrógeno tiene la capacidad de activar la mitosis, que incrementa las oncoproteínas virales. Se estimula la proliferación de los queratinocitos humanos mediante la promoción de la expresión de la ciclina D2, que induce a su vez a la fase G1 de progresión S en el ciclo celular.<sup>1</sup> El estrógeno también inhibe la apoptosis inducida por el estrés oxidativo en los queratinocitos mediante la inducción de la expresión de la proteína anti apoptótica Bcl-2. El estrógeno induce la lesión directa al ADN a través de sus metabolitos catecol. En la infección por VPH estos metabolitos potencialmente cancerígenos, se encuentran significativamente aumentados. Las hormonas inhiben la respuesta inmunitaria contra las lesiones inducidas por el VPH, logran sensibilizar la ZT del cuello uterino mediante la alteración del microambiente inmunológico local, especialmente a través de la inhibición de la expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) I y II. Moléculas encargadas del reconocimiento y presentación de los péptidos virales.<sup>9,28</sup>

El epitelio escamoso del cuello uterino está compuesto por los queratinocitos, por un tipo de células dendríticas inmaduras (CD) y por células de Langerhans (CL), importantes para la inmunovigilancia del epitelio escamoso. La densidad y función de las CL está significativamente reducida en la ZT en comparación con el epitelio ectocervical.<sup>8</sup> Las interacciones entre los queratinocitos y las CD desempeñan un papel en el establecimiento de lesiones del tracto genital inferior (TGI). La producción de citocinas y quimiocinas es necesaria para mantener la rotación equilibrada de las CL, y es probable que esté influenciado por el estado de diferenciación de los queratinocitos, que está alterado en las zonas de metaplasia de la ZT y durante la carcinogénesis.<sup>10,22,32</sup> Los AO influyen en el sistema inmunitario. Actúan sobre la producción de citoquinas, la progesterona, aumenta la producción de IκBα, proteína inhibidora del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activada (NFκB, en inglés) tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, siglas en inglés). El estradiol inhibe la expresión del GM-CSF en la línea celular U2OS través interacción con el receptor alfa del estrógeno (REα) y disminuye esta producción a través del contacto con el receptor beta del estrógeno (REβ).<sup>8,11,4,28</sup> Las hormonas exógenas también influyen directamente en las CD/CL modulando su morfología, densidad, distribución, madurez y su función,<sup>5</sup> afectan la distribución de las CD en el epitelio del tracto reproductivo en ratas. El 17β estradiol inhibe la presentación de antígeno y disminuye el número de CL en ratas ovariectomizadas. En cambio, la progesterona en conjunto con el 17β estradiol, invierte el efecto inhibitorio del estradiol sobre la presentación del antígeno y aumenta el número de CL en ratas ovariectomizadas. La progesterona también es capaz de aumentar el número de CL en el epitelio vaginal humano.<sup>1,5</sup>

La producción de citoquinas demostró que el estradiol disminuye la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interferón gamma

(IFNγ) e IL-12 por las células dendríticas inmaduras.<sup>18</sup> Además, las células dendríticas expuestas al estrógeno impiden la expansión de las células T CD4<sup>+</sup> y aumentan la proporción de células T reguladoras produciendo IL-10 y de células T supresoras,<sup>2,18</sup> CD4<sup>+</sup> y CD28<sup>+</sup>,<sup>20,29</sup> las células T específicas cultivadas con CD maduras pretratadas con estradiol en presencia de antígenos presentan un cambio hacia una producción de citoquinas<sup>2,8</sup> tipo II, IL-4 y IL-10.<sup>20,25</sup> La coexpresión de la IL-10 y IL-4 está presente en las lesiones preneoplásicas del cuello uterino y la presencia de un patrón de citoquinas tipo II en lugar de una inmunidad antitumoral mediada por células. Esta respuesta inapropiada contra los agentes infecciosos intracelulares, como virus o células tumorales da lugar a la persistencia del VPH mediante la prevención de las células infectadas a ser eliminadas por los linfocitos T citotóxicos.

El VPH, comparado con otros patógenos, es muy poco inmunógeno debido a varias características estructurales y fisiológicas; es un virus de ADN sin RNA intermedio que evoque respuesta innata; en la primera fase de la infección el VPH no produce nucleoproteínas que sean presentadas por las células infectadas; la mayoría de proteínas VPH son expresadas a muy bajo nivel en el epitelio basal el más accesible al sistema inmunitario del huésped; VPH sólo infecta células epiteliales sin inducir muerte celular (el mayor activador de la inmunidad innata o adaptativa), la presentación antigénica sistémica es limitada. Una de las principales deficiencias de la inmunidad innata frente a la infección VPH reside en la ineficacia de las células productoras de antígenos (CPA) como centinelas para el inicio de la respuesta inmune adaptativa (células dendríticas localizadas en la dermis y células de Langerhans en la epidermis y capas superficiales). Dicha tolerancia inmunológica radica en la ausencia de expresión de proteínas virales en las capas basales y suprabasales del epitelio (áreas de vigilancia de las células de Langerhans), ya que la producción de viriones (altamente inmunógenos) se produce en las

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

capas superficiales del epitelio desprovistas de tales células presentadoras de antígenos; falta de lisis celular durante el ciclo viral que impide la activación de las células dendríticas dérmicas y secundariamente la falta de respuesta linfocítica; la reducción de células de Langerhans en mujeres con NIC o persistencia viral; el reconocimiento antigénico juegan un papel clave los (Toll like receptors, TLR) grupo de receptores expresados primariamente sobre células del sistema inmunitario con capacidad de reconocer patrones moleculares específicos asociados a agentes infecciosos y que se traduce en la expresión de múltiples productos proinflamatorios.

Se ha demostrado que los oncogenes E6 y E7 del VPH-16 producen una baja expresión de TLR-9 contribuyendo a la evasión de la respuesta inmunitaria. En la limitación de la respuesta inmunitaria adaptativa frente a la infección VPH se ha constatado; reducción o ausencia de respuesta por linfocitos T CD4 en sangre periférica o en moco cervical, así como disminución de interferón-g (citoquina Th1) y de IL-5 (citoquina Th2); falta de efecto citolítico de los linfocitos T citotóxicos (CTL) dirigidos a las proteínas L1 y L2, ya que dichas proteínas se expresan muy tardíamente; regulación negativa de la proteína 1 transportadora asociada con antígeno (TAP1) necesaria para cargar el MHC clase I con las proteínas virales antes de que el complejo se adapte a la membrana, promovida por el oncogén E7; baja respuesta en título de anticuerpos frente a L1 (40-60% responden tardíamente) y mínima o ausente producción de anticuerpos para otros antígenos del VPH como E1, E2, E6 y L2 en pacientes con infección aguda o persistente; aunque se especula que la inmunidad celular es fundamental para evitar la infección persistente dicha respuesta frente al VPH no es bien comprendida. La respuesta inmunitaria frente al VPH se caracteriza por inducción de bajo títulos de anticuerpos, baja activación de las CPA en el epitelio cervical por la cápside viral; escasa inducción de inflamación; débil estimulación del sistema inmunitario adaptativo; inducción de escasa

memoria inmunológica. El VPH es capaz de evadir la respuesta inmunitaria innata, lo que retrasa la activación de la respuesta inmune adaptativa, y explica que la respuesta inmune natural frente al VPH sea más lenta y débil que la inducida por la mayoría de otros virus.<sup>4,12,24</sup>

Se demostró que el uso de AO menor a cinco años en mujeres con VPH positivo, no estuvo relacionado a aumento en el riesgo de CaCu. El cociente de probabilidades (CP) fue 0.7 con 95% de intervalo de confianza (IC, 0.5 a 1.0). En mujeres que habían usado los AO entre 5 y 9 años el riesgo aumentó 2.8 veces (95% IC 1.5-5.4). El riesgo más alto se observó en mujeres que usaron AO por 10 años o más, encontrándose un CP= 4.0 (95% IC 2.1-7.8).<sup>17,19,31</sup> La edad de inicio de AHO no estuvo significativamente asociada con CaCu. Los AO se encuentran clasificados dentro de la Categoría 2 de la OMS<sup>17,19,27</sup> (tabla 2), tanto para el inicio como para la continuación de estos en mujeres con infección por el VPH. No existe ninguna contraindicación para el uso de AO en mujeres con antecedentes de NIC, incluidas las tratadas (con cono). Mientras se espera el tratamiento, las mujeres pueden usar AO combinados; en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado indican el uso del anillo vaginal no agrava la enfermedad se clasifica en Categoría 2 el uso; en mujeres con infección persistente por VPH, el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) a largo plazo (> 5 años) puede aumentar el riesgo de lesiones preneoplásicas y CaCu, se encuentran<sup>15,31</sup> en Categoría 2 en usuarias con NIC y CaCu en espera de tratamiento. Para el uso del Diu-Tcu la clasificación es Categoría 1; para el DIU-LNG Categoría 2 (tabla 2); el DIU-Tcu y DIU-LNG se encuentran en Categoría 4, si se diagnostica CaCu durante su uso, la categoría es 2. El DIU deberá ser retirado a la hora del tratamiento, pero hasta entonces, la mujer está en riesgo de quedar embarazada.

## RESULTADOS

Los estudios revisados sobre CaCu y AO con relación a las neoplasias del cuello del útero sugieren que las hormonas exógenas juegan un papel importante al cambiar el ambiente del cuello uterino que provoquen las lesiones neoplásicas asociadas. La biología del cáncer de cuello uterino, en su relación con el VPH todos los tipos de infección por VPH producen verrugas, pero sólo los VPH-ar, promueven el desarrollo de lesiones, malignas y premalignas, la influencia de otros factores en el origen de esta afección, mujeres multíparas, fumadoras y las que han utilizado AO por largo tiempo se consideran, susceptible de seguimiento más estricto<sup>27</sup> (tabla 2).

El estradiol y las progestinas podrían estimular el inicio de una NIC-III, pero no debe ser motivo para no utilizar AO, porque superan los riesgos. Hallazgos como la regulación de los glucocorticodes,<sup>18</sup> la acción de la curcumina<sup>17</sup> sobre el 17 beta estradiol y alfa catenina<sup>16</sup> identifican una nueva vía a través del cual los AO y el macro ambiente neuroendócrino afectan el crecimiento del CaCu, la invasión y la resistencia a las terapias existentes. La administración de lactobacilos vaginales en forma de probiótico ejerce efectos citotóxicos sobre las células tumorales cervicales, pero no en las

células normales, y que esta citotoxicidad es independiente del pH y del lactato. Estas vías pueden servir como coadyuvantes al manejo del CaCu. El uso prolongado de AO aumentar el riesgo de CaCu 4 veces en mujeres con infección de VPH, sin incrementar el riesgo de CaCu en mujeres con tamizaje adecuado y las mujeres diagnosticadas con VPH que usaron AO no tenían un riesgo mayor de CaCu que las mujeres que no los usaron. Es difícil interpretar los resultados debido a la complejidad metodológica, sesgos existentes por los FR, cambios anatómicos, fisiológicos e inmunitarios originados por la toma de AO. Los datos sugieren que el polimorfismo del gene de la IL-10 representa mayor susceptibilidad a lesiones cervicales progresivas en mujeres infectadas por VPH que usan AO; la pérdida de expresión del receptor de estrógenos alfa (REα) en el tejido neoplásico sugiere que los efectos estrogénicos son a través de receptor estrogénico beta (REβ) en el CaCu. La exposición crónica a niveles fisiológicos de estrógeno exógeno conduce a CaCu en ratones transgénicos con VPH, que depende del REα; existe mayor incidencia de infecciones clínicas debidas a VPH en usuarias de AO, los FR sesgados como hábitos sexuales, mayor sensibilidad del virus a esteroides, o alteraciones inmunitarias; el mayor número de mujeres con HSIL en usuarias de AO a largo plazo y estudios in vitro en animales indican que los

Tabla 2. Uso de las categorías en la práctica clínica según la OMS.

