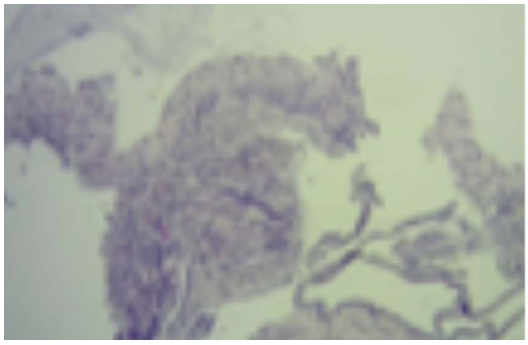
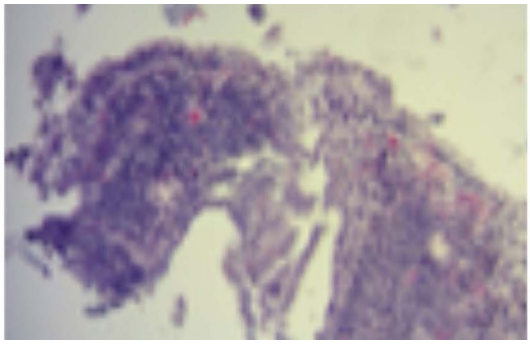
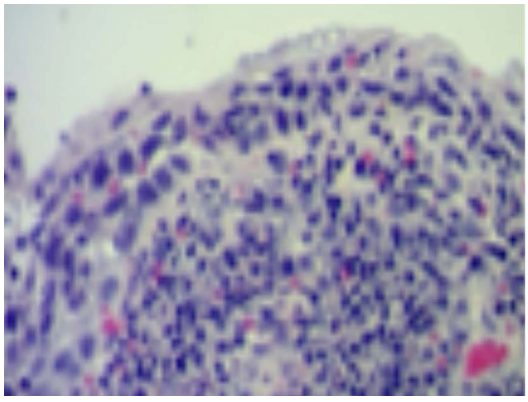
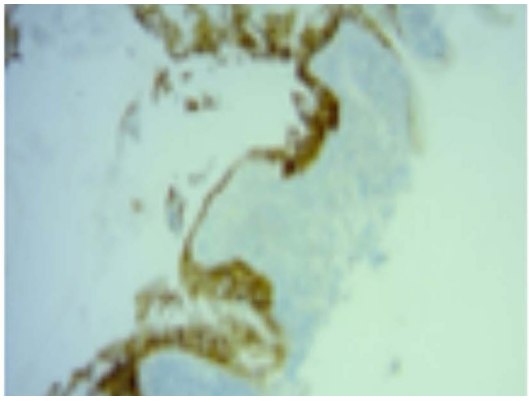
ISBN 1870-7238

Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior

2024

PARA MÉDICOS ESPECIALISTAS EN ATENCIÓN A LA MUJER

Volumen 18, número 1, Enero - Junio 2024

- **Combatir la propagación del cáncer de cuello uterino con la iniciativa de la autotoma de la prueba de VPH**
- **Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior**
- **Dolor vulvar**
- **Infecciones de transmisión sexual**
- **Microbiota normal y anormal del tracto genital inferior**
- **En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública**
- **Tumores benignos vulvares**
- **In memorian. Semblanza. General de Brigada M. C. José Antonio Ruiz Moreno**

COLEGIO DE MÉDICOS ESPECIALISTAS EN ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA DE MÉXICO A.C.

7 CONGRESO NACIONAL GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS

Profesores
nacionales y extranjeros

QUERÉTARO

SAVE THE DATE

29-30 AGOSTO 2024

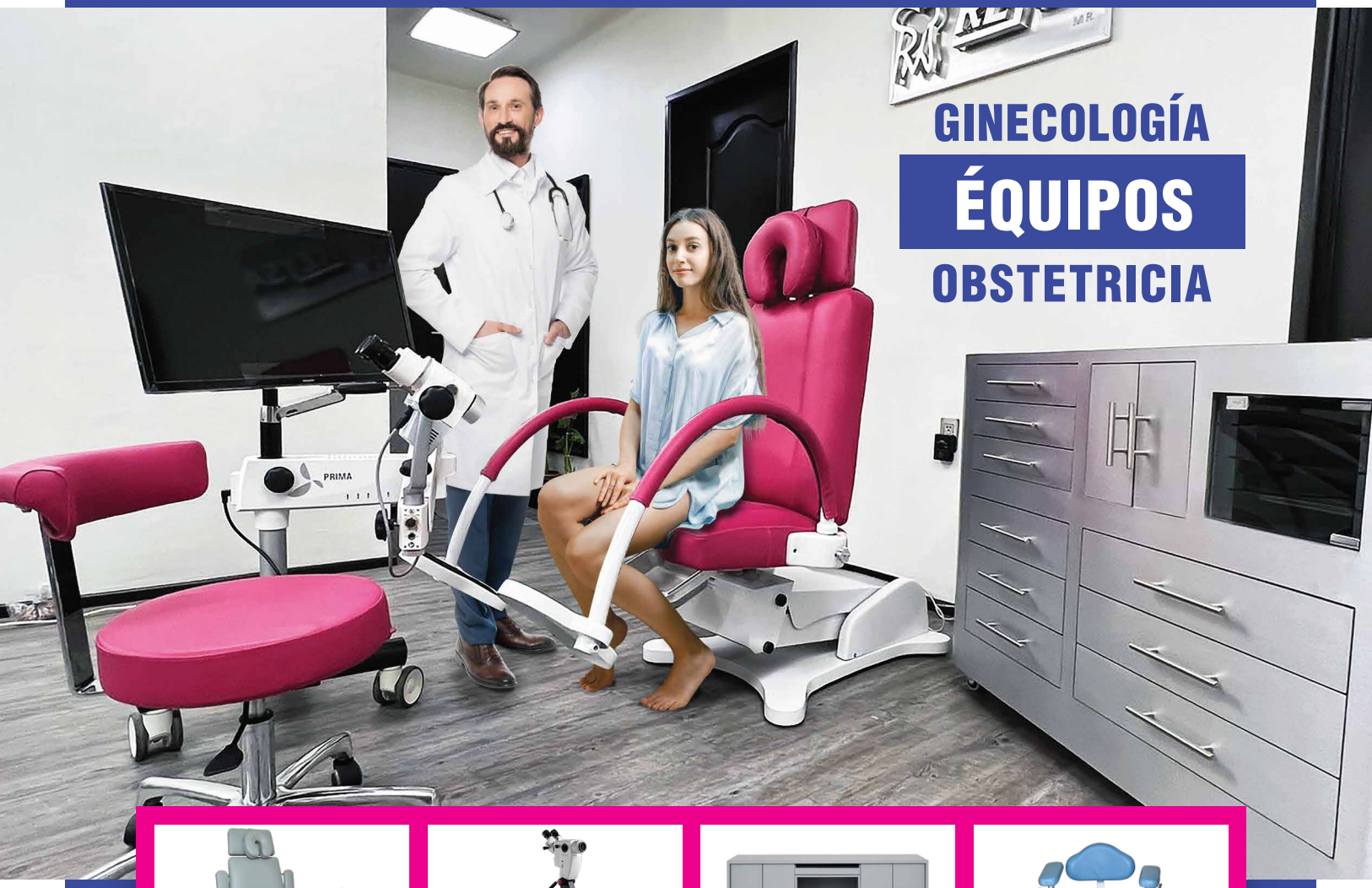
CONGRESO **PRESENCIAL**

cmog.congreso.lat

REYSA M.R.

LLÁMANOS //

CONOCE MÁS SOBRE NUESTROS
55 4131 7882
MUEBLES Y EQUIPOS MÉDICOS



GINECOLOGÍA
ÉQUIPOS
OBSTETRICIA

EQUIPOS ESPECIALIZADOS PARA APOYAR AL MÉDICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MUJER.

Proporcione la confianza, calidad y tranquilidad que su paciente necesita en un ambiente amable y de confort en el momento de su revisión con productos de alta calidad. Seleccione el modelo y el producto que su consultorio necesita.

- MESA GINECOLÓGICA
- SILLÓN MARK I GINECOLÓGICO
- PLANCHA GINECOLÓGICA
- SILLÓN STANDARD GINECOLÓGICO
- SILLÓN JET GINECOLÓGICO
- COLPOSCOPIOS LABOMED
- LÁMPARAS
- MUEBLES
- BANCOS

www.reysaequiposmedicos.com

reysamueblesmedicos

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 18, número 1, Enero - Junio 2024

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

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

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

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

PRODUCCIÓN EDITORIAL

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

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. 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.

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:

ISBN 1870-7238

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

CONTENIDO

Editorial. Síndrome genitourinario de la menopausia un problema cultural 6
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández

Combatir la propagación del cáncer de cuello uterino con la iniciativa de la autotoma de la prueba de VPH 8
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández

Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior 10
Alejandra Wernicke, Marie Catherine Sáez Perrotta, Víctor Manuel Vargas Hernández

Dolor vulvar 27
Jacob Bornstein, Víctor Manuel Vargas Hernández

Infecciones de transmisión sexual 35
Gerardo Casanova Román

Microbiota normal y anormal del tracto genital inferior 47
María del Rocío Reyes Montes, María Guadalupe Frías de León, Esperanza Duarte Escalante, Polita del Rocío Cruz Cruz, Gustavo Acosta Altamirano

En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública 59
María Natividad Guzmán Tapia, Claudia Nelly Orozco González, Miguel Ángel Bernal Davish, Kathy Flores Barrios, Víctor Manuel Vargas Hernández

Tumores benignos vulvares 66
María Celeste Sluga, Víctor Manuel Vargas Hernández

In memorian
Semblanza. General de Brigada
M. C. José Antonio Ruiz Moreno 73
Dr. Eduardo Sirahuen Neri Ruz

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 envié 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.

REVISTA DE
ENFERMEDADES
DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR

EDITORIAL

Síndrome genitourinario de la menopausia, un problema cultural

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) a menudo pasa desapercibido, con el riesgo de sufrir consecuencias graves. Anteriormente, era conocido como resequedad vaginal, atrofia vulvovaginal o vaginitis atrófica. Es prevalente, causa resequedad vaginal, falta de lubricación, dispareunia, problemas e infecciones de vías urinarios, y cuando éstas son recurrentes pueden ser fatales.[1-3] Las hormonas vaginales tratan eficazmente el GSM; la falta de conciencia significa que algunos pacientes no reciben el tratamiento adecuado y su calidad de vida y salud sexual se ven afectadas. Es escasamente estudiado, detectado y tratado,[4] pocos médicos preguntan sobre los síntomas del GSM y apenas un pequeño porcentaje de mujeres consultan por ello, principalmente por pudor, vergüenza o por la creencia de que forma parte del proceso natural de envejecimiento. El GSM se define como un conjunto de síntomas y signos asociados con una disminución de los estrógenos y otros esteroides sexuales que implican cambios en los labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga. La sintomatología (no todas las pacientes los presentan) incluye:[5]

- Resequedad vaginal, ardor e irritación.
- Falta de lubricación.
- Malestar o dolor.
- Función deteriorada durante las relaciones sexuales.
- Urgencia urinaria.
- Disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario.

La falta de estrógenos en la pelvis afecta más a la vagina y vulva. La vejiga y la uretra tienen tantos receptores de estrógeno como la vagina, y las mujeres menopáusicas a menudo sufren infecciones urinarias recurrentes e incontinencia| relacionadas con la falta de estrógeno. El GSM tiene un problema de concienciación, no se enseña en la facultad de medicina, principalmente en sociedades machistas o misóginas en las que vivimos, así como por la incapacidad de informarse o aprender cosas médicas nuevas. La discriminación por edad también está en juego, a nadie le importa la vida sexual de las personas mayores ni los problemas para orinar. La prevalencia es alta y las mujeres frecuentemente desconocen su causa y sus opciones de tratamiento, por lo que es necesario educar a las pacientes y a los médicos a saber realizar el diagnóstico y brindar las opciones de tratamiento del GSM.[5]

Diagnóstico y tratamiento de GSM

El diagnóstico de GSM no es de exclusión es de inclusión. Si una paciente llega a la transición de la menopausia o perimenopausia, y presenta frecuencia o urgencia urinaria, infección del tracto urinario, ardor, irritación, resequedad vaginal, dispareunia, disminución de la excitación y otros es por GSM.[3-5] Afortunadamente, se puede tratar con hormonas eficaces y fáciles de usar; las hormonas vaginales previenen las infecciones urinarias a la mitad y, sin embargo, se indican como tratamiento para las relaciones sexuales dolorosas. En lugar de hormonas vaginales para la salud sexual y urinaria son hormonas de vida o muerte. Existen diferentes opciones de tratamiento, que incluyen inserciones, anillos y cremas vaginales de estrógeno, dehidroe-

piandrosterona vaginal y ospemifeno oral. Estos tratamientos son asequibles y garantizan una microbiota vaginal saludable; sin embargo, el miedo al cáncer de mama limita su uso, aunque por la absorción mínima de estrógenos vaginales debería informarse este miedo, ya que aterroriza a muchas mujeres y parejas. Muchos médicos desconocen la importancia de estas hormonas vaginales, aunque deberían estar en todas partes y recetarse como analgésicos tipo paracetamol.[2,4,5]

ACAD. DR. VÍCTOR MANUEL
VARGAS HERNÁNDEZ
EDITOR

REFERENCIAS

1. Wasnik VB, Acharya N, Mohammad S. Genitourinary Syndrome of Menopause: A Narrative Review Focusing on Its Effects on the Sexual Health and Quality of Life of Women. *Cureus*. 2023 Nov 2;15(11):e48143.
2. Portman DJ, Gass MLS, Panel representing VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the north american menopause society. *Menopause*. 2014;21(10):1063.
3. Aggarwal N, Lotfollahzadeh S. Recurrent urinary tract infections. In: StatPearls. *StatPearls Publishing*; 2023.
4. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of recent data. *Cureus*. 12(4):e7586.
5. Mili N, Paschou SA, Armeni A, Georgopoulos N, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause*. 2021;28(6):706-716.

COMENTARIO

Combatir la propagación del cáncer de cuello uterino con la iniciativa de la autotoma de la prueba de VPH

Un proyecto de ley para los programas es la detección del cáncer de cuello uterino (CCU), que es el único cáncer que se puede prevenir con vacunas y es curable. Muchos países, incluyendo México, se están quedando atrás en sus esfuerzos por cumplir con los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2030 con los que se busca eliminar eficazmente la enfermedad.

La baja aceptación de la vacunación y los problemas de equidad en la salud han obstaculizado los esfuerzos para poner fin a la enfermedad. La combinación puede ser mortal: aunque el cáncer de cuello uterino ahora es prevenible y tratable, cada año en México se reportan más de 12 mil casos y más de 4 mil muertes.

Una medida destinada a combatir la enfermedad es una nueva iniciativa para reducir las tasas de CCU al realizarse la prueba del virus del papiloma humano (VPH), el cual causa la mayoría de estos cánceres, a través de la autotoma en programas para prevenirlo.

Si este método es viable, aumenta la aceptación de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino. La iniciativa de autotoma será “un verdadero cambio” para detener el VPH, porque ayudará a que se realicen más pruebas de detección a las mujeres de las zonas rurales y a quienes podrían tener problemas para acceder al sistema de atención médica. Con el suministro de kits de autotoma del VPH se empezará a visualizar un cambio radical en términos de la aceptación de éstas.

La equidad en la salud y la dificultad de acceso a las vacunas han plagado el esfuerzo de vacunación contra el VPH, ya que la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino están aumentando entre mujeres de áreas marginadas; independientemente del inicio del uso de la vacuna contra el VPH, en 2006, y la recomendación de su uso en 2007. La vacuna ha demostrado ser altamente efectiva: no se detectaron casos de cáncer de cuello uterino en mujeres nacidas entre 1988 y 1996 que recibieron la vacuna contra el VPH cuando eran adolescentes, asociado a la introducción de detección con pruebas de VPH del cáncer de cuello uterino, las tasas de cáncer disminuyeron en países desarrollados. Con menor frecuencia en zonas rurales del país que carecen de acceso a la atención, con aumento del 4.4% en los casos de cáncer de cuello uterino desde 2007. Esto ocurrió principalmente en mujeres sin servicios de salud, por la falta de médicos en muchas áreas y porque las mujeres deben esperar meses para obtener una cita para una prueba de detección. Además, la falta de concienciación sobre la enfermedad impide que muchas mujeres no acudan a su cita médica. Para aumentar las tasas de vacunación a 80% para 2033 se requerirán servicios de salud estatales y educación para la salud. Esto último es un reto en

México, ya que durante muchos años ha surgido información errónea y desinformación relacionada con la vacuna contra el VPH, que sin duda se ha visto exacerbada por la COVID. Además, esto lo padecen más las mujeres de bajos ingresos, sin seguridad social ni acceso a servicios oportunos de detección, diagnóstico y tratamiento. Para ello, se requerirá un financiamiento público. Ante esto la Organización Mundial de la Salud tiene como objetivo eliminar el cáncer de cuello uterino a nivel mundial en el próximo siglo. Ha solicitado a los países participantes que establezcan objetivos ambiciosos para alcanzarlo en 2030. Todos los países deben mantener una tasa de incidencia de cuatro casos por cada 100.000 mujeres o menos, lo que significa vacunar a 90% de las niñas contra el VPH antes de los 15 años, examinar a 70% de las mujeres adultas entre 35 y 45 años, y tratar a 90% de las mujeres con lesiones precancerosas. El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común a nivel mundial, con un estimado de 604.000 casos reportados cada año. La enfermedad suele ser causada por el VPH, un virus de transmisión sexual relativamente común. A finales de 2022, sólo alrededor de 21% de las mujeres en todo el mundo tenían cobertura con una sola dosis de la vacuna contra el VPH, que está muy lejos de la meta de 2030 de más de 90% para lograr las metas de eliminación de este tipo de cáncer.

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Editor

Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior

Alejandra Wernicke[1], Marie Catherine Sáez Perrotta[2], Víctor Manuel Vargas Hernández[3]

RESUMEN

El diagnóstico de las lesiones pre-malignas del cuello uterino o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) se basa en la identificación de una serie de características histopatológicas para el diagnóstico, que está sujeto a discrepancias entre diferentes observadores. En cortes de hematoxilina y eosina (H&E) es particularmente difícil y está sujeto a variaciones inter e intra-observador cuando la representación de la lesión escamosa intraepitelial (SIL) es escasa en la muestra. La concordancia diagnóstica es mayor en los extremos del espectro (biopsias negativas, NIC-3 y carcinoma invasor), mientras que disminuye en lesiones intermedias (NIC-1 y, especialmente, NIC-2). Se han propuesto diferentes marcadores para aumentar la concordancia diagnóstica en estas lesiones. La pérdida de función de p16 genera una inactivación de la proteína retinoblastoma (Rb) gen supresor de tumores, por hiperfosforilación, desregulación y progresión prematura del ciclo celular. Existe una fuerte sobreexpresión de p16 tanto en lesiones pre-malignas y cáncer de cuello de útero; mediante una simple tinción inmunohistoquímica es un marcador biológico que identifica de forma inequívoca las células con cambios premalignos y malignos inducidos por VPH, mejorando así la especificidad diagnóstica y solucionando los problemas anteriormente expuestos de variabilidad inter e intra-observador. **CONCLUSIÓN**. Los programas de detección han reducido con éxito el CaCu, pero pruebas nuevas podrían mejorar la detección, con el uso de biomarcadores p16 o tinción dual p16/Ki67. Su positividad o negatividad proporcionan información pronostica en LSIL.

Palabras clave: lesiones premalignas, cáncer de cuello de útero, biomarcadores, citología, biopsia

ABSTRAC

The diagnosis of pre-malignant lesions of the cervix or cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is based on the identification of a series of histopathological characteristics for the diagnosis, which is subject to discrepancies between different observers, in hematoxylin and eosin (H&E) sections. Is particularly difficult and subject to inter- and intra-observer variations when the representation of the squamous intraepithelial lesion (SIL) is scarce in the sample; Diagnostic agreement is greater at the extremes of the spectrum (negative biopsies, CIN-3 and invasive carcinoma), while it decreases in intermediate lesions (CIN-1 and, especially,

[1] Servicio de Anatomía Patológica. Magister en Investigación clínica (MIC). Secretaria Científica de la Sociedad Argentina de Patología (SAP).
[1,2] Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Italiano de Bs As (HIBA).
[2] Médica de Anatomía Patológica. Docente Asociada de Patología de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Unidad Docente hospitalaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.
[3] Academia Nacional de Medicina de México. Academia Mexicana de Cirugía. Clínica de Salud Femenina.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

CIN-2). Different markers have been proposed to increase diagnostic concordance in these lesions. The loss of p16 function generates an inactivation of the retinoblastoma protein (Rb), a tumor suppressor gene, due to hyperphosphorylation, deregulation and premature progression of the cell cycle. There is a strong overexpression of p16 in both pre-malignant lesions and cervical cancer; using a simple immunohistochemical stain, it is a biological marker that unequivocally identifies cells with premalignant and malignant changes induced by HPV, thus improving diagnostic specificity and solving the previously mentioned problems of inter- and intra-observer variability. **CONCLUSION.** Screening programs have successfully reduced CaCu, but new tests could improve detection, with the use of biomarkers, p16, or dual p16/Ki67 staining. Their positivity or negativity provide prognostic information in LSIL.

Key words: premalignant lesions, cervical cancer, biomarkers, cytology, biopsy

ANTECEDENTES

El diagnóstico de las lesiones pre-malignas del cuello uterino o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) se basa en la identificación de una serie de características histopatológicas bien descritas desde hace ya tiempo en la biopsia cervical. El examen histopatológico es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones. De acuerdo con los protocolos actuales, las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y 3 NIC (NIC-2/3) requieren tratamiento debido a su elevado riesgo de progresión a cáncer de cuello de útero (CaCu).[1-5]

Son numerosos los estudios que muestran que el diagnóstico histopatológico está sujeto a un número no despreciable de discrepancias entre diferentes observadores. El diagnóstico de la NIC en cortes de hematoxilina y eosina (H&E) es particularmente difícil y está sujeto a variaciones inter e intra-observador cuando la representación de la lesión escamosa intraepitelial (SIL) es escasa en la muestra.

Se comprueba en diferentes trabajos (tabla 1) que la concordancia diagnóstica es mayor en los extremos del espectro (biopsias negativas, NIC3 y carcinoma invasor), mientras que disminuye en lesiones intermedias (NIC-1 y, especialmente, NIC-2). Dado que, según los criterios clínicos actuales, el tratamiento está indicado en pacientes con NIC-2 o lesión mayor (NIC-2+), y que éste es precisamente el diagnóstico que presenta mayor variabilidad inter e intra-observador. En los últimos años se han propuesto diferentes marcadores para aumentar la concordancia diagnóstica en estas lesiones.[5-8]

Tabla 1. Variabilidad interobservador e intraobservador en el diagnóstico de las lesiones escamosas, en diferentes estudios.

Autores	Año	Diagnóstico y (número de categorías	Kappa inter- observador	Kappa intra- observador
Cocker	1968	Displasia	0.26-0.3	0.82
Ringsted	1978	Displasia	0.81	0.82
Bellina	1982	NIC	0.24-0.71	0.66
Ismail	1989	NIC	0.78	-
De Vet	1992	NIC	0.55	-
Creagh	1995	NIC	0.5	-
McCluggage	1996	NIC	-	0.24-0.54

Los valores de Kappa para concordancia se valoran de la siguiente forma: 0-21-0.40 (débil); 0.41-0.60 (moderada); 0.61-0.80 (importante); 0.81-1.0 (casi perfecta).

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Los genotipos del virus del papiloma humano (VPH) que afectan las mucosas del tracto genital femenino se clasifican como VPH de bajo y alto riesgo, en función de su capacidad oncogénica. Los VPH de alto riesgo (VPH-ar), representados principalmente por los genotipos VPH-16 y 18, pero también por genotipos de VPH-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y otros menos frecuentes, están presentes en prácticamente todos los CaCu y lesiones precursoras. No obstante, también se detectan secuencias de VPH-ar en un número significativo de mujeres con lesiones auto limitadas o en las que nunca se llega a identificar lesión. En la patogénesis de la transformación neoplásica mediada por VPH está implicada de forma determinante la inactivación de p53 y retinoblastoma (pRb) por los productos de las oncoproteínas o genes virales E6 y E7. La infección persistente por determinados genotipos de VPH-ar es la causa necesaria para el desarrollo de CaCu, de tal manera que podemos detectar VPH en prácticamente 100% del CaCu.[1-8]

La proteína p16, codificada por el gene supresor CDKN2A (MTS1, INK4A), situado en el cromosoma 9p21, es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (cdk) que desacelera el ciclo celular, inactivando la función de los complejos cdk4- y cdk6- ciclina D. Estos complejos regulan el punto de control de la fase G1 del ciclo celular mediante la fosforilación y la subsiguiente inactivación de retinoblastoma (pRb), lo cual libera E2F y permite a la célula entrar en la fase S. Se ha demostrado la existencia de una correlación recíproca entre pRb y p16. La pérdida de función de p16 genera una inactivación de Rb por hiperfosforilación y, por tanto, una desregulación y progresión prematura del ciclo celular.[9-10] Por lo cual, existe una fuerte sobreexpresión de p16 tanto en CaCu como en lesiones pre-malignas del CaCu.

La sobreexpresión de p16 es fácil de detectar mediante una simple tinción inmunohistoquímica (IHQ) y es un marcador biológico que permitiría identificar de forma inequívoca las células con cambios premalignos y malignos inducidos por VPH, mejorando así la especificidad diagnóstica y solucionando los problemas anteriormente expuestos de variabilidad inter e intra-observador.

La sobreexpresión de p16 está presente de forma exclusiva en las infecciones por VPH-ar. En definitiva, la determinación de p16INK4a nos informa de la interacción del VPH con las proteínas reguladoras del ciclo celular y constituye un buen candidato a marcador de proliferación neoplásica (ver figura 1).

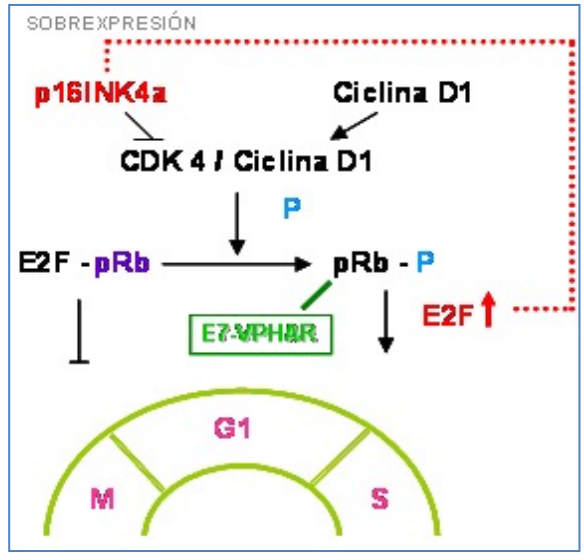


Fig. 1. Esquema de regulación del ciclo celular mediante la vía p16INK4a / ciclina D1 / pRb y efecto de la expresión del encogen E7 de los VPH-ar.

Las evidencias existentes sobre la utilidad de la sobreexpresión de p16INK4a para reducir las discordancias en lesiones pre invasivas e invasivas de cuello uterino son muy numerosas y lo convierten en un elemento objetivo con escasa variabilidad inter-observador.[11-18] La sobreexpresión de p16INK4a es altamente específica de las lesiones displásicas, particularmente de las de alto grado, las cuales prácticamente siempre son positivas, mientras que es negativa en la inmensa mayoría de las lesiones reactivas.[11-15,19,20] En la tabla 2 se muestran los porcentajes de positividad para p16INK4a en lesiones de alto grado y en biopsias negativas en diferentes trabajos publicados.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de p16INK4a para NIC-2+ y NIC-3+ en diferentes trabajos publicados en la literatura.

		Para NIC-2+		**Para NIC-3+**	
Estudio	año	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Klaes	2002	100%	71%	100%	62%
Wang	2004	81%	95%	100%	95%
Hariri y Osles	2007	100%	72%	-	-
Ordi	2009	99%	89%	-	-
Benevolo	2010	87%	83%	99%	74%
Guo	2011	79%	85%	90%	71%

La interpretación de la tinción de p16INK4a debe ser estricta para valorar la presencia o ausencia de sobreexpresión de la proteína, tal y como se observa en algunos ejemplos exhibidos en la figura 2.

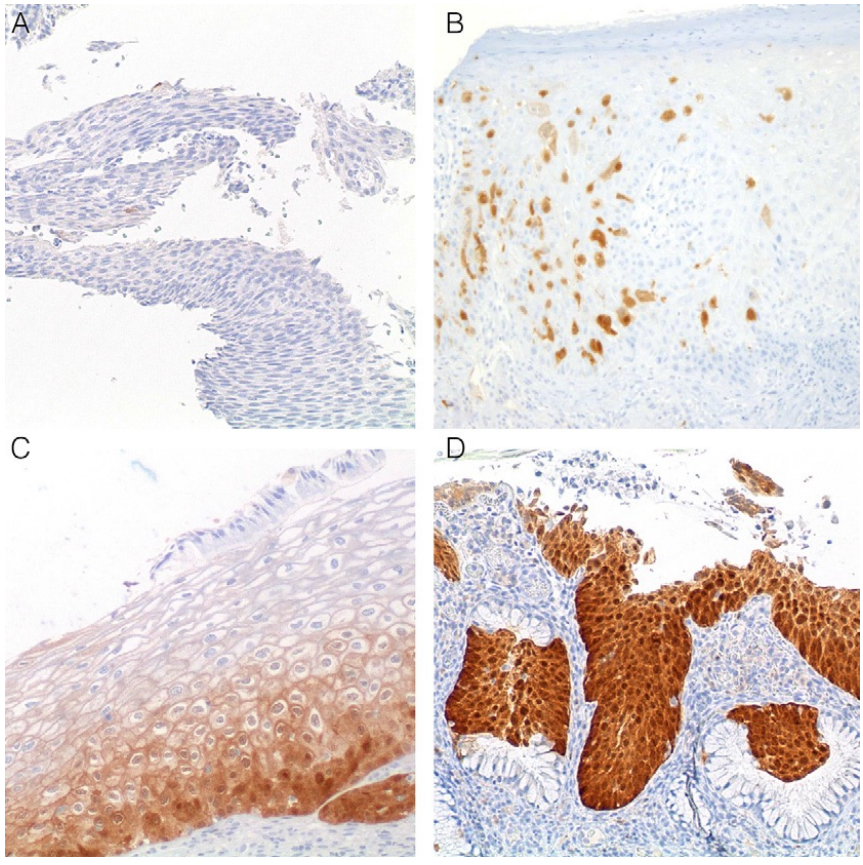


Figura 2. Patrones de positividad para p16INK4a en el cérvix uterino. A) Inmunotinción negativa en una mucosa exocervical atrófica. B) Patrón positivo focal en un epitelio escamoso exocervical con paraqueratosis; este patrón debe considerarse como resultado negativo. C) Positividad difusa y basal en una lesión de bajo grado (NIC-1). D) Positividad difusa y basal en una lesión de alto grado con rellenos glandulares. Solamente los patrones C y D deben considerarse como reacción positiva.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

En la actualidad, se considera únicamente como sobreexpresión de p16INK4a una positividad basal y supra basal del epitelio escamoso cervical difusa, citoplasmática y nuclear, haya o no tinción de los estratos más superficiales, en un área epitelial, aunque ésta pueda ser muy pequeña. Por el contrario, tanto la negatividad absoluta como la positividad focal y/o parcheada, irregular o en dímero para este marcador, o la tinción exclusiva de las capas epiteliales superficiales, se consideran como ausencia de sobreexpresión. Aunque esta última forma de positividad es frecuente en lesiones de bajo grado puede observarse también en algunos epitelios cervicales normales.