CATEGORÍA	CON CRITERIO CLÍNICO	CON CRITERIO CLÍNICO LIMITADO
1	Use el método en cualquier circunstancia	Sí (Use el método)
2	En general, use el método	
3	El uso del método generalmente no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados	No (No use el método)
4	No se debe usar el método	

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

AO son capaces de inducir cáncer; incluso, la progestina se correlaciona con un patrón negativo de expresión de proteínas celulares o extracelulares, y marcadores tumorales.

El uso de AO se asocia con el riesgo de CaCu a través de un mayor riesgo de infección por VPH con mayor seropositividad y vulnerabilidad al CaCu. El aumento del riesgo de infección persistente del VPH observado entre las usuarias de AO sugiere la influencia de los AO en respuesta del huésped a la infección por VPH. No existe ninguna contraindicación para el uso de AHO en mujeres con antecedentes de NIC. Las mujeres con NIC-1 pueden usar anillo vaginal, ya que no agrava la enfermedad. La ingesta de AO, por más de 6 años, también existe la asociación entre el uso habitual de AO y la detección del VPH-16. En mujeres con infección persistente por el VPH, el uso del AMPD a largo plazo (>5 años) puede aumentar el riesgo de HSIL y CaCu. La E5 actúa como un oncogén en los tractos reproductivos de ratones hembra tratados con estrógeno. Los resultados sugieren que las hormonas exógenas tienen un papel importante, en la infección y en el desarrollo de infecciones del cuello uterino por VPH y lesiones neoplásicas asociadas. El mecanismo de acción de los AO facilita el desarrollo de cáncer, mediante el estímulo de la prolifera-

ción celular en la ZT, incitando la expresión de E6 y E7, o favoreciendo la integración viral en el genoma de la célula, aumenta cuatro veces el riesgo de padecer CaCu en mujeres portadoras del VPH. La progresión a HSIL y CaCu, se observó en mujeres que usaron AO por 10 años o más.<sup>4,12,16,25,32-40</sup>

### CONCLUSIÓN

Los datos epidemiológicos, experimentales, virológicos e inmunológicos sugieren que las hormonas exógenas juegan un papel importante (además de la infección por VPH-ar) en el desarrollo de infecciones del cuello uterino y lesiones neoplásicas asociadas al VPH. Estas observaciones pueden ser relevantes para los estudios destinados a desarrollar nuevas terapias antineoplásicas o estrategias preventivas. Se requieren más estudios sobre la relación entre el uso de AO y riesgo de CaCu, infección por VPH-ar y los FR asociados. Siendo la infección por VPH una enfermedad de transmisión sexual, tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica, pudiendo ser al mismo tiempo portadores asintomáticos, transmisores, la prevención primaria en mujeres y hombres de la infección genital por VPH y los cambios en el comportamiento sexual, evitara el riesgo de ITS, incluyendo el uso del condón masculino y femenino

### REFERENCIAS

- García, R, Castellsagué, X. y González, C.A. 2005. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer*. 117:629-37.
- León, G., Bosques, D. y Silveira, P. 2004. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. *Rev Cuban Obstet Ginecol*. 30(3).
- López, A. y Lizano, L. 2006. Cáncer cérvico uterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología 1*: 31-55
- INEGI. 2013. *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer*.
- Delvenne, P., Herman, L., Kholod, N., Caberg, J., Herfs, M., Boniver, J., Jacobs, N. y Hubert, P. 2007. Role of hormone cofactors in the human papillomavirus-induced carcinogenesis of the uterine cervix. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 264. 1-5.
- Marks, M., Gravitt, PE., Gupta, SB., Liaw, K.L., Tadesse, A., Kim, E., Phongnarisorn, C., Wootipoom V., Yuenyao, P., Vipupinyo, C., Sriplienchan, S. y Celentano, DD. 2011. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. *J Infect Dis*. Nov. 15; 22.
- Castellsagué, X. 2008. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 110:54-57
- Castellsagué, X. Díaz, M. y De San José, S. 2006. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors; implications for screening and prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 98: 203-15.

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

- Center for Disease Control and Prevention y National Institute of Health. 2011. *The association of current hormonal contraceptive use with type-specific HPV detection*. *Sexually Transmitted Infections*.
- CNEG. 2012. *Epidemiología del carcinoma de cuello uterino*. [www.cnegsr.gob.mx/programas/cancer-cervico-uterino](http://www.cnegsr.gob.mx/programas/cancer-cervico-uterino)
- Chagas, B.S., Gurgel, A.P., Da Cruz, H.L., Amaral, C.M., Cardoso, M.V., Neto, C., Silva, L.A., Albuquerque, E.M., Muñoz, M.T. y Freitas, A.C. 2013. An interleukin-10 gene polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human Papillomavirus and using oral contraceptives. *Infect. Genet. Evol.* Oct. 19:32-37.
- Lizano, L., Carrillo, A. y Contreras, A. 2009. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología*, 4, 205-216.
- Tjalma, W.A., Van Waes, T.R., Van den Eeden, L.E. y Bogers, J.J. 2005. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 19(4), 469-483.
- Trottier, H. & Burchell, A.N. 2009. Epidemiology of Mucosal Human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics*. 12:291-307.
- Huh, WK. 2009. Human Papillomavirus Infection: A concise review of natural history. *Obstetrics and Gynecology*. 114:139-143.
- Porras, C., Bennett, C., Safaeian, M., Coseo, S., Rodríguez, A.C., González, P., Hutchinson, M., Jiménez, S., Sherman, M.E., Wacholder, S., Solomon, D., Van Doorn, L.J., Bougelet, C., Quint, W., Schiffman, M., Herrero, R. & Hildesheim, A. 2010. Determinants of seropositivity among HPV-16/18 DNA positive young women. *BMC Infect Dis*. 11 10:238.
- Sanabria, J.G. 2009. Virus del Papiloma Humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*.
- Maufort, J.P., Shai, A., De Pitot, H. y Lamber, P.F. 2010. A Role for HPV 16 E5 in Cervical Carcinogenesis. *Res Cáncer*. 70(7): 2924-2931.
- Burghardt, E. y Ostro, A.G. 1983. Sitio y origen del cáncer cervical escamoso: un estudio histomorfológico. *Obstet. Gynecol*. 62, 117-127.
- Bulut, G., Fallen, S., Beauchamp, EM., Drebing LE., Sun, J., Berry, DL., Kallakury, B., Crum, CP., Toretsky, JA., Schlegel, R. y Üren, A. 2001. Beta-catenin accelerates human papilloma virus type-16 mediated cervical carcinogenesis in transgenic mice. *PLoS. One*. 6(11)
- Kanodia, S., Fahey, L.M. & Kast, W.M. 2007. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets*. 7: 79-89.
- Montiel, J. 2009. *Riesgo asociado del antígeno leucocitario humano clase I (HLA I) al cáncer de cuello uterino*.
- Bayas JM, Torné A, García-Siciliac J, Alba A. et al. Infección natural y vacunas frente al virus del papiloma humano *Obstet Ginecol*. 2009. 52(5):281-93. 282 José María Bayasa.
- R, Corbalán-Veleza JA Ruiz-Macia C. Brufau, J:M: López-Lózano, E. Martínez Barba, J. Martínez-Escribanoa F.J. Carpeto Epidermodysplasia Verruciforme Like Cells as Histologic Markers of immunosuppression: Rev of 229 Squamous cell carcinoss. *Actas Dermo-Sifilograficas* 2009 (99) 4:269-274.
- Vargas Hernández V.M, Vera Gaspar D., Acosta Altamirano G. Curiel Valdés JJ. *Virus del Papiloma Humano en Cáncer en la mujer*. Vargas Hernández VM, (editor), Edit. Alfil México, 2011, 615-635.
- Plascencia, J. 2012. *Primer foro: Hablemos de Cáncer por VPH*.
- Criterios de Elegibilidad Médica de la OMS para el uso de Anticoncepción en Mujeres con Infección por VPH. 2009. *Guías de Prácticas Esenciales OMS*. Ginebra.
- Kanda, N. y Watanabe, S. 2004. 17β estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. *J. Invest. Dermatol*. 123, 319-328
- Comino, R. 2011. Cofactores Oncogénicos. *XXIII Congreso de la AEPCC*. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.
- López, R., Garrido, E, Rangel, A., Manuel, L., Piña, P., Lazos, M., Mantilla, A., Bandala, C. y Salcedo, M. 2013. The cervical malignant cells display a down regulation of ER-α but retain the ER-β expression. *Int J Clin Exp Pathol*.
- International Agency for Research on Cancer. 2002. Long-term use of oral contraceptives and a high number of children increase the risk of cervical cancer in women with HPV infection. *Press Release N° 138*.
- Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J., Shah, KV., Walboomers, J.M., Herrero, R. y Franceschi, M. 2002. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the LARC multicentric case-control study. *Lancet*. 359:1085-92.
- Dos Anjos, S.J., Ribeiro, SG., Lessa, PR., Nicolau, AI., Vasconcelos, CT y Pinheiro, AK. 2013. Risk factors for cancer of the cervix in women prisoners. *Rev. Bras. Enferm*. 66(4):508-513.

Ortiz Rodríguez, María de Lourdes; Landa Ortiz, María del Carmen; Flores Barrios, Kathy; Moreno Sánchez, José Antonio; Muñoz Cortés, Sergio Bruno y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Anticonceptivos orales como cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. 2019, 12(1): 12-26

34. Elson, D.A., Riley, R.R., Lacey, A., Thordarson, G., Talamantes, F.J. y Arbeit, J.M. 2000. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res.* 60, 1267-1275.
35. Hellberg, D. 2012. Sex steroids and cervical cancer. *Anticancer Research.* 32(8):3045-54.
36. Singh, M y Singh, N. 2011. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.* 347(1-2):1-11.
37. Son, J., Park, J.W., Lambert, P.F. y Chun, S.H. 2013. Requirement of estrogen receptor alpha DNA-binding domain for HPV oncogene-induced cervical carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis.* Nov. 21.
38. Shi, M., Du, L., Liu, D., Qian, L., Hu, M., Yu, M., Yang, Z., Zhao, M., Chen, C., Guo, L., Wang, L., Song, L., Ma, Y. & Guo, N. 2012. Glucocorticoid regulation of a novel HPV-E6-p53-miR-145 pathway modulates invasion and therapy resistance of cervical cancer cells. *J Pathol.* 228(2):148-157.
39. Singh, M y Singh, N. 2011. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2011. 347(1-2):1-11.
40. Tewari, K.S., Taylor, J.A., Liao, S.Y., DiSaia, P.J., Burger, R.A., Monk, B.J., Hughes, C.C. y Villarreal, L.P. 2000. Development and assessment of a general theory of cervical carcinogenesis utilizing a severe combined immunodeficiency murine-human xenograft model. *Gynecol. Oncol.* 77, 137-148.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero?