La tinción con p16INK4a es particularmente útil en el diagnóstico diferencial entre lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y lesiones no neoplásicas morfológicamente similares, como las alteraciones celulares asociadas a inflamación o atrofia, o la metaplasia escamosa reactiva o inmadura. También ha mostrado su utilidad en la identificación de lesiones pequeñas, con artefactos o escasamente representadas en la muestra. Otra utilidad es en la evaluación de legrados endocervicales, y en la comprobación del estado de los márgenes de resección en piezas de cono, considerándose una herramienta de seguridad en el diagnóstico histológico rutinario.

El grupo de trabajo del Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Standardization Project –un proyecto interdisciplinar liderado por medio del College of American Pathologists (CAP) y de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)– ha publicado las recomendaciones consensuadas para estandarizar la terminología de histopatología para las lesiones epiteliales escamosas del tracto ano-genital inferior asociadas al papilomavirus humano, además de llevar a un uso de biomarcador óptimo.[21,22] Estas directrices para los patólogos incluyen las recomendaciones destacadas como apoyo del uso adyuvante del biomarcador p16 en algunos escenarios para apoyar la diagnosis precisa de las lesiones escamosas pre-cancerígenas del cuello del útero y de otros sitios del tracto genital inferior.

El grupo de trabajo del biomarcador LAST llegó a la conclusión de que el biomarcador p16 es el único biomarcador "con pruebas suficientes en el que hacemos la recomendación en relación al uso de las lesiones escamosas del tracto anogenital inferior" y se usa junto a la morfología H&E para ayudar al diagnóstico diferencial entre NIC-2/NIC-3 en situaciones particulares, tales como:

- Diagnóstico diferencial entre NIC+ vs Simuladores: ciertas lesiones simulan cáncer sin serlo, tales como la metaplasia escamosa inmadura, la atrofia epitelial, los cambios reparativos epiteliales y los cortes tangenciales (figuras 3, 4, 5 y 6).
- En el diagnóstico del NIC-2 (figuras 3 y 7).
- Cuando existe un desacuerdo profesional en torno al diagnóstico.
- En resultados discordantes en donde una citología indica elevado grado de cambios pre-cancerígenos, y la biopsia parece ser normal o de enfermedad pre-cancerígena de bajo grado.

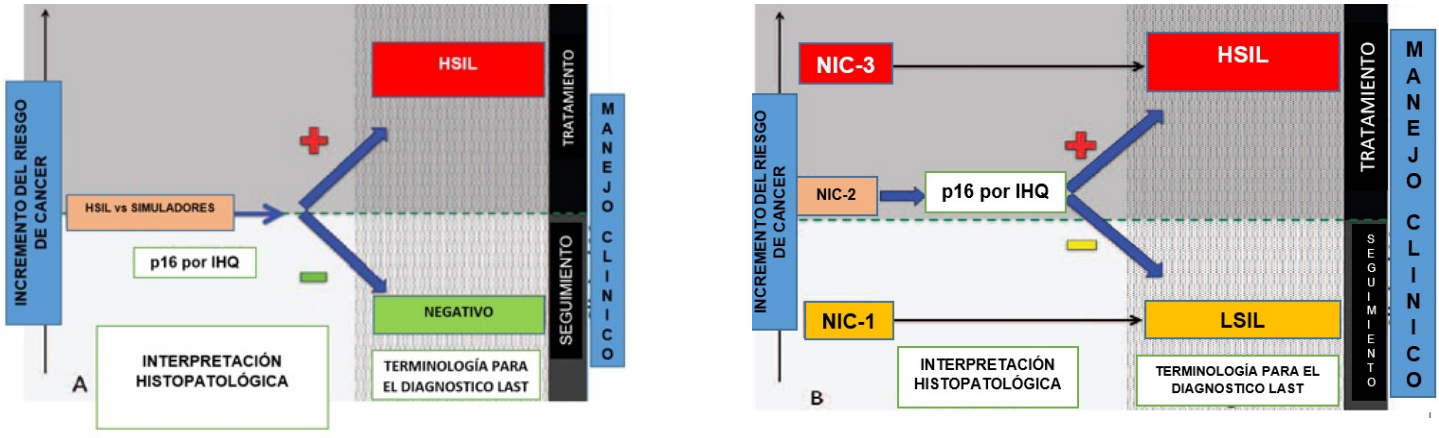
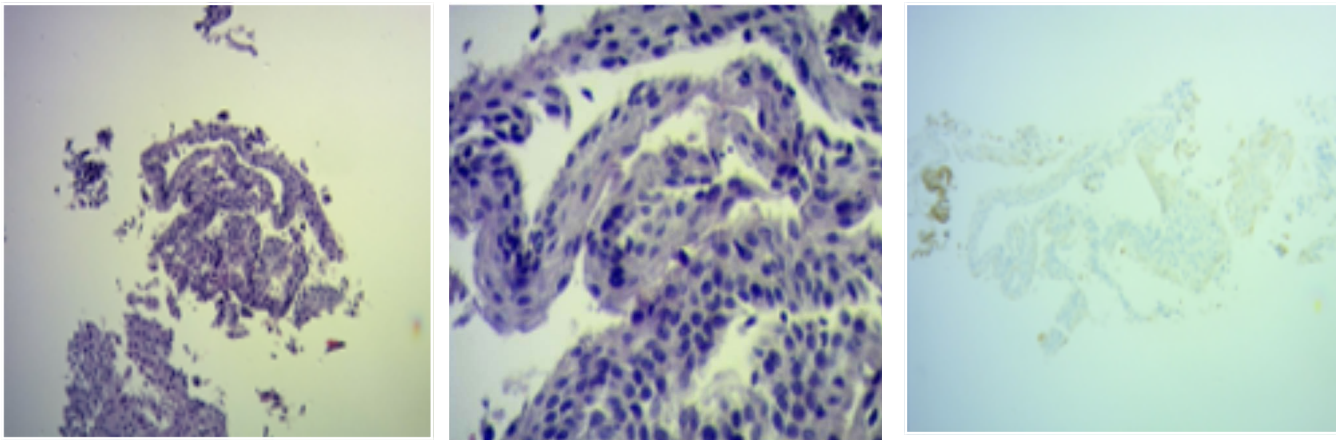


Fig. 3. Recomendaciones para el uso de p16 en lesiones intraepiteliales escamosas en el proyecto LAST.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

A continuación, se presentan algunos ejemplos de casos clínicos:



a) b) c)

Fig. 4. Paciente de 61 años con PAP de células escamosas atípicas donde no se puede descartar una HSIL (ASC-H). La colposcopia presenta una unión no visible, epitelio exocervical atrófico con áreas de colpitis petequial, prueba de Schiller débil en todo el canal exocervical. Se realiza legrado endocervical. Las secciones histológicas muestran colgajos de epitelio escamoso fino, hipoglucogénico, con células de escaso citoplasma y núcleos ovalados en sectores irregulares (a y b) que plantea diagnóstico diferencial entre atrofia contra NIC-3. El patrón de inmunotinción negativa, característica en una mucosa exocervical atrófica (c y d).

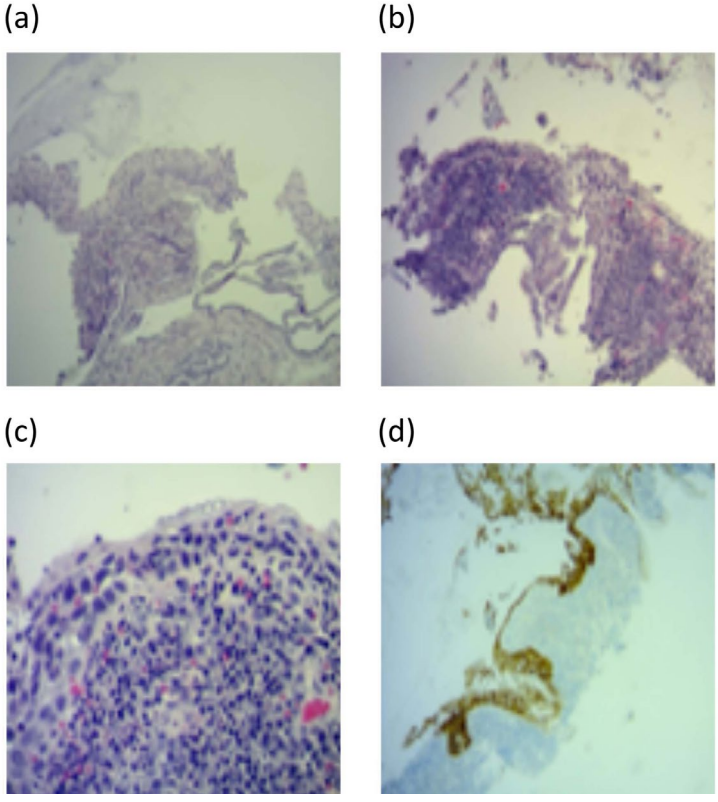
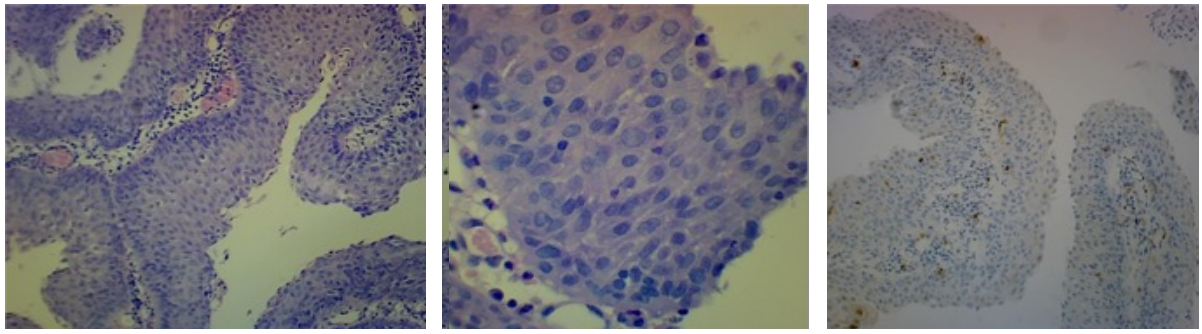


Fig. 5. Paciente de 36 años con PAP de Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). La colposcopia presenta epitelio acetoblanco denso periorificial y área de ulceración epitelial en radio de las 12 del reloj. Los cortes histológicos muestran mucosa cervical tapizada por epitelio escamoso adelgazado, con espongiosis y con células de núcleos atípicos y un denso infiltrado inflamatorio mononuclear en corion. Plantean diagnóstico diferencial entre una cervicitis intensa y NIC-3 (a). El patrón de marcación difusa y nuclear y citoplasmática en todo el espesor del epitelio debe considerarse positiva (b, c y d).

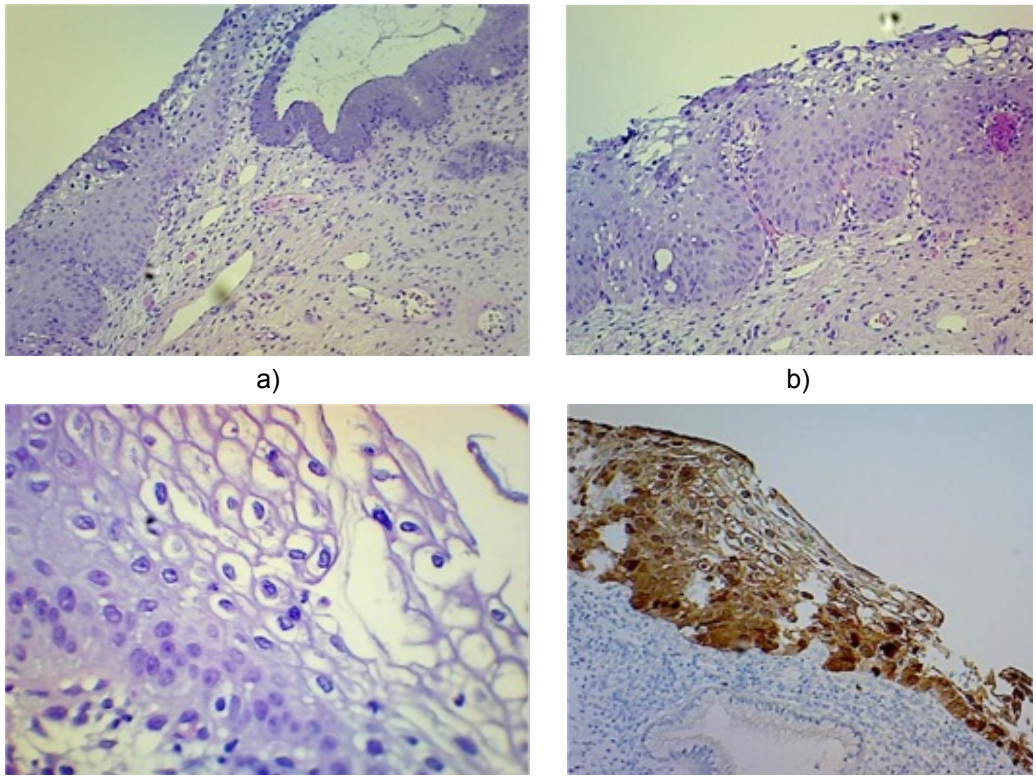
Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.



a) b) c)

Fig. 6. Paciente de 73 años en estudio por prolapso genital.

Fecha de última menstruación: a los 40 años. Último PAP: negativo. Se reconoce en ESPECULOSCOPIA: lesión vegetante sangrante en introito que se biopsia. Al examen histopatológico se observa epitelio hipercelular con pérdida de la polaridad que plantea el diagnóstico diferencial entre metaplasia inmadura contra HSIL. El patrón de inmunotinción negativa, característica en una mucosa metaplásica (a, b y c).



a) b)

c) d)

Fig. 7. Paciente de 28 años derivada por PAP con diagnóstico de HSIL. Colposcopia adecuada: Ectopia en el radio de las 12 del reloj, mosaico regular y tenue (grado 1). Se toma biopsia en donde se observa lesión con hipercromasia e hipercelularidad de los dos tercios inferiores con presencia de numerosas figuras coilocíticas superficiales (a, b y c). Se confirma diagnóstico de HSIL (NIC-2) por positividad del p16 (d).

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Ki67 es un antígeno que identifica las células en proliferación. Su identificación se ha utilizado como apoyo del diagnóstico histológico convencional en casos dudosos, estableciéndose una relación directa entre la presencia o no de lesión intraepitelial y su grado, y la extensión de células positivas (positividad limitada al estrato basal en epitelios normales, células positivas en el tercio inferior o en la mitad del epitelio en lesiones de bajo grado y positividad difusa en lesiones de alto grado). Sin embargo, se trata de un marcador poco específico en la detección de lesiones premalignas, pues su expresión aumenta en cuadros reactivos epiteliales (inflamación). En un trabajo reciente[15] comparan la sensibilidad de p16INK4a con Ki67 y con el antígeno L1 de VPH, observando que p16INK4a presenta los mejores resultados (99.2% de sensibilidad vs 62.1 y 16.5% para Ki67 y L1, respectivamente). En este mismo trabajo se refiere que la tinción doble con p16INK4a y Ki67 en histología no aporta ventajas con respecto a la tinción exclusiva con p16INK4a. La proteína 2 del mantenimiento de minicromosomas **(MCM2)** y la topoisomerasa II_ **(TOP II)** se encuentran sobreexpresadas en los procesos que presentan una inducción aberrante de la fase S del ciclo celular, circunstancia existente en células infectadas por el VPH. Utilizados de forma aislada presentan una sensibilidad cercana a 80% y una especificidad de 75%. Utilizados de forma combinada presentan una mejora de sus prestaciones individuales. Esta combinación está comercializada con el nombre de **ProExC.** En la tabla 3 se expresan la sensibilidad y la especificidad de ProExC en los diferentes trabajos publicados.[23] En los trabajos en los que se comparan p16INK4a[24] y ProExC, tanto la sensibilidad como la especificidad del primero son algo superiores a las del segundo.[23] La utilización simultánea de ambos marcadores no mejora tampoco las prestaciones de los marcadores utilizados de forma aislada.[24]

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de ProExC en los diferentes trabajos publicados.

Estudio	Año	Sensibilidad	Especificidad
Shi	2007	79%	28%
Pinto	2008	87%	71%
Bard	2008	92%	80%
Sanati	2010	89%	100%

Biomarcadores y evaluación del riesgo de progresión

Si bien, la mayoría de los carcinomas de cérvix derivan de lesiones intraepiteliales, sólo una minoría de éstas progresará a carcinoma invasor. Las lesiones de bajo grado hasta 85% regresarán espontáneamente. Por ello, las guías clínicas actuales contemplan el seguimiento sin tratamiento de estas pacientes. La morfología no aporta información alguna sobre el riesgo de progresión de estas lesiones, por lo que sería de gran interés disponer de un marcador capaz de identificar las lesiones de bajo grado con capacidad de progresión. Algunos trabajos recientes han indicado que p16 puede proporcionar información pronostica en estas lesiones,[12] han analizado el posible valor predictivo de la determinación de p16 en lesiones intraepiteliales de bajo grado. En ambos estudios la ausencia de sobreexpresión de la proteína p16 identificaba un grupo de lesiones de bajo grado con mínima o nula capacidad de progresión. En los dos trabajos, todas las lesiones de bajo grado que progresaron a NIC- 2-3 mostraron positividad para p16 en la biopsia de NIC-1. No obstante, sólo un porcentaje de las lesiones de NIC-1 positivas para p16 progresaron. Estos resultados, aunque pendientes de confirmación en series más amplias, sugieren que p16 podría ser un importante marcador pronóstico en el manejo de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL).

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Biomarcadores en lesiones glandulares

El VPH también juega un papel etiopatogénico en adenocarcinomas cervicales. En este sentido, el adenocarcinoma in situ (AIS) se considera la lesión precursora del adenocarcinoma cervical invasivo relacionado con la infección por VPH, lo que explica la utilidad de p16INK4a en el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de dicha entidad.

AIS vs metaplasia tubárica y el resto de las lesiones benignas con similitudes morfológicas

En general, el diagnóstico diferencial entre estos dos grupos debe basarse en el estudio de Ki67, p16INK4a, bcl2, vimentina, receptores de estrógenos (RE) y CEA. El AIS muestra Ki67 alto (>30%), p16INK4a intensa y difusa, receptor de estrógeno (RE)/+, antígeno carcino embrionario (CEA)+, bcl2, vimentina, mientras que las lesiones benignas presentan inmunorreactividad focal para p16INK4a, bcl2 y vimentina, un Ki67 menor de 10%, ausencia de inmunorreactividad para CEA e inmunorreactividad intensa para RE. Sin embargo, hay que considerar que, en ocasiones, Ki67 puede ser alto en la metaplasia túbulo-endometrioide y la endometriosis, así como que p16INK4a puede ser positiva, de forma más extensa, en ambas situaciones, y que CEA puede resultar positivo en la endometriosis.[31,32]

A continuación, se presentan algunas lesiones glandulares diagnosticadas por citología cérvico-vaginal a las cuales se les realiza legrado endocervical para su confirmación diagnóstica y cómo la utilización del biomarcador p16 ayuda a confirmar o descartar neoplasias glandulares (figuras 8 y 9).

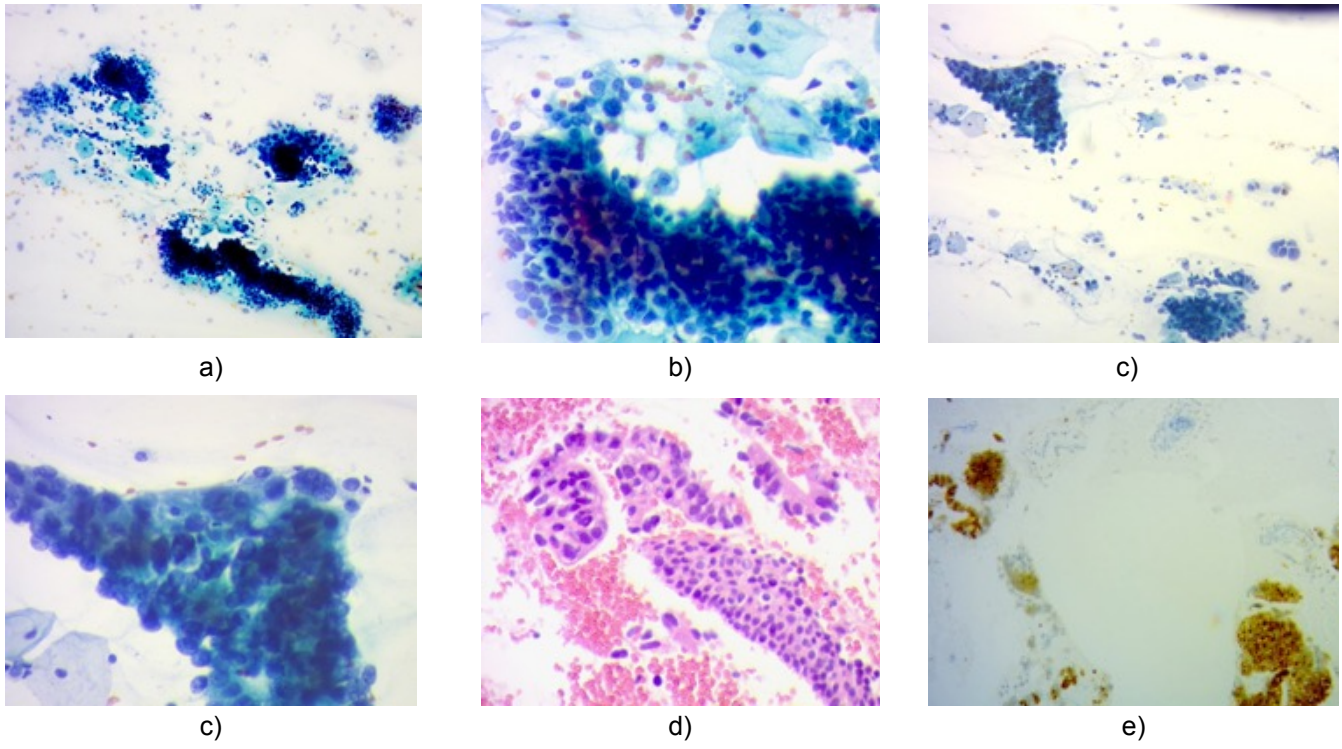


Fig. 8. Paciente de 22 años con diagnóstico en PAP de control de HSIL (a y b) y células atípicas glandulares (ACG) (c y d). Colposcopia: zona de transformación (ZT) adecuada con lesión que penetra canal, no se reconoce el límite. Se realiza legrado endocervical (LEC) donde se observan lonjas de epitelio escamoso hipercelular vinculable a HSIL y fragmentos desprendidos de epitelio endocervical con atipia citológica sospechosa de adenocarcinoma in situ (AIS) (e) confirmados los diagnósticos con p16 positiva (f).

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

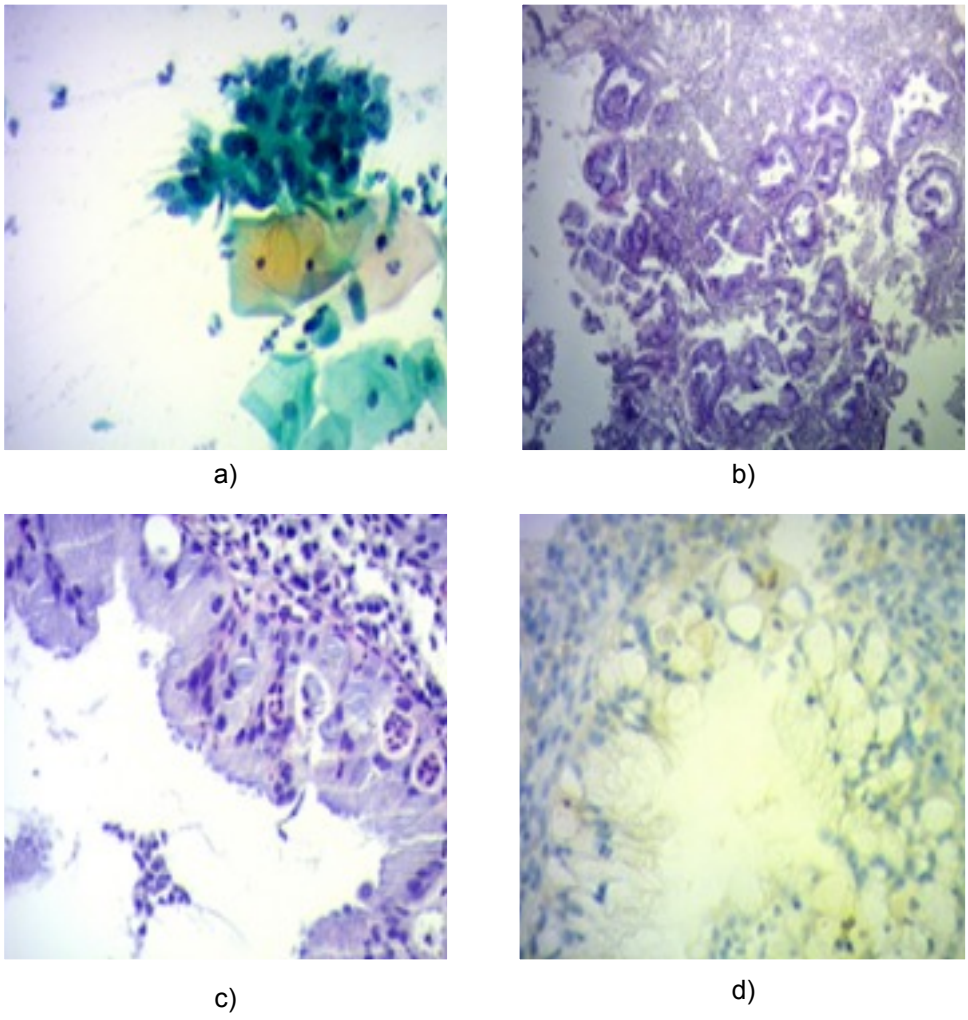


Fig. 9. Paciente de 22 años. Derivada a colposcopia por presentar (a) PAP de rutina con resultado de atipias glandulares de significado indeterminado (AGUS). La colposcopia mostró una ectopia sangrante que se biopsia (b) y (c). La biopsia presenta denso infiltrado inflamatorio mononuclear en corion, glándulas con pseudoestratificación focal de los núcleos y células aisladas con vacuola intracitoplasmática redondeada y núcleos basales aplanados (d). Con técnica de p16 se observa tinción negativa en las áreas de sospecha por lo que se concluye como cervicitis crónica.

AIS vs afectación glandular por HSIL (NIC-3) o carcinoma escamoso in situ

Para este diagnóstico diferencial p16INK4a no es útil, ya que las dos lesiones muestran inmunorreactividad para esta proteína. Se utilizan en estos casos otros anticuerpos representados por queratinas de bajo y alto peso y p63: mientras que las queratinas de bajo peso son positivas en AIS y negativas (o débilmente positivas) en las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, las de alto peso y p63 son negativas (o débilmente positivas) en AIS e intensamente en las segundas.[25-32]

USO DE LA TINCIÓN DUAL p16/ki67 EN LA CITOLOGÍA CERVICAL

El cribado o tamizaje en medicina es una estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esa enfermedad. El método de tamizaje clásico para el CaCu es la prueba de citología o Papanicolau (PAP), aunque, la sensibilidad es limitada en la detección de lesiones precursoras de CaCu (NIC-2+) (tabla 4) con sensibilidad de 51% y

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

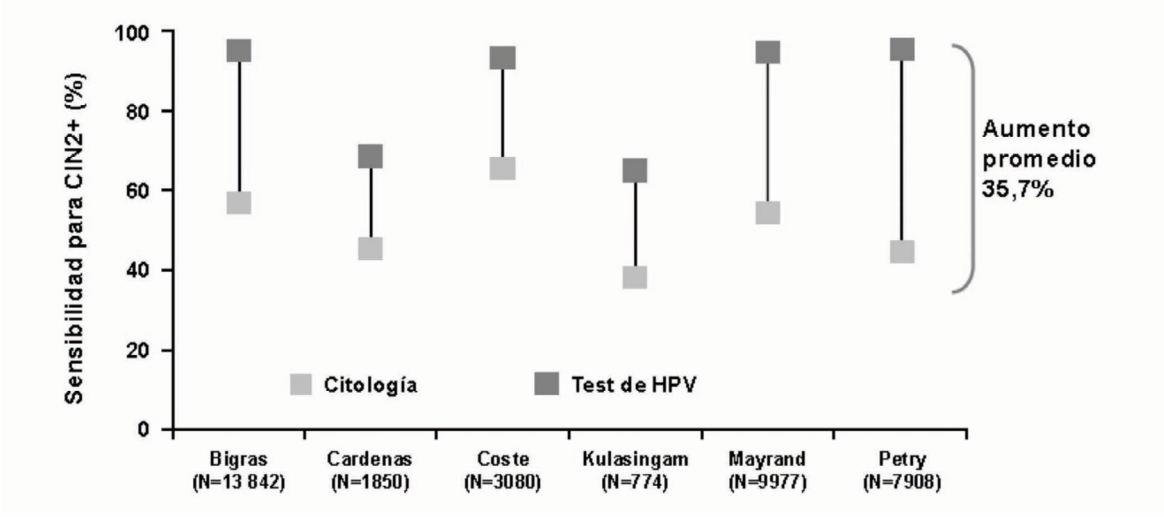
una especificidad de 98%.[25] Los programas de tamizaje compensan esa baja sensibilidad con la repetición de la prueba de manera anual y consecutiva por dos o tres veces antes de realizarla con menos frecuencia. Con dos citologías anuales consecutivas la sensibilidad aumenta a 76% y con tres a 88%; otras debilidades de la citología son el menor desempeño en la detección de lesiones glandulares[26] y el reconocimiento de alteraciones citológicas menores que pudieran o no estar asociadas al VPH y que de cualquier modo no representa verdaderos precursores de cáncer las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC US) y lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL).