Víctor Manuel Vargas Hernández,\* Gustavo Acosta Altamirano,\*\*  
Ana María González Farías\*\*\*

## RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) persistente es el factor de riesgo (FR) que impulsa la carcinogénesis cervical; además, de las características del microambiente cervicovaginal local influyen en el desarrollo de lesiones precancerosas y progresión a cáncer de cuello de útero (CaCu); las relaciones entre los biomarcadores secretados localmente y características de la microbiota vaginal (MV) interactúan con el huésped y la infección por VPH, ocasionando un pH vaginal anormal, que actúa como un marcador asociado con la persistencia de la infección por VPH, lesiones precancerosas y progresión a CaCu.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, microbiota vaginal, lactobacilos, vaginosis bacteriana, cáncer de cuello uterino.

## ABSTRACT

Persistent human papillomavirus (HPV) infection is the risk factor that drives cervical carcinogenesis; Furthermore, the characteristics of the local cervicovaginal microenvironment influence the development of precancerous lesions and progression to cervical cancer; The relationships between locally secreted

biomarkers and characteristics of the vaginal microbiota interact with the host and HPV infection, causing an abnormal vaginal pH, which acts as a marker associated with the persistence of HPV infection, precancerous lesions and progression to cervical cancer.

**Keywords:** human papillomavirus, vaginal microbiota, lactobacilli, bacterial vaginosis, cervical cancer.

## ANTECEDENTES

El cáncer de cuello de útero (CaCu), se estima que existen 526 000 nuevos casos y 239 000 muertes mundialmente<sup>1</sup>; es más frecuente en países emergentes por la falta de programas organizados de tamizaje para su detección; además, de otras desigualdades en la atención a la salud; la causa necesaria para su progresión y desarrollo es la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) persistente. El patrón típico de progresión en CaCu mediado por VPH es la siguiente: (i) adquisición, (ii) persistencia, (iii) progresión a lesiones precancerosas y CaCu. Varios cofactores como tabaquismo, alta paridad, uso prolongado de anticonceptivos orales (AO), el tratamiento hormonal y la coinfección

\* Presidente del Colegio Mexicano de Ginecólogos Oncólogos A.C.

\*\* Director de Planeación, Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca

\*\*\*Hospital Juárez de México, Aspirante al Grado de Maestría en Innovación Educativa Universidad Justo Sierra.

Correspondencia: Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

con agentes de infecciones de transmisión sexual<sup>2</sup> son importantes para la progresión del cáncer de cuello uterino entre las mujeres infectadas por el VPH. Se han investigado las asociaciones entre los microbios cervicales y la infección por VPH y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC).<sup>3-5</sup>

El VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más común; aunque, las tasas de prevalencia varían en diferentes grupos raciales o étnicos y regiones,<sup>3,6,7</sup> sólo una pequeña parte de mujeres infectadas con VPH-ar, desarrolla lesiones intraepiteliales escamosas (SIL, por sus siglas en inglés) hasta su transformación en CaCu; existen, otros factores de riesgo (FR) asociados como la microbiota vaginal (MV) a la infección por VPH o por *Chlamydia trachomatis* que desempeñan un papel en su progresión.<sup>4,5,8,9</sup>

Los *Lactobacillus* (LD) protegen al huésped contra las infecciones genitales con la producción de ácido láctico (al disminuir y mantener el pH vaginal entre 3.5-4.5), la secreción de compuestos antimicrobianos y exclusión competitiva de microorganismos. La composición MV de mujeres en edad reproductiva está dominada por LD con cuatro especies predominantes (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* o *Lactobacillus jensenii*) y éstos se asocian con la salud vaginal,<sup>10,11</sup> en algunas mujeres la MV carece de alta proporción de LD dominada por diversa de bacterias anaeróbicas y microaerófilas (por ejemplo; *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*), comúnmente asociada con la vaginosis bacteriana (VB).<sup>12</sup>

La composición de MV varía en mujeres de diferentes grupos étnicos/raciales con mayor prevalencia de MV sin LD en afroamericanas e hispanas, la mayor frecuencia de MV sin LD en estas poblaciones refleja mayores tasas de VB asintomática, el control y eliminación de la VB elimina estas diferencias.<sup>11,13</sup>

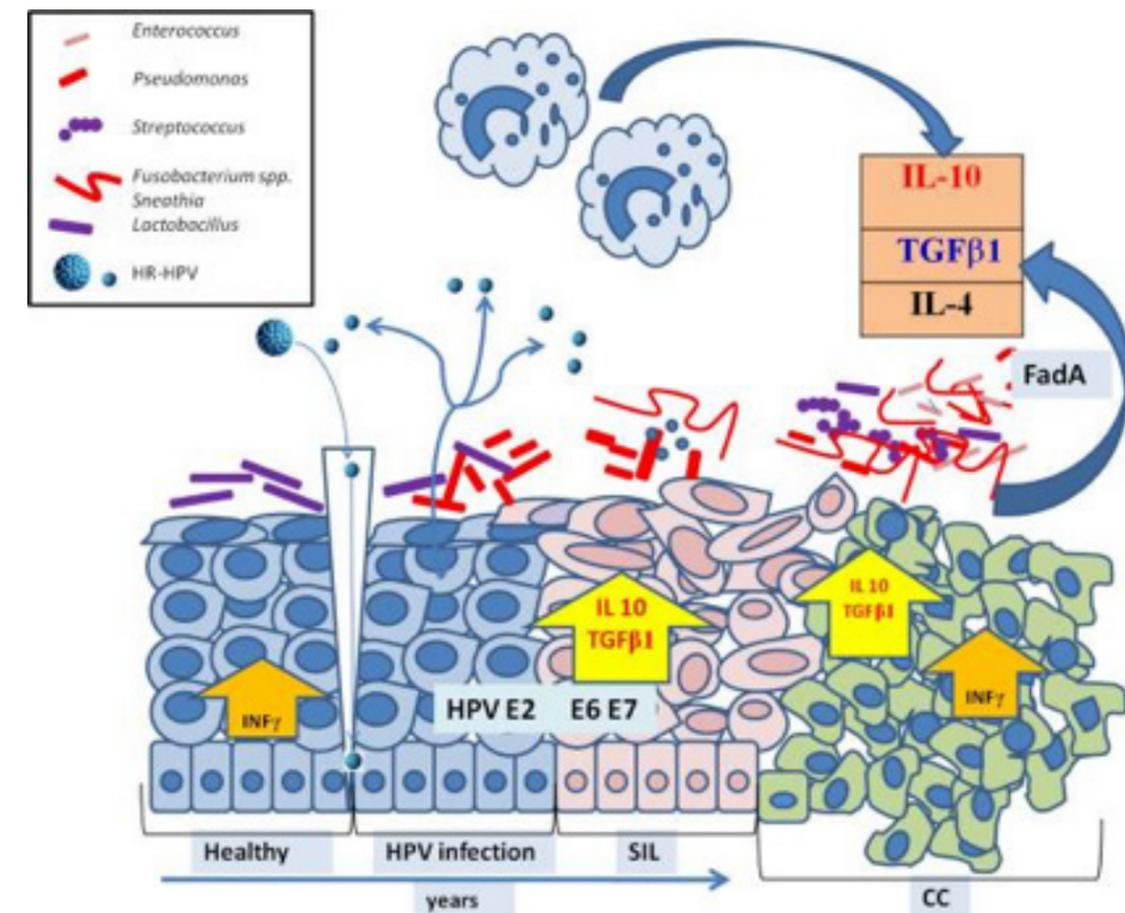
En la mayoría de los sitios del cuerpo humano, las comunidades microbianas muy diversas se consideran generalmente una firma de

salud; en el entorno vaginal, la salud se asocia comúnmente con una baja diversidad microbiana y la prevalencia de sólo unas pocas especies de *Lactobacillus*. *Lactobacillus* spp. prevenir la colonización de patógenos exógenos al producir ácido láctico, bacteriocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), y competir con ellos por los sitios de adherencia a la capa mucosa.<sup>14,15</sup> Cinco tipos principales de comunidad-estado (CST) discriminan la microbiota vaginal en mujeres sanas. *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii* dominan CST I, II, III y V, respectivamente, mientras que el agotamiento de *Lactobacilli* identifica<sup>15</sup> CST IV; identificamos cuatro grupos principales de comunidades microbianas (CST) que fueron designados como CST I, I-I, III, IV. La CST I estuvo dominada por *L. crispatus*, la CST II por *L. gasseri*, mientras que la CST III por *L. iners*. CST IV se caracterizó por una escasez de *Lactobacillus* spp. (inferior al 60%) y por una amplia gama de anaerobios estrictos o facultativos. La mayoría de las muestras de CST IV estaban dominadas por bacterias anaerobias pertenecientes a los géneros *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia*, que se encuentran con frecuencia en mujeres con vaginosis bacteriana (VB). La CST IV como CST IV-VB; la CST IV mostraron depleción de *Lactobacillus* (<60%) y una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias de los géneros *Pseudomonas*, *Brevibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Shigella*. A diferencia de CST IV-VB, las bacterias estrictamente anaeróbicas de los géneros *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* y *Megasphaera* estaban ausentes o mal representadas. Este subgrupo de CST IV se denominó CST IV- vaginitis aeróbica (AV). Se reporta un ascenso significativo en *Sneathia* (familia Leptotrichiaceae), *Megasphaera* (familia Veillonellaceae) y *Pseudomonas* (familia Pseudomonaceae) y también en *Pediococcus* (familia Lactobacillaceae) y *Brevibacterium* (familia Brevibacteriaceae) en el grupo de mujeres VPH-ar, positivos, en comparación con VPH negativos, considerando sólo mujeres con VPH positivos, encontramos enriqueci-

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

miento en *Atopobium*, así como una menor abundancia en el género *Faecalibacterium* en el grupo persistencia en comparación con las depuradas.<sup>4,9,17,18</sup> Hasta la fecha se han identificado más de 200 genotipos de VPH y más de 40 genotipos son tóxicos de la mucosa genital y se transmiten por contacto sexual.<sup>3</sup> La mayoría de las infecciones por VPH son eliminadas por el huésped en unos pocos

años, las infecciones por VPH que evaden el sistema inmunitario y no se eliminan pueden tener graves consecuencias para la salud a largo plazo. Muchos tipos de VPH anogenitales, definidos como genotipos de bajo riesgo, pueden causar anomalías benignas, es decir, verrugas genitales y los VPH-ar, son agentes cancerígenos bien establecidos.<sup>19,20</sup>



**Fig. 1.** Mecanismo sugerido de cambios en el microbioma durante el desarrollo de la inmunosupresión. El epitelio cervical se representa en cada etapa del cáncer de cuello de útero (CaCu) partiendo de un epitelio normal sano (izquierda) y su cambio longitudinal cuando los virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar), infecta y progresa a lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, por sus siglas en inglés) y CaCu. La composición y diversidad del microbioma se representa de acuerdo con las principales bacterias por etapa. Los *Lactobacillus* se representan como rectángulos violetas, *Pseudomonas* oleovorans como rectángulos rojos, *Fusobacterium* y *Sneathia* como varillas con formade S, *Streptococcus* agalactiecomo círculos morados y VPH como círculos azules. Después de la infección, el microbioma cambia y aumenta su diversidad. Las proteínas E2, E6 y E7 del VPH mejoran la expresión de interleucina 10 (IL-10) y la presencia de macrófagos de tipo 2. Este último también se ve reforzado por el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFβ-1; por sus siglas en inglés), que a su vez es estimula el microbiota presente. La diversidad del microbiota aumenta, a través de sus toxinas; como el factor de la adhesina A (FadA, por sus siglas en inglés) de *Fusobacterium* spp., que alteran las uniones estrechas y promueven la metástasis del carcinoma.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

La asociación de VB e infección por VPH persistente,<sup>17,18</sup> las mujeres infectadas con VPH sin enfermedad cervical exhiben VMB más diversa en comparación con mujeres VPH negativas. La MV dominante por *L. gasseri* se asoció con mayor depuración del VPH, mientras que la abundancia en *Atopobium spp.*, se relacionó con infección de VPH persistente.<sup>9</sup> Existe una creciente diversidad de MV en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y CaCu; donde se identificó la asociación de *Sneathia spp.*, con la detección de VPH y/o NIC, las bacterias relacionadas a VB se han asociado específicamente con inflamación genital, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, sin células inmunitarias cervicales (figura 1).<sup>5,8,11</sup>

El dominio de LD, particularmente *L. crispatus*, se asocia con niveles bajos de inflamación genital.<sup>21-26</sup> Los perfiles inflamatorios difieren entre la VB e ITS clásicas, como gonorrea, clamidia o herpes genital,<sup>27-29</sup> la inflamación genital crónica promueve la carcinogénesis similar a otros epitelios de mucosas, la infección y depuración del VPH no se ha asociado con niveles elevados de inflamación genital, sino con la composición de la MV;<sup>30,31</sup> y niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en pacientes con NIC.<sup>32</sup>

En mujeres se identificaron las asociaciones entre la distribución de genotipos de VPH, pH vaginal, composición de la MV, con los niveles de mediadores inmunitarios genitales, etnicidad y gravedad de la NIC y permite identificar firmas inmunitarias y microbianas únicas asociadas con la carcinogénesis de CaCu; al clasificar a las mujeres premenopáusicas en cinco grupos; como controles las mujeres VPH negativos y VPH positivas, con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL, por sus siglas en inglés), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés) y CaCu sin diferencias en cuanto a edad, índice de masa corporal (IMC), estado de VPH, incluidos los VPH-ar y VPH de bajo riesgo, distribución de genotipos, perfil de riesgo del VPH con genotipos de VPH-ar,

únicos o múltiples, así como infecciones mixtas con genotipos de VPH-ar, y VPH de bajo riesgo ( $P > 0.10$ ), gravedad ( $P = 0.25$ ), paridad ( $P = 0.51$ ) o procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa grande (LEEP por sus siglas en inglés) ( $P = 0.27$ ).<sup>4,5,16</sup>

### pH vaginal y riesgo de neoplasia intraepitelial cervical

El pH vaginal de mujeres se realiza en las pruebas con papel con nitrazina y el pH vaginal normal se definió como  $\leq 4.5$ , y pH vaginal anormal se definió como  $> 4.5$ . Se reporta que el número de pacientes con pH anormal varió y aumenta la tasa de pH anormal (55.0%), a 77.8 y 72.7% con la infección por VPH y LSIL, respectivamente. Las mayores tasas de pH anormal se observaron en HSIL y CaCu, 92.6 y 100%, respectivamente, aumento significativo cuando se comparó con el VPH negativo,<sup>4,5,16,19</sup> esta diferencia en el pH vaginal normal y anormal son estadísticamente significativas después del ajuste por edad e IMC ( $P = 0.003$ ), sin asociación con la gravedad de la lesión o paridad. Los valores medios de pH también fueron diferentes ( $P = 0.006$ ); pero el pH vaginal aumentó en varias etapas de la carcinogénesis CaCu y un pH vaginal anormal está asociado con CaCu; 68.8 a 89.1% tienen un pH anormal dependiendo de la etnia hispana con no hispanas respectivamente ( $P = 0.02$ ) (figura 2).

### Distribución de genotipos del VPH en la población general

La distribución de genotipos de VPH-ar y VPH de bajo riesgo; se reportó que las mujeres con VPH positivo, 46.8% se infectaron con un sólo genotipo de VPH-ar, 44.3% con múltiples genotipos VPH-ar, y 1.3% con VPH-ar y VPH de bajo riesgo; 91.1% fueron VPH positivas a genotipos de VPH-ar, y VPH de bajo riesgo. La cantidad de genotipos de VPH detectados varió de 1 a 8 y la proporción de infecciones con genotipo único y múltiple varió. Los genotipos de VPH

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

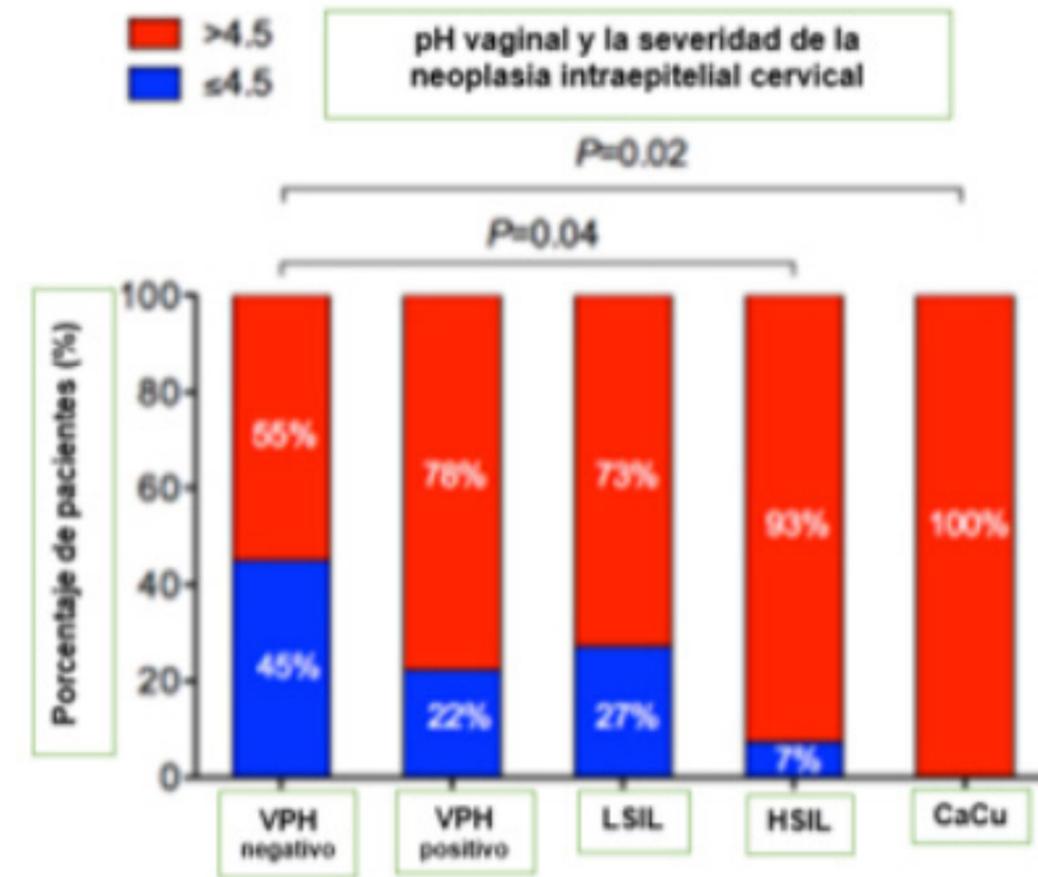


Fig. 2. El pH vaginal aumenta significativamente con la severidad de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC); el porcentaje de pacientes con pH normal ( $\leq 4.5$ ) y nivel de pH anormal ( $> 4.5$ ).

más prevalentes fueron VPH-16 (64.6%), VPH-45 (21.5%), VPH-58 (20.3%) y VPH-31 (18.9%);<sup>4,5,16</sup> incluso pacientes con VPH positivo están coinfectadas con 8 genotipos diferentes de VPH (media =  $2.68 \pm 1.83$ ), el número máximo de genotipos concurrentes de VPH detectados en CaCu fue tres (media =  $1.70 \pm 0.94$ ); la distribución del VPH con respecto a la etnicidad, la prevalencia de dos genotipos de VPH-ar, fue significativamente mayor en hispanas comparadas con no hispanas. El porcentaje de VPH-16 fue 82.05% en hispanas comparado con 47.5% de no hispanas ( $P = 0.002$ ), el porcentaje de VPH-31 fue 35.9% en hispanas comparado con 2.5% en no hispanas ( $P = 0.0001$ ); la

mayor prevalencia de dos genotipos de VPH-ar, fue en mujeres hispanas comparadas con no hispanas.<sup>4,5,16</sup>

### Diversidad de la microbiota vaginal y la neoplasia intraepitelial cervical

La composición de MV en pacientes en diversas etapas de la carcinogénesis del CaCu, se reporta que la MV reveló que el pH vaginal, la etnia y edad se correlacionaron significativamente con las diferencias en la diversidad beta ( $\beta$ ) como uno de los componentes de la diversidad de especies, confirmando que los niveles de pH vaginal se correlacionan con cambios en la composición de la MV, el aumento

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

de la severidad de la NIC asociada con disminución de la abundancia relativa de *Lactobacillus* spp., y aumento de la abundancia de una variedad de microaerófilos y anaerobios. Las tasas de LD dominante en la MV (definido como  $\geq 80\%$  de abundancia relativa de *Lactobacillus* spp.) Se redujeron significativamente, mientras que en la disbiosis no dominada por *Lactobacillus* spp en la MV aumentaron en LSIL (67%), HSIL (56%) e CaCu (80%) en comparación con VPH negativo (40%) o VPH positivo (32%) ( $P = 0.04$ ).<sup>4,5,16,18</sup> También las pacientes hispanas mostraron una MV más diversa que las no hispanas; con la secuenciación para identificar LD a nivel de especie, con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) cuantitativa para cuatro especies de *Lactobacillus* vaginales predominantes: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*, reveló que *L. iners* y *L. crispatus* fueron los lactobacilos más prevalentes con abundancia de *L. crispatus*, pero no otros LD, aumentó significativamente en pacientes con HSIL en comparación con VPH positivas ( $P = 0.01$ ).<sup>12,17,18,30</sup>

La acumulación de *Sneathia* spp., con la disminución *Lactobacillus* spp se presenta en CaCu, así como en LSIL, HSIL y VPH positivo. Otras bacterias asociadas con VB, *Atopobium* y *Parvimonas* proliferan en LSIL y HSIL; pero, otras bacterias asociadas con VB (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Megasphaera* y *Shuttleworthia*) sólo proliferan en HSIL; el aumento del pH vaginal se correlaciona directamente con cambios en la composición de MV con florecimiento en *Sneathia* spp., en LSIL, HSIL. Sin acumulación de *Atopobium* y *Parvimonas*, también florecieron *L. iners* en mujeres VPH positivo, LSIL y HSIL; incluso *Sneathia* y *Atopobium* proliferaron en mujeres con pH anormal, mientras que *Lactobacillus* spp., disminuían; indicando que *Sneathia* spp., junto con otras bacterias asociadas a VB, juegan un papel en la carcinogénesis cervical; LD están disminuidos, mientras que *Sneathia* florece en VPH positivo, LSIL, HSIL y CaCu en comparación con VPH negativo.<sup>4,5,12,16,17</sup>