Tabla 4. Sensibilidad de la citología cervical convencional y en base líquida (LBC) como método de tamizaje poblacional.

Autor	Año	N	Citología	Sensibilidad	IC 95%
Petry	2003	8466	Convencional	**44%**	(30-58)
Coste	2003	3080	Convencional	**65%**	(50-80)
Taylor	2005	3114	LBC	**71%**	(58-81)
Ronco	2006	22760	LBC	**74%**	(62-84)
Mayrand	2007	10153	Convencional	**57%**	(34-78)

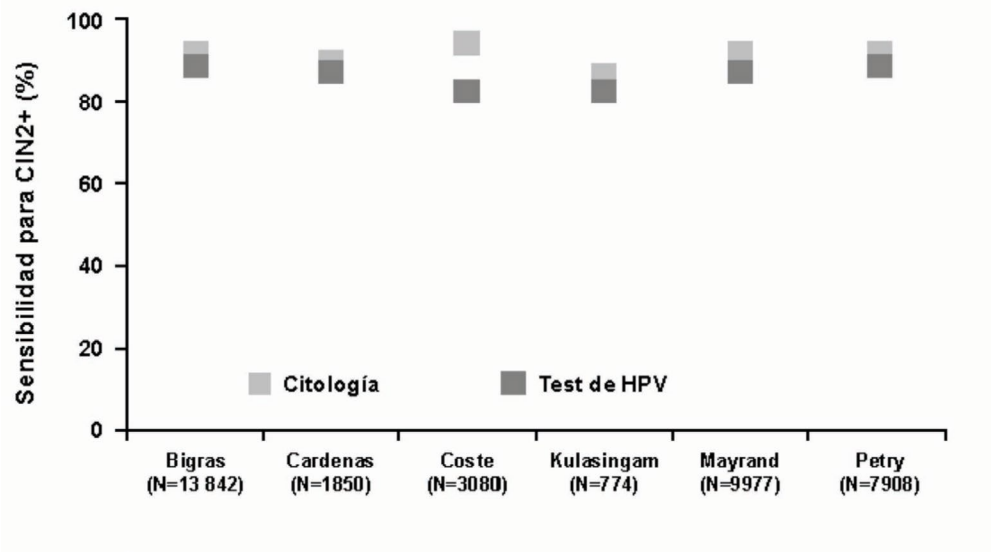
El desarrollo de métodos de detección del VPH de alto riesgo (VPH-ar) como prueba de tamizaje permite mejores resultados de sensibilidad y reproducibilidad a expensas de una caída en la especificidad (tablas 5 y 6), los métodos de biología molecular detectan el genoma de VPH, pero no son capaces de distinguir infecciones **persistentes** y **transformantes** que ponen al individuo frente al riesgo real de desarrollar una lesión precursora, de la mayoría de infecciones **transitorias**, principalmente en mujeres menores de 30 años.

Tabla 5. Sensibilidad de la citología vs. Test de HPV para NIC2+.[27]



Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Tabla 6. Especificidad de la citología contra la prueba de VPH para NIC-2+.[27]



En los países que incorporaron la prueba de VPH como tamizaje de CaCu, la citología cervical es una prueba de tamizaje en mujeres menores de 30 años o de **selección** en aquellas pacientes con prueba de VPH positivo. En este contexto se desarrollaron biomarcadores que mejoran la precisión de la citología como prueba diagnóstica en el tamizaje de lesiones precursoras de CaCu.

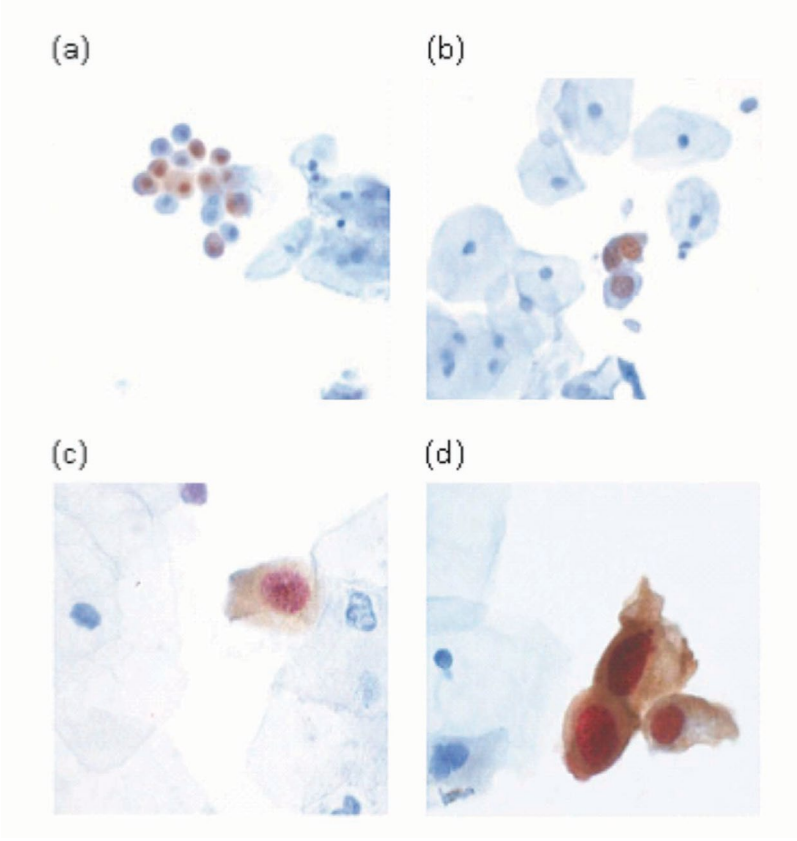


Fig. 10. Citología con tinción simple para p16, dependen de la interpretación morfológica de las células inmunorreactivas (a). Células metaplásicas sin alteraciones presentan tinción positiva nuclear y citoplasmáticas, igual que (b) células sueltas con alteraciones menores (ASC-US), (c) y (d) tinción dual p16/ki67 interpretados morfológicamente como ASC-US, así como células con cambios de HSIL.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

La sobreexpresión de la proteína p16 como marcador por inmunohistoquímica (IHQ) único, es capaz de mejorar la sensibilidad y además presenta una especificidad superior a la prueba de VPH-ar de detección. En la lectura de esta técnica todavía dependemos de la correcta evaluación de las alteraciones morfológicas de las células inmunorreactivas,[4] ya que frecuentemente se reconocen células normales o sin alteraciones por VPH relacionadas que sobre expresan la proteína p16 (figuras 10 a y b). Como condiciones fisiológicas, la expresión simultánea de una proteína con función supresora de tumores (como la p16) y un marcador de proliferación (como Ki-67) deberían ser mutuamente excluyentes. Es posible utilizar la detección de la co-expresión p16/Ki-67 para identificar las células con alteración de la regulación del ciclo celular en muestras de citología cervical, independientemente de los parámetros de interpretación basados en la morfología.[27] En la lectura de los extendidos cervicales con marcación dual, la presencia de una o más células epiteliales que presenten co-expresión de p16 y ki67 define un resultado positivo, independientemente de la interpretación de las anomalías morfológicas.[28] Las células con tinción positiva para ambas proteínas (figuras 10 c y d): Tinción marrón citoplasmática, indican sobreexpresión de p16 y Tinción Roja nuclear, indican expresión de Ki-67.

Estudios clínicos multicéntricos, han evaluado el desempeño de la tinción dual p16/ki67 en citología (tabla 7).29 Analizan la sensibilidad y especificidad de este biomarcador como estrategia de tamizaje primario, así como en triage de citologías cervicales con alteraciones menores (ASC- US y LSIL) y en mujeres mayores de 30 años con prueba de VPH positivo y citologías negativas. La sensibilidad de la prueba es alta en muestras de citología en base líquida (LBC) y reduce la citología convencional y extendidos preparadas con SurePath.[29]

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de la tinción dual p16/Ki67 para la detección de NIC 2+ (Tabla 8). [31]

Autor	Año	Preservación	Citología de referencia	n	Sensibilidad	Especificidad
Schmidt et al.	2011	ThinPrep	ASCUS &LSIL	776	92,2	80,6
Petry et al.	2011	ThinPrep	HPV+, Pap-	132	91,9	82,1
Wentzensen et al.	2012	ThinPrep	ASCUS, HPV+ & LSIL+	625	85,5	59,4
Waldstrom et al.	2013	ThinPrep	LSIL	469	88,5	51,3
Loghavi et al.	2012	ThinPrep	ASCUS &LSIL	188	97,0	53,0
Edgerton et al.	2013	Surepath	ASCUS	67	64,0	53,0
Zappacosta et al.	2013	ThinPrep	LSIL, HPV+	405	62,3	76,8
Ikenberg et al.	2013	Conventional	Screening	27.349	85,0	95,7
Ikenberg et al.	2013	Surepath	Screening	27.349	83,9	94,9
Ikenberg et al.	2013	ThinPrep	Screening	27.349	91,4	94,8
Ordi et al.	2013	ThinPrep	ASCUS+	1.123	90,9	72,1

El uso de la tinción dual como tamizaje presenta mayor sensibilidad que la citología convencional, con una especificidad de 95.2%. Si bien, la sensibilidad obtenida no supera a las pruebas moleculares de VPH, la especificidad con los métodos de tinción dual es mayor a los de la citología convencional y prueba de VPH. Se reducen de este modo, los resultados falsos positivos y, por lo tanto, el número de pacientes referidas a colposcopia y biopsia; de particular importancia en la población de pacientes menores de 30 años. Dada la frecuencia de infecciones por VPH transitorias en este grupo de edad, no se recomienda el tamizaje por medio de pruebas moleculares, manteniéndose la citología convencional en todas las guías de manejo clínico como método de abordaje inicial. La tinción dual mostró una sensibilidad de más de 93% tanto cuando se tomó como punto de corte lesiones NIC-2+ y NIC-3+, en comparación con tasas de sensibilidad de la citología de 67.7% y 74.4%, respectivamente.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la citología y la tinción dual p16 / Ki- 67 en el cribado de NIC-2 + y NIC-3 + en pacientes menores de 30 años.

	NIC-2+		NIC-3+		NIC-2+	
	Sensibilidad % (95% CI)	**Especificidad %** (95% CI)	**Sensibilidad %** (95% CI)	**Especificidad %** (95% CI)	**PPV %**	**NPV %**
Mujeres de 18-29 años (n=6,372; 82 NIC-2+, 41 NIC-3+)						
Citología convencional	**67.7** (56.3-77.4)	**92.8** (92.1-93.4)	**74.4** (58.2-85.9)	**92.2** (91.5-92.9)	**16.0**	**99.3**
Tinción dual	**93.3** (85.7-97.0)	**92.3** (91.6-93.0)	**93.2** (80.8-97.8)	**91.4** (90.7-92.1)	**19.7**	**99.9**

Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN).

La tinción dual p16/Ki67 ha demostrado ser particularmente útil en el triage de las pacientes con citología de ASC-US y LSIL (tabla 9). En ASC-US, la doble tinción puede identificar la misma proporción de HSIL subyacente como la prueba del VPH, al tiempo que reduce sustancialmente el número de mujeres que necesitarían la remisión a colposcopia. La especificidad de la tinción dual para la correcta identificación de casos NIC-2+ fue de 80.6%, en comparación con 36.3% para la prueba del VPH (tabla 9), principalmente en mujeres más jóvenes.[31]

Tabla 9. Sensibilidad, especificidad, de 22 tinción dual p16 / Ki-67 y prueba de VHP-ar en pacientes con 22 de AS-CUS.

	Tinción dual p16/ki67		Prueba de VPH-ar	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Población total	92.2%	**80.6%**	90.9%	**36.3%**
<30	96.8%	**72.4%**	100%	**23.8%**
≥ 30	89.1%	**85.5%**	84.8%	**43.6%**

Para citología de LSIL, la tinción dual presenta tasa de positividad de 50%.[29] La tinción dual presenta una sensibilidad comparable a la prueba de VPH para la detección de lesiones NIC-2+, la mayor especificidad de la tinción dual, independientemente de las pruebas de detección con VH-ar (tabla 9), permiten un abordaje eficiente de estas pacientes sin diferencias entre grupos etarios.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

Tabla 10. Resultados de sensibilidad y especificidad, de tinción dual p16 / Ki-67 y prueba de VHP-ar en pacientes con 22 citología de LSIL.

.

	Tinción dual p16/ki67		Prueba de VPH-ar	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Población total	94.2%	**68%**	90.9%	**36.3%**

La tinción dual p16 / Ki-67 proporciona una alta sensibilidad para la detección de HSIL subyacentes en mujeres con citología de ASC-US o LSIL, comparables a las tasas reportadas previamente para las pruebas de VPH y de tinción citológica simple para la proteína p16. Sin embargo, la especificidad de esta técnica fue mejorada respecto de ambas técnicas. Disminuyendo el número de colposcopias y biopsias de manera considerable. Otra población en la que el uso de la tinción dual ha demostrado utilidad es en el manejo de pacientes con prueba de VPH-ar positiva con citología negativa (tabla 11).[32]

Tabla 11. Resultados de sensibilidad y especificidad, de 23 tinción dual p16 / Ki-67 en la clasificación de citologías negativas / VPH positivo.

	NIC-2+		NIC-3 +	
	n	%	n	%
Sensibilidad	34/37	91.9	27/28	96.4
Especificidad	93/ 110	84.5	95/119	79.8

La tinción dual como método de triage en pacientes con resultados positivos de VHP-ar y citología convencional negativa permite identificar a mujeres con HSIL.

Las recomendaciones son:

- Triage de citologías ASC-US/ LSIL.
- Triage de pacientes con citología normal / prueba de VPH positivo.
- Tamizaje primario en menores de 30 años.

CONCLUSIONES

La concordancia entre observadores en el informe de las muestras de biopsia colposcópica cervical utilizando el sistema de clasificación NIC es escasa. La concordancia, aunque sigue siendo pobre, es mejor cuando se utiliza un sistema de calificación modificado de Bethesda. Los programas de detección han reducido con éxito el CaCu, pero pruebas nuevas podrían mejorar la detección, con el uso de biomarcadores, p16, o tinción dual p16/Ki67. Su positividad o negatividad proporcionan información pronóstica en LSIL.

REFERENCIAS

1. Malpica A, Matisic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerkel GA, Yamal JM, *et al.* Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol.* 2005;99 Suppl 1: S38-52.
2. Cocker J, Fox H, Langley FA. Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri. *J ClinPathol.* 1968;21:67-70.
3. Ringsted J, Amtrup F, Asklund C, Baunsgaard P, Christensen HE, Hansen L, *et al.* Reliability of histopathological diagnosis of squamous epithelial changes of the uterine cervix. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978;86:273-8.
4. Bellina JH, Dunlap WP, Riopelle MA. Reliability of histopathologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *South Med J.* 1982;75:6-8.
5. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DM, Gradwell E, *et al.* Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J.* 1989;298:707-10.
6. de Vet HC, Knipschild PG, Schouten HJ, Koudstaal J, Kwee WS, Willebrand D, *et al.* Sources of interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:785-90.
7. Creagh T, Bridger JE, Kupek E, Fish DE, Martin-Bates E, Wilkins MJ. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical 25eratosis25elial neoplasia. *J Clin Pathol.* 1995;48:59-60.
8. McCluggage WG, Bharucha H, Caughley LM, Date A, Hamilton PW, Thornton CM, Walsh MY. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *J Clin Pathol.* 1996, Oct;49(10):833-5. doi: 10.1136/jcp.49.10.833.
9. Hodges A, Smoller BR. Immunohistochemical comparison of p16 expression in actinic 25eratosis and squamous cell carcinomas of the skin. *Mod Pathol.* 2002;15:1121-5.
10. Mortier L, Marchetti P, DelaPorte E, Martin de Lassalle E, Thomas P, Piette F, *et al.* Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16 (INK4a) tumor suppressor. *Cancer Left.* 2002;176:205-14.
11. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, *et al.* P16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1389-99.
12. Hariri J, Øster A. The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:223-8.
13. Benevolo M, Terrenato I, Mottolese M, Marandino F, Muti P, Carosi M, *et al.* Comparative evaluation of nm23 and p16 expression as biomarkers of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia 2(+) lesions of the uterine cervix. *Histopathology*. 2010;57:580-6.
14. Ordi J, Garcia S, del Pino M, Landolfi S, Alonso I, Quintó L, *et al*. p16 INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV positive women. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:90-7.
15. Galgano MT, Castle PE, Arkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1077-87.
16. Wang HL, Lu DW. Detection of human papillomavirus DNA and expression of p16, Rb, and p53 proteins in small cell carcinomas of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:901-8.
17. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, Patterson BK, Longacre TA. P16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:33-43.
18. Guo M, Baruch AC, Silva EG, Jan YJ, Lin E, Sneige N, *et al.* Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:212-20.
19. Dijkstra MG, Heideman DA, de Roy SC, Rozendaal L, Berkhof J, van Krimpen K, *et al.* p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol.* 2010;63:972-7.
20. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R, European C.I.Ntec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol*. 2010;133:395-406.
21. Walboomers J.M, Jacobs M.V., Manos M.M., *et al.* Human Papiloma Virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189: 12-9.
22. Teresa M Darragh y col Archives of Pathology & Laboratory Medicine y del *Journal of Lower Genital Tract Disease*- Vol 136, October 2012.
23. Shi J, Liu H, Wilkerson M, Huang Y, Meschter S, Dupree W, *et al.* Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase Iialpha, ProEX C, and p16INK4a/ProEX C in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol*. 2007;38:1335-44.

Wernicke Alejandra, Sáez Perrotta Marie Catherine y Vargas Hernández Víctor Manuel. Biomarcadores en la patología del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 10-26.

24. Sanati S, Huettner P, Ylagan LR. Role of ProExC: a novel immunoperoxidase marker in the evaluation of dysplastic squamous and glandular lesions in cervical specimens. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:79-87.
25. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, *et al.* Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-819.
26. Herzog TJ[1], Monk BJ. Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol,* 2007; 197: 566-71.
27. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011 Nov 15;155(10):687-97, W214-5. doi: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376.
28. Denton KJ, Bergeron C, Klement P, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. Am J Clin Pathol. 2010;134:12-21.
29. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. J Natl Cancer Inst. 2013, Oct 16;105(20):1550-7. doi: 10.1093/jnci/djt235.
30. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R. p16/Ki-67 Dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Pap Cytology Study (EEMAPS). Cancer Cytopathol. 2011;119(3):158-166.
31. Comino Delgado R, Hernández Aguado JJ, *et al*. Valor de p16 en el cribado y diagnóstico de las lesiones del cérvix uterino. Impresión y distribución por gentileza de ROCHE, noviembre, 2013.
32. Petry KU, Schmidt D, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecol Oncol. 2011; 121(3):505-9.

Dolor vulvar

Jacob Bornstein[1], Víctor Manuel Vargas Hernández[2]

RESUMEN

La vulvodinia sigue siendo un enigma que requiere un alto índice de conciencia o sospecha por parte del médico para llegar a su diagnóstico. Una vez que el diagnóstico se ha realizado, un manejo terapéutico se ofrece a la paciente. El plan implica un enfoque multidisciplinario, que requiere y es necesario aliviar y orientar a la mujer para su mejor calidad de vida.

Palabras clave: dolor, vulva, vestibulectomia

ABSTRACT

Vulvodynia remains an enigma, requiring a high level of awareness or suspicion on the part of the doctor to reach a diagnosis. Once the diagnosis has been made, therapeutic management is offered to the patient. The plan involves a multidisciplinary approach, which requires and is necessary to relieve and guide the woman for the best quality of life for her.

Key words: pain, vulva, vestibulectomy

ANTECEDENTES

El dolor vulvar o vulvodinia sigue siendo un enigma. La etiología exacta no se ha esclarecido aún y el tratamiento es a menudo insatisfactorio. El dolor vulvar puede ser causado por un trastorno específico (tabla 1), tal como una infección, proceso inflamatorio, neoplasia o una condición neurológica. En contraste, para el diagnóstico de la vulvodinia, el trastorno específico no necesita estar presente. Existen dos tipos principales de la vulvodinia,[1] el más común es el localizado, que provoca vulvodinia, dolor localizado en vulva (localized pain in vulva, LPV), también conocido como vestibulodinia, y en el pasado como vestibulitis. Afecta a las mujeres jóvenes, cuya calidad de vida se deteriora de manera significativa por la incapacidad de experimentar el sexo vaginal. La vulvodinia es una “molestia vulvar... dolor ardiente, sin resultados visibles, pertinentes, o bien, un trastorno neurológico específico, clínicamente identificable”.[1] La descripción más común de estas pacientes que se están “quemando”, es dolor o sensación de aspereza y sequedad en el introito al intentar el coito. La dispareunia es a veces tan grave, por lo que cualquier intento de contacto o penetración en la vagina es imposible. En la mayoría de los casos esta condición no se asocia con prurito vulvar. Por lo tanto, si el prurito está presente, otra razón debe buscarse.

[1] Colposcopy, Obstetrics & Gynecology (Past chairman, Galilee Medical Center). Azrieli Faculty of Medicine of Bar-Ilan University. Editor in Chief - Journal of Lower Genital Tract Disease; Chairman, ISSSTI.
[2] Academia Mexicana de Cirugía, Academia Nacional de Medicina de México, Clínica de Salud Femenina. Correspondencia: Professor Jacob Bornstein. Tel. +972-4-9001790, Fax. +972-4-9001890. Celular: +972-50-7887631. Correo electrónico: mdjacob@gmail.com.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

Tabla 1. 2003 ISSVD. Terminología del dolor en la vulva.

A. Desórdenes específicos relacionados con dolor vulvar	
Infeccioso	Ejemplo: Candidiasis, herpes genital, etc.
Inflamatorio	Ejemplo: Liquen plano, kerainolisis (enfermedad ampollosa).
Neoplásico	Carcinoma de células escamosas, Neoplasia Intraepitelial de la Vulva (VIN).
Neurológico	Por ejemplo: neuralgia post-herpética, compresión del nervio espinal.
B. Vulvodinia	
1. Generalizada	a. Provocado (sexual, no sexual o ambos)
	b. No provocado
	c. Mixto (Provocado y sin provocación)
2. Localizado (Vestibulodinia, clitorodinia, hemivulvodinia, etc.)	a. Provocado (sexual, no sexual o ambos)
	b. No provocado
	c. Mixto (provocada y no provocada)

En las variantes graves de LPV, el dolor se provoca no sólo por las relaciones sexuales, sino también por inserción de un tampón o por orinar. Es raro que el dolor vestibular presente quemazón espontáneamente, sin provocación, no sólo al tacto. Esta última presentación ha sido denominada por nosotros “vestibulodinia”.[2] Hemos encontrado que es más difícil de tratar, incluso con la cirugía. Últimamente, el término “vestibulodinia” se ha popularizado y se utiliza para describir cualquier caso de LPV.[1]

El LPV puede presentarse como “primaria” o “secundaria”.[3] Las mujeres con LPV primaria sufren de dispareunia desde la primera relación sexual, mientras que en aquellos con LPV secundaria, la dispareunia se inicia después de un periodo de tiempo considerable, a veces años, de tener relaciones sexuales sin dolor. En un estudio comparativo de las dos poblaciones, se encontró que las mujeres con LPV primaria eran más jóvenes que las mujeres con LPV secundaria, y considerablemente más resistentes al tratamiento quirúrgico.[4]

Muchas mujeres con LPV, así como profesionales de la salud, no están familiarizados con este diagnóstico. Esto se debe a lo largo de los años, que las mujeres se mostraban reticentes a revelar su problema íntimo. En el pasado, a las mujeres se les dijo que el problema estaba “en su cabeza”, por lo que se mantenía como un secreto. En un estudio, 15.7% de las mujeres reportaron dolor vulvar persistente durante tres meses o más;[5] pero escasas mujeres no buscan tratamiento y cuando lo hacen muchas reciben un diagnóstico incorrecto.

Algunos investigadores afirman que LPV es un diagnóstico de exclusión, es decir, puede hacerse sólo después de que se excluye un trastorno específico, como la vulvitis herpética, vulvovaginitis, dermatosis, etcétera (tabla 1). No estamos de acuerdo con esta afirmación, y creemos que otras causas de dolor vulvar pueden coexistir con LPV, por lo tanto, si la sensibilidad significativa está representada en el tejido vestibular, justo al lado del anillo del himen, es más probable que el diagnóstico sea LPV (figura 1). La coexistencia de otras enfermedades vulvovaginales no debe interferir con el diagnóstico de LPV. De hecho, muchas mujeres con este diagnóstico se retrasaron debido a la asociación trivial de vulvovaginitis por cándida.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

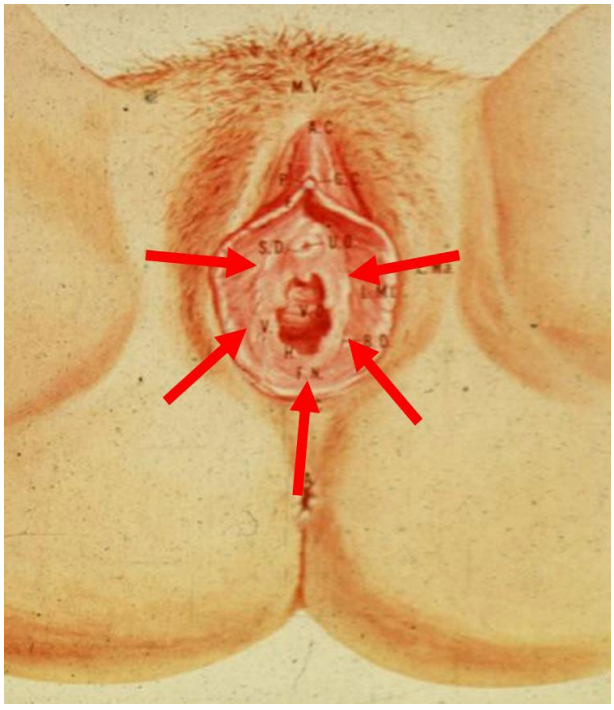


Fig. 1. La localización de la sensibilidad en el vestíbulo se muestra por las flechas, es típico de vestibulodinia.

ETIOLOGÍA DE LA VULVODINIA

La vulvodinia es una condición física. Aunque los problemas psicológicos y sexuales que están involucrados, en la mayoría de casos son secundarios. Varias etiologías se han discutido en los últimos años (tabla 2),[6] pero recientemente, la patogénesis de la LPV considera que es una neuroproliferation local.[7] En dos estudios de nuestro grupo,[7,8] así como otros, el tejido vestibular de las mujeres con vulvodinia localizada mostró un aumento significativo en los mastocitos vestibulares, con actividad de la heparinasa sub-epitelial y neuro-proliferación intraepitelial, en comparación con mujeres sanas (figura 2). Esa hiper-inervación explica la sensación de ardor e hipersensibilidad al tacto. Lo que provoca la proliferación de las fibras nerviosas en el vestíbulo no está claro en la actualidad. La infección por virus del papiloma humano (VPH) ha sido considerada como la causa de la LPV. Esto se basó en pocos estudios que incorporan la prueba de ácido desoxirribonucleico (DNA) de VPH en los tejidos.[9,10] La teoría especula que la infección por VPH local, por sí misma, da lugar a la vulvodinia, o que varios tratamientos, la mayoría de ellos destructivos, aumentan la sensibilidad de la fibra nerviosa. Esta teoría llevó el tratamiento intralesional o sistémico de interferón en los años de 1990.[11] Sin embargo, el DNA de VPH se ha encontrado de forma incoherente en el tejido y la tasa de éxito de la terapia con interferón fue baja y temporal.

Tabla 2. Posibles etiologías de la vulvodinia localizada o provocada.

Mecanismo	
Infeccioso	Virus del papiloma humano (VPH) Candida vulvovaginitis
Desarrollo	Alteraciones del desarrollo embrionario
Inflamación	Alteraciones del mecanismo inflamatorio
Nutrición	Hiperoxaluria
Hormonal	Disminución en los receptores de estrógenos
Neural	Desorden Neuropático Neuroproliferación

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

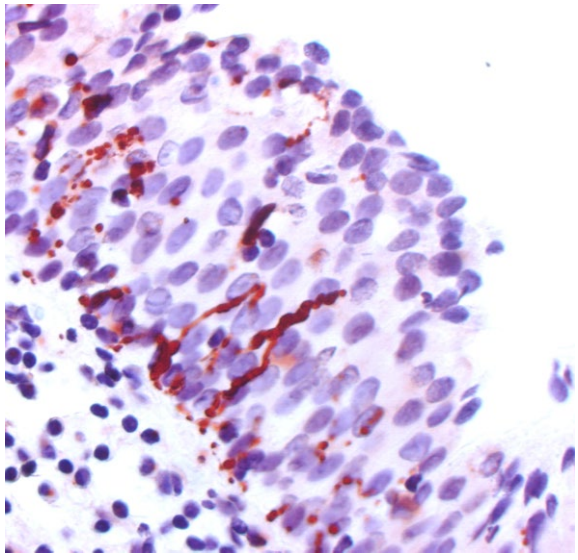


Fig. 2. Neural proliferación en una paciente con LPV: las fibras neurales invaden el epitelio de la mucosa vestibular.