### Cambios inmunitarios e inflamatorios en las lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino

Las firmas inmunitarias en diversas etapas de la carcinogénesis de CaCu; los niveles de 22 mediadores inmunitarios en lavados cervicovaginales, siete citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas: IL-36 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, IP-10; dos citoquinas hematopoyéticas: Flt-3L, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF por sus siglas en inglés); tres citoquinas inmunitarias adaptativas: IL-2, IL-4, sCD40L y una citoquina antiinflamatoria IL-10, se elevaron significativamente en CaCu, mientras que la otra citoquina inmunorreguladora IL-1Ra se redujo significativamente en CaCu cuando se comparó con VPH negativo; incluso en CaCu, también hubo diferencias significativas en los niveles en estadio I comparadas con los estadios II-IV de CaCu, sin aumentó en lesiones precancerosas.<sup>4,5,12,16,17</sup> El nivel de IFN $\gamma$  disminuyó significativamente en VPH positivo y HSIL, el nivel de interleucina receptor antagonista IL-1RA también fue menor en HSIL. Para reducir las comparaciones múltiples, un sistema de puntuación de inflamación genital para evidencia de inflamación genital.<sup>25,29,31-38</sup>

Se usaron los niveles de siete citoquinas IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, MIP-1 $\beta$ , anticuerpo purificado anti-CCL20 humano (MIP-3 $\alpha$ ), RANTES y TNF $\alpha$ ; sólo, en CaCu, pero no en lesiones precancerosas, la puntuación inflamatoria se elevó en comparación con VPH negativo ( $P < 0.05$ ), demostramos que la evidencia de inflamación genital aumentó significativamente en CaCu (60%) en comparación con VPH negativo (5.0%;  $P = 0.02$ ), VPH con positivo (6.5%;  $P = 0.01$ ) y HSIL (3.7%;  $P = 0,006$ ). La evidencia de inflamación genital aumentó significativamente en comparación con VPH negativo; la disminución de LD y el enriquecimiento en *Sneathia* se correlacionaron con la gravedad de la NIC, y asociaciones entre mediadores inmunitarios secretados y dominancia de *Lactobacillus* (abundancia relativa  $\geq 80\%$ ) o presencia de *Sneathia* (abundancia relativa

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

$\geq 0.01\%$ ). Para varios de los mediadores, el efecto fue diferente en aquellos con dominancia de *Lactobacillus* y presencia de *Sneathia*, MIP-1 $\beta$  e IL-2 se asociaron positivamente con CaCu en pacientes con LD en la MV, mientras IP-10, RANTES, Flt-3L, IL-4 y sCD40L fueron positivos asociado con CaCu en pacientes con MV sin LD en comparación con VPH negativo. La IL-36 $\gamma$  fue la única citoquina asociada positivamente con CaCu en pacientes con MV con LD o sin LD, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF e IL-10 se asociaron con CaCu en todos los pacientes independientemente de la dominancia de *Lactobacillus*. Todos los mediadores inmunes se asociaron con la presencia de *Sneathia*, IP-10, GM-CSF e IL-2 se asociaron con CaCu, mientras que IFN $\alpha 2$  se asoció negativamente con CaCu en pacientes con MV y ausencia de *Sneathia* cuando se compara con VPH. IL-1 $\beta$ , TNF $\beta$ , MIP-1 $\beta$  y Flt-3L se asociaron positivamente con CaCu, mientras que IL-1Ra se asoció negativamente con CaCu en pacientes con MV-VB presente en *Sneathia*. IL-36 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , RANTES, sCD40L y IL-10 se asociaron positivamente con CaCu en pacientes con *Sneathia* ausente o presente en la MV; las asociaciones de firmas inmunitarias únicas entre CaCu y composición de MV; pacientes con CaCu exhiben un aumento significativo en mediadores inmunes genitales y de la puntuación de inflamación genital, los niveles de mediadores inmunes se alterarán en CaCu cuando se compararon con VPH negativo.<sup>4,5,12,16,17,32,33</sup>

### DISCUSIÓN

La metagenómica se ha utilizado anteriormente para evaluar el impacto de la composición del microbiota vaginal en la infección por VPH. La mayoría de estos estudios mostraron una menor proporción de *Lactobacillus* spp., y una mayor diversidad en mujeres infectadas con VPH en comparación con las mujeres VPH negativas.<sup>9,34</sup> La clasificación de las comunidades microbianas cervicovaginales basada en las CST se informan,<sup>4,5,12,16,17</sup> nos permite definir la CST IV (con depleción de *Lactoba-*

*cillus*) como la comunidad bacteriana más representada en mujeres infectadas por VPH-ar, en comparación con los controles negativos, la caracterización temprana de la microbiota cérvico-vaginal puede ayudar a discriminar a las mujeres en riesgo de desarrollar una infección persistente por VPH y proporcionar información útil para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, modificando el ecosistema de la microbiota vaginal.

La infección con VPH-ar, persistente es el principal factor de riesgo (FR) para las lesiones precursoras y CaCu,<sup>4</sup> la infección por VPH-ar, persistente; la mayoría de estas infecciones se eliminan y su progresión a CaCu siguen siendo poco conocidas,<sup>35</sup> las asociaciones entre VPH, pH vaginal, composición de MV, niveles de mediadores inmunitarios genitales secretados y gravedad de la NIC para investigar más a fondo la interacción compleja entre estos factores en el microambiente local.

La distribución del genotipo del VPH, el VPH-16, el más prevalente (65% de las muestras positivas al VPH). Otros genotipos frecuentes detectados incluyen VPH-45,<sup>58</sup> y 31. Estos genotipos de VPH están dirigidos en la vacuna nonavalente, pero no en las vacunas bivalentes ni cuadrivalentes. La infección con genotipos múltiples fue común, las tasas de coinfección con múltiples genotipos disminuyeron con la gravedad de la NIC, VPH-16 y 31 son más prevalentes en mujeres hispanas en comparación con no hispanas; las diferencias raciales/étnicas en la distribución del VPH en NIC. La prevalencia de tasas más altas de lesiones por VPH-45 fue en mujeres hispanas y VPH-16/18 en no hispanas, las diferencias geográficas en la distribución del VPH también se han reportado.<sup>4,5,12,16,17</sup> El pH vaginal anormal ( $> 4.5$ ) se correlacionaba con la gravedad de la NIC; un pH vaginal elevado está asociado con detección de VPH-ar, múltiples infecciones de genotipo de VPH y diagnóstico de LSIL, estos hallazgos muestran una asociación positiva de pH anormal con HSIL y CaCu; se informó un pH vaginal alto, con la detección de *Atopobium vaginae* y *Porphyro-*

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

*monas* spp., se asoció con cáncer de endometrio (CE).<sup>36</sup>

Estos datos sugieren que un pH anormal es un marcador de cáncer ginecológico<sup>16</sup> y FR para el desarrollo/progresión de CaCu, el pH vaginal anormal (> 4.5) se correlacionó con disminución de la abundancia relativa de *Lactobacillus*, un aumento del pH vaginal en mujeres con diversas MV sin LD<sup>16</sup> y la MV sin LD aumentó significativamente ( $P = 0.04$ ) con la gravedad de NIC con la alta diversidad de MV sin LD en pacientes con HSIL y CaCu; la disminución de los LD está asociado con el incremento de la gravedad de la NIC;<sup>12</sup> incluso mujeres hispanas tenían índices más altos de MV diversidad sin LD en comparación con las mujeres no hispanas, la desproporción observada se debe a tasas altas de VB<sup>22</sup> asintomática, que se ha asociado con la detección de VPH, depuración de VPH retrasada.<sup>8,10</sup> En contraste la positividad de VPH no alteró significativamente la composición de MV en mujeres sin lesiones precursoras.<sup>6,7,11,15,31</sup> La diversidad de la MV sin LD está asociada con la gravedad y la progresión de la NIC.<sup>39-40</sup>

La mayoría de bacterias que proliferaron en mujeres VPH positivas, LSIL, HSIL o CaCu se asocian con VB (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Sneathia*), también se identifican géneros bacterianos asociados con vaginitis aeróbica (*Streptococcus agalactiae*) u otras disbiosis (*Clostridium*) para acumularse en estas mujeres<sup>32</sup> también se reportan nuevas bacterias, *Shuttleworthia*, *Gemella* y *Olsenella* asociadas con VPH positivo y/o NIC; principalmente *Sneathia* spp., en mujeres infectadas con VPH, o lesiones precancerosas y CaCu; otros reportan niveles altos de *Sneathia* en VPH positivo y no en VPH negativo; sugiriendo que *Sneathia* es un marcador microbiológico de la infección por VPH. También identificaron a *S. sanguinegens* en HSIL comparado con LSIL; se mostró *Sneathia* predomina en mujeres con NIC, pero no en CaCu. *Sneathia* está asociada con todas las etapas de la carcinogénesis CaCu (VPH positivo,

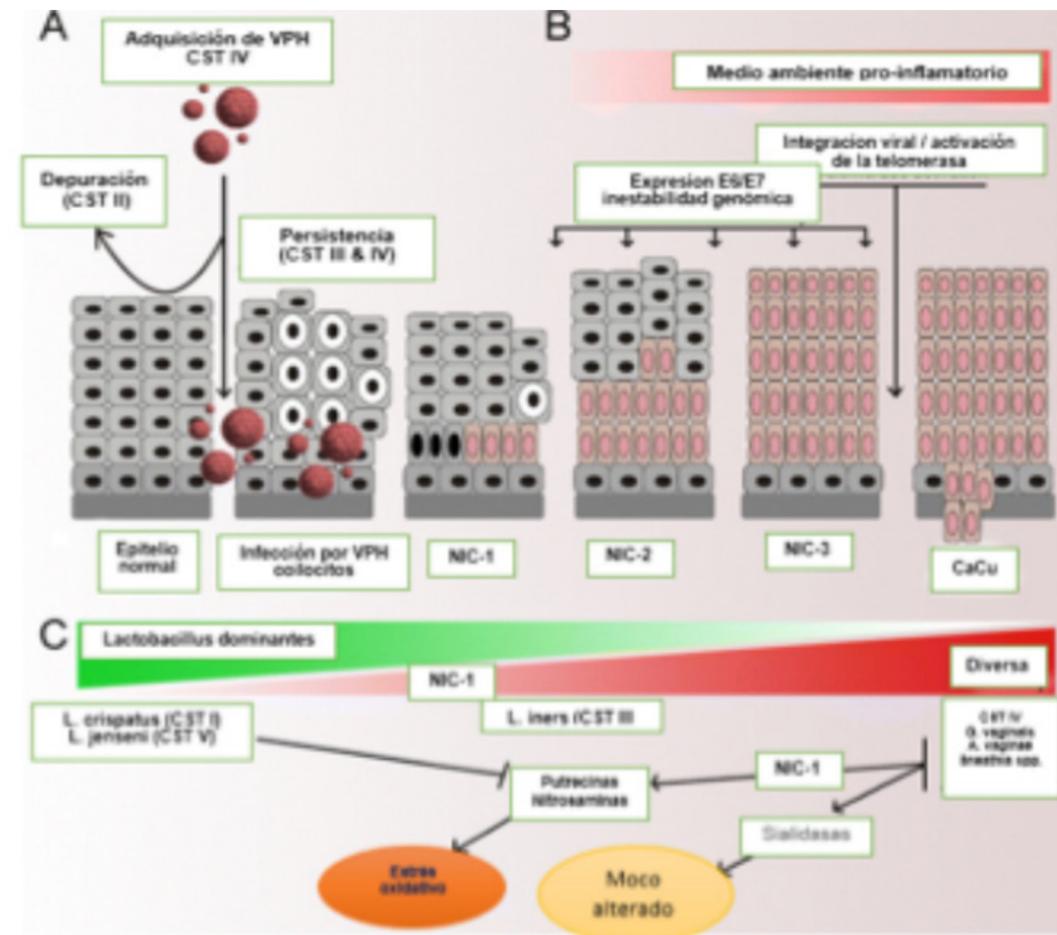
LSIL, HSIL, CaCu); las LSIL y HSIL se acumula *Sneathia* y es un marcador metagenómico para la progresión de la NIC. La falta de florecimiento de *Sneathia* en el CaCu y alternativamente, *Sneathia* podrían ser superados por otras bacterias (pasajeras), teniendo una ventaja competitiva en el microentorno tumoral, como en otros sitios de la mucosa. Se identificó *Prevotella amnii* asociada a lesiones precursoras, inicialmente aislada del líquido amniótico y se ha asociado con infección por VPH. También encontramos *Atopobium* y *Parvimonas* spp., florece en LSIL y HSIL; el incremento en *Atopobium* y *Parvimonas* o *L. iners* en mujeres VPH positivas, o LSIL y HSIL, está últimas se asociaron con mayor riesgo de lesiones precursoras.<sup>35</sup> *L. iners* puede dominar MV de mujeres sanas, que también se encuentra en la mayoría de las mujeres diagnosticadas con VB, es probable que la MV dominada por *L. iners* pasa a la MV disbiótica; se sugieren que *L. iners* contribuye a los cambios en la composición de la MV y conduce a la progresión de la enfermedad.<sup>6,7,11,15,31</sup>