Otra dirección de la investigación especula actualmente que los factores genéticos pueden jugar un papel en la etiología de la vulvodinia. Hermanas y otros parientes de la familia podrían estar influenciadas por carga genética de polimorfismo.[12] La asociación de LPV con otras condiciones de dolores sistémicos, como dolor en las articulaciones-temporal mandibular y la fibromialgia, puede apoyar esta hipótesis.[13]

La patogénesis de la LPV implica la disfunción del suelo pélvico, incluyendo una capacidad contráctil débil y tono alto en reposo, como se puede representar en la electromiografía (EMG) superficial.[14,15] De hecho, las mujeres con vulvodinia se benefician de un programa de rehabilitación del suelo pélvico.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo con la descripción clásica de Friedrich (tabla 3),[16] LPV se puede diagnosticar cuando se dan los siguientes criterios: dolor severo en el vestíbulo vulvar al intentar el tacto o entrada a la vagina, es decir, dispareunia; sensibilidad a la presión localizada del vestíbulo vulvar, es decir, prueba positiva Q-tip (figura 3) y eritema vulvar de diversos grados. Este último criterio ha sido recientemente omitido en el diagnóstico de LPV, pues eritema se considera ahora como un hallazgo normal del vestíbulo.

Tabla 3. Criterios diagnósticos del Síndrome de Vestibulitis Vulvar de Friedrich's

Número	Criterio
1	Dolor severo en el vestíbulo vulvar al tacto o intento a la penetración vaginal.
2	Sensibilidad a la presión localizada dentro del vestíbulo vulvar
3	Eritema vulvar de varios grados

Datos de: Friedrich EG Jr. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med*, 1987;32:110-4.

Fig. 3. Comprobación con aplicadores Q-tip: con punta de algodón cuando se aplican suavemente en el vestíbulo. La sensibilidad significativa en la zona cerrada al anillo del himen es indicativo de LPV.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

Como se mencionó anteriormente, la base del diagnóstico es la prueba aplicador Q-tip positivo (figura 1). Si la prueba de aplicador de punta Q es positiva, la LPV debe ser diagnosticada. Si no, es generalizada o provoca vulvodinia, puede ser la causa del dolor (tabla 1).

También ayuda el nombre de la categoría de vulvodinia: primaria o secundaria. El nivel de LPV también debe ser determinada, de acuerdo con el nivel de dispareunia, que se refleja por la capacidad de que la paciente experimente en el coito (tabla 4).[17] Un examen completo de la vulva y la vagina se debe realizar y señalar de acuerdo con la reciente terminología de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical (IFCPC), 2011.[18,19]

Tabla 4. Los niveles de dispareunia por Marinoff's.

Nivel	Definición
1	Causas de malestar, pero que no impide las relaciones sexuales.
2	A veces impide las relaciones sexuales.
3	Completamente impide las relaciones sexuales.

Esta tabla fue publicada en Marinoff SC, Turner ML. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1228-33. Copyright Elsevier.

TRATAMIENTO

El tratamiento más exitoso de LPV ha sido y sigue siendo, la vestibulectomía.[20] Se trata de ablación del tejido vestibular, incluyendo el himen (figura 4), seguido de separación de los dos centímetros distales de la mucosa vaginal y su avance, para cubrir el defecto. La tasa de éxito reportada es alta generalmente.[6] Este enfoque ha sido introducido en 1981 por Woodruff[21] (85%), y en la década de 1990 fue ampliamente aceptada. Un ensayo aleatorio por nuestro grupo confirmó el papel curativo de dicho procedimiento.[22] Sin embargo, durante los últimos 10 años, esta opción terapéutica se ha convertido como un tratamiento de último recurso, posiblemente debido a la tendencia a favorecer el enfoque de tratamiento no quirúrgico. Incluso antes de la iniciación de una terapia específica, algunas medidas básicas deben ser recomendadas para aliviar las molestias (tabla 5). Entonces, de las diversas opciones de tratamiento mencionados en el cuadro 6, los tratamientos no quirúrgicos utilizados en la actualidad son: la administración tópica o sistémica de los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y de anticonvulsivos como gabapentina. Las tasas de éxito de los tratamientos médicos de la vulvodinia varían entre 13 a 67%. Esto se compara con 61 a 94% para el tratamiento quirúrgico y de 35 a 83% para los tratamientos conductuales.[23] Ha habido muy pocos estudios aleatorios controlados con placebo en el tratamiento de la vulvodinia.

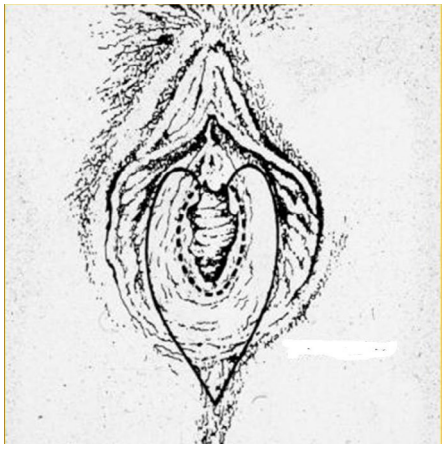


Fig. 4. Extensión del tejido extirpado durante vestibulectomía.

Fig. 5. La vulva sanó tres meses tras una operación de vestibulectomía de LPV. La vagina se ha avanzado.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

Tabla 5. Medidas generales para el manejo del LPV.

General	Educación
	Tratamiento de las condiciones anormales, por ejemplo: dermatosis, infecciones, adhesiones.
	Consulta de terapia sexual.
	Referencia a grupos de apoyo.
Tópico	Evitar la ropa interior sintética.
	Eliminar los irritantes.
	Uso de lubricantes durante el coito.
	Aplicación de gel de lidocaína al 2%, 15 minutos antes de la penetración vaginal.
	Compresas frías
	Estrógenos locales o tópicos en usuarias de anticonceptivos orales.
	Aplicar aceite de nuez, aceite de árbol de té o aceite Oblipicha 2-cuatro veces al día.

Tabla 6. Tratamiento del dolor localizado en la vulva (lpv) o vulvodinia provocado.

General	Terapia Física	Rehabilitación del piso pélvico con bio-feedback
	Dieta	Dieta baja en oxalatos con suplementación de citrato de calcio.
		Terapia ambiental cognitiva (CBT).
		Orientación sexual.
		Acupuntura.
Oral	Anti-depresivos	Tricíclicos: Amitriptilina 10-100 mg.
	Anticonvulsivantes	Gabapentina 300 - 3600 mg.
Topico		Amitriptilina al 2% y Baclofen al 2% y Gabapentina al 2%.
	Anestésicos	Gel o crema de lidocaína al 2% - 5%.
	Hormonal	Estrógenos en crema.
		Lisado de crema cutánea Neogyn.
		Ovulos Intravaginales de diazepam.
Local	Inyecciones locales de	Triamcinolona 10 mg/mL, 0.2 - 0.4 ml.
		Toxina Botulinica A.
		Interferón (IFN).
	Cirugía	Vestibulectomia/Perineoplastia.

En los enfoques del manejo no quirúrgico, se encuentra la rehabilitación del suelo pélvico, incluyendo la biorretroalimentación, que también se usa comúnmente.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

Recientemente, hemos examinado el uso de enoxaparina, una heparina de bajo peso molecular, en el tratamiento de LPV.[8] Ese estudio fue motivado por nuestros hallazgos, mencionados anteriormente, de las células cebadas hiper-inervación que aumentan en número y activación en LPV. La heparinasa, descargada por los mastocitos, es capaz de degradar el sulfato de heparán (HS), un proteoglicano localizado en la superficie de la célula y la matriz extracelular que ayuda a mantener la integridad de los tejidos conectivos en muchos órganos. El HS libera factores de crecimiento de unión a heparina, enzimas y proteínas plasmáticas que, en consecuencia, debilitan la composición y la integridad estructural de la matriz extracelular. Además, la heparinasa activa directamente células endoteliales y provoca respuestas angiogénicas. Por lo tanto, hemos sugerido que la heparinasa está implicada en la degradación del estroma vestibular, permitiendo así la penetración de las fibras nerviosas a través de la membrana basal y el estroma epitelial. La mayor presencia de heparinasa en el atrio de las mujeres con vulvodinia plantea la posibilidad de tratar la vulvodinia al bloquear su actividad enzimática con enoxaparina, heparina de bajo peso molecular. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se trataron 40 mujeres con vulvodinia local severa por la auto-administración de cualquiera enoxaparina a 40mg subcutánea o solución salina durante 90 días. La dispareunia y la sensibilidad local fueron evaluados antes, al final y 90 días después del tratamiento. El enfoque más doloroso fue una biopsia al inicio del estudio y un sitio paralelo al final del estudio para los mastocitos, el uso del producto de la proteína 9.5 (Protein gene product 9.5, PGP 9.5), tinción de fibra nerviosa, y cuantificación de la heparinasa. La enoxaparina reduce la sensibilidad vestibular y la dispareunia, concomitante con la reducción en las fibras nerviosas libres intraepiteliales, en un número significativo de mujeres con LPV.[8] Proponemos estudiar más a fondo este enfoque.

Directriz propuesta para el manejo de un paciente con LPV severa:

1. Sugerimos que la paciente reciba un plan terapéutico, en lugar de enviar a su casa una receta o sugerencia para un solo tratamiento. Esto es importante, ya que la tasa de éxito de todos los manejos no es muy alta.
2. La paciente y su pareja deben ser educados sobre la naturaleza crónica de la enfermedad, y la seguridad de que no es una enfermedad maligna o una infección de transmisión sexual (ITS).
3. Al igual que con todas las condiciones de la vulva, la paciente debe ser instruida para utilizar medidas generales, es decir, la vulva se debe enjuagar con agua corriente después de cada uso del baño. Jabones, irritantes tópicos, alcohol y lubricantes comerciales deben ser evitados.
4. Los efectos psicosociales y sexuales de esta afección deben ser evaluados y atendidos, si se considera necesario, por un terapeuta sexual y un grupo de apoyo.
5. La crema tópica con amitriptilina, gabapentina y Baclofen (derivado del neurotransmisor inhibidor del ácido gamma-aminobutírico, GABA) se debe aplicar al vestíbulo, dos veces al día durante tres meses.
6. En caso de fallo de los pasos 1-5: el paciente puede ser referido a la rehabilitación física del piso pélvico.
7. Se le puede ofrecer al paciente la participación en ensayos clínicos con enoxaparina subcutánea (SC) o inyecciones locales de Botox.
8. Cirugía, vestibulectomía, debe reservarse como el último recurso. Si se realiza, se aconseja llevar a cabo una escisión de todo el vestíbulo, en lugar de la parte posterior, como recurrencias en la parte anterior son comunes después de una posterior vestibulectomía.

CONCLUSIONES

La vulvodinia es una condición física, puede ser primaria y secundaria; los problemas psicológicos y sexuales que están involucrados, en la mayoría de casos, es secundaria; la base del diagnóstico es la prueba aplicador Q-tip positivo y su patogénesis de la LPV implica la disfunción del suelo pélvico. El tratamiento más exitoso de LPV ha sido y sigue siendo, la vestibulectomía, la cual debe reservarse como último recurso.

Bornstein Jacob, Vargas Hernández Víctor Manuel. Dolor vulvar. 2024, 18(1): 27-34.

REFERENCIAS

1. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med.* 2004;49:772-7.
2. Bornstein J, Zarfati D, Goldshmid N, Stolar Z, Lahat N, Abramovici H. Vestibulodynia -a subset of vulvar vestibulitis or a novel syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1439-1443.
3. Bornstein J, Maman M, Abramovici H. Primary versus secondary vestibulitis - one disease, two variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:28-31.Bornstein- predicting.
4. Harlow BL, Stewart EG. A population based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med W Assoc.* 2003; 58: 82-88.
5. Bornstein J, Zarfati D, Goldik Z, Abramovici H. Vulvar vestibulitis: physical or psychosexual problem. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 876-880.
6. Bornstein J, Goldshmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol Invest*. 2004; 58:171-178.
7. Bornstein J, Zarfati D, Sela S, Cohen Y, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):136-41.
8. Bornstein J, Kaufman RH, Adam E, Burek J, Adler-Storthz K: Paget's disease of the vulva: search for herpes simplex virus antigens and human papillomavirus antigen and DNA. *Gynecol Oncol.* 31:384-388, 1988.
9. Bornstein J, Shapiro S, Goldshmid N, Goldik Z, Lahat N. Abramovici H. Severe vulvar vestibulitis: Relation to HPV infection. *J Reprod Med.* 1997; 42:514-518.
10. Horowitz BJ. Interferon therapy for condylomatous vulvitis. *Obstet Gynecol*. 1989; Mar, 73(3 Pt 1):446-8.
11. Bornstein J, Ben David Y, Hornstein L, Abramovici H: Vulvar vestibulitis: a familial occurrence. *The Cervix and LFGT.* 10:167-169, 1992.
12. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):145-51.
13. Glazer HI, Rodke G, Swencionis C, Hertz R, Young AW. Treatment of vulvar vestibulitis syndrome with electromyographic biofeedback of pelvic floor musculature. *J Reprod Med*. 1995 Apr;40(4):283-90.
14. Hartmann D. Chronic vulvar pain from a physical therapy perspective. *Dermatol Ther*. 2010 Sep-Oct;23(5):505-13.
15. Friedrich EG Jr. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med.* 1987;32:110-4.
16. Marinoff SC, Turner ML. Vulvar vestibulitis syndrome: an overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:1228-33.
17. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, *et al*. 2011 colposcopic terminology of the international Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):166-72.
18. Bornstein J, Sideri M, Tatti S, *et al*. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):290-5.
19. Bergeron S, Khalifé S, Glazer HI, Binik YM. Surgical and behavioral treatments for vestibulodynia: two-and-one-half year follow-up and predictors of outcome. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):159-66.
20. Woodruff JD, Genadry R, Poliakoff S. Treatment of dyspareunia and vaginal outlet distortions by perineoplasty. *Obstet Gynecol*. 1981 Jun;57(6):750-4.
21. Bornstein J, Zarfati D, Goldik Z, Abramovici H: Perineoplasty versus vestibuloplasty for severe vulvar vestibulitis: a randomized comparison. Br J *Obstet Gynecol*. 1995; 102:652-655.
22. Landry T, Bergeron S, Dupuis MJ, Desrochers G. The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *Clin J Pain.* 2008; 24: 155-71.

Infecciones de transmisión sexual

Gerardo Casanova Román*

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) registra al año 300 millones de casos nuevos de infecciones de transmisión sexual (ITS), sin tomar en cuenta al virus de la inmunodeficienica humana (VIH). En Estados Unidos, se registran al año por lo menos 15 millones de casos nuevos de ITS y con respecto del virus del papiloma humano (VPH) se calculan 5.5 millones anuales de casos nuevos, 3 millones de clamidiasis genital, 1 millón de herpes genital y 5 millones de tricomoniasis, es decir, que la tercera parte de nuevos casos de ITS en EU corresponden a tricomoniasis, a diferencia de México que la tricomoniasis corresponde del 2 al 3% de los nuevos casos de ITS anuales. Los casos nuevos anuales de gonorrea en EU son 650,000, de sífilis son 70,000, por infección por Hepatitis B son 77,000 y 20,000 nuevos casos de infección por VIH.

Palabras clave: virus, bacterias, hongos, parasitos, infecciones, tracto genital inferior

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) registers 300 million new cases of sexually transmitted infections (STIs) each year, without taking into account the human immunodeficiency virus (HIV). In the United States, at least 15 million new cases of STIs are recorded each year, with respect to the human papillomavirus (HPV), there are an estimated 5.5 million new cases annually, 3 million of genital chlamydiasis, 1 million of genital herpes and 5 million of trichomoniasis, that is, a third of New STI cases in the US correspond to trichomoniasis, unlike in Mexico where trichomoniasis corresponds to 2 to 3.0% of new annual STI cases. New annual cases of gonorrhea in the US are 650,000, syphilis 70,000, Hepatitis B infection 77,000, new cases of HIV infection 20,000.

Key words: viruses, bacteria, fungi, parasites, infections, lower genital tract

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un grupo de entidades nosológicas de etiología bacteriana, viral, micótica o por parásitos, que se adquieren a través del coito o algún contacto genital.[1] Constituyen un problema de salud pública importante desde el punto de vista de prioridad para los Ministerios de Salud en el mundo y a pesar de los avances médicos, continúan siendo una causa frecuente de morbilidad y de afectación al bienestar de la población. El riesgo mayor de padecer una enfermedad de este tipo ocurre en los individuos con vida sexualmente activa y en niños nacidos de mujeres infectadas.

Las mucosas de los órganos genitales constituyen la principal vía de entrada de los microorganismos (MO) causales de las ITS. Las mucosas de la economía presentan una desventaja en comparación con la piel, un menor número de capas celulares, por lo tanto, una menor capacidad como barrera de protección contra patógenos del medio, pero quizás el peor factor en contra es la humedad característica de las mucosas,

* Medicina Programada. Ex Subdirector Médico del Hospital General "Dr. Maximiliano Ruíz Castañeda", Estado de México.
Correspondencia: dr_casanova_ets@hotmail.com.

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

ya que esto favorece un medio de cultivo óptimo para diferentes MO. Durante la relación sexual, se producen lesiones, que en la mayoría de casos son microscópicas, con las cuales se pierde la integridad de la piel y mucosas de los órganos genitales, permitiéndose de esta manera el ingreso de agentes causales de ITS, por ejemplo, virus del papiloma humano (VPH).

Los mecanismos de transmisión de las ITS consisten en: 1) contacto con lesiones ulcerosas,[2] vesiculares o neoformaciones ricas en MO infectantes, como es el caso de la sífilis primaria, el herpes genital o los condilomas acuminados, 2) contacto con secreciones cervicovaginales o semen que contienen los agentes infecciosos, como en la infección por *Chlamydia trachomatis*, micoplasmas genitales o la tricomoniasis y 3) contacto con sangre o secreciones genitales que contienen agentes infecciosos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el citomegalovirus (CMV) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Las ITS presentan cuatro patrones de enfermedad. El primero es una infección sistémica, en la que después del ingreso los microorganismos se distribuyen a todo el organismo, afectando diversos órganos y sistemas; como en los casos de sífilis, infección por el VIH, infección por el CMV y la infección por el VHB. El segundo patrón es una infección local, en la cual la afectación del huésped es únicamente a nivel del aparato genital, este es el caso de la tricomoniasis, el herpes genital, la condilomatosis y la infección por ectoparásitos. El tercer patrón de enfermedad es una afectación local con diseminación regional, principalmente a nivel linfático o por contigüidad tanto a órganos genitales internos como a región inguinal o periné, como son los casos de linfogranuloma venéreo, chancroide, granuloma inguinal y la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).[3] El cuarto patrón de enfermedad es una lesión local con fenómenos inflamatorios reactivos, como la uretritis por *Chlamydia trachomatis* y micoplasmas genitales que pueden ocasionar artritis reactiva o un síndrome de Reiter, y la perihepatitis por *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* .

Las ITS se clasifican, de acuerdo con el tipo de manifestaciones clínicas que ocasionan, en:

1) Infecciones cuya manifestación principal son las úlceras genitales, como sífilis primaria, chancroide y herpes genital.
2) Infecciones que cursan con vesículas genitales, como el herpes genital.
3) Infecciones que se manifiestan como neoformaciones, como el condiloma acuminado y el molusco contagioso.
4) Infecciones caracterizadas por flujo transuretral o cervicovaginal, como la tricomoniasis, la cervicitis por C. trachomatis, uretritis por micoplasmas genitales y gonorrea.
5) Infecciones con lesiones combinadas, como es el caso del linfogranuloma venéreo, en el que podrían presentarse úlceras genitales, linfadenopatía y flujo transuretral o cervical; el granuloma inguinal con úlceras genitales más tumoraciones inguinales, y el chancroide que cursa con úlcera genital, linfadenopatías y flujo transuretral.
6) Infecciones con manifestaciones sistémicas, como la infección por el VIH que puede causar: encefalitis, neuritis periférica y manifestaciones dermatológicas; la infección por el CMV, cuyas complicaciones son: neumonitis, nefritis, necrosis de glándulas suprarrenales, hepatitis y retinitis y la infección por el VHB que ocasiona hepatitis viral aguda o crónica.
7) Ectoparasitosis, entre las que se incluyen la pediculosis y la sarna.

La evolución y posibilidad de complicaciones de las ITS son diversas, su aparición depende de la naturaleza propia de cada infección, de los órganos afectados y de las condiciones propias de cada hospedero.

En el mundo anualmente ocurren más de 300 millones de nuevos casos de infecciones relacionadas a transmisión sexual en individuos entre 15 y 49 años, de éstos cerca de 35 millones ocurren en la región de Latinoamérica y del Caribe.[4] Estas cifras son sólo estimaciones, ya que hay

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

diversos factores que influyen en que no se conozca la cifra real de ocurrencia de ITS.[5] Entre estos factores podemos mencionar que existen muchos casos en que el curso de la infección es subclínico y el individuo afectado no acude a tratamiento médico, por ejemplo, las estimaciones indican que de 70 a 75% de mujeres con infección por *Chlamydia trachomatis* cursan asintomáticas, otros pacientes recurren a la automedicación. El estigma social que representan estas infecciones ocasiona que un número importante de la población afectada no acuda a servicio de salud para su tratamiento y finalmente en muchos países el sistema de notificación de ITS es deficiente, lo que ocasiona un subregistro importante de las enfermedades notificables. En general la prevalencia de ITS es mayor entre residentes de zonas urbanas, en individuos no casados y en adultos jóvenes.[6] La diseminación de una infección transmitida sexualmente depende del promedio de nuevos casos generados por una persona infectada; este fenómeno puede describirse en términos de la razón caso-reproducción (Ro), en el cual para la aparición de una ITS depende de: eficacia de la transmisión (a), la tasa promedio de parejas sexuales (b) y el tiempo promedio de infectividad de la enfermedad (c); entre mayor sea el valor de Ro existirá un potencial más alto de diseminación de la infección: Ro = abc. A pesar de la deficiencia en la información, las cifras que ha proporcionado la Organización Mundial de la salud (OMS) nos permiten tener una idea sobre el impacto de las ITS en el mundo.

Las ITS son tan antiguas como la humanidad misma, vestigios de este tipo de padecimientos se encuentran en papiros del antiguo Egipto y en escritos del antiguo testamento. El estudio de estas infecciones se realiza al paralelo con el desarrollo mismo de la medicina. Alrededor de la década de los 60 la etiología de las ITS más comunes eran la *Neisseria gonorrhoeae*, el *Treponema pallidum,* el protozoario *Trichomonas vaginalis* y algunas otras bacterias, sin embargo, las infecciones virales genitales eran poco frecuentes y/o no existían suficientes recursos tecnológicos para detectar su existencia en muchos de los casos. Durante muchos años la sífilis y la gonorrea fueron las únicas enfermedades reconocidas como de transmisión sexual. Con la aparición de la penicilina la incidencia de la sífilis se redujo. La gonorrea presentó un incremento en su número de casos durante el periodo de 1960 a 1970, descendió a partir de los 80; aunque en el momento actual el surgimiento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a penicilina en Estados Unidos han ocasionado un nuevo incremento a nivel local. En las últimas dos décadas, *Chlamydia trachomatis* y los mycoplasmas genitales han surgido como agentes importantes dentro de las ITS, actualmente superan en frecuencia tanto a la sífilis como a la gonorrea.

A partir de los años 70 ha habido un incremento de las infecciones de origen viral, como el VIH, el virus herpes simple (HVS), el CMV y VPH.[1,7] El espectro de las ITS de ha incrementado en los últimos años, tanto por la identificación de nuevos agentes etiológicos, como por el reconocimiento de la transmisión sexual de MO ya conocidos. Prácticamente todas las especialidades médicas encuentran problemas relacionados con las ITS. Para el año de 1995 la OMS informó 89.1 millones de nuevas infecciones por *C. trachomatis,* 62.2 millones de casos de gonorrea, 12.2 millones de casos de sífilis y 167.2 millones de casos de tricomoniasis.[1,4,8] Geográficamente, la gran mayoría de nuevas infecciones ocurren en los países en vías de desarrollo, de los cuales los países del sureste asiático aportan 45.6% de los casos, seguidos por los países de África con 19.7% y los de Latinoamérica y el Caribe con 10.9%.[1,8]

En la actualidad, ha sido notable el descenso de la gonorrea, la sífilis y la tricomoniasis, pero al mismo tiempo se han incremento algunas infecciones genitales de etiología viral como el herpes genital, la infección por VPH, VHB, VIH y virus del molusco contagioso (VMC).[5]

Es necesario conocer los datos estadísticos nacionales para poder diseñar programas preventivos propios, estableciendo así las estrategias y mecanismos educativos y de sensibilización a la población sobre las ITS, cuyo objetivo principal para el futuro inmediato es disminuir al máximo la morbi-mortalidad provocada por este grupo de infecciones, que representan un problema de salud pública mundial.[5]

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

En México, como a nivel mundial, las ITS han representado un problema de salud pública; a nivel nacional son una de las 10 primeras causas de morbilidad, con un promedio de 220,000 casos anuales.[1,9] La tendencia de las ITS clásicas (sífilis, gonorrea, chancro blando y linfogranuloma venéreo) es descendente, a diferencia de las llamadas de nueva generación (hepatitis B, herpes genital, infecciones por VPH, algunos serotipos del condiloma acuminado e infecciones por Chlamydia trachomatis), tienen una tendencia, no son curables, pero sí prevenibles. En este grupo, por su comportamiento ascendente, se han incorporado otros padecimientos como son la tricomoniasis y candidiasis urogenital. Si bien el principal factor de riesgo identificado es el comportamiento sexual, en la última década las ITS se han caracterizado por presentarse con mayor frecuencia en las áreas de mucha movilidad poblacional (zonas con población trabajadora migrante y ciudades con gran movimiento comercial). Por ello, un factor para la prevención y control del VIH y el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) y otras ITS es modificar las prácticas sexuales riesgosas. Como parte de la reforma del Sector Salud, para lograr un mayor impacto de las acciones preventivas para las enfermedades de transmisión sexual en conjunto, se han incorporado al Programa de VIH/SIDA la prevención y control de las otras ITS a partir del 1º de agosto de 1997.

En datos obtenidos de una encuesta sobre comportamiento sexual en la Ciudad de México, de 1992 a 1993, 10% de las personas con vida sexual activa reconocieron el antecedente de haber padecido una ITS.

Según el Consejo Nacional de Población (CONAPO), en México las ITS representan un problema de salud pública y entre 1996 y 1998 este tipo de infecciones fueron una de las 10 primeras causas de morbilidad, con un promedio de 350 mil casos anuales. Actualmente, las ITS siguen ubicándose como una de las 10 primeras causas de morbilidad, con un promedio de 200 mil casos anuales. La misma fuente indica que a pesar del subregistro que afecta las estadísticas sobre la incidencia de estas infecciones, muestran un incremento importante en los índices de prevalencia de las principales ITS. La tendencia de la ITS clásicas como la sífilis y la gonorrea es descendente a diferencia de las llamadas de nueva generación (como el VIH, el herpes genital y el VPH, entre otras).

1) CANDIDOSIS VULVOVAGINAL

Las levaduras forman parte de la biota vulvovaginal, sin embargo, la multiplicación exagerada de éstas constituye un cuadro nosológico denominado candidosis vaginal. En el examen en fresco, el hallazgo de menos de cuatro levaduras por campo, observadas en el objetivo de 40x del microscopio óptico de campo claro, se considera en límites de la normalidad. La muestra debe tomarse de las paredes laterales de la vagina, y debe diluirse en un mililitro de solución salina o fisiológica.[10,11]

Estos datos son muy importantes, porque al realizar la técnica establecida internacionalmente obtendremos resultados en condiciones iguales a cualquier investigador, es decir, mientras más se diluya la muestra el número de levaduras observadas por campo será menor. En el caso de describir el campo microscópico debe ser a 40x, porque si se describe en el objetivo de 10x, el número de levaduras observado por campo será mayor, y si lo describo en el de 100x, el número de levaduras disminuye. Otro error que encontramos en algunas publicaciones es contar como candidosis a pacientes que se les aíslan levaduras, cuando sólo tienen levaduras comensales de la flora vaginal, sin que ésta sea la enfermedad.

En un estudio recientemente realizado en 5,160 pacientes de la clínica de ITS del INPer, se seleccionaron 1,081 con candidosis, en las que encontramos que 69% tuvieron *Candida albicans* y 31% restante fue reportado como *Candida spp.* A ese 31% se le hicieron pruebas de identificación, y los resultados señalan que *Candida glabrata* representa 89.7% (especie más resistente a los antimicóticos que la *C.albicans)*.

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

2) INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

La prevalencia de esta infección varía de acuerdo con la población estudiada. Los procedimientos diagnósticos se pueden dividir en: morfológicos (citologia, histopatología), de magnificación y orientación de las biopsias (colposcopia tradicional o digital, cervicografía), inmunohistoquímicas para detección del antígeno (Ag) viral en la lesión y las técnicas basadas en la detección del DNA viral por medio de hibridación o amplificación.

Según los estudios epidemiológicos existen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y probable relación causa-efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, se acepta que los VPH-16 y 18 se relacionan con lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cervicouterino (CaCu), en tanto que los VPH-6 y 11 tienen relación con lesiones condilomatosas.

Las mujeres que fueron consideradas para este estudio fueron aquellas que tenían lesiones exofíticas (condilomas), es decir, con lesiones cuya principal etiología es de los VPH-6 y 11. Las lesiones diagnosticadas por citología cervicovaginal (no exofíticas, probablemente por VPH-16,18 u otros) fueron enviadas al departamento de oncología para corroborar el diagnóstico y tratamiento.

La disminución en la actividad de algunos linfocitos durante el embarazo favorece mayor riesgo de infección por VPH. El 2.5% de todas las embarazadas pueden presentar condilomas genitales, pero afortunadamente existe regresión de las lesiones entre 30 a 50% de las mujeres, después de la resolución del embarazo. Las lesiones subclínicas tendrán pocas modificaciones durante el embarazo.

3) VAGINOSIS BACTERIANA

La vaginosis bacterina ocurre cuando existe disminución o desaparición de la flora lactobacilar, es decir, se altera la ecología del microambiente vaginal, lo cual facilita el crecimiento de bacterias aerobias y anaerobias.[9] Para realizar el diagnóstico de vaginosis bacteriana, nos basamos en los criterios de Amsel: a) Flujo transvaginal blanco-grisáceo; b) pH vaginal mayor de 4.5; c) Prueba de hidróxido de potasio al 10% positiva (olor a aminas); d) Presencia de células “clave” o guía en el examen en fresco. El simple aislamiento de algún microorganismo de la flora vaginal, como *Gardnerella vaginalis,* en el medio de cultivo, no es suficiente para tener el diagnóstico de vaginosis bacteriana.[12]

4) INFECCIÓN GENITAL POR *Chlamydia trachomatis*

La infección genital por *Chlamydia trachomatis* ocupa el primer lugar de las ITS bacterianas en Estados Unidos. En algunos estados de la república mexicana si se realizan estudios de laboratorio para el diagnóstico de esta bacteria considerada un parásito intracelular obligado, pero aún hay varios médicos en diferentes partes del país que no buscan y no diagnostican la infección por *Chlamydia trachomatis,* que además no está considerada como de reporte obligatorio.[13]

La infección por *Chlamydia trachomatis* tiene una prevalencia de 4.19% en mujeres y de 3.67% en hombres, pero hablando de mujeres de raza negra la prevalencia es de 13.9% y en hombres de 11.2%. La clamidiasis en hombres asiáticos se presenta en 1.1%. La coinfección de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* es de 0.03%. El centro de control de las enfermedades (CDC) de Atlanta ha demostrado la utilidad de algunas fluoroquinolonas (levofloxacina y ofloxacina) para el tratamiento de la EPI,[14-17] pero también ha mostrado la resistencia actual (en Hawai y California) a otras como la ciprofloxacina; esta resistencia se asocia a regiones gyrA y parC. También se han demostrado cuatro mutaciones relacionadas con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) para el manejo de la gonorrea. En México, la prevalencia de mujeres con anticuerpos contra *Neisseria gonorrhoeae* es de 13.7%, pero para *Chlamydia trachomatis* es de 11.4%. La seroprevalencia en hombres para *N. gonorrhoeae* es de 3.3 a 13.3%, pero para *C. trachomatis* es 7.2%. En trabajadoras sexuales la seroprevalencia para gonorrea es de 31.2% y para clamidiasis es de 25.0%.

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

5) INFECCIÓN GENITAL POR MICOPLASMAS (*Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum)*

Mycoplasma hominis y *Ureaplasma urealyticum* son microorganismos que se pueden encontrar como colonizadores de la flora vaginal. Su incremento puede ser favorecido al aumentar el pH vaginal, es decir, al elevarse hacia la alcalinización. En la vaginosis bacteriana el pH se eleva y, con ello, puede incrementarse la población de micoplasmas.[15]

A todas las pacientes con datos clínicos de vaginosis bacteriana se les deben tomar muestras de exudado cervicovaginal y además de sembrar en los medios convencionales, se busca la presencia de *Ureaplasma urealyticum*, a través de la inoculación del flujo transvaginal en caldo urea.[16] El desarrollo de *Mycoplasma hominis* se busca en el caldo arginina. Éstos se mantienen a temperatura ambiente durante una hora y después se retiran los hisopos y se incuban durante 48 horas a 37 °C. En el caso de *Ureaplasma urealyticum,* el caldo urea contiene un indicador que es el rojo de fenol, lo cual hace que si este microorganismo está presente vire de amarillo a rosado; posteriormente la muestra se transfiere a placa con medio agar E, el cual se incuba a 37 °C en microaerofilia. Si existe desarrollo bacteriano, se confirma mediante la prueba de ureasa. Un procedimiento similar ocurre con la identificación de *Mycoplasma hominis.* La posibilidad de las formas L en el medio de cultivo, se descarta subcultivando la muestra en caldo urea sin antibiótico y siembra en Gelosa sangre al 5%.

Estos datos son importantes porque la infección por micoplasmas, generalmente, es silenciosa (asintomática) y si no es tratada podría dar complicaciones como: EPI en mujeres no embarazadas[17] y ruptura prematura de membaranas RPM y parto pretérmino en las embarazadas.[15] Podemos señalar que después de tratar a una paciente con vaginosis bacteriana, se le debe realizar un examen para descartar *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, para evitar las complicaciones.

6) TRICOMONIASIS

La tricomoniasis ha ido disminuyendo año tras año, quizá debido al abuso del metronidazol en los trastornos gastrointestinales. El diagnóstico debe basarse en la apreciación clínica y en el examen en fresco en donde al hacer una mezcla de la descarga vaginal con 1 mL de solución salina al 0.9% se podrá apreciar al parásito móvil.[12] Se puede utilizar también la tinción con naranja de acridina, Giemsa, tinción de Papanicolaou o anticuerpos monoclonales fluorescentes. Los cultivos se hacen utilizando el medio de Diamond que tiene un alto índice de detección, el cual se marca hasta en un 95% de sensibilidad.[12] Esta infección se considera clásicamente como una ITS, a diferencia de la vaginosis bacteriana o la candidosis vaginal en donde la pareja masculina no se encuentra necesariamente infectada, pero resulta conveniente otorgarle tratamiento.

En particular esta infección obliga a los clínicos a investigar otro tipo de padecimientos que se transmiten de igual manera y que están relacionados con la promiscuidad, entre ellos la sífilis y la infección por VIH. Si el diagnóstico se hace en niñas es necesario descartar abuso sexual. Hay padecimientos que facilitan su desarrollo, tal es el caso de la vaginosis bacteriana. La infección por *Trichomonas vaginalis* está relacionada a trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas e infecciones posquirúrgicas de la porción superior del aparato reproductor. Para evitar estas complicaciones es necesario hacer una búsqueda intencionada de este parásito tanto en la mujer embarazada como en toda aquella que esté expuesta a procedimientos ginecológicos y obstétricos de alto riesgo como es la toma de vellosidades coriónicas por vía vaginal, cerclaje, cesárea, biopsia endometrial e histerectomía, y sobre todo en aquellas pacientes que tengan actividades sexuales de alto riesgo. A partir de 1997 y 1998 la tricomoniasis ha ido disminuyendo a nivel mundial.

7) HERPES GENITAL

El herpes genital tiene como etiología al Herpes Virus Simple (HVS) 1 y 2, que pertenecen al grupo alfa de la familia *Herpesviridae.* El contagio del herpes genital tiene lugar durante una rela-

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

ción sexual con una persona que padece la infección genital de HVS activo, o por el contacto orogenital con un enfermo de herpes labial activo. El periodo de incubación del HVS es de 2 a 20 días, en promedio una semana. La primoinfección aparece en personas susceptibles, que carecen de anticuerpos específicos; el virus se inocula en la mucosa y penetra en las células epiteliales intermedias y parabasales en donde produce una serie de efectos citopáticos que se manifiestan a través de la producción de inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas.[18-22] Las vesículas son resultado de la necrosis focal y la lisis celular. En la primoinfección el virus asciende por los nervios sensoriales periféricos e infecta el ganglio de la raíz nerviosa sensorial, el cual le sirve como reservorio durante la fase de latencia; los ganglios afectados son T11, T12, S2 y S4. En la primoinfección tiene importancia el antecedente del contacto sexual previo Los síntomas premonitorios aparecen 24 horas antes de las lesiones y son: ardor, prurito o sensación de hormigueo o quemadura leve.[1,22] Durante la primera infección aparecen lesiones locales de tipo inflamatorio, adenitis inguinal y síntomas generales.

Las recurrencias aparecen independientemente a las relaciones sexuales. La citología es un método útil, pero en la tercera parte de éstas, no se observan las células gigantes multinucleadas. El método de diagnóstico más confiable es el cultivo del virus utilizando diversas líneas celulares. Conviene realizar un estudio en el microscopio de campo oscuro y VDRL para descartar sífilis. Existen en el mercado equipos para el diagnóstico utilizando el líquido obtenido de la base de la vesícula, que permiten la identificación del virus tipo I y II, y PCR

8) SÍFILIS

Con la aparición de la penicilina, la incidencia de la sífilis se redujo. En Estados Unidos va en aumento en afroamericanos e hispánicos.[18] Los hombres superan a las mujeres en una proporción de 2 a 4:1. En México, para 1996 se observó un incremento con un promedio de 30 casos a la semana y consecuentemente con un aumento en los casos de sífilis neonatal. Los estados del país con más casos reportados son Guerrero, Puebla y Veracruz.[19-22] Hasta hace poco, casi la mitad de los hombres con sífilis en Estados Unidos eran homosexuales, pero este porcentaje ha disminuido a causa de las prácticas sexuales seguras. Sin embargo, la incidencia de la sífilis está asociada con el intercambio de sexo por drogas. En asociación con el incremento de la sífilis de transmisión sexual hay un marcado aumento del número de casos de sífilis congénita. En algunos lugares dedicados a la prostitución en Tijuana, México, existen grupúsculos que intercambian sexo por drogas, así que la casuística de sífilis en ese lugar se ha incrementado.[19] La manifestación de la fase primaria es una lesión ulcerativa genital, conocida como chancro. Aunque en México la sífilis primaria prácticamente no se presenta. Las características clínicas del chancro sifilítico incluyen: poco doloroso, bordes bien delimitados e indurados, fondo de la úlcera limpio, sin secreción purulenta, generalmente es una lesión única, aunque algunos individuos pueden presentar más de una lesión. El chancro se suele acompañar de adenomegalias unilaterales, pero no existe secreción transuretral. Esta lesión contiene una cantidad importante de treponemas, por lo que es muy infectante. La sífilis secundaria es una fase sistémica con treponemia importante; con manifestaciones, que aunque en la mayoría de ocasiones cursan de manera subclínica, incluyen hepatitis, alteraciones en las características del líquido cerebroespinal, datos de nefritis y manifestaciones cutáneas. Las lesiones cutáneas incluyen un exantema maculo-papular de evolución autolimitada, de distribución extensa que incluye palmas de manos y plantas de pies. Aunque en este momento la frecuencia ha disminuido, la evolución hasta un estadio terciario ocasiona afectación cardiovascular con el desarrollo de aneurismas a nivel de la aorta, osteoarticular con la formación de la articulación de Charcot, cutánea con la aparición de lesiones conocidas como gomas y neurológica, manifestada por tabes dorsal y neuropatía periférica. Las espiroquetas pueden ser identificadas mediante la observación directa con campo oscuro o por detección de antígeno por inmunofluorescencia. Tiene forma de espiral, es poco resistente a la desecación y a la temperatura, bastan tres horas a 40 °C para inmovilizarlo y muere en una hora a 42 °C. Se mantiene vivo en material de autopsia hasta por 24 horas.

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

En los casos de pacientes con factores de riesgo solicitamos VDRL, si el resultado es positivo solicitamos una prueba treponémica específica (FTA-Abs). Cuando obtenemos una prueba treponémica específica positiva, le informamos a la paciente que el diagnóstico de sífilis está confirmado. Generalmente esperamos observar un chancro duro primario, como lo describen los libros de hace algunos años, pero en la actualidad es difícil encontrar una paciente con un chancro primario, así que nuestro diagnóstico depende de los estudios laboratoriales.

9) INFECCIÓN POR MOLUSCO CONTAGIOSO

El virus del *Molluscum contagiosum* (VMC) de la familia *Poxvirus* ha mostrado un incremento a nivel mundial, al mismo tiempo que aumenta la población con VIH. El calor, la humedad, y la mala higiene favorecen la aparición de las lesiones. Aparece sobre todo en regiones tropicales, se contagia a cualquier parte de la piel, aunque en la mayoría de los casos se asocia más con las relaciones sexuales. A través de las décadas, las pacientes con molusco contagioso han ido aumentado.[1,5,21]

La asociación de molusco contagioso con VIH es cada vez más frecuente. Es más común en pacientes con alguna inmunosupresión. El diagnóstico se basa en la morfología de las lesiones, es decir, es clínico. La lesión es una pápula de 3 a 6 mm y crecen poco a poco hasta 10 mm, son translúcidas, del color de la piel y la característica más importante es que son umbilicadas. Si se puncionan generalmente presentan un contenido blanquecino. Otras maneras de estudiar las lesiones, es por citología y biopsia, en donde se observa una hipertrofia de los queratinocitos.

10) CERVICOVAGINITIS MIXTA

Existen múltiples combinaciones de infecciones vaginales, pero la que no podemos pasar inadvertida es la asociación que existe entre la vaginosis bacteriana y la candidosis vulvovaginal. Ya describimos ambos padecimientos y como se diagnostican, pero también es importante detectar cuando es un solo padecimiento, y cuando es mixta (14.6%). La sintomatología se combina y por tanto hay que indicar tratamientos combinados. Algo que se debe tomar en cuenta es la adecuación del tratamiento, si está embarazada o no; en la embarazada indicaremos un tratamiento local, pero en la que no lo está podemos ocupar la vía de administración oral, vaginal o ambos.[15,21,23]

11) INFECCIÓN POR GONORREA

La *Neisseria gonorrhoeae* es una bacteria que con la tinción de Gram es negativa. Su morfología es de diplococos no móviles. Para el aislamiento bacteriológico se requiere sembrar las muestras en medios de cultivo enriquecidos y con antibióticos, con el medio de Thayer-Martin.[14] El frotis teñido con Gram en la mujer no tiene tanta sensibilidad como en el caso del hombre, porque la flora vaginal tiene una gran variedad de cocos, que pueden darnos falsos positivos. En la mujer, a nivel genital, la gonorrea puede llevar al desarrollo de enfermedad pélvica inflamatoria, mientras que en el hombre puede producir estenosis uretral o prostatitis crónica. Algunas pacientes presentan manifestaciones extragenitales de la gonorrea, como es la perihepatitis con el desarrollo de adherencias (Síndrome de Fitz Hugh Curtis).[5,14] La complicación más frecuente extragenital es la artritis séptica, la cual es más común en mujeres, suele acompañarse de flujo transvaginal. Los recién nacidos, hijos de mujeres con gonorrea, pueden desarrollar una infección conjuntival.

En conclusión, podemos señalar varios puntos:

a) La candidosis vulvovaginal sigue ocupando el primer lugar de las infecciones genitales femeninas desde hace 20 años. A diferencia de Estados Unidos donde la vaginosis bacteriana ocupa el primer lugar de las infecciones genitales femeninas. Sin embargo, los datos muestran que la infección por VPH en las embarazadas ya está a nivel de la candidosis.
b) La infección por VPH y molusco contagioso se están elevando notoriamente.[20] En décadas pasadas, las ITS bacterianas eran (sífilis y gonorrea) las que predominaban, pero ahora son las ITS virales.
c) Los años en los que se elevó la vaginosis bacteriana, también se acompañó de la elevación de *M. hominis* y *U. urealyticum,*

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

nuevamente se corrobora que siempre que tratamos la vaginosis bacteriana, también debemos buscar a los micoplasmas que son silenciosos, sobre todo en las gestantes por las complicaciones que esto conlleva.

d) Las infecciones mixtas siguen elevándose, por lo que debemos indicar tratamientos acordes a ello.
e) La gonorrea y la tricomoniasis son enfermedades que están bastante bien controladas.[19]
f) La infección por molusco contagioso no es considerada tan grave, pero es un parámetro de alarma para mostrarnos que las infecciones virales se están elevando. Debemos crear más programas y estrategias para frenar y abolir el problema de las ITS virales.

TRATAMIENTO

Con base en los hallazgos observados, así como con la evolución del perfil etiológico de nuestra institución, el cuadro 1 nos muestra las alternativas de tratamiento sugeridas por nuestro grupo y contrastadas con las recomendaciones publicadas por el CDC de Atlanta, Georgia, en su guía 2006.[5]

ITS EN MEXICO

En México, la prevalencia de mujeres con anticuerpos contra *Neisseria gonorrhoeae* es de 13.7%, pero para *Chlamydia trachomatis* es de 11.4%. La seroprevalencia en hombres para *N. gonorrhoeae* es de 3.3 a 13.3%, pero para *C. trachomatis* es 7.2%. En trabajadoras sexuales la seroprevalencia para gonorrea es de 31.2% y para clamidiasis es de 25.0%. Una de las consultas más frecuentes de la Consulta Externa de cualquier hospital, clínica o consulta privada, de casi todos los países, son las infecciones cervicovaginales y vulvovaginales. Pero la mayor preocupación de una mujer con infección cervicovaginal es cuando está embarazada. Las principales causas de morbi-mortalidad fetal y neonatal se deben a infecciones durante el embarazo. Las infecciones primarias durante el embarazo son más perjudiciales que las reinfecciones o reactivaciones de infección. Las infecciones que se presentan en una edad gestacional menor tienden a producir a infecciones más graves.

ITS Y REPRODUCCIÓN

Las infecciones de la madre a su hijo pueden ser de forma congénita (si ocurre durante el embarazo), pueden suceder alrededor del momento del parto, es decir, perinatal; o la transmisión de la infección es posterior al nacimiento, posnatal (por ejemplo, durante la lactancia). Las infecciones genitales de la madre podrían ocasionar infecciones congénitas y perinatales al producto de la gestación.

Las infecciones de una mujer gestante se pueden transmitir al embrión o al feto a través de dos vías:

1. Ascendente. De la vagina al cervix, y de ahí a las membranas fetales y el líquido amniótico: funisitis, corioamnioitis y ruptura prematura de las membranas.
2. Hematógena. Propagación hematógena debido a una bacteremia, viremia o parasitemia; produciéndose diciduitis y villitis.

Las infecciones durante el embarazo llegan a ser tan graves que pueden producir muerte fetal o aborto. Las infecciones asintomáticas al nacer pueden manifestarse de manera tardía, es decir, hasta los primeros años de la niñez. El feto puede ser afectado por una infección materna directa o indirecta, como el nacimiento pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino. La transmisión in útero varía según el agente infeccioso, la edad gestacional y el estado inmune de la madre.

Las infecciones maternas se diagnostican de acuerdo con los métodos con los que se cuente en el consultorio u hospital, depende de la sensibilidad y especificidad de las pruebas que, por cierto, no están tan fácilmente disponibles. Los métodos de tamizaje materno deben realizarse en la fase preconcepcional y prenatal; el tamizaje neonatal debe hacerse en el hijo, ya que esto define de manera oportuna, la certeza del diagnóstico y un adecuado tratamiento. En la Clínica de ITS del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” encontramos las siguientes frecuencias (periodo 1995-2011): Candidosis vulvovaginal en 39.4%; diferentes lesiones provocadas por papilomavirus humano genital

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

20.7%; vaginosis bacteriana 19.4%; infecciones vulvovaginales mixtas 14.6% (candidosis + vaginosis); clamidiasis 6.9%; micoplasmosis 4.8%; tricomoniasis 2.9%; herpes genital 2.3%; sífilis 2%; molusco contagioso 1.1%. Hablando específicamente de las cervicovaginitis, la candidosis vulvovaginal sigue ocupando el primer lugar de las infecciones genitales femeninas en México. De acuerdo con los estudios hechos por algunos investigadores en México, la vaginosis bacteriana junto con la candidiasis genital son las causas más comunes de infección cervicovaginal, independientemente de los hábitos y costumbres sexuales de las pacientes, de tal forma que se encuentra entre un 17 a 30% predominando discretamente en las embarazadas. Hillier**,** Holmes y Sobel, encuentran que la frecuencia de esta patología varía según el motivo por el cual la paciente acude a la consulta. De tal manera que en pacientes que acuden a clínicas de atención ginecológica, sólo para revisión anual, se encuentra ésta sólo en 5%, de 24 a 37% en las clínicas de Infecciones de Transmisión Sexual, y 16% en las pacientes de la consulta privada. En el Instituto Nacional de Perinatología, es la segunda causa de consulta por infección cervicovaginal después de la candidosis en la Clínica de Infecciones de Transmisión Sexual. En un estudio prospectivo en 234 pacientes embarazadas y no embarazadas se encontró vaginosis bacteriana en 27.7% de los casos, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Sereno Colo y col., en un estudio multicéntrico efectuado en pacientes no embarazadas, reporta una frecuencia de 24.8%.

Cuadro 1CA

Enfermedad	Opción primaria de tratamiento	Alternativas de Tratamiento	Embarazo
Chancroide	Azitromicina 1 gramo VO, dosis única.	Ceftriaxona 250 mg IM, dosis única. Ciprofloxacina 500 mg VO dos veces al día por tres días. Eritromicina 500 mg VO tres veces al día por siete días.	Contraindicado ciprofloxacina
Herpes simple genital (Episodio primario)	Aciclovir 400 mg VO cuatro veces al día por siete a 10 días.	Aciclovir 200 mg VO cinco veces al día de siete a 10 días. Famciclovir 250 mg VO tres veces al día por siete a 10 días. Valaciclovir 1 gr VO dos veces al día por siete a 10 días.	Pude utilizarse aciclovir, aunque la seguridad de antivirales no ha sido establecida.
Granuloma inguinal	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día por al menos tres semanas.	Trimetropim con sulfametozaxol (800/160mg) oral dos veces al día por al menos tres semanas. Ciprofloxacina 750 mg VO dos veces al día por al menos tres semanas. Eritromicina 500 mg VO cuatro veces al día por al menos tres semanas. Azitromicina 1 gr VO una vez por semana por al menos tres semanas.	Contraindicadas las sulfas, ciprofloxacina y doxiciclina. Se recomienda el uso de eritromicina o azitromicina
Linfogranuloma venéreo	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día por 21 días.	Eritromicina 500 mg VO 4 veces al día por 21 días.	Se recomienda eritromicina o azitromicina 1 gr una vez a la semana por tres semanas. La doxiciclina está contraindicada.

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

Sífilis	Penicilina benzatinica 2.4 millones IM en dosis única.	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día por 14 días. Azitromicina 2 gramos en dosis única.	Sólo está recomendada la penicilina, en caso de alergia valorar la desensibilización.
Clamidiosis	Azitromicina 1 gr VO en dosis única.	Doxiciclina 100 mg VO dos veces al día por siete días. Eritromicina 800 mg VO cuatro veces al día por siete días. Ofloxacina 300 mg VO dos veces al día por siete días. Levofloxacina 500 mg VO por siete días.	Eritromicina 500 mg VO cuatro veces al día por siete días. Amoxacilina 500 mg VO tres veces al día por siete días. Azitromicina 1 gramo VO en dosis única.
Gonorrea	Cefixime 400 mg VO en dosis única	Ceftriaxona 125 mg IM en dosis única. Ciprofloxaxcina 500 mg VO en dosis única. Ofloxacina 400 mg VO en dosis única.	Son de utilidad las cefalosporinas
Vaginosis Bacteriana	Metronidazol 500 mg VO dos veces al día por siete días. Metronidazol gel 0.75% un aplicador una vez al día por cinco días. Clindamicina crema 2% un aplicador intravaginal por siete días o un óvulo diario por tres días.	Metronidazol 2 gr VO en dosis única. Clindamicina 300 mg VO dos veces al día por siete días. Clindamicina óvulos 100 gr intravaginal una vez al día por tres días.	Metronidazol 250 mg VO tres veces al día por siete días Metronidazol 2 gr VO en dosis única. Clindamicina 300 mg VO dos veces al día por siete días.
Candidosis vulvovaginal	Butoconazol 2% crema; intravaginal por tres días Clotrimazol crema 5% intravaginal por 7-14 días. Miconazol 2% crema 5 gr intravaginal por siete días. Itraconazol 100mg cápsulas 1/día por días 15. Fluconazol 150 mg VO, una tableta en dosis única.	Itraconazol cápsulas 100 mg;4/día dosis única o 2/día por tres días.	Sólo están recomendados los azoles tópicos.
Infecciones vaginales mixtas	Fosfato de Clindamicina + Ketoconazol. Óvulos, aplicar uno por la noche por siete días. Itraconazol + secnidazol VO, dos capsulas cada 12 horas por tres días (con alimentos). Clindamicina, Terconazol y acetónido de fluocinolona, un óvulo intravaginal diario por tres días.		Está contraindicado el uso de medicamentos orales (antimicóticos).

Casanova Román Gerardo. Infecciones de transmisión sexual. 2024, 18(1): 35-46.

REFERENCIAS

1. Aral S, Holmes K. Epidemiology of sexually transmitted diseases. En: Holmes K, Mardh P, Sparling PF, Weisner P, Lemon S, Stamm W (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. 2º ed. New York. McGraw-Hill Co.1990:45.
2. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-epidode infection. *Ann Intern Med.* 1994;121:847.
3. Bodey G. Antimicrobial agents: bacteria/fungal. *Curr Op Infect Dis.* 1996;9:365.
4. Cates W. Epidemiology of sexually transmitted diseases. En: Pastorek II J (ed). Obstetric and gynecologic infectious Diseases. New york. Raven Press. 1994:455.
5. Center for Disease Control and Prevention. 2006 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 2006
6. Gerbase A, Rowley J, Mertens T. Global epidemiology of sexually transmitted diaseases. *Lancet* .1998; 351 (suppl III): 2.
7. Ho G, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338: 423.
8. Sobel. J. D. Vulvovaginal candidiasis. In: Holmes KK (eds). *Sexually transmitted disease*. Mc Graw Hill Sen/ices Co, 1990.
9. Narcio R. M. Etiología de la infección cervicovaginal en pacientes embarazadas y no embarazadas. *Ginec. Obst Méx.* 1989; 57:41-46.
10. Casanova, G. R, Utilidad del examen en fresco para el diagnóstico de candidiasis vaginal. *Ginec Obst Méx*. 1997;65:87-91.
11. Reyna F. J. Candidosis vulvovaginal. En: Casanova RG, Ortiz IFJ, Reyna FJ. *Infecciones de Transmisión Sexual*. México, Ed. Alfil 2004 :267-277.
12. Mou SM, Faro S. Tricomoniasis vaginal. En: Faro S, Soper DE. *Enfermedades infecciosas en la mujer*. México: McGraw-Hill Interamericana 2001.pp.260-267.
13. Casanova R. G. Infección genital por *Chlamydia trachomatis*. En: Casanova RG, Ortiz IFJ, Reyna FJ: *Infecciones de Transmisión Sexual*. México. Editorial Alfil 2004.pp.123-134.
14. Emans SJH. Enfermedades de transmisión sexual: gonorrea, *Chlamydia trachomatis,* enfermedad pélvica inflamatoria y sífilis. En: Emans SJH, Laufer MR, Goldstein DP. *Ginecología en Pediatría y la Adolescente*. 4ª Edición. México: McGraw-Hill Interamericana 2000.pp. 349-385.
15. Casanova RG, Ortiz IFJ, Galán HJF. *Vaginosis bacteriana: Conceptos actuales en Ginecología*. Intersistemas, 2002.
16. Ross, J. D. (2005). Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? *Infectious Disease Clinics*, 19(2), 407-413.
17. Zaldívar NA, Casanova RG, Ortiz IFJ y cols. *Enfermedad pélvica inflamatoria. Conceptos actuales en Ginecología*. Intersistemas, 2002.
18. Green T, Talbot MD, Morton RS: The control syphilis, a contemporary problem: a historical perspective. *Sex Transm Dis,* 2001;77:214-217.
19. Incidencia de ITS por entidad federativa. Panorama epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México, junio, 2005. www.salud.gob.mx.
20. Sánchez, A., Uribe, S. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. Salud Pública México. 2002;44:442-447.
21. Reyna FJ. Epidemiología de las infecciones de transmisión sexual. En: Casanova RG, Ortiz IFJ, Reyna FJ: *Infecciones de Transmisión Sexual*. México. Editorial Alfil 2004. pp. 17-26.
22. Casanova RG, Maldonado GJG. Infección por virus del herpes simple. En: Casanova RG, Ortiz IFJ, Reyna FJ: *Infecciones de Transmisión Sexual*. México. Editorial Alfil 2004. pp. 71-84.
23. Ferris J Michael,cols Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe ,with bacterial vaginosis. *BMC Infectious Diseases*, 2006,12(7):1051-1057.

Microbiota normal y anormal del tracto genital inferior

María del Rocío Reyes Montes[1], María Guadalupe Frías de León[2], Esperanza Duarte Escalante[1], Polita del Rocío Cruz Cruz[3], Gustavo Acosta Altamirano[4]

RESUMEN

El tracto genital inferior femenino (cuello uterino, la vagina y la vulva) está normalmente colonizado por diversos microorganismos. La diversidad de esta microbiota varía con el pH y la concentración de estrógenos de la mucosa, por lo que presenta cambios de acuerdo con las etapas de maduración durante la vida de la mujer. Las infecciones del tracto genital inferior, de acuerdo con su patogenia, se pueden clasificar en endógenas y exógenas. Los componentes principales de la microbiota bacteriana normal del tracto genital inferior femenino son los *Lactobacillus* spp., bacilos anaerobios facultativos u obligados, siendo *L. crispatus, L. jensenii, L. iners* y *L. gasseri* las especies más prevalentes. La microbiota anormal se caracteriza por un aumento de la diversidad de especies microbianas, ocasionada por especies bacterianas transmitidas por vía sexual (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*), por la colonización de un organismo que no es parte de la comunidad vaginal normal. La importancia de conocer el microbioma humano radica en comprender cómo funcionan y cómo interactúan entre sí y con su huésped, y cómo cambian con el tiempo y en respuesta a las perturbaciones, las influencias ambientales y estados de enfermedad

Palabras clave: infecciones, tracto genital inferior, bacterias, bacterias, virus, parásitos, hongos

ABSTRACT

The female lower genital tract (cervix, vagina, and vulva) is normally colonized by various microorganisms. The diversity of this microbiota varies with the pH and estrogen concentration of the mucosa, so it presents changes according to the stages of maturation during a woman's life. Infections of the lower genital tract, according to their pathogenesis, can be classified as endogenous and exogenous. The main components of the normal bacterial microbiota of the female lower genital tract are Lactobacillus spp., facultative or obligate anaerobic bacilli, with L. crispatus, L. jensenii, L. iners and L. gasseri being the most prevalent species. The abnormal microbiota is characterized by an increase in the diversity of microbial species, caused by sexually transmitted bacterial species (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum), due to the colonization of an organism that is not part of the normal vaginal community. The importance of knowing the human microbiome lies in understanding how they function and how they interact with each other and with their host, and how they change over time and in response to perturbations, environmental influences, and disease states.