Los niveles de mediadores inmunes secretados en el microambiente cervicovaginal en varias etapas de la carcinogénesis CaCu aumenta las citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas (IL-36 $\gamma$ , TNF $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IP-10), citoquinas hematopoyéticas (Flt-3L, GM-CSF), citoquinas de respuesta inmune adaptativa (IL -2, IL-4, sCD40L) y una citocina antiinflamatoria (IL-10) en mujeres con CaCu, pero no con lesiones precancerosas. No observamos una respuesta proinflamatoria elevada en mujeres con VPH positivo; ni la infección ni depuración de VPH se asocian con amplias diferencias en las citoquinas cervicovaginales.<sup>29</sup> La puntuación inflamatoria<sup>25,26,29,32</sup> y la evidencia de inflamación genital (definida por la elevación de  $\geq 5/7$  citoquinas) sólo en pacientes con CaCu, pero no con lesiones precancerosas, en comparación con VPH negativos; las mujeres con VB exhibieron sólo niveles moderadamente elevados de citoquinas proinflamatorias y niveles disminuidos de citoquinas quimiotácticas, mientras que las mujeres con ITS, como clamidia y gonorrea,

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

exhibieron niveles más altos de citoquinas cervicovaginales; sin observarse respuesta proinflamatoria en ITS. Las puntuaciones inflamatorias demostraron que 45% de mujeres con diversidad de la MV sin LD muestran evidencia de inflamación genital (definida por la elevación de  $\geq 3/7$  citoquinas), pero sin diferencias en o con lesiones precancerosas. Los cambios significativos en la composición de MV (disminución en la dominancia de *Lactobacillus*) y una mayor evidencia de inflamación genital en pacientes con CaCu, la expresión de biomarcadores de cáncer está relacionada

con el nivel de inflamación genital y composición de la MV.<sup>4,5,12,16,17,19</sup> Los biomarcadores de CaCu circulantes presentes en la MV local están elevados en pacientes; estas proteínas interactúan con el microambiente local; su expresión se correlaciona no sólo con la inflamación genital, sino también con la composición de la MV, abundancia de *Lactobacillus* y pH vaginal, los mediadores inmunitarios, pH vaginal y MV anormales, son predictores de la persistencia del VPH, desarrollo de lesiones precursoras y progresión a CaCu (figura 3).<sup>41-43</sup>



**Fig. 3.** Interacciones del VPH, microbiota vaginal y huésped. En el cuerpo humano la microbiota vaginal (MV) influye en la susceptibilidad al cáncer, a través de su capacidad metabólica e influencia sobre función inmunitaria, por alteración en la microbiota comensal (disbiosis). Las comunidades bacterianas comúnmente transitan de un CST dominado por *Lactobacillus* a otro, pero raramente a CST IV; son reflejo de la importancia de *Lactobacillus* spp., en la MV y una mejor estabilidad confiere mayor resistencia y protección contra la infección ascendente (A), los componentes del microbiota como la CST I; con abundancia relativa de *L. crispatus*, está en contra de la adquisición de VPH y los estados de transición como CST III y CST IV-VB conducen a estados pro-inflamatorios causan daño a los tejidos (B) y promueven la expresión de oncoproteínas E6/E7, inestabilidad genómica e integración viral que finalmente promueven el desarrollo de HSIL y CaCu (C).

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

La relación entre la composición de VMB y mediadores inmunes, las asociaciones entre mediadores inmunes y *Lactobacillus*, están relacionados con la salud vaginal, la *Sneathia* es potencialmente patógena. Varios mediadores inmunitarios, como TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF e IL-10 se asociaron con CaCu, pero no con la dominancia de *Lactobacillus*, lo que sugiere que sus niveles elevados son impulsados por el CaCu, las asociaciones de otras citoquinas (IL-36 $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES, IP-10, IL-2, IL-4, Flt-3L, sCD40L) con CaCu que depende de la composición de VMB, la IL-36 $\gamma$  estaba altamente asociada con CaCu, independientemente de la composición de la MV. La IL-36 $\gamma$ , que pertenece a la familia de la IL-1, es una citoquina proinflamatoria expresada en varios sitios de la mucosa, incluido el tracto reproductivo femenino y es un marcador en el tejido dañado.<sup>40-42</sup> IL-36 $\gamma$  es un impulsor de la activación inmune y epitelial después de un ataque microbiano y podría desempeñar un papel crucial en la defensa del huésped contra patógenos invasores,<sup>40</sup> el papel de la IL-36 $\gamma$  y CaCu es poco conocido; la IL-36 $\gamma$  ejercía efectos antitumorales *in vivo* y transformó el microambiente tumoral a favor de la erradicación tumoral; la expresión tumoral de IL-36 $\gamma$  en melanoma y el cáncer de pulmón disminuía la progresión del tumor; el aumento de la secreción de IL-36 $\gamma$  en el microambiente cervicovaginal es un mecanismo de defensa del huésped para limitar la progresión del CaCu, en la psoriasis se ha demostrado que la IL-36 $\gamma$  promueve la respuesta inflamatoria a través de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, que está alterada en muchos cánceres.<sup>43</sup>

La IL-36 $\gamma$  está contribuyendo a la carcinogénesis de CaCu al promover daño inflamatorio; el impacto de la IL-36 $\gamma$  en CaCu. Los datos del pH vaginal se asociaron con la gravedad de la enfermedad, ya que el porcentaje de pacientes con pH anormal (definido como > 4,5) aumentó gradualmente en mujeres VPH negativas, la tasa fue más baja de pH anormal (50%), mientras que con CaCu la tasa fue más alta de pH anormal (100%). Algunos miembros de la MV son posibles modificadores del perfil de citocinas del microambiente cervical durante el desarrollo de SIL y CaCu. La evidencia se está acumulando y apunta hacia un papel principal de la MV en la modulación del sistema inmunológico del tracto genital femenino; el papel de *Fusobacterium* spp., en la carcinogénesis CaCu contribuye cambiando la inmunidad Th1 a Th2 o por un efecto directo sobre la vía de señalización de E-cadherina/ $\beta$ -catenina en las células del cuello uterino transformadas por HPV,<sup>4,5,8,12,16,17,19</sup> las firmas inmunitarias y microbianas del microambiente local asociado con la carcinogénesis requieren mayores estudios.

## CONCLUSIÓN

El pH vaginal anormal está asociado con aumento en la gravedad de la NIC y se asocia con disminución de *Lactobacillus* que incrementa la gravedad de la NIC; la *Sneathiaspp.*, y otras especies bacterianas asociadas a VB y nuevas bacterias que se asociarán con la infección por VPH y/o con lesiones precancerosas o CaCu; pero, no con la inflamación genital, la IL-36 $\gamma$  es el único mediador inmune asociado con CaCu, independientemente de la composición de MV.

## REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer, C *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3:524-548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
2. Víctor Manuel Vargas-Hernández, Sergio Bruno Muñoz-Cortés, Selene SamSoto, Germán Barrientos-Vargas. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino. *Rev Enf Trac Gen Inf.* ene-dic 2018; 11(1-4):41-49.
3. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, *et al.* Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(6):457-480. doi:10.3322/caac.21314.
4. Selvaraj Arokiyaraj, Sang Soo Seo, Minji Kwon, Jae Kwan Lee, Mi Kyung Kim. Association of cervical microbial community with persistence, clearance and negativity of Human Papillomavirus in Korean women: a longitudinal study *Sci Rep.* 2018; 8: 15479. doi: 10.1038/s41598-018-33750-y .

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Farías, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

5. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016; 4(1):58. doi:10.1186/s40168-016-0203-0.
6. Song D, Li H, Li H, Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Onc Let.* 2015; 10:600-606. doi: 10.3892/ol.2015.3295.
7. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, *et al.* Human Papillomavirus-Associated Cancers — United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 2016; 65:661-666. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6526a1external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6526a1external%20icon).
8. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, *et al.* Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One.* 2016; 11(4):e0153274. doi:10.1371/journal.pone.0153274.
9. Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A.M. *et al.* Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep* 2017; 7:10200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>.
10. Nunn KL, Forney LJ. Unraveling the Dynamics of the Human Vaginal Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine.* 2016; 89:331-337.
11. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *The Journal of infectious diseases.* 2016; 214(Suppl 1):S36–41. doi: 10.1093/infdis/jiw184.
12. Vargas Hernández Víctor Manuel. Vaginal Microbiota and Bacterial Vaginosis *Ouline J Gyne Obste Mater-nity Care* 2018(1)1;180001.
13. Beamer MA, *et al.* Bacterial species colonizing the vagina of healthy women are not associated with race. *Anaerobe.* 2017; 45:40–43. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.02.020.
14. MacIntyre, D., Chandiramani, M., Lee, Y. *et al.* The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep* 5, 8988 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep08988>.
15. X Zhang L Zhang C Tian L Yang Z Wang. Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG* 2014(121) 6:664-673.
16. Astride Audirac-Chalifour, Kirvis Torres-Poveda, Margarita Bahena-Román, Juan Téllez-Sosa, Jesús Martínez-Barnetche, Bernardo Cortina-Ceballos, Guillermina López-Estrada, Karina Delgado-Romero, Ana I. Burguete-García, David Cantú, Alejandro García-Carrancá, Vicente Madrid-Marina. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274
17. Vargas-Hernández VM. La asociación de la microbiota, virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino. *Rev Hosp Jua Mex,* 2018; 85(1).
18. Víctor Manuel Vargas Hernández. Vaginal Microbiota and its Oncological Risk. *Gynecologist.* 2019; 1(1): 1005.
19. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, *et al.* Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep.* 2018; 8(1):7593. Published 2018 May 15. doi:10.1038/s41598-018-25879-7.
20. Łaniewski, P., Cui, H., Roe, D.J. *et al.* Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep* 9, 7333 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5>.
21. Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, *et al.* Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017; 46(1):29-37. doi:10.1016/j.immuni.2016.12.013.
22. Melis N. Anahtar, Elizabeth H. Byrne, Kathleen E. Doherty, Brittany A. Bowman, Hidemi S. Yamamoto, Magali Soumillon, Nikita Padavattan, Nasreen Ismail, Amber Moodley, Mary E. Sabatini, Musie S. Ghebremichael, Chad Nusbaum, Curtis Huttenhower, Herbert W. Virgin, Thumbi Ndung'u, Krista L. Dong, Bruce D. Walker, Raina N. Fichorova, Douglas S. Kwon. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract *Immunity.* 2015 May 19; 42(5): 965–976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
23. Kyongo JK, Crucitti T, Menten J, *et al.* Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(5):526-538. doi:10.
24. Jespers, V., Kyongo, J., Joseph, S. *et al.* A longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa. *Sci Rep* 7, 11974 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12198-6>.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo y González Fariás, Ana María. ¿EL pH anormal es un marcador o factor de riesgo para el cáncer de cuello de útero? 2019, 12(1): 27-38