Key words: infections, lower genital tract, bacteria, bacteria, viruses, parasites, fungi

[1] Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad Universitaria, No. 3000, Ciudad de México, 04510, México.
[2] División de Investigación, Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional, 5160, Col. Magdalena de las Salinas, Ciudad de México, 07760, México.
[3] División de Atención Ginecoobstétrica y Perinatal, Coordinación de Áreas Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México.
[4] Jefatura de Servicios, Planeación Técnica y Análisis, ISSSTE, Av. Patriotismo, No. 671, Col. San José Insurgentes, C.P. 03730, Ciudad de México, México.

Reyes Montes María del Rocío, Frías de León María Guadalupe, Duarte Escalante Esperanza, Cruz Cruz Polita del Rocío y Acosta Altamirano Gustavo. Microbiota normal y anormal del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 47-58.

ANTECEDENTES

El tracto genital inferior femenino (cuello uterino, la vagina y la vulva) está normalmente colonizado por diversos microorganismos. La diversidad de esta microbiota varía con el pH y la concentración de estrógenos de la mucosa, por lo que presenta cambios de acuerdo con las etapas de maduración durante la vida de la mujer (Yamamoto *et al*., 2009). La colonización microbiana de la vagina comienza desde el nacimiento, cuando la niña entra en contacto con las bacterias de su entorno, ya sea las del tracto vaginal de la madre o la piel de quienes atienden al neonato (Hickey *et al*., 2012). En las 2-4 semanas posteriores al nacimiento, el estrógeno materno promueve el engrosamiento del epitelio vaginal y la producción de glucógeno, y éste es fermentado por las bacterias adquiridas al momento de nacer, con lo que el pH vaginal disminuye. Sin embargo, este evento es transitorio ya que con el metabolismo del estrógeno materno se produce un adelgazamiento de la mucosa vaginal, una reducción del nivel de glucógeno y un aumento concomitante en el pH vaginal (Farange y Maibach, 2006). Durante la infancia, la vagina presenta un pH casi neutro y es colonizada por diversas especies bacterianas aerobias, anaerobias estrictas y bacterias entéricas (Randjelović *et al*., 2005). Entre los 8 y 13 años, se presentan cambios puberales en la vulva y la vagina, inducidos por la maduración suprarrenal y gonadal. Durante el proceso de maduración, el desarrollo folicular provoca la producción de estrógenos, el engrosamiento del epitelio vaginal y la producción intracelular de glucógeno (Farange y Maibach, 2006). Estas condiciones del ambiente vaginal seleccionan a los microorganismos capaces de fermentar el glucógeno a ácido láctico, provocando la acidificación de la vagina, típica de las mujeres en edad reproductiva (Farange y Maibach, 2006). Posteriormente, entre los 13 y 18 años, la microbiota vaginal de muchas adolescentes es semejante a la de las mujeres adultas, excepto en las niñas que aún no presentan la menarquia (Álvarez-Olmos *et al*., 2004; Yamamoto *et al*., 2009). En las mujeres en edad reproductiva, la microbiota normal de la vagina es compleja, ya que alberga grandes cantidades de bacterias tanto aerobias como anaerobias facultativas y obligadas, con predominio de las anaerobias sobre las aerobias en una relación 10:1 (Redondo-López *et al*., 1990), Además, algunas de estas bacterias presentan un potencial patógeno latente. Las infecciones del tracto genital inferior, de acuerdo con su patogenia, se pueden clasificar en endógenas y exógenas. Las infecciones endógenas se presentan cuando hay una proliferación desordenada de la microbiota normal vaginal, secundaria a la ruptura del equilibrio vaginal. Los desencadenantes de estas rupturas habitualmente son: tratamientos con antibióticos, duchas vaginales repetidas, problemas endocrionológicos (diabetes, uso de anovulatorios, hipoestrogenismo, entre otros). Mientras que las infecciones exógenas se dan por colonización de agentes distintos a los habituales, es decir por microbiota anormal y su principal puerta de entrada es la vía sexual (Perea, 2010).

Microbiota normal del tracto genital inferior (bacterias)

Los componentes principales de la microbiota bacteriana normal del tracto genital inferior femenino son los *Lactobacillus* spp., bacilos anaerobios facultativos u obligados, siendo *L. crispatus, L. jensenii, L. iners* y *L. gasseri* las especies más prevalentes (Pavlova *et al.,* 2002; Eren *et al*., 2014), seguidos de los cocos aerobios Gram-positivos como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* y *Enterococcus*. La prevalencia de colonización por enterobacterias es de aproximadamente de 10%, donde *Escherichia coli* no supera el 1%. Asimismo, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Veillonella* pueden llegar a formar parte de la microbiota normal (Redondo-López *et al.,* 1990; Pavlova *et al.,* 2002; Fettweis *et al*., 2012). La prevalencia de *Lactobacillus* spp. durante la edad reproductiva se debe a que los niveles de estrógeno aumentan durante la pubertad, el glucógeno se deposita en el epitelio escamoso estratificado, no queratinizado, de la vagina y es fermentado por las especies de *Lactobacillus*, produciendo el ácido láctico que constituye el entorno vaginal ácido (pH <4.5). Esto es importante porque tradicionalmente se ha considerado el pH bajo como un indicador de salud vaginal. Al disminuir gradualmente los niveles de estrógeno durante la menopausia, el contenido de glucógeno en las células epiteliales vaginales también disminuye, dando lugar a un grado varia-

ble de agotamiento de los *Lactobacillus* (Fettweis *et al*., 2012). Sin embargo, es importante destacar que se ha reportado que el pH vaginal promedio para las mujeres afroamericanas e hispanas es mayor que el de las mujeres caucásicas, es decir, >4.5, y que las especies de *Lactobacillus* no predominan en el microbioma vaginal para una proporción sustancial de mujeres sanas en edad reproductiva (Fettweis *et al*., 2012), lo que pone de manifiesto la complejidad y diversidad del microbioma vaginal. Por lo que actualmente se ha sugerido la existencia de "vagitipos" o perfiles, algunos dominados o integrados por una sola especie bacteriana, particularmente *Lactobacillus*, mientras que en otros perfiles los *Lactobacillus* son escasos, o presentan una mayor diversidad de especies, incluso se han reportado perfiles caracterizados por abundantes bacterias anaerobias estrictas, en un 20-30% de mujeres sanas, incluyendo los miembros de *Gardnerella, Corynebacterium, Atopobium, Anaerococcus, Prevotella, Peptoniphilus, Mobiluncus, Sneathia, Finegoldia* y *Eggerthella* (Brotman, 2011; Turovskiy *et al*., 2011; Petrova *et al*., 2015); sin embargo, no se ha definido si existe algún perfil particular que sirva como indicador de salud o afección vaginal bacteriana. Esta diversidad microbiana parece ser más común en mujeres hispanas y de raza negra; sin embargo, aún se debate si este tipo de microbiota es reflejo de un estado saludable o de un estado asintomático de la enfermedad (Ravel *et al*., 2011). Además de la influencia racial, se ha reportado que ciertos factores genéticos y ambientales, como el fumar, el uso de duchas vaginales, la adquisición de una nueva pareja sexual, una reciente historia de múltiples parejas y prácticas sexuales se asocian con niveles bajos de lactobacilos vaginales (Turovskiy *et al*., 2011; Fettweis *et al*., 2012).

Microbiota anormal del tracto genital inferior (bacterias)

La microbiota anormal se caracteriza por un aumento de la diversidad de especies microbianas, ocasionada por especies bacterianas transmitidas por vía sexual (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*), por la colonización de un organismo que no es parte de la comunidad vaginal normal, por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Listeria monocytogenes*, o por el crecimiento excesivo o aumento de la virulencia de un organismo que es parte constitutiva de la microbiota vaginal normal, como *Escherichia coli*. Este desequilibrio en la microbiota normal puede dar lugar a una vaginosis bacteriana (VB), a infecciones por *Candida*, vaginitis aeróbica, crecimiento excesivo de *Lactobacillus* y vaginitis atrófica (Fettweis *et al*., 2012). La VB es un síndrome clínico que afecta entre 10-15% de las mujeres en edad reproductiva y se ha asociado con complicaciones en el embarazo, incluyendo la enfermedad pélvica inflamatoria, ruptura prematura de membranas, la restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal intrauterina, corioamnionitis, endometritis, parto prematuro, infección posparto, embarazo ectópico, así como con infecciones de transmisión sexual (Brotman, 2011; White *et al*., 2011). Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de BV se incrementa en las mujeres de origen africano (Klatt *et al*., 2010). Durante el ciclo menstrual la microbiota vaginal se ve alterada, los lactobacilos tienden a incrementarse con el curso del ciclo, al mismo tiempo la incidencia de microorganismos no-*Lactobacillus* tiende a disminuir, lo que ha permitido inferir que los niveles de patógenos vaginales son altos durante la menstruación, haciendo que éste sea el periodo más vulnerable para el desarrollo de VB. Este desequilibrio en la microbiota es provocado por un aumento en el pH vaginal por la menstruación. La recuperación de la población de *Lactobacillus* es mediada por el contenido de glucógeno por los estrógenos, que alcanza su pico a la mitad del ciclo (Eschenbach *et al.,* 2000). La etiología de la VB es desconocida, tradicionalmente se ha asociado con un cambio en la abundancia de bacterias protectoras (productoras de ácido láctico), principalmente especies de *Lactobacillus*, por una amplia gama de bacterias anaerobias estrictas, incluyendo *G. vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Ureaplasma urealyticum*, y *Mycoplasma hominis*. Sin embargo, las nuevas técnicas de biología molecular han mostrado la diversidad de bacterias presentes en la microbiota de mujeres con VB, incluyendo *Atopobium vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Dialister*, *Bifidobacterium*, *Slackia*, *Sneathia* y bacterias relacionadas a *Arthrobacter*, *Caulobacter* y *Butyrivibrio*, bacterias no cultivables como *Eggerthella* y tres miembros de los Clostridiales. No obstante, aún

se desconoce si estos microorganismos son, por si solos, causantes de VB o si es la comunidad de bacterias quien la causa (Brotman, 2011; Marrazzo, 2011; Fettweis *et al*., 2012). De las más de 20 especies de lactobacilos que se han aislado a partir de muestras vaginales, sólo una o dos predominan normalmente en cualquier muestra, las más comunes son *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, y *L. gasseri*. Se han reportado especies de *Lactobacillus* que difieren en su capacidad para excluir otras bacterias, siendo *L. iners* la que más a menudo coexiste con otros microorganismos menos saludables (Fettweis *et al*., 2012). Se ha postulado que esto puede deberse a que *L. iners* se adapta a las condiciones asociadas con la VB, es decir, al estado polimicrobiano de la flora vaginal y pH elevado. Alternativamente, se dice que puede haber una resistencia relativa de *L. iners* a factores desconocidos que conducen a la desaparición de otras especies de *Lactobacillus* durante el inicio de la VB, o a una relativa falta de antagonismo de *L. iners* a anaerobios asociados con la VB, de modo que su dominio predispone al individuo a este síndrome clínico (Lamont *et al*., 2011). La VB también se asocia con la adquisición del VIH, donde actúa como un co-factor para el virus y la conversión a la seropositividad. Las mujeres infectadas por el VIH con VB tienen mayores niveles de carga viral del VIH en las secreciones genitales que las infectadas por el VIH sin VB. La VB también se asocia con una mayor susceptibilidad a otras infecciones de transmisión sexual incluyendo el virus del herpes simple-2, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* y *C. trachomatis*. Además, se ha reportado una tendencia hacia una mayor diversidad en el microbioma de las mujeres VIH positivas con VB en comparación con aquellas mujeres VIH positivas que no padecen VB, lo que sugiere que la infección por el VIH, en sí misma, se asocia con cambios en la diversidad de la microbiota genital (Lamont *et al*., 2011).

Microbiota normal del tracto genital inferior (hongos)

En cuanto a las comunidades fúngicas en vagina de mujeres sanas, existen discrepancias, ya que la composición de su microbiota vaginal varía ampliamente, aún en mujeres sanas con origen étnico homogéneo. Aunque *C. albicans* sigue siendo el hongo más común, *Candida* sp., encontrado en la flora vaginal, la proporción de especies no-albicans en la flora vaginal se ha incrementado. Asimismo, otros estudios han mostrado la presencia de otras especies como es trabajo de Drell *et al*., 2013, quienes analizaron las comunidades fúngicas vaginales de mujeres sanas de Estonia mediante la amplificación de la región espaciadora transcrita interna (ITS-1) y secuenciación de ésta por pirosecuenciación. Estos autores mostraron colonización vaginal con *Candida* spp. en 64.5% de los pacientes estudiados, que es considerablemente mayor que la prevalencia de 20% encontrado en estudios anteriores en mujeres asintomáticas sanas (Sobel, 2000). Además, encontraron que 82% de los hongos identificados como *Candida* spp. pertenecieron a *C. albicans*, que también coincide con estudios anteriores, además se identificaron especies de *Candida* no-*albicans* (CNA), entre éstas *C. parapsilosis, C. dubliniensis, Candida sp*. y *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), lo que es de gran relevancia ya que estas especies, con excepción de *Candida* sp., se han relacionado con patología de la vagina. Por otro lado, *C. parapsilosis* puede causar candidiasis vulvovaginal (CVV) y conduce a enfermedad sintomática en dos tercios de las mujeres colonizadas (Kennedy y Sobel, 2010). Por su parte, *C. dubliniensis* es principalmente un patógeno oportunista en la cavidad oral de individuos inmunocomprometidos, pero ha sido eficientemente aislada de muestras vaginales colectadas en mujeres de Turquía que padecían CVV (Us y Cengiz, 2007). Se ha reportado que *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) causa vaginitis crónica en mujeres de edad avanzada, y es especialmente resistente al fluconazol (Singh *et al*., 2002). Sin embargo, las mujeres que participaron en este estudio eran todas asintomáticas, lo que indica que *C. parapsilosis, C. dubliniensis* y *P. kudriavzevii* pueden estar asociadas con la microbiota vaginal normal, sin causar enfermedad.

Por otro lado, Solís Arias *et al*. (2014) determinaron en una población de mujeres asintomáticas de México en muestras de vagina (150) la frecuencia de colonización por *Candida*, además tipificaron e identificaron, a través de métodos convencionales, las especies involucradas. Obtuvieron cultivo positivo para *Candida* en 19 muestras (12.6 %), de éstas 47% de las especies correspondió a *C.*

albicans, sin embargo, se aislaron otras especies tales como *C. krusei* (26%), *C. glabrata* (21%) y *C. tropicalis* (15%).

De acuerdo con estos antecedentes, este género es más diverso de lo que uno esperaría, este conocimiento es significativo porque la ecología microbiana de la vagina es un aspecto integral de salud, lo que incluye resistencia a infecciones.

Microbiota anormal del tracto genital inferior (hongos)

La CVV es una infección vaginal común que afecta a las mujeres en todas las edades, alrededor de 75% es secundaria solamente a la vaginitis bacteriana como causa de vaginitis (Sobel, 2007). Múltiples estudios epidemiológicos han indicado que *C. albicans* es responsable de más de 90% de los episodios de CVV, aunque raros reportes indican qué especies de CNA son responsables de 10-30% de los episodios en ciertas regiones geográficas (Sobel, 2007, 2010; Vermitsky *et al*., 2008; Ahmad *et al*., 2009; Hettiarachchi *et al*., 2010), dentro de las que se encuentran *C. glabrata* y las especies *C. tropicalis, C. pseudotropicalis* y *C. krusei*, detectadas en infecciones ginecológicas, con menos frecuencia. El desconocimiento de la vaginitis causada por diversas especies de CNA se debe, en parte, a su baja frecuencia, y porque anteriormente en la práctica clínica los estándares no requerían el cultivo vaginal para confirmar el diagnóstico de CVV. Además, cuando la levadura era aislada mediante cultivo, la identificación especie-específica de *Candida* no se llevaba a cabo. La mayoría de los reportes de laboratorio simplemente las reportaban como CNA. La identificación de las especies de *Candida* es importante porque algunas especies son menos sensibles y a menudo resistentes a agentes antifúngicos triazólicos (Sobel *et al*., 2007). Aún más relevante, es afirmar que las especies CNA son considerablemente menos patógenas que *C. albicans* (vaginopáticas) e incapaces de causar vulvovaginitis sintomática (Dennerstein *et al*. 2010). Esta afirmación es altamente controversial y algunos expertos afirman que todas las especies de *Candida* son capaces de causar vaginitis con un espectro clínico indistinguible sobre la base de las especies (Sobel, 2007). Por el contrario, muchos clínicos se niegan rotundamente a aceptar que las especies CNA son patógenos vaginales y consideran su presencia como una coincidencia en los hallazgos clínicos, por lo tanto, se abstienen de tratar estos aislados clínicos. De manera que, sólo a través de un estudio bien diseñado de casos y controles, preferiblemente longitudinales, comparando pacientes con aislados vaginales de *C. albicans* y CNA, es probable que se resuelva este problema. Asimismo, se ha observado un aumento en la prevalencia de especies CNA, principalmente *C. glabrata*, en CVV (Richter et al., 2005) y *C. krusei, C. guilliermondii* y *C. tropicalis,* en mujeres en la posmenopausia, con diabetes e inmunosupresión (Goswami *et al*., 2006). También ha sido reportado que *C. parapsilosis* y otras especies como *C. tropicalis, C. kefyr, C. africana* y *S. cerevisiae*, pueden causar menos de 10% de los casos de vulvovaginitis con algunas variaciones regionales (Mendling *et al*., 2015). Por otro lado, Tietz *et al.* (2001) identificaron especies CNA aisladas de vagina en mujeres africanas, entre éstas *C. africana,* la cual mostró ser tubo germinal positiva, N-acetilglucosamina y glucosamina negativa y no desarrolló clamidosporas. Las técnicas de identificación de rutina, tales como la producción de tubos germinales, uso de medios cromogénicos y la amplificación genética del ITS4 de la región del DNA ribosomal, no discriminan *C. africana* de *C. albicans*, generando una controversia en la clasificación de *C. africana* como una especie distinta (Rosenvinge *et al*., 2013). Sin embargo, la amplificación con oligonucleótidos específicos de la región parcial del gen que codifica para una proteína de pared de la hifa 1 (*hwp*1), ha permitido la diferenciación entre las especies del complejo *C. albicans* (Romeo *et al*., 2013). Hasta la fecha, *C. africana* se ha aislado en Madagascar, Angola, Nigeria, Senegal, Reino Unido, Italia, Alemania, España, Arabia Saudita, Japón, EE.UU., Chile e India (Sharma *et al*., 2014). Además, recientemente dos nuevas especies, *C. nivariensis* y *C. bracarensis,* se han reportado como patógenos emergentes que son fenotípicamente indistinguibles de *C. glabrata*, con base en los medios cromogénicos o pruebas bioquímicas tales como el sistema API *Candida* (Alcoba-Flórez *et al*., 2005; Correia *et al*., 2006; Borman *et al*., 2008; Lockhart *et al*., 2009). Varios estudios han demostrado que *C. nivariensis* y *C. bracarensis* son raros entre los aislados clínicos y menos susceptibles que

Reyes Montes María del Rocío, Frías de León María Guadalupe, Duarte Escalante Esperanza, Cruz Cruz Polita del Rocío y Acosta Altamirano Gustavo. Microbiota normal y anormal del tracto genital inferior. 2024, 18(1): 47-58.

C. glabrata a los antifúngicos azólicos (Borman *et al*., 2008; Lockhart *et al*., 2009). De manera que la diferenciación de estas especies con *C. glabrata* puede ser de gran importancia en la comprensión de su papel clínico y epidemiológico en CVV. La gran mayoría de las infecciones fúngicas vaginales son causadas por especies de *Candida*, sin embargo, casos de vaginitis causada por hongos filamentosos son extremadamente raros, como es el caso de *Aspergillus protuberus* identificado previamente como un miembro de *Aspergillus* sección *Versicolor* que puede causar infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, recientemente se ha identificado como *A. protuberus,* una especie distinta de *Aspergillus* section *Versicolor* (Borza *et al*., 2015). Otro caso es el reportado por Gass y Kobayashi (1969), quienes reportaron un caso de histoplasmosis diseminada en una mujer de edad avanzada, en dos sitios inusuales, la articulación de la rodilla y la vagina.

Microbiota normal del tracto genital inferior (parásitos)

Hasta la fecha, no se han descrito parásitos como parte de la microbiota normal del tracto genital inferior.

Microbiota anormal del tracto genital inferior (parásitos)

Existen cambios dramáticos en los tipos y proporciones relativas de las especies que constituyen la microbiota normal del tracto genital inferior, que pueden llevar a un estado de enfermedad o predisponer a infecciones causadas por parásitos (Ling *et al*., 2010). *Trichomona vaginalisis* es el agente causal de la tricomoniasis, probablemente la infección no-viral más común de transmisión sexual en el mundo y se considera que causa aproximadamente un tercio de las vulvovaginitis. Aunque no es una enfermedad de notificación obligatoria, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó 248 millones de casos en 2005 e informó que casi 90% de estas infecciones se produjeron entre personas que viven en entornos con recursos limitados. En comparación con una prevalencia global de 101 millones de casos de *C. trachomatis*, 88 millones de casos de *N. gonorrhoeae* y 11 millones de casos de sífilis, *T. vaginalis* constituye más de la mitad de las infecciones de transmisión sexual curables en todo el mundo (Kissinger, 2015). Por otro lado, existen otros parásitos exógenos que pueden afectar el tracto genital inferior y que no son adquiridos por transmisión sexual, entre éstos se encuentra *Enterobius vermicularis*, que causan enterobiasis u oxiuriasis, y aunque no suele ser peligroso, se considera una de las infecciones parasitarias más comunes en todo el mundo, particularmente frecuente en niños. La infección se inicia por la ingestión accidental de huevos infectantes que eclosionan en el intestino delgado y se convierten en gusanos adultos en el ciego. Las hembras grávidas migran hasta el recto, emergen en la piel perianal y perineo durante la noche y depositan sus huevos y mueren poco después. Los huevos se vuelven infecciosos dentro de unas pocas horas. El principal modo de transmisión es el contacto directo entre las personas infectadas y no infectadas. Aunque por lo general no se considera una causa de enfermedad grave, la morbilidad de la enterobiosis, especialmente en los niños, es significativa. La ocurrencia de manifestaciones extra-intestinales de enterobiasis es muy rara y la mayoría de las infecciones son asintomáticas debido a la baja patogenicidad de *E. vermicularis*. Sin embargo, entre las manifestaciones extraintestinales se ven involucrados la vagina, útero, trompas de Falopio, superficies peritoneales y superficies de los ovarios (Chung *et al*., 1997; López-Olmos y Gasull., 2011). Los quistes hidatídicos, producidos por las formas larvarias de un parásito llamado *Echinococcus granulosus*, también pueden afectar el tracto genital inferior, aunque se conoce que puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano, especialmente en personas que viven en zonas endémicas y puede confundirse con el quiste ovárico maligno (Singh *et al*., 2009), por lo que deben realizarse pruebas para descartar éste. El diagnóstico de quiste hidatídico primario en el tracto genital de la mujer es raro y difícil, como lo demuestran varios trabajos (Başgül *et al*., 2002; Behera y Satpathy, 2013). *Schistosoma haematobium* es causante de esquistosomiasis genital femenina, la cual comúnmente permanece sin diagnosticar debido a sus manifestaciones clínicas no reconocidas. Muchas mujeres en zonas endémicas están infectadas y padecen de flujo vaginal anormal, sangrado de contacto, tumores

genitales, embarazos ectópicos, y un aumento de la susceptibilidad al VIH (Kjetland *et al*., 2006; Norseth *et al*., 2014). En una revisión de los estudios sobre la esquistosomiasis genital, el cuello del útero, las trompas de Falopio y la vagina son los sitios ginecológicos más comunes para albergar *S. haematobium*. Por otro lado, la OMS recomendó que la esquistosomiasis urinaria causada por *S. haematobium* debía ser referida como "esquistosomiasis urogenital", un término actualmente en uso en la literatura científica (Kjetland *et al*., 2012). Por otro lado, la amebiasis, causada por *Entamoeba histolytica,* es una enfermedad con una distribución mundial, especialmente en los trópicos. Una manifestación extraintestinal de esta enfermedad es la amebiasis genital, no obstante, la incidencia y la prevalencia exacta de ésta es desconocida. Sin embargo, existen varios reportes que avalan su importancia (Haibach *et al*., 1985; Citronberg y Semel, 1995; Nopdonrattakoon, 1996; Asano *et al*., 2014). Por otro lado, se conoce que los factores predisponentes para la amebiasis genital en las mujeres incluyen la vulvovaginitis, infección rectosigmoidea, trauma perianal, y la falta de higiene (Antony y Lopez-Po, 1999). En un tercio de los casos existe dolor abdominal y ulceración genital, a menudo imitando el carcinoma de cuello uterino, aunque en algunos casos la amebiasis y el carcinoma se han encontrado juntos (Haibach *et al*., 1985; Mhlanga *et al*., 1992).

Microbiota normal del tracto genital inferior (virus)

Hasta la fecha, no se han descrito virus que formen parte de la microbiota normal del tracto genital femenino.

Microbiota anormal del tracto genital inferior (virus)

Los virus que causan infección en el tracto genital inferior, con mayor frecuencia a nivel mundial, son el papiloma virus (VPH) y herpes virus (HSV), los cuales se transmiten principalmente por contacto sexual (Creatsas y Deligeoroglou, 2012). Recientemente, también el molluscum contagiosum (VMC) ha sido considerado un virus de transmisión sexual que causa afección de la mucosa genital (Villa *et al*., 2010). La infección por el VPH es muy frecuente a nivel mundial entre la población sexualmente activa, por lo que, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser transmisores o portadores asintomáticos/sintomáticos del virus. Los factores asociados con la infección por VPH incluyen el comportamiento sexual, la edad de inicio de la vida sexual, el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo. Otro de los factores de riesgo para la infección por VPH es la coinfección con *C. trachomatis, Ureaplasma urealyticum,* VHS, VIH o vaginosis bacteriana (Vernon *et al*., 1995; Zheng *et al*., 2010; King *et al*. 2011; Bhatla *et al*., 2013).

Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva; las manifestaciones clínicas incluyen verrugas genitales, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervical invasivo, con significativa morbilidad y mortalidad (Cox, 2006; Wiley y Masongsong, 2006), y otros cánceres anogenitales, de vulva y vagina (Almonte y Muñoz, 2007; Cortés *et al*., 2011; Creatsas y Deligeoroglou, 2012; Galloway y Laimins, 2015; Liu *et al*., 2015). Existen aproximadamente 200 genotipos diferentes del VPH, los cuales infectan células epiteliales en diferentes localizaciones anatómicas, y aproximadamente 40 de estos genotipos son transmitidos por contacto sexual, con o sin penetración vaginal o anal (Galloway y Laimins, 2015; Liu *et al*., 2015). El análisis de los genotipos de VPH resulta importante porque 35 de ellos causan lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, tanto en hombres como en mujeres. Aquellos descritos en lesiones uterino cervicales son generalmente categorizados como de alto (Cao *et al*., 2014; Chung *et al*., 1997), intermedio (Farange *et al*., 2006; Gass *et al*., 1969; Garland *et al*., 2014; Hickey *et al*., 2012; Kjetland *et al*., 2012; Lizano-Soberón *et al*., 2009; Lockhart *et al*., 2009; Masese *et al*., 2014; Mendling *et al*., 2015; Mhlanga *et al*., 1992; Ravel *et al*., 2011) y bajo riesgo de carcinoma escamoso cervical (Antony y López-Po, 1999; Borman y Satpathy, 2003; Drell *et al*., 2013; Kaul *et al*., 2007; King *et al*., 2011; Kissinger, 2015; Kjetland *et al*., 2006; Looker *et al*., 2015; López-Olmos y Gasull, 2011; Loyo *et al*., 2003; Norseth *et al*., 2014; Petrova *et al*., 2015). El adenocarcinoma cervical está asociado especialmente con el genotipo 18 y el con-

diloma anogenital acuminado con los genotipos 6 y 11 (Cheah y Looi, 1998; Lizano-Soberón *et al*., 2009; Cortés *et al*., 2011). La infección por VPH es, en la mayoría de los casos, una condición autolimitada que disminuye a casi 90% en aproximadamente dos años después de la infección. En los casos donde la infección persiste y si ésta es debida a un genotipo de alto riesgo, se presentan lesiones precancerosas en el cuello uterino que pueden progresar a cáncer cervical invasivo, por lo que es importante prevenir la infección (Pagliusi y Aguado, 2004). La prevención primaria de la infección por VPH se realiza por inmunización activa con las vacunas disponibles comercialmente, la cuadrivalente que ofrece inmunidad a los tipos 16 y 18 de alto riesgo, así como a los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo (Muñoz *et al*., 2004); mientras que la vacuna bivalente ofrece protección contra los genotipos 16 y 18, y posiblemente protección cruzada contra tipos de VPH no oncogénicos, como el VPH-45 (Szarewski, 2010). Por otro lado, los herpes virus están muy adaptados a la infección, para toda la vida, de sus hospederos humanos, por lo que pueden ser considerados un componente del microbioma, además de su papel en la enfermedad provocada por la infección primaria (Dreyfus, 2013).

Los humanos pueden ser infectados por ocho tipos de herpes virus, incluyendo el VHS tipo 1 o 2 (VHS-1 o VHS-2), que causan herpes genital, siendo VHS-2 el más frecuente. Su transmisión es principalmente por vía sexual. La mayoría de los casos de herpes genital no son diagnosticados debido a que la infección por VHS tiene signos y síntomas de corta duración o son asintomáticos (Garland y Esteben, 2014). El virus puede ser silenciado por el mecanismo de defensa de las células neuronales del huésped, pero permanece latente y puede reactivarse por cambios hormonales o emocionales. Cuando esto ocurre, el virus se activa e inicia un nuevo ciclo de replicación infectando a otras células (Ryan y Ray, 2004).

El herpes genital se caracteriza por la aparición periódica de úlceras genitales, en piel y mucosas, frecuentemente dolorosas; sin embargo, la presentación clínica de la infección es variable y la mayoría de los pacientes desconocen que están infectados (Syed y Braverman, 2004). Los antivirales son efectivos para controlar los episodios clínicos, pero no erradican la infección, la cual permanece latente de por vida (Garland y Steben, 2014). A diferencia de lo que ocurre con el VPH, la infección por VHS-2 no representa un riesgo para el desarrollo de cáncer cervical (Cao *et al*., 2014), pero sí para otras infecciones. Por ejemplo, la infección por VHS-2 es un factor importante de riesgo para la vaginosis bacteriana, ya que provoca una alteración en la composición de la flora normal, además puede predisponer a la adquisición de otras infecciones de transmisión sexual, como el VIH (Kaul *et al*., 2007; Masese *et al*., 2014; Esber *et al*., 2015). Asimismo, se ha reportado que existe sinergia epidemiológica entre el VHS-2 y el VIH, ya que el VHS-2 incrementa hasta tres veces el riesgo de adquirir el HIV, siendo mayor el riesgo para aquellos que recién han adquirido el VHS-2, además incrementa hasta cinco veces la transmisibilidad del VIH a través de las úlceras genitales y puede acelerar la progresión de la infección por VIH. Aun cuando la paciente tenga una terapia antirretroviral contra VHS-2, el riesgo de adquisición o transmisión de HIV no disminuye (Looker *et al*., 2015). A diferencia del VPH, las vacunas para prevenir la infección por el VHS se encuentran aún en desarrollo, aunque los resultados preliminares han sido satisfactorios (Zhu *et al*., 2014). Asimismo, el virus molluscum contagiosum (VMC) afecta piel y mucosas de niños y pacientes inmunocomprometidos, principalmente, sin embargo, actualmente se ha presentado con mayor frecuencia en adultos, en quienes es considerada una enfermedad de transmisión sexual, causando afección de la mucosa genital (Smith y Skelton, 2002; Villa *et al*., 2010). Los estudios epidemiológicos sugieren que la transmisión podría estar relacionada con factores tales como humedad, calor y falta de higiene; sin embargo, la incidencia aumenta cada vez más en la población adulta, principalmente a través de la vía de contacto sexual, y sobre todo en los pacientes inmunocomprometidos (Loyo *et al*., 2003). Se presenta como pequeñas pápulas de 1-2 mm, del color de la piel y aspecto “perlado” y “brillante”, en algunas ocasiones puede observarse eritema perilesional y umbilicación central, especialmente cuando tienen mayor tamaño. El VMC afecta poblaciones de todo el mundo y de acuerdo con la estructura de su material genético, se ha clasificado en MCV-1, MVC-1a, MCV-2,

y MCV-3, de estos tipos, el MVC-3 es el más raro, los tipos 1 y 2 son los más prevalentes, observándose el tipo MVC-1 en niños y el MVC-2 en pacientes adultos sexualmente activos (Dohil *et al*., 2006; Brown *et al*., 2009; Brown y Paulson, 2009). La incidencia mundial estimada oscila entre 2-8%; y 5-20% de los pacientes con VIH (Stulberg y Hutchinson, 2003; Allevato, 2004).

CONCLUSIÓN

La importancia de conocer el microbioma humano radica en comprender cómo funcionan y cómo interactúan entre sí y con su huésped, y cómo cambian con el tiempo y en respuesta a las perturbaciones, las influencias ambientales y estados de enfermedad (Eren *et al*., 2014). Varias evidencias sugieren que la composición y la función de la microbiota en diferentes hábitats del cuerpo humano juegan un papel vital en el desarrollo de éste, la fisiología, la inmunidad y la nutrición. Uno de los hábitats microbianos más importantes en el humano es la vagina, que alberga diferentes especies de microorganismos y que tienen efectos importantes en la salud. Estas especies residentes constituyen efectivamente un gremio ecológico –un grupo de especies que tienen requisitos similares y juegan un papel similar dentro de un comunidad– y el mantenimiento de un alto número de estas poblaciones es un sello distintivo de una condición de salud. BV es la infección del tracto genital inferior más frecuente en mujeres en edad reproductiva en todo el mundo. Afecta a millones de mujeres al año y está fuertemente asociado con varios resultados adversos para la salud, incluyendo el parto y el parto prematuro, la enfermedad inflamatoria pélvica, posparto y endometritis postaborto, y una mayor susceptibilidad a la infección por diversos patógenos, tales como otras bacterias, hongos virus y parásitos (Ling *et al*, 2010). Aunque las encuestas comunitarias integrales del microbioma, obtenidas por métodos moleculares, han proporcionado una gran cantidad de información sobre la composición de la microbiota vaginal, su función y la dinámica intrínseca que impulsa su interacción con su huésped son todavía desconocidas. Con el fin de tener un impacto universal sobre la salud de las mujeres, es esencial entender los estados de salud y enfermedad que incluya el conocimiento de las características funcionales de la microbiota vaginal.

REFERENCIAS

1. Ahmad N, Khan AU. 2009. Prevalence of *Candida* species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 144: 68-71.
2. Allevato MA. 2004. Molusco contagioso. *Act Terap Dermatol*. 27: 50.
3. Almonte M, Muñoz N. 2007. Carga de cánceres asociados con el virus papiloma humano en América Latina. *Rev Per Ginecol Obstet*. 53(2): 93-97.
4. Alcoba-Flórez J, Arévalo M del P, González-Paredes FJ, Cano J, Guarro J, Pérez-Roth E, Méndez-Álvarez S. 2005. PCR protocol for specific identification of Candida nivariensis, a recently described pathogenic yeast. *J Clin Microbiol*. 43: 6194-6196.
5. Álvarez-Olmos MI, Barousse MM, Rajan L, Van Der Pol BJ, Fortenberry D, Orr D, Fidel PL. 2004. Vaginal lactobacilli in adolescents: presence and relationship to local and systemic immunity, and to bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 31: 393-400.
6. Antony SJ, López-Po P. 1999. Genital amebiasis: historical perspective of an unusual disease presentation. *Urology*. 54: 952-955.
7. Asano H, Kaneuchi M, Furuta I, Yamaya Y, Hatanaka KC, Takeda M, Matsuno Y, Sakuragi N. 2014. Genital infection caused by *Entamoeba histolytica* confirmed by polymerase chain reaction analyses. *J Obstet Gynaecol Res*. 40: 1441-1444.
8. Başgül A, Kavak ZN, Gökaslan H, Küllü S. 2002. Hydatid cyst of the uterus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 10: 67-70.
9. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenicas V. 2013. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial neoplasia A pilot study. *Indian J Med Res.* 137: 533-539.
10. Behera PK, Satpathy S. 2003. Hydatidosis of female genital tract: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 46: 78-79.
11. Borman AM, Petch R, Linton CJ, Palmer MD, Bridge PD, Johnson EM. 2008. *Candida nivariensis*, an emerging pathogenic fungus with multidrug resistance to antifungal agents. *J Clin Microbiol*. 46: 933-938.
12. Borsa BA, Özgün G, Houbraken J, Ökmen F. 2015. The first case of persistent vaginitis due to *Aspergillus protuberus* in an immunocompetent patient. *Mikrobiyol Bul*. 49: 130-134.

13. Brotman RM. 2011. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest.* 121: 4610-4617.
14. Brown J, Janniger C, Schwartz R. 2009. Chilhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol*. 45: 93-99.
15. Brown M, Paulson C. 2009. Treatment for anogenital molluscum contagiosum. *Am Fam Physician*. 80(8): 864-865.
16. Cao S, Gan Y, Dong X, Lu Z. 2014. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*. 290(6): 1059-1066.
17. Cheah PL, Looi LM. 1998. Biology and pathological associations of the human papillomaviruses: a review. *Malays J Pathol*. 20(1): 1-10.
18. Chung DI, Kong HH, Yu HS, Kim J, Cho CR. 1997. Live female *Enterobius vermicularis* in the posterior fornix of the vagina of a Korean woman. *Korean J Parasitol*. 35: 67-69.
19. Citronberg RJ, Semel JD. 1995. Severe vaginal infection with *Entamoeba histolytica* in a woman who recently returned from Mexico: case report and review. *Clin Infect Dis*. 20: 700-702.
20. Correia A, Sampaio P, James S, Pais C. 2006. *Candida bracarensis* sp. nov., a novel anamorphic yeast species phenotypically similar to *Candida glabrata*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 56: 313-317.
21. Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Gil A, San-Martín M. 2011. Patología del tracto genital inferior asociada al virus del papiloma humano en mujeres españolas. *Prog Obstet Ginecol*. 54(7): 351-357.
22. Cox JT. 2006. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 18(Suppl 1): s5-s13.
23. Creatsas G, Deligeoroglou E. 2012. Microbial ecology of the lower genital tract in women with sexually transmitted diseases. *J Med Microbiol*. 61: 1347-1351.
24. Dohil MA, Lin P, Lee J, Lucky AW, Paller AS, Eichenfield LF. 2006. The epidemiology of molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol.* 54:47-54.
25. Dennerstein GJ, Ellis DE, Reed CS, Bennett CM. 2011.The pathogenicity of non-albicans yeasts in the vagina. *J Low Genit Tract Dis*. 15: 33-36.
26. Drell T, Lillsaar T, Tummeleht L, Simm J, Aaspollu A, Vain E, Saarma I, Salumets A, Donders GGG, Metsis M. 2013. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *PLOS ONE*. 8: e54379.
27. Dreyfus DH. 2013. Herpesviruses and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol.* 132(6): 1278-1286.
28. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. 2015. Risk of bacterial vaginosis among women with herpes simplex virus type 2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 212(1): 8-17.
29. Eren AM, Borisy GG, Huse SM, Welch JLM. 2014. Oligotyping analysis of the human oral microbiome. *PNAS*. E2875-E2884.
30. Eschenbach DA, Thwin SS, Patton DL, Hooton TM, Stapleton AE, Agnew K, Winter C, Meier A, Stamm WE. 2000. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 30: 901-907.
31. Farage M, Maibach H. 2006. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet.* 273: 195-202.
32. Fettweis JM, Serrano MG, Girerd PH, Jefferson KK, Buck GA. 2012. A new era of the vaginal microbiome: Advances using next generation sequencing. *Chem Biodivers*.; 9: 965-976.
33. Gass M, Kobayashi GS. 1969. Histoplasmosis: An illustrative case with unusual vaginal and joint involvement. *Arch Dermatol.* 100: 724-727.
34. Galloway DA, Laimins LA. 2015. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol.* 14: 87-92.
35. Garland SM, Steben M. 2014. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 28(7): 1098-1110.
36. Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglani S, Lattif AA, Kochupillai N. 2006. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect.* 52: 111-117.
37. Haibach H, Bickel JT, Podrecca GI, Llorens AS. 1985. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix subsequent to amebiasis. *Arch Pathol Lab Med.* 109: 1121-1123.
38. Hettiarachchi N, Ashbee HR, Wilson JD. 2010. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Trans Infect*. 86:99-100.
39. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Larry J. 2012. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Forney Transl Res.* 160: 267-282.
40. Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, Ngugi E, Bwayo JJ, MacDonald KS, Rebbaprgada A, Fonck K, Temmerman M, Ronald AR, Moses S. 2007. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis*. 196(11): 1692-1697.
41. Kennedy MA, Sobel JD. 2010. Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights. *Curr Infect Dis Rep*. 12: 465-470.

42. King CC, Jamieson DJ, Wiener J, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo AM, Shah KV, Sobel JD. 2011. Bacterial vaginosis and the natural history of human papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011:319460. doi: 10.1155/2011/319460.
43. Kissinger P. 2015. Epidemiology and treatment of trichomoniasis. *Curr Infect Dis Rep*. 17: 31 DOI 10.1007/s11908-015-0484-7.
44. Kjetland EF, Mduluza T, Ndhlovu PD, Gomo E, Gwanzura L, Midzi N, Mason PR, Friis H, Gundersen SG. 2006. Genital schistosomiasis in women: a clinical 12-month in vivo study following treatment with praziquantel. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 100: 740-752.
45. Kjetland EF, Peter D.C. Leutscher PDC, Ndhlovu PD. 2012. A review of female genital schistosomiasis. *Trends Parasitol*. 28: 58-65. doi: 10.1016/j.pt.2011.10.008.
46. Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, Barnabei VM. 2010. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *J Reprod Med*. 55: 55-61.
47. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Romero R. 2011. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 118: 533-549.
48. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y, Li L, Nelson KE, Xia Y, Xiang C. 2010. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 11: 488.
49. Liu XP, Fan SR, Peng YT, Zhang HP. 2014. Species distribution and susceptibility of *Candida* isolates from patient with vulvovaginal candidiasis in Southern China from 2003 to 2012. *J Mycol Med*. 24: 106-111.
50. Liu Z, Rashid T, Nyitray AG. 2015. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*. doi: 10.1071/SH15089.
51. Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. 2009. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Cancerología*. 4: 205-216.
52. Lockhart SR, Messer SA, Gherna M, Bishop JA, Merz WG, Pfaller MA, Diekema DJ. 2009. Identification of *Candida nivariensis* and *Candida bracarensis* in a large global collection of *Candida glabrata* isolates: comparison to the literature. *J Clin Microbiol*. 47: 1216-1217.
53. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME, Vickerman, Gottlieb, Newman LM. 2015. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 10(1): e114989.
54. López-Olmos J, Gasull J. 2011. *Enterobius vermicularis* (oxiuros) en la práctica ginecológica: clínica y citología. Experiencia de 3 casos. *Clin Invest Gin Obst.* 38: 197-201.
55. Loyo ME, Zapata G, Santana G. 2003. Molusco contagioso: Evaluación de diversas modalidades terapéuticas. *Dermatol Venez*. 41(2): 25-28.
56. Masese L, Baeten JM, Richardson BA, Bukusi E, John-Stewart G, Jaoko W, Shafi J, Kiarie J, McClelland RS. 2014. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 209(7): 1023-1027.
57. Marrazzo JM. 2011. Interpreting the Epidemiology and natural history of bacterial vaginosis: Are we still confused? *Anaerobe*. 17: 186-190.
58. Mendling W. 2015. Guideline vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Mycoses. 58 (Suppl. 1): 1-15.
59. Mhlanga BR, Lanoie LO, Norris HJ, Lack EE, Connor DH. 1992. Amebiasis complicating carcinomas: a diagnostic dilemma. *Am J Trop Med Hyg*. 46: 759-764.
60. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, Shah KV, Meijer CJ. 2004. Against which human papillomavirus type*s shall we vaccinate and screen? The international perspective.* Int J Cancer. 111(2): 278-285.
61. Nopdonrattakoon L. 1996. Amoebiasis of the female genital tract: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 22: 235-238.
62. Norseth HM, Ndhlovu PD, Kleppa E, Randrianasolo BS, Jourdan PM, *et al.* 2014. The Colposcopic Atlas of Schistosomiasis in the Lower Female Genital Tract Based on Studies in Malawi, Zimbabwe, Madagascar and South Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 8: e3229. doi:10.1371/journal.pntd.0003229.
63. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. 2004. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 23(5): 569-578.
64. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS, So JS, Nader-Macías ME, Simoes JA, Tao L. 2002. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol*. 92: 451-459.
65. Perea EJ. 2010. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. *Medicine*. 10: 3910-3914.
66. Petrova MI, Lievens E, Malik S, Imholz N, Lebeer S. 2015. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 6: 81. doi: 10.3389/fphys.2015.00081
67. Randjelović G, Kocić B, Stojanović M, Misić M. 2005. Bacteriological findings of the vulvar swab specimens from girls with vulvovaginitis. *FU Med Biol.* 12: 159-163.

68. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. 2011. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1: 4680-4687.
69. Redondo-López V, Cook R, Sobel J. 1990. Emmerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis.* 12: 856-872.
70. Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. 2005. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*. 43: 2155-2162.
71. Romeo O, Tietz H-J, Criseo G. 2013. *Candida africana*: is it a fungal pathogen? *Curr Fungal Inf Rep*. 1: 1-6.
72. Rosenvinge FS, Dzajic E, Knudsen E, Malig S, Andersen LB, Løvig A, Arendrup MC, Jensen TG. 2013. Performance of matrix assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry for identification of clinical yeast isolates. *Mycoses*. 56: 229-235.
73. Ryan KJ, Ray CG (editores). 2004. Sherris Medical Microbiology (4th ed.). McGraw Hill. pp. 555-562.
74. Sharma C, Muralidhar S, Xu J, Meis JF, Chowdhary A. 2014. Multilocus sequence typing of *Candida africana* from patients with vulvovaginal candidiasis in New Delhi, India. *Mycoses*. 57: 544-552.
75. Singh AP, Sikarwar S, Shrivastava BR, Gupta S, Sultana K. 2009. Primary hydatidosis of female genital tract: a case report. *J Indian Med Assoc*. 107: 169-170.
76. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vazquez JA. 2002. Vaginitis due to *Candida krusei*: Epidemiology, clinical aspects and therapy. *Clin Infect Dis.* 35: 1066-1070.
77. Smith KJ, Skelton H. 2002. Molluscum contagiosum: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies. *Am J Clin Dermatol.* 3(8): 535-545.
78. Sobel JD. 2000. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis.* 30: 000-652.
79. Sobel JD. 2007. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 369: 1961-1971.
80. Sobel JD. 2010. Genital candidiasis. *Medicine*. 38: 286-290.
81. Stulberg DL, Hutchinson AG. 2003. Molluscum contagiosum and warts. *Am Fam Physician.* 67: 1233-1240.
82. Syed TS, Braverman PK. 2004. Vaginitis in adolescents. *Adolesc Med Clin.* 15:235-251.
83. Szarewski A. 2010. HPV vaccine: Cervarix. *Expert Opin Biol Ther.* 10(3): 477-487.
84. Tietz HJ, Hopp M, Schmalreck A, Sterry W, Czaika V. 2001. *Candida africana* sp. nov., a new human pathogen or a variant of *Candida albicans*? *Mycoses*. 44: 437-445.
85. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. 2011. The etiology of bacterial vaginosis. *J Appl Microbiol*. 110: 1105-1128.
86. Us E, Cengiz S. 2007. Prevalence and phenotypic evaluation of *Candida dubliniensis* in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara. *Mycoses* 50: 13-20.
87. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mordechai E, Gygax SE 2008. Survey of vaginal flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 46: 1501-1503.
88. Vernon SD, Holmes KK, Reeves WC. 1995. Human papillomavirus infection and associated disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 21(Suppl 1): S121-S124.
89. Villa L, Varela JA, Otero L, Sánchez C, Junquera ML, Río JS, Vázquez F. 2010. Molluscum contagiosum: A 20-year study in a sexually transmitted infections unit. *Sex Transm Dis*. 37(7): 423-424.
90. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. 2011. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrin Metabol*. 22: 389-393.
91. Wiley D, Masongsong E. 2006. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv.* 61(6 Suppl 1): S3-14.
92. Workowski KA, Berman S. 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 59: 1-110.
93. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. 2009. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 22: 11-18.
94. Zheng MY, Zhao HL, Di JP, Lin G, Lin Y, Lin X, Zheng MQ. 2010. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 45(6): 424-428.
95. Zhu XP, Muhammad ZS, Wang JG, Lin W, Guo SK, Zhang W. 2014. HSV-2 vaccine: Current status and insight into factors for developing an efficient vaccine. *Viruses*. 6(2): 371-390.

En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública

María Natividad Guzmán Tapia[1], Claudia Nelly Orozco González[2], Miguel Ángel Bernal Davish[3], Kathy Flores Barrios4, Víctor Manuel Vargas Hernández[5]

RESUMEN

ANTECEDENTES. La prevención es la referencia estándar en cuidados para la salud. El Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, es por vía directa, piel con piel, piel-mucosas, que se puede prevenir y tiene impacto en la salud pública. Es agente causal del cáncer de cuello de útero, que ocasiona la muerte de una mujer cada dos horas en México, donde, éste es curable en 90% en etapas tempranas. Este virus afecta a hombres y mujeres, desarrollando verrugas anogenitales y algunas neoplasias genitales y extragenitales. Se previene con la vacuna contra el virus de papiloma humano de alto riesgo, principalmente con la nonavalente, aprobada desde 2014. **OBJETIVO.** Incidir en la importancia de la vacuna contra el virus del papiloma humano, principalmente con la nonavalente en el sector público. **MATERIAL Y MÉTODO.** Se realizó una revisión narrativa basada en evidencia en Google académico, Scholaris, PubMed; encontrando 41 artículos sobre la inmunización con la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano en hombres y mujeres, de 9 a 45 años durante el periodo de 2014-2023. **RESULTADOS.** La vacuna nonavalente para virus del papiloma humano no está disponible en los sistemas de salud de México. En países desarrollados esta vacuna se utiliza en mujeres de 9 a 45 años, y en los hombres hasta los 26 años; se aplica solo en algunos países de medianos ingresos; la vacuna protege contra nueve genotipos, siete para virus de alto riesgo y dos para virus de bajo riesgo. **CONCLUSIÓN.** Es necesaria la implementación de la vacuna contra el virus del papiloma humano, principalmente con la nonavalente, en todos los sistemas de salud del mundo, para mayor protección para los genotipos que contiene esta vacuna y así disminuir la carga de las enfermedades y neoplasias ocasionales por este virus oncogénico.

[1] Médico Cirujano, Maestría en Climaterio y Menopausia, PS Doctorado en Salud Pública. Académico Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina. Veracruz, México. ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9315-6001.

[2] Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma del Estado de México. https://orcid.org/0000-0002-8885-5198.

[3] Médico Ginecólogo y Obstetra, Biólogo de la Reproducción Humana, Maestría en Climaterio y Menopausia, Académico de la Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina, Xalapa, México. https://orcid.org/0000-0002-9832-215X.

[4] Coordinadora académica de COMEGIC.

[5] Academia Mexicana de Cirugía/Academia Nacional de Medicina de México.

Corrrespondencia: María Natividad Guzmán Tapia. Correo electrónico: dragutman@hotmail.com.

Guzmán Tapia María Natividad, Orozco González Claudia Nelly, Bernal Davish Miguel Ángel, Flores Barrios Kathy y Vargas Hernández Víctor Manuel. En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública. 2024, 18(1): 59-65.

Palabras claves: vacuna nonavalente, Virus del Papiloma Humano, prevención, salud pública

ABSTRACT

BACKGROUND. Prevention is the standard reference in health care, the Human Papillomavirus (HPV). Is the most common sexually transmitted infection in the world, it is by direct route; skin-to-skin, skin-mucous membranes, which can be prevented and has an impact on public health; as the causal agent of cervical cancer, which causes the death of a woman every two hours in Mexico; where, this is 90% curable in early stages. This virus affects men and women developing anogenital warts and some genital and extragenital neoplasms; which is prevented with the vaccine against high-risk human papillomavirus, mainly with the nonavalent, approved since 2014. **OBJECTIVE.** To influence the importance of the human papillomavirus vaccine, mainly with the nonavalent vaccine, in the public sector. **MATERIAL AND METHOD.** A narrative review was carried out based on evidence 16 in Google academic, Scholaris, 17 PubMed; finding 78 articles on immunization with the nonavalent vaccine against human papillomavirus in men and women, from 9 to 45 years of age during the period 2014 -2023. **RESULTS.** The nonavalent vaccine for human papillomavirus is not available in the health system of Mexico. In developed countries, this vaccine is used in women from 9 to 45 years of age, and in men up to 26 years of age; applies only in some middle-income countries; The vaccine protects against 9 genotypes, 7 for high-risk viruses and 2 for low-risk viruses. **CONCLUSION.** It is necessary to implement the human papillomavirus vaccine, mainly with the nine-valent vaccine, in all health systems in the world, for greater protection for the genotypes contained in this vaccine, to reduce the burden of occasional diseases and neoplasms for this oncogenic virus.

Key words: nonavalente vaccine, Human Papillomavirus, prevention, public health

ANTECEDENTES

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo,[1] condicionando a la mortalidad en mujeres en etapa reproductiva por cáncer de cuello uterino (CaCu) a nivel mundial. En el hombre, en la última década, ha incrementado de 1 a 3% el cáncer de pene[2]. Es un virus epitelial y se nutre por difusión, por consiguiente, la persona infectada no logra obtener la inmunidad necesaria y 10% de las pacientes llegarán a producir un cáncer.[1] Para obtener una inmunidad adecuada se aplica la vacuna vía intramuscular, que al tener contacto con el torrente sanguíneo crea una inmunidad adecuada. En 2006 se produce la primera vacuna bivalente[3] contra los VPH tipos 16 y 18, y en 2007[3] la vacuna tetravalente que protege dos tipos de virus de bajo grado VPH-6 y 11 y 2 VPH-16 y 18 de alto grado, y es en la última década cuando surge la vacuna nonavalente (Gardisil-9), aprobada en 2014 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA),[4] la cual inmuniza contra nueve tipos de VPH-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58. La infección por VPH como agente causal del cáncer de cuello de útero (CaCu) ocasiona la muerte de una mujer cada dos horas en México; donde éste es curable en 90% en etapas tempranas,[5] si se detecta a tiempo.[5] El VPH afecta al hombre con verrugas anogenitales como neoplasia anogenitales y extragenitales; como cáncer orofaríngeo, ano y pene,[6] ocho de cada 10 personas en algún momento de su vida se infectan, generalmente al inicio de vida sexual (IVS) entre los 15 y 25 años,[7,8] en el primer año del IVS se considera que la infección está en 25% de la población y con el paso del tiempo llega al 90%.

La inmunización con la vacuna nonavalente en países desarrollados de Europa y Estados Unidos, la mayoría con nonavalente, principalmente en mujeres, aunque en algunos países se vacunan a hombres, tiene una efectividad de 90%.[1,9]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)[10] en 2011 estaban infectados 660 millones por VPH, en América Latina anualmente se reportan 68,000 casos nuevos de CaCu; Brasil con 24,562, México 10,186, Colombia 4,736 y Argentina 3,996;[10] si no se cumple el objetico de la OMS de 2018 para la erradicación del CaCu, para el año 2030 el número de casos se incrementará a 700,000 con mortalidad de 400,000, principalmente en países emergentes y de me-

Guzmán Tapia María Natividad, Orozco González Claudia Nelly, Bernal Davish Miguel Ángel, Flores Barrios Kathy y Vargas Hernández Víctor Manuel. En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública. 2024, 18(1): 59-65.

dianos ingresos como México. En nuestro país, del 2013 al 2017, con datos de la Secretaría de Salud en sus 32 entidades federativas, la tasa de mortalidad más alta se reportó en los estados de Colima, Veracruz, Chiapas, Yucatán, Nayarit, Morelos y Oaxaca.[11]

México no cuenta con vacuna nonavalente en su Sistema de Salud Pública[12] encargada de prolongar la vida y fomentar la salud con la prevención. Como lo establece la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en su Art. 4[13] "la mujer y el hombre son iguales ante la ley, toda persona tiene Derecho a la Salud". Así también La Ley General de Salud[14] en su Art. 27 "manifiesta la prevención y control de enfermedades transmisibles son de atención prioritaria", la OMS en su agenda 2030 contempla erradicar el CaCu para el año 2030 con el programa "90,70,90".[15] En 2024, la vacuna nonavalente ha demostrado prevenir el CaCu con tasa de efectividad de 92% en África y América del Norte, 91% en Europa, 90% en las Américas Latinas y el Caribe, 88% en Asia y 87% en Australia.[16] Está indicada la vacuna nonavalente en la prevención de neoplasias relacionadas con la infección por VPH en mujeres y hombres dirigidos a los genotipos de VPH-16, -18, -31, -33, -45, -52 y -58.[1,17]

ESTUDIO REALIZADO

Se realizó una revisión sistemática para incidir en la aplicación de la vacuna nonavalente en el sector salud basada en evidencia médica.[18] En el Sistema de Salud Pública de México no se cuenta con ésta y sólo se aplica la vacuna bivalente y tetravalente, que ambas protegen contra los genotipos VPH-16 y 18 para mujeres de nueve a 11 años,[20] de acuerdo con la cartilla nacional de vacunación, excluyendo a hombres y mujeres de 20 a 59 años;[21,22] a diferencia de los países desarrollados, en donde se administra la vacuna nonavalente en ambos sexos de nueve a 45 años, y en algunos de América Latina y Asia.[23,24,25]
La eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente protege contra el desarrollo de verrugas anogenitales en 90% por los genotipos VPH-6 y 11 de bajo riesgo y los otros siete VPH de alto riesgo; como el VPH 16 y 18 que son responsables de 70% de CaCu en el mundo, junto con los genotipos VPH-31, 33, 45, 52 y 58[26] tienen una eficacia de 90% en la protección contra el CaCu.[1,15] La vacuna nonavalente tiene la misma eficacia en hombres basado en datos de inmunogenicidad similar a las mujeres;[4,17] incluso, la nonavalente presenta mayores concentraciones que la bivalente[1,3,17] de la L1 (cápside 1 del Virus del Papiloma Humano) para genotipos VPH-16 y 18 y comparado con la vacuna tetravalente tiene L1 -VLP que son partículas similares a virus de cinco genotipos más de VPH 31, 34, 33, 52 y 58[29] (tabla 1).

La vacuna nonavalente tiene mayor eficacia por su capacidad para obtener anticuerpos específicos y neutralizantes frente a VPH[27] con cuantificación de títulos elevados de anticuerpos en suero a edades tempranas de nueve a 15 años en ambos sexos, posterior a su aplicación, asimismo aumenta el nivel potencial de protección a

Tabla 1. Características de cada una de las vacunas existentes, la nonavalente es la más efectiva.[2,28]

VACUNA	**BIVALENTE *(Cervarix)**	**T E T R A V A L E N T E **(Gardasil 4)**	**NONAVALENTE **(Gardasil 9)**
Año de surgimiento	2006	2007	2014
Tipo de VLP* **	16 y 18	6, 11, 16 y 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
Efectividad	70%	95%	97%
Fabricante	Glaxo SmitKline	Merck	Merck

*Lugar de producción. Rixensart, Bélgica.
**Lugar de producción. NJ, Estados Unidos.
***VLP (Partículas similares a virus).

Guzmán Tapia María Natividad, Orozco González Claudia Nelly, Bernal Davish Miguel Ángel, Flores Barrios Kathy y Vargas Hernández Víctor Manuel. En México es necesaria la incorporación de la vacuna nonavalente contra virus del papiloma humano a los programas de prevención de Salud Pública. 2024, 18(1): 59-65.