25. Shannon B, et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology. *J Infect Dis*. 2017; 215:1366-1375. doi: 10.1093/infdis/jix088.
26. Lindi Masson, Kelly B Arnold, Francesca Little, Koleka Mlisana, David A Lewis, Nonhlanhla Mkhize, Hoyam Gamielien, Sinaye Ngcapu, Leigh Johnson, Douglas A Lauffenburger, Quarraisha Abdool Karim, Salim S Abdool Karim, Jo-Ann S Passmore. Inflammatory cytokine biomarkers to identify women with asymptomatic sexually transmitted infections and bacterial vaginosis who are at high risk of HIV infection. *Sex Transm Infect*. 2016; 92:186-193. doi: 10.1136/sextrans-2015-052072.
27. Tuominen, H., Rautava, S., Syrjanen, S., Collado, M. C. & Rautava, J. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Sci Rep* 2018; 8, 9787, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27980-3>.
28. Kriek JM, Jaumdally SZ, Masson L, et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology*. 2016; 493:247-254. doi:10.1016/j.virol.2016.03.022.
29. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol*. 2017; 10(5):1310-1319. doi:10.1038/mi.2016.129.
30. Weiss, S., Xu, Z.Z., Peddada, S. et al. Normalization and microbial differential abundance strategies depend upon data characteristics. *Microbiome* 5, 27 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0237-y>.
31. Van Ostade X, Dom M, Tjalma W, Van Raemdonck, G. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-) diagnosis of cervical precancer. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297:295-311 <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4587-2>.
32. Arnold KB, Burgener A, Birse K, et al. Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells. *Mucosal Immunol*. 2016; 9(1):194-205. doi:10.1038/mi.2015.51.
33. Sally N. Adebamowo, Bing Ma, Davide Zella, Ayotunde Famooto, Jacques Ravel, Clement Adebamowo, and ACCME Research Group. Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium in the Vaginal Microbiota and Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection *Front Public Health*. 2017; 5: 140. doi: 10.3389/fpubh.2017.00140.
34. Mitra, A., MacIntyre, D., Lee, Y. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep* 5, 16865 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep16865>.
35. Chase D, Goulder A, Zenhausem F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015; 138:190-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036.
36. Walther-Antônio MR, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016; 8(1):122. Published 2016 Nov 25. doi:10.1186/s13073-016-0368-y.
37. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29:223-238. doi: 10.1128/CMR.00075-15.
38. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017; 168:845-858. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
39. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016; 9(5):357-366. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
40. Winkle SM, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. IL-36gamma Augments Host Defense and Immune Responses in Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells. *Front Microbiol*. 2016; 7:955. doi: 10.3389/fmicb.2016.00955.
41. Aadra P. Bhatt, Matthew R. Redinbo, Scott J. Bultman The Role of the Microbiome in Cancer Development and Therapy. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:326-344.
- 42.- Víctor Manuel Vargas Hernández. Vaginal Microbiota and its Oncological Risk. *Archives of Reproductive Medicine and Sexual Health*. 2019; 2(1): 37-42.
43. Wang W, Yu X, Wu C, Jin H. IL-36gamma inhibits differentiation and induces inflammation of keratinocyte via Wnt signaling pathway in psoriasis. *Int J Med Sci*. 2017; 14:1002-1007. doi: 10.7150/ijms.20809.

## REPORTE DE CASOS CLINICOS

# Enfermedad multicéntrica en paciente inmunocomprometida. Reporte de un caso

Noemí Marcelo Romero,\* José Luis López Velázquez,\* Juan Pablo Barba Martín, Marbella Leyva Delgado\*

## RESUMEN

La presencia de condilomas acuminados es la manifestación anogenital más frecuente en pacientes con infección o portadores del virus de la inmunodeficiencia humana; con una incidencia de 1.7% en la población general y en pacientes positivos con virus de la inmunodeficiencia humana es de 15 a 62%. Se presenta un caso en el que se identifican lesiones dermatológicas multicéntricas, que afectan a la paciente inmunocomprometida, vista en la clínica de colposcopia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos". Se trata de una mujer de 43 años, positiva al virus de la inmunodeficiencia humana, con antecedente de lesión intraepitelial escamosa de alto grado cervical, y de neoplasia intraepitelial de vagina, condilomatosis de vulva hace 1 año, con prueba de VPH-ar; se le realizó cono cervical y se trató con 5-Fluoracilo (5-FU); actualmente presenta condilomatosis en vulva.

**Palabras clave:** virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, lesiones escamosas intraepiteliales.

## ABSTRACT

The presence of condylomata acuminata is the most frequent anogenital manifestation in patients with infection or carriers of the human immunodeficiency virus; with an incidence of 1.7% in the general population and in positive patients with human immunodeficiency virus is 15 to 62%. A case is presented in which

multicentric dermatological lesions are identified that affect immunocompromised patients, seen in the colposcopy clinic of the Regional Hospital "Lic. Adolfo López Mateos". It is a 43-year-old woman, positive for the human immunodeficiency virus, with a history of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion, and vaginal intraepithelial neoplasia, vulval condylomatosis 1 year ago, with HPV-ar test; Cervical cone was performed and treated with 5-Fluoracil (5-FU); currently presents condylomatosis in the vulva.

**Key words:** human immunodeficiency virus, human papillomavirus, squamous intraepithelial lesions.

## ANTECEDENTES

La presencia de condilomas acuminados es la manifestación anogenital más frecuente en pacientes con infección o portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); con una incidencia de 1.7% en la población general y en pacientes positivos con VIH es de 15 a 62%, principalmente en hombres homosexuales. Las manifestaciones cutáneas son, con frecuencia, el primer signo de infección por VIH y conversión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y 90% de las personas con VIH/SIDA son diagnosticadas con alguna patología dermatológica en algún momento durante el curso de su enfermedad. Los marcadores que se utilizan para valorar la función inmunitaria es el recuento de CD4

\* \*Clínica de Colposcopia, Hospital Regional Adolfo López Mateos, ISSSTE

Marcelo Romero, Noemí; López Velázquez, José Luis; Barba Martín, Juan Pablo y Leyva Delgado, Marbella. Enfermedad multicéntrica en paciente inmunocomprometida. Reporte de un caso. 2019, 12(1): 39-41

y la cuantificación de RNA viral; esta última es inespecífica, varía incluso cuatro veces en la infección aguda y no tiene relación con la infección oportunista.

Sus manifestaciones clínicas diversas, desde pacientes asintomáticas, a aquellas con grandes masas anogenitales, prurito, dolor de intensidad variable y excreción anal. Los pacientes VIH+ presentan condilomatosis de crecimiento rápido, difíciles de erradicar, que tienden a ser refractarios al manejo convencional, requieren múltiples tratamientos por su frecuencia y mayor recurrencia; se asocian en 30% a HSIL y progresión a cáncer invasivo, con la terapia antirretroviral, la sobrevida es más prolongada, pero con el consiguiente riesgo de desarrollo de neoplasias en los pacientes no tratados.<sup>1-4</sup>

### INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Ambas infecciones, por virus del papiloma humano (VPH) y VIH, llevan a las pacientes a un cambio en su organismo, desde la fase aguda de la infección por VIH se activa la respuesta específica de linfocitos Th contra el VIH; pero no es efectiva para controlar la infección y se pierde gradualmente a medida que va eliminando estas células; existen evidencias clínicas de que la respuesta dependiente de las células T CD4+ es eficiente para controlar la infección o replicación de VIH. Tener ambas enfermedades, afecta la inmunidad y el conteo de células CD4 se afecta la asociación entre el VPH y VIH, las mujeres VIH positivas con severa inmunosupresión (con cuenta de CD4 por debajo de 200 × 10<sup>6</sup>/L), es mayor la proporción de casos VPH positivos comparadas con aquellas que presentan cuentas altas de células CD4. La patogenicidad mostrada por VPH se ve modificada por la supresión inmunológica causada por VIH, pues la inmunosupresión permite la replicación viral en pacientes que presentan ambas enfermedades; no sólo se

afecta su inmunidad, también son 5 veces más propensas a neoplasias del tracto genital inferior (TGI). Las mujeres que presentan coinfección de VIH con VPH la progresión de la infección por VIH está marcada por disminución de las células CD4 incrementando por la carga viral de VIH asociada a la persistencia de VPH y lesiones escamosas intraepiteliales (SIL); además de otros cambios en la inmunidad<sup>1-4</sup>.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años es positiva al virus de la inmunodeficiencia humana, con antecedente de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) cervical, y de neoplasia intraepitelial de vagina (VaIN) hace 1 año, con prueba de VPH-ar, positiva por reacción en cadena de la polimerasa; se le realizó cono cervical con reporte histopatológico de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC-2), presentó condilomatosis vulvar tratado con 5-Fluoracilo (5-FU). Acude por presentar nuevamente condilomatosis en vulva (figuras 1 y 2).



**Fig. 1 y 2.** Se observan hallazgos colposcópicos con lesiones acetoblancas en vagina, cuello uterino, así como la captación de yodo, señalando una enfermedad multicéntrica.

Marcelo Romero, Noemí; López Velázquez, José Luis; Barba Martín, Juan Pablo y Leyva Delgado, Marbella. Enfermedad multicéntrica en paciente inmunocomprometida. Reporte de un caso. 2019, 12(1): 39-41



**Fig. 2.**

### DISCUSIÓN

En la actualidad, el mejor tratamiento de la infección por VPH es la prevención y control periódico, especialmente en mujeres VIH+. Es esencial durante el examen ginecológico la inspección y toma de biopsia de toda lesión sospechosa, ya que la neoplasia intraepitelial

vulvar (VIN) es frecuente en estas mujeres VIH+. A toda mujer VIH+ se le realiza citología cada 6 meses en el primer año del diagnóstico de la infección por el VIH y, si es normal, pasa a cada año. Si la citología es anormal por reporte de células escamosas atípicas, (ASC), células intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) o células intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), se debería practicar una colposcopia y biopsia de las lesiones. El uso de Co-testing (la combinación de citología y pruebas de VPH-ar) por técnicas moleculares en población de riesgo, como las infectadas por VIH, ayudan a aumentar la eficacia del tamizaje para cáncer cervicouterino asociado al VPH.<sup>1-4</sup>

### CONCLUSIONES

Los programas organizados de tamizaje es la mejor guía para el seguimiento a corto y a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de patología del TGI evitando riesgos y complicaciones posteriores; con el uso adecuado de la colposcopia, citología o pruebas moleculares, en la vigilancia y detección de recurrencias.