90% contra el CaCu.[1,17,28] Es una vacuna recombinante, precargada en jeringa, está elaborada idénticamente a la vacuna tetravalente, tiene diferente dosis de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo de 500µg en lugar de 225µg.[1,17]

La OMS, en 2022, recomendó la administración de una dosis de vacuna nonavalente contra VPH, como alternativa,[29] principalmente durante la pandemia de COVID por la repercusión que impactó negativamente en la disminución de la cobertura en 3.5 millones de niñas sin vacuna;[29] actualmente se recomienda: una dosis en menores de 15 años de ambos sexos y en mayores dos dosis con intervalo de seis meses.[29]

En la Norma Oficial Mexicana 014,[30] la citología cervical anormal requiere biopsia dirigida por colposcopia de la zona de transformación por la presencia de hallazgos colposcópicos anormales como el epitelio acetoblanco para estudio histopatológico y el manejo será de acuerdo con el resultado. En hombres, durante la androscopia a las imágenes de zonas acetoblancas, se les realiza biopsia para confirmación del tipo lesión (imagen 1).

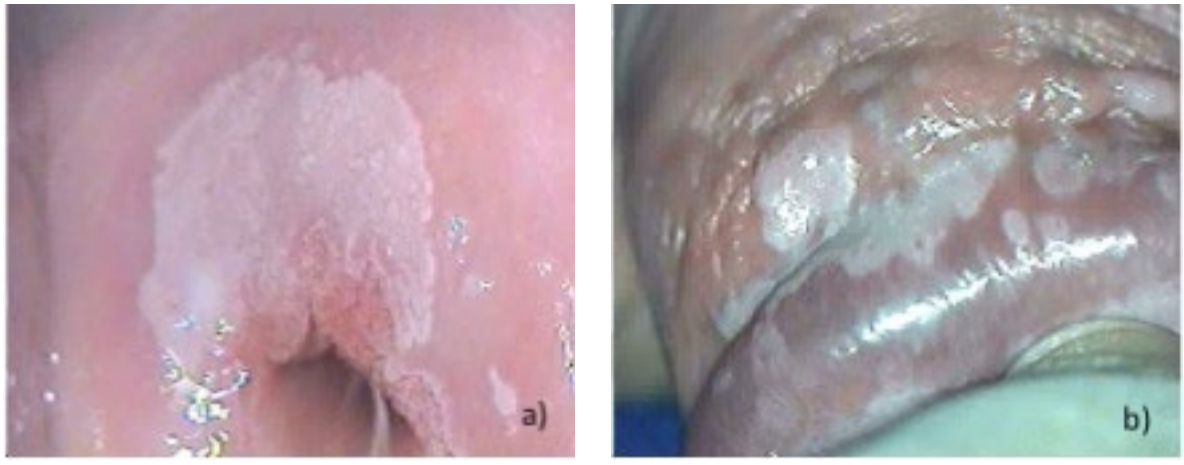


Imagen 1. Características de colposcopia y androscopia de lesión acetoblanca. a) Cuello de útero y b) pliegue bálano prepucial del pene.

DISCUSIÓN

La aplicación de la vacuna nonavalente contra el VPH, tiene efectos preventivos para genotipos VPH-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58,[1,21,31] la vacunación con ésta en ambos sexos de nueve a 14 años evita más 400 mil neoplasias relacionadas con el VPH; actualmente en países desarrollados no se utilizan las vacunas bivalente y tetravalente;[31,32] 50% de cobertura con la vacunación nonavalente en hombres de 27 a 45 años de edad logra la prevención de verrugas anogenitales y cánceres anogenitales extragenitales.[23]

Un incremento de 30% en la tasa de la vacunación anual y disminuir el precio en 60% beneficia su cobertura.[25] Para el año 2033 la proyección a 10 años, sin vacunación, incrementará 5,464,225 las verrugas anogenitales, 1,922.95 cáncer anal y 940,55 muertes;[25] la prevalencia y mortalidad de estas se reducen en hombres que tiene sexo con hombres con la vacunación contra VPH.

En América Latina[24] la aplicación en niños, niñas, mujeres jóvenes (25 a 29 años) tiene gran eficacia, seguridad e inmunogenicidad, manteniendo los títulos de anticuerpos más altos en niñas y niños que entre las mujeres jóvenes; 99% presentan seroconversión con la vacuna nonavalente en el séptimo mes y la respuesta para los nueve genotipos persistieron cinco años.[24]

En México, se ha retrasado la implementación de la vacuna nonavalente, continúa sin incluirse dentro del esquema básico de inmunización; sólo se inmuniza a la población de niñas de nueve a 11 años,[20] sin otorgar el beneficio de atención primaria en la salud pública, a través de la prevención a la población de nueve a 45 años, sin igualdad de sexo y equidad. Sin embargo, la mujer es el blanco, por las altas tasas de mortalidad por CaCu.[33,34] Pero el comportamiento sexual del hombre incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad, por enfermedades relacionadas por este virus, pues además de ser el portador asintomático y transmisor del VPH, que impacta en el momento de las relaciones sexuales, con inoculación del VPH en la mujer y dependiendo de la conducta sexual, los riesgos son elevados para ambos sexos. La vacuna nonavalente tendrá un impacto mundial al disminuir la prevalencia de enfermedades relacionadas con el VPH.[35]

La OMS[36] indica que el CaCu es el cuarto cáncer más común en mujeres y más de 95% son causados por VPH, México tiene las cifras elevadas de mortalidad y es necesaria aplicar la vacuna contra VPH; idealmente con la nonavalente para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad por las enfermedades y neoplasias relacionadas con el VPH, principalmente CaCu.

La vacuna nonavalente es eficaz, inmunogénica,[24] segura y bien tolerada; es necesaria incluirla en el sistema de Salud Pública de México, crear una cultura educativa en salud contra el VPH, en ambos sexos con equidad e igualdad como lo marca la ley: “salud para todos”, con un amplio rango de edad de nueve a 45 años para su administración. La vacuna nonavalente cuenta con efectividad e inmunogenicidad elevada[32,37] para la población mundial.

Al inmunizar a la población adolescente de nueve a 14 años, utilizando una dosis en ambos sexos y dos dosis en mayores de 15 años ,[29,17] se espera alcanzar los objetivos de la OMS.[40]

Se han identificado 200 genotipos de VPH y 45 de ellos afectan el Tracto Genital Inferior, la vacuna nonavalente protegerá contra las enfermedades y neoplasias relacionadas con éste.[2,25,38] Actualmente, en países desarrollados, la vacuna bivalente no se utiliza y la tetravalente a nivel mundial está desplazada o sustituida por la nonavalente, que será la prevención de por vida.[26] Deberá aplicarse en la infancia y en toda la población, ya que tiene mayor capacidad para la formación de anticuerpos,[39] comparada con población de mayor edad, a su vez, en los infantes que aún no tienen IVS,[39] evita que disminuya su inmunidad y se generen normalmente los anticuerpos contra el VPH.

En México, la prevención es exclusiva para mujeres con la detección oportuna con citología cervical entre 25 a 64 años.[30] Se tiene la cultura de educación que es sólo para la mujer, aunado a la inexistencia de promoción y difusión de la salud, para los hombres que también pueden y deben aplicarse la vacuna contra el VPH e incluirse en sus cartillas nacionales de vacunación a la edad de nueve a 26 años, es de vital importancia el uso de la vacuna nonavalente en el sistema de salud pública de manera inmediata. Esto evitará la morbilidad y mortalidad en la población mexicana por las enfermedades y neoplasias relacionadas con el VPH, aunado a la disminución en el gasto público que se genera al realizar sobrediagnósticos, sobretratamientos y hospitalizaciones; con un impacto económico al gobierno, que se evita con la aplicación de la vacuna, con políticas de salud pública con planificación, regulación y fiscalización, planes y prácticas para lograr que garantice la calidad y equidad en el suministro de vacuna contra VPH a la población.

La participación social e impacto en el PIB destinado a la salud debe aumentar, considerando que en el reporte del año 2022 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía reportó que el PIB del sector salud en México tuvo un monto equivalente a 5.1% del PIB nacional.[41]

CONCLUSIÓN

La distribución de la vacuna nonavalente tendrá un impacto mundial al disminuir la prevalencia de enfermedades y neoplasias relacionadas con VPH, pues se sabe que en países desarrollados los programas nacionales con alta cobertura de vacunación han logrado abatirlas.

REFERENCIAS

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de inmunizaciones en línea de AEP [Internet]. Madrid:2023-ene. [citado 10/ene/2023]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42.
2. Medina E. Ibáñez O. Martínez R. Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas. Gaceta Mexicana de Oncología [internet] México 2014. Vol. 9. (6); pp. 282-296. [citado ene-2023] Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-cancer-pene-revision-caracteristicas-clinico-patologicas-X1665920110004344.
3. Akhatova A, Azizan A, Atageldiyeva K, *et al*. Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano: desde el origen hasta el estado actual. Vacunas [Internet] Basilea. 2022, Nov.; 10(11):1912 [citado feb- 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/36423008/.
4. FDA. U.S. FOOD & DRUG. La FDA aprueba el uso ampliado de Gardasil 9 para incluir a personas de 27 a 45 años de edad. [Internet]EE. UU.2018 oct. [Citado ene-2023]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-ampliado-de-gardasil-9-para-incluir-personas-de-27-45-anos-de-edad.
5. Secretaría de Salud. Gob. México. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la mujer [Internet] México; 2013-2018; [citado ene-2023]. Disponible: https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/programa-de-accion-especifico-prevencion-y-control-del-cancer-de-la-mujer-2013-2018-9275.
6. Rollo F. Latini A. Pichi B, Colafigli M. Benevolo M. Sinopoli I. *et al*. Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. PLoS One., Oral HPV infection in MSM [internet] Italia. 2017 sep;12(9): pp.1-15 [citado ene-2023]. Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184623. https://doi.org/10.1371/journal.
7. Domínguez S. Trujillo T. Aguilar K. Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. [Internet]. Cuba. 2018, mar, Vol. 44 (1): 113. [citado ene-2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017.
8. Aggarwal S, Agarwal P, Gupta N. Una revisión narrativa completa de los desafíos y facilitadores en la implementación de varios programas de vacunación contra el VPH en todo el mundo. *Cáncer Med. Virol. J.* [Internet]. 2024 ene. 5;21(1):9 [citado ene-2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38213086/. doi: 10.1186/s12985-023-02270-1.
9. Markowitz L. Liu G. Hariri S. Prevalencia del VPH después de la introducción del programa de vacunación en los Estados Unidos. *Pediatría*. [Internet] 2016;137. [citado mar-2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908697/.
10. Organización Mundial de la Salud. [Internet] 2020. [citado ene-2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_2
11. Sánchez-Mercader A, Cámara-Salazar A, Traconis Díaz V, Sánchez-Buenfil G. Análisis de la Mortalidad por Cáncer Cervicouterino en México y el estado de Yucatán. [internet] *Ginecol Obstet Mex.* 2021; 89(9): 671-677. Citado: enero 2023. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S030090412021000900671&script=sci_abstract.
12. López S. Editorial salud pública y medicina curativa. [internet] [citado feb- 2023]. Disponible en: https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6214/7385.
13. México justicia. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Ref. DOF [Internet] México. 2016. [citado feb-2023]. Disponible en: https://mexico.justia.com/federales/constitucion-politica-de-los-estados-unidos-mexicanos/gdoc/.
14. Secretaría de Salud. Ley General de Salud. Segob. [Internet] México. 1984 [citado feb-2023]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4652777&fecha=07/02/1984#gsc.tab=0.
15. Organización de las Naciones Unidas. ODS [Internet] 2023. [citado feb-2023]. Disponible en: https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/.
16. Gholamzad A, Khakpour N, Hashemi M, Gholamzad M. Prevalencia de genotipos de VPH de alto y bajo riesgo entre las personas vacunadas y no vacunadas en Teherán. *Virol J.* [Internet]. 2024 ene.5; 21(1):9. [citado feb-2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38183101/.
17. Merck Co., Vacunas nonavalente para Virus del papiloma humano [Internet] 2023. NJ, EE.UU; [Citado mar-2023]. Disponible en: https://www.merckvaccines.com/gardasil9/.
18. Junquera, L.M.; Baladron, J.; Albertos, J.M. Â y Â Olay, S. Medicina basada en la evidencia (MBE): Ventajas. *Rev. Esp. Cirug. Oral. Maxilofac.* [Internet]. 2003, [Citado feb- 2023]. Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113005582003000500003.
19. Biblioteca Virtual de la Salud. BVS. Descriptores DeCs/MeSH. [Internet] [Citado feb-2023]. Disponible en https://decs.bvsalud.org/es/sobre-decs/.
20. Secretaría de Salud. Gobierno México. Esquema de vacunación. [Internet] 2016 sep. [Citado feb-2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion.

21. Secretaría de Salud. Gobierno de México. Cartilla Nacional de Salud de la Mujer 20 a 59 años. [Internet]. México. 2021 mar. [Citado feb-2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/678069/Cartilla_Mujeres_2021.pdf.
22. Secretaría de Salud. Gobierno de México. Cartilla Nacional de Salud Hombre de 20-59 años. [Internet] México. 2021mar. [Citado feb-2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/678068/Cartilla_Hombres_2021.pdf.
23. Markowitz L.E., Liu G., Hariri S. Prevalencia del VPH después de la introducción del programa de vacunación en los Estados Unidos. *Pediatría.* 2016; 137:e20151968. [Citado enero-2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908697/.
24. Ruiz Á. Moreira J. Restrepo J. Lazcano E. *et al*. Luxembourg A. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res*. [Internet] 2018 Jun; 5:63-74. [Citado mar-2023]. Disponible en https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269325/.
25. Li Y, Lin YF, Wu X, Zhou X, *et al*. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination strategies among men who have sex with men in China: a modeling study. Front Immunol. [Internet] 2023 Jun. 22; 14:1197191. [Citado ene-2024]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37426648/.
26. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, Et.el. Análisis finales de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna novevalente contra el virus del papiloma humano en mujeres: Lancet. [Internet] 2017 nov; 390(10108):2143-2159. [Citado mar-2024]. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31821-4/fulltext.
27. Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. Atribución del genotipo del virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino invasivo: un estudio transversal retrospectivo en todo el mundo. *Lancet oncol*. 2010; 11:1048-1056. [Citado mar- 2023]. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952254/.
28. Aggarwal S, Agarwal P, Gupta N. A comprehensive narrative review of challenges and facilitators in the implementation of various HPV vaccination program worldwide. *Cancer Med.* [Internet] 2023; 00: 1-14 [citado ene-2024]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.6862.
29. Organización Mundial de la Salud. Recomendación para calendario vacuna VPH. [Internet] cp. 2022. [citado ene-2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule.
30. Norma Oficial Mexicana 014-SSA2-1994. Prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. DOF. Segob. [Internet] México 2007. [citado ene-2024]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/10397/NOM-014-SSA2-1994.pdf.
31. Comité Asesor de Vacunas (CAV_AEP). Virus del Papiloma Humano Manual de Inmunización en línea de la AEP [Internet] Madrid. [citado ene-2024]. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42.
32. Asociación Mexicana de Vacunología VPH. Vacunación.org. [Internet] México. Octubre 2020. [Citado enero-2024]. Disponible en: https://vacunacion.org/virus-de-papiloma-humano-vacuna/.
33. Calderón M. De la ideología a la identidad en mujeres con cáncer cervicouterino. *Rev. Gen. Vent.* [Internet] México; 2015 jun, Vol. 5 n.41 pp. 247-306. [citado ene-2024]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140594362015000100274.
34. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer GLOBOCAN: incidencia estimada de cáncer. *Mortal. Preval. Worldw.* [Internet] 2012. [Citado ene-2024]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
35. Harper DM, De Mars LR. Vacunas contra el VPH - Una revisión de la primera década. *Gynecol Oncol*. [Internet] 2017 Jul;146(1):196-204. [Citado ene-2024]. Disponible en: https://www.gynecologiconcology-online.net/action/showPdf?pii=S0090-8258%2817%2930774-6.
36. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de cuello. OMS [Internet] cp.2023 nov. [citado ene-2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.
37. Garland S.M., Stephen M., Sings H.L. Historia natural de las verrugas genitales: análisis del brazo placebo de 2 ensayos aleatorizados de fase III de una vacuna cuadrivalente del virus del papiloma humano [internet]. *J. Infec. Dis.* 2009;199:805-814. [Citado ene-2024]. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199546/.
38. León D, Retamal J, Silva R, Ili C, *et al*. Detección molecular de agentes infecciosos de transmisión sexual en un grupo de hombres sintomáticos y su relación con la conducta sexual. *Rev Chilena Infectol*. [Internet]. 2016 Oct;33(5):505-512. [citado ene-2024]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112332/.
39. Olczak P. Matsui K. Wong M. Alvarez J.RG2-VLP: una vacuna diseñada para proteger ampliamente contra los virus del papiloma humano anogenital y de la piel que causan cáncer humano. *J Virol*. [Internet] 2022 Jul. 13;96(13). [citado ene-2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/35703545/
40. Adhanom Ghebreyesus T. Noticias ONU Naciones Unidas. Alcanzan el Primer Acuerdo Global para Acabar con el Cáncer Cervicouterino. [Internet].16 noviembre 2020. [Citado enero-2024]. Disponible en: https://news.un.org/es/story/2020/11/1484102.
41. INEGI. Sistema de cuentas nacionales de México. Salud [Internet]. México 2022. [Citado ene-2024]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/temas/saludsat/.

Tumores benignos vulvares

María Celeste Sluga[1], Víctor Manuel Vargas Hernández[2]

RESUMEN

Los tumores benignos vulvares son una de las consultas más frecuentes en la clínica de enfermedades de la vulva; aunque la mayoría no requiere tratamiento. No obstante, son importante conocerlos para poder establecer diagnósticos diferenciales. Si bien existen múltiples clasificaciones, no hay hasta el día hoy una clasificación universalmente aceptada de tumores benignos vulvares.

Palabras clave: vulva, tumores, quistes, glándula de Bartholino

ABSTRACT

Benign vulvar tumors are one of the most frequent consultations in the vulvar diseases clinic; although, most of these do not require treatment. However, it is important to know them in order to establish differential diagnoses. Although there are multiple classifications, to date there is no universally accepted classification of benign vulvar tumors.

Key Words: vulva, tumors, cysts, Bartholin's gland

ANTECEDENTES

Para una mejor comprensión es necesario saber que los tumores benignos vulvares se agrupan según su contenido en quísticos y sólidos, y subagruparlos según su origen, como se muestra en la tabla 1. A continuación, se describen los tumores benignos vulvares más frecuentes o que dado su complejo diagnóstico merecen mención especial.

Tabla1. Clasificación de tumores benignos vulvares.

QUÍSTICOS	SÓLIDOS
Epidermoides (quiste de inclusión epidérmica).	**Escamosos** (pólipo fibroepitelial, papilomatosis fisiológica, queratosis seborreica).
Mucinosos (quistes vestibulares mucosos).	**Mesenquimales** • Vasculares: angioma, angioqueratoma • Neural: neurofibroma • Linfàticos:Linfangioma • Muscular: leiomioma • Otros: lipoma, fibroma, etc.
Glandulares (Bartholino, Skene).	**Anexos de la piel** (siringomas, hidroadenoma papilífero).
Otros (quiste del canal de Nuck).	

[1] Hospital italiano. Centro médico Cerviño. Médica especialista en Tocoginecología, Patología vulvovaginal láser y estética. Miembro de la Comisión directiva SIAAV. FELLOW ISSVD
[2] Academia Mexicana de Cirugía, Academia Nacional de Medicina de México, Clínica de Salud Femenina.
Correspondencia: María Celeste Sluga. Correo electrónico: celestesluga@hotmail.com.

Sluga María Celeste y Vargas Hernández Víctor Manuel. Tumores benignos vulvares. 2024, 18(1): 66-72.

QUÍSTICOS

Quiste de inclusión epidérmica

Son los tumores benignos vulvares más frecuentes. En general, se localizan en las áreas pilosas y pueden ser únicos o múltiples y de tamaño variable. Se producen por obstrucción del conducto pilosebáceo con queratina.[1] Clínicamente se manifiestan como quistes pequeños, de color amarillento, con contenido grumoso en su interior. Cuando son pequeños parecen granos de arroz subdérmicos (figuras 1a, 1b, 1c). Se palpan fácilmente y en algunos casos pueden crecer. Son asintomáticos, salvo cuando crecen **rápido** y pueden doler, molestar, o infectarse.

No requieren tratamiento, salvo los quistes de tamaño considerable o por cuestiones cosméticas. En estos casos lcdx a resección del quiste es el tratamiento de elección. Es importante la resección completa de la cápsula del mismo por la posibilidad de recidivas post-tratamiento.

Fig. 1a. Quiste de inclusión epidérmico múltiple.

Fig. 1b. Quiste de inclusión epidérmico múltiples.

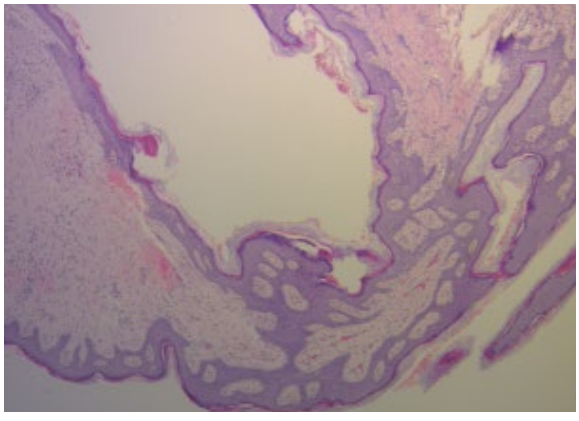


Fig. 1c. Corte histopatológico del quiste de inclusión.

Quistes mucinosos

Se originan a partir de la obstrucción de los ductos de las glándulas vestibulares menores. En general ocurren en mujeres adultas y se manifiestan como quistes únicos (aunque en raras ocasiones pueden ser múltiples). Su localización más frecuente es en el vestíbulo. Se presentan como quistes transparentes que dejan ver su contenido. La anatomía patológica revela que están limitados por una única capa de células endocervicales. No requieren tratamiento salvo que molesten durante las relaciones sexuales o adquieran tamaño considerable (en general no sobrepasan los 3 cm). En estos casos el tratamiento es la exéresis completa.

Quiste de la glándula de Bartholino

Las glándulas de Bartholino o también llamadas glándulas vestibulares mayores, están situadas profunda y posteriormente en el labio mayor. Se ubican lateral e inferiormente al músculo bulbocavernoso. Su conducto principal pasa profundamente por el labio menor y se abre en el margen lateral de la vagina a nivel de hora 5 y 72. En su estado normal no son palpables. Su función radica en la lubricación, sobre todo durante el acto sexual. El quiste de la glándula se produce por la obstrucción del ducto de la misma. Su prevalencia se estima entre 2 a 3% de la población adulta femenina.[3] Se observan con más

Sluga María Celeste y Vargas Hernández Víctor Manuel. Tumores benignos vulvares. 2024, 18(1): 66-72.

frecuencia en mujeres en edad reproductiva, y si bien son benignos, existen casos de malignidad que deben sospecharse ante todo en mujeres postmenopáusicas o con recurrencias muy frecuentes.

Clínicamente los quistes se manifiestan como tumoraciones de tamaño variable y consistencia blanda protruyendo en el labio mayor. Si bien los quistes son asintomáticos, pueden volverse dolorosos ante la infección y secundariamente a la formación de abscesos, y éstos son uno de los cuadros más dolorosos observados en las guardias de ginecología (figuras 2a y 2b).

Fig. 2a. Quiste de la glándula de Bartholino.

Fig. 2b. Absceso de la glándula de Bartholino.

En general, la infección es por flora polimicrobiana o Escherichia coli, aunque anteriormente se responsabilizaba a la Chlamydia trachomatis o Neisseria Gonorrhoeae, estos gérmenes han ido perdiendo relevancia.[4]

No existe un tratamiento estándar, por lo que el correcto siempre es tema de debate entre los ginecólogos.[5] En el caso del absceso se debe indicar antibioticoterapia y/o drenaje del mismo. El tratamiento del quiste es la marsupialización o la exéresis de la glándula. La recidiva es esperable en el caso de la marsupialización.

Quiste de la Glándula de Skene

Las glándulas de Skene son dos glándulas ubicadas a ambos lados del meato urinario. Su función es contribuir a la lubricación durante las relaciones sexuales. En su estado normal no son palpables. Cuando el ducto de las mismas se obstruye se manifiesta como un quiste parauretral de contenido mucoso. Según el tamaño del quiste puede requerir tratamiento quirúrgico.

Quiste del canal de Nuck

Se define como un divertículo del peritoneo parietal que se extiende al canal inguinal acompañando al ligamento redondo. Se trata de un saco rudimentario que normalmente se oblitera durante el periodo embrionario o el primer año de vida.[6] La persistencia del proceso o túnica vaginal se denomina canal de Nuck (descrito por Anton Nuck en 1691) y la oclusión del mismo forma un quiste en dicho conducto que se denomina quiste o hidrocele del canal o conducto de Nuck (es la contraparte femenina de la hidrocele en el hombre). Se manifiesta como una tumoración asintomática en la parte superior y lateral del labio mayor. Pueden coexistir con hernia inguinal directa hasta en 30%. El tratamiento puede ser conducta expectante en aquellos de pequeño tamaño o el abordaje quirúrgico para los de mayor tamaño o sintomáticos.

SÓLIDOS ESCAMOSOS

Pólipo Fibroepitelial o acrocordón

Es un tumor benigno muy frecuente que generalmente se produce en áreas de fricción como axila y cuello, pero puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. El descontrol hormonal y los niveles elevados de estrógeno y progestágeno durante el embarazo pueden

Sluga María Celeste y Vargas Hernández Víctor Manuel. Tumores benignos vulvares. 2024, 18(1): 66-72.

facilitar su aparición. En general, es único, aunque en raras oportunidades son **múltiples. Pueden ser sésiles o pedunculados (fig**uras 3a y 3b). Están compuestos por tejido conectivo vascular y recubiertos por piel. Los pólipos fibroepiteliales suelen ser asintomáticos y pequeños. Son en general descubiertos al tacto por las pacientes, lo que motiva la consulta. Clínicamente debe hacerse el diagnóstico diferencial con el condiloma acuminado. Histológicamente se componen de estroma fibrovascular rico en colágeno y tejido fibroso, cubierto por epitelio queratinizado[7] (ver figura 3c). No requieren tratamiento salvo que adquieran gran tamaño o por cuestiones cosméticas. En estos casos el tratamiento es la exéresis completa.

Fig. 3a. Pólipos fibroepiteliales múltiples.

Fig. 3b. Pólipo Fibroepitelial pediculado.

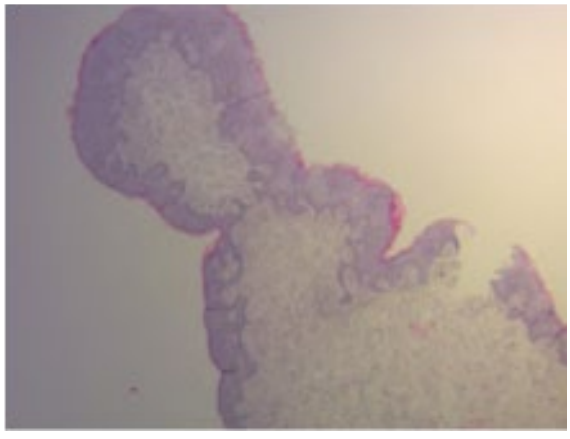


Fig. 3c. Pólipo fibroepitelial corte histopatológico.

DE LOS ANEXOS DE LA PIEL

Siringomas

Son tumores benignos de origen ecrino cuya localización más frecuente es en la región periocular. Su hallazgo en la vulva es infrecuente. Afecta generalmente a mujeres púberes y en edad media. En su mayoría son asintomáticos, pero pueden ser una causa de importante prurito vulvar. Su presentación clínica más frecuente es en forma simétrica en ambos labios mayores como múltiples pápulas amarillas o del color de la piel que miden entre 1 y 4 mm (ver figura 4).

Fig. 4. Siringomas.

Sluga María Celeste y Vargas Hernández Víctor Manuel. Tumores benignos vulvares. 2024, 18(1): 66-72.

El diagnóstico de certeza es histológico donde se caracteriza por proliferación dérmica de células dispuestas en nidos y conductos en el seno de un estroma fibroso. Algunos conductos presentan una forma característica de pequeñas colas de células epiteliales en forma de "coma" o llamados también aspecto de renacuajo.[15,16] En los casos sintomáticos para aliviar el prurito se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides. El tratamiento de escisión quirúrgico se reserva para aquellos casos de pruritos intratables o por razones cosméticas.

Siringoma condroide

El siringoma condroide o tumor mixto de la piel es un tumor benigno y poco frecuente de los anexos cutáneos. Contiene componentes epiteliales y mesenquimatosos lo que le confiere el aspecto de un tumor mixto. Estos tumores generalmente son de crecimiento lento, indoloros, de localización subcutáneos o intracutáneos (ver figura 5 a y b).

Fig. 5a. Siringoma condroide.

Fig. 5b. Pieza de siringoma condroide.

La incidencia del siringoma condroide es muy baja, alrededor del 0.01% de los tumores primarios de piel.[17] En la mayoría de los casos se manifiesta en adultos jóvenes de 30 a 40 años, con predominio del sexo masculino. En 80% de los casos se presenta en cabeza y cuello, y en 10% en tronco y las extremidades; con menos frecuencia afecta pies, la región axilar, el abdomen, el pene, la vulva y el escroto. La localización vulvar es infrecuente, y en la literatura hay publicados escasos casos de transformación maligna.[18]

La anatomía patológica revela una lesión nodular de bordes definidos constituida por túbulos de luces dilatadas con macrófagos espumosos en su luz, nidos y estructuras papilares revestidas por células epiteliales cúbicas de núcleos redondeados y citoplasma eosinófilo que se entremezclan con áreas estromales fibrosas y otras con diferenciación condroide. La resección completa de la lesión y su posterior análisis histológico es el tratamiento de elección.[17]

Hidroadenoma papilífero

El Hidroadenoma papilífero (HP) es un tumor benigno probablemente originado a partir de las glándulas sudoríparas apócrinas de la piel vulvar. Algunos autores cuestionaron el origen de estos tumores y presumen que se originan a partir de glándulas ecrinas.[19] Se presentan en mujeres

en edad reproductiva y postmenopáusicas. Se observan casi exclusivamente en mujeres caucásicas. Existe sólo un caso reportado en la raza negra. Las glándulas