### REFERENCIAS

1. Nayar, Ritu Wilbur, David. *El Sistema Bethesda Para Informar la Citología Cervical*. 3º ed., Buenos Aires, Argentina, 2016, Ediciones Journal, pp. 55.
2. Hernández-Hernández, Dulce M., Apresa-García, Teresa y Patlán-Pérez, Rosa Ma. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53 Supl 2:S, 154-61.
3. Chaparro Vicuña, Nelly, Arrollo Hernández, Gabriel, Alcázar, León Felipe. Cáncer cervicouterino. *Anales de Radiología México*, 2009. 1:61-79
4. AEPCC-Guía: Neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN). *Publicaciones AEPCC*, noviembre 2015.

## REPORTE DE CASOS CLINICOS

# Enfermedad multicéntrica y Síndrome de Sjögren. Reporte de un caso

Ana Luisa Limón Abundis\*, Sergio Sánchez Sosa\*, María Magdalena Tinajero Esquivel\*, Cecilia Aguilar Domínguez\*

**M**ulticenter disease due to intraepithelial neoplasia of the vagina and intraepithelial vulva, constitutes 1 to 4% of the total high-grade squamous intraepithelial neoplasms of the lower genital tract, associated in 74.3% with high-risk Human Papillomavirus, present in 31.8% of immunosuppressed people. Sjögren's syndrome, characterized by a progressive alteration of the exocrine glands that finally produces atrophy, has the highest incidence in women between 40 and 60 years of age; it is an autoimmune disease. The symptoms are composed of symptoms that depend on an altered glandular secretion and dryness of the mucosa. Few studies have considered the clinical and histological consequences of Sjögren's syndrome in the lower genital tract.

## OBJECTIVE

To present a clinical case of multicenter disease associated with human papillomavirus infection and Sjögren's syndrome.

## PRESENTATION OF THE CASE

45-year-old woman with a history of hysterectomy; During her clinical follow-up, she presented chronic abundant discharge with post-coital bleeding; and on colposcopy, findings were found of multiple lesions in the vagina and in the lower lip of the vulva, diagnosing a multicenter disease due to intraepithelial neoplasia

in both the vagina and vulva; however, CO2 vaporization is performed, however, it presents recurrence confirmed by histopathology, in addition to symptoms from autoimmune disease, in immunological studies, the diagnosis of Sjögren's Syndrome is made and management indicated by rheumatology is given, the vaporization is repeated with CO2 laser and is currently under observation.

## CONCLUSIONS

Diseases associated with the human papilloma virus have an important role in the etiopathogenesis of neoplasms of the lower genital tract, which can manifest as a multicenter disease and its association with Sjögren's Syndrome is not com

**Key words:** laser, squamous intraepithelial neoplasms of the lower genital tract, human papillomavirus, autoimmune disease.

## ANTECEDENTES

La enfermedad multicéntrica por neoplasia intraepitelial escamosa de vagina y vulva de alto grado o grado 3 constituye de 1 a 4% del total de neoplasias ginecológicas, asociadas en 74.3% al Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-ar), se presentan en 31.8% de personas inmunosuprimidas. El síndrome de Sjögren (SJ), caracterizado por una alteración

Ana Luisa Limón Abundis\*, Sergio Sánchez Sosa\*, María Magdalena Tinajero Esquivel\*, Cecilia Aguilar Domínguez. Enfermedad multicéntrica y Síndrome de Sjögren. Reporte de un caso. 2019, 12(1): 42-44

progresiva de las glándulas exocrinas que finalmente produce atrofia, tiene mayor incidencia en mujeres de los 40 y 60 años; de etiopatogenia autoinmune. La sintomatología se asocia con la alteración glandular y resequead de la mucosa. La dispareunia y prurito, debido a la resequead de vagina y vulva, son síntomas comunes. Pocos estudios han considerado las consecuencias clínicas e histopatológicas del síndrome de Sjögren en el tracto genital inferior<sup>1-8</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años de edad, con antecedente de histerectomía laparoscópica por lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) cervical persiste asociada, con leiomiomatosis uterina sintomática en el año 2010; durante su seguimiento clínico, presenta en el año 2013 descarga abundante crónica con hemorragia pos-coital; por lo que se realiza colposcopia encontrando como hallazgos de grado 2 o mayores múltiples lesiones en vagina, a nivel del tercio superior de la vagina, sugestivas de lesiones de alto grado y en vulva en labio menor (figura 1), se tomas biopsias para su estudio histopatológico, que reportan neoplasia intraepitelial de vagina grado 3 y neoplasia intraepitelial de vulva grado 1, su manejo se realiza con vaporización de laser con CO2, y en el seguimiento a los seis meses presenta probable

recurrencia y se toma nueva biopsia con reporte de neoplasia intraepitelial de vagina grado 3 (figura 2). Se realiza inmunotinción de la muestra que es positiva a p16 (figura 3) que es un marcador de proliferación celular; se realiza nueva vaporización con láser de CO2. Posteriormente, refiere dispareunia y prurito, debido a la resequead vaginal y de vulva, a los cuatro meses presenta lesiones en el labio menor de la vulva, se toma biopsia y por los síntomas que refiere, se envían estudios para descartar una enfermedad autoinmune; donde reportan, histopatológicamente neoplasia intraepitelial de vulva grado 3; y los estudios inmunológicos, realizados como los anticuerpos antinucleares LE por inmunofluorescencia indirecta + moteadofino 1:500+, Anticuerpos Anti-RO y Anticuerpos Anti-LA positivos; se solicita interconsulta a Reumatología quien diagnostica Síndrome de Sjögren e inició tratamiento con plaquenil que suspendió por intolerancia y se cambia a Abatacept mejorando la sintomatología y se encuentra en observación.

Podemos concluir que las enfermedades asociadas al VPH-ar, tienen un papel importante en la etiopatogenia de las neoplasias del tracto genital inferior, que se pueden manifestar como una enfermedad multicéntrica y su asociación con el Síndrome de Sjögren no es común y son pocos los reportes de estos casos.



Fig.1. Hallazgos colposcópicos de vulva y vagina y prueba de Schiller positiva.

\* Hospital Ángeles Puebla, Pue. México.

Ana Luisa Limón Abundis\*, Sergio Sánchez Sosa\*, María Magdalena Tinajero Esquivel\*, Cecilia Aguilar Domínguez .  
Enfermedad multicéntrica y Síndrome de Sjögren. Reporte de un caso. 2019, 12(1): 42-44

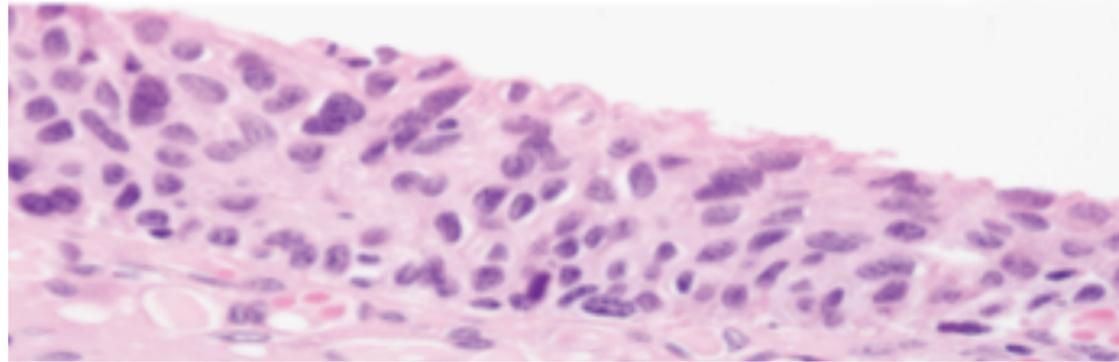


Fig. 2. Neoplasia intraepitelial de vulva grado3 con tinción 40 X.H&E.

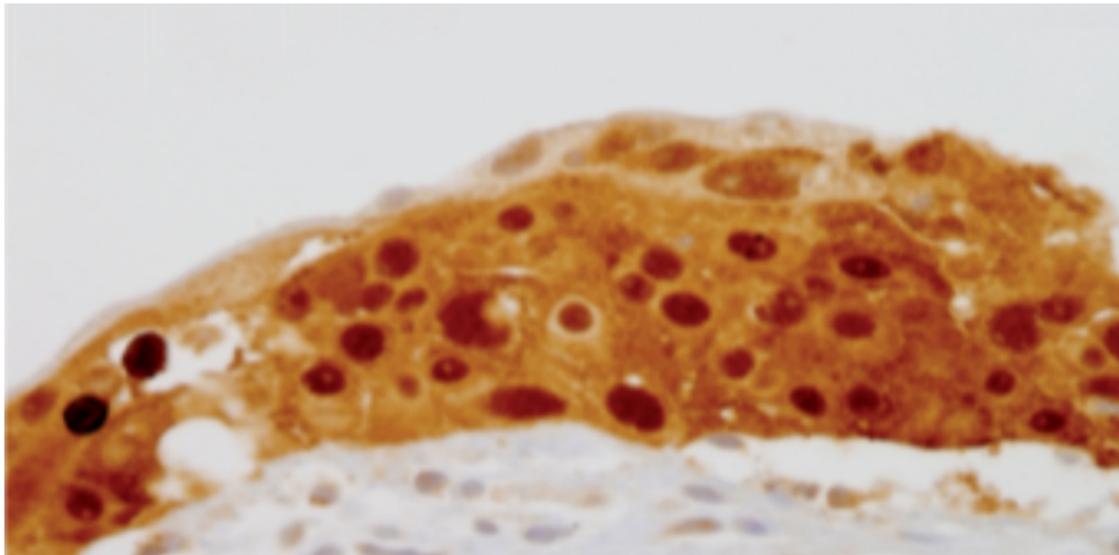


Fig. 3. Inmunotinción de p16 sobre-expresado.

**Pap Plus<sup>®</sup>**  
PCR, VPH-AR/ Matriz de Biomarcadores P16 y Ki-67 en base líquida

## REFERENCIAS

1. Audet-Lapointe P, Body G. Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Oncol*, 1990 Feb; 36(2) 232-9.
2. Dodge JA, Eltabba Kh. Clinical features and risk of recurrence among patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82:363-9.
3. Li SM1, Zhang WH, Baid. *Clinical Analysis of 20 patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia*, 2009 April; 44: 277-80.
4. Luchensi D1, Bombardieri M. The role of viruses in auto reactive B cell activation within tertiary lymphoid structures in autoimmune diseases. *J. Leukoc Biol.* 2013; 94: 11919-9.
5. Kinlen LJ. Malignancy in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 1992; 5:S, 363-71.
6. CirpanT, Glliyeva A, Onder G.Terek MC. Ozsaran A. Kabasakal y *et al.* Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2007: 28: 302-6.
7. Capriello P, Barale E, Cappelli N, Lupo S, Teti G. Sjögren's syndrome: clinical, cytological, histological and colposcopic aspects in women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1988; 15(1-2): 9-12.



## REALIZAMOS

- Revistas especializadas
- Revistas Institucionales
- Libros
- Boletines
- Catálogos
- Manuales
- Gacetas



5538.4009 | 5440.6955



[imagenglobal.org/](http://imagenglobal.org/)



Para mayor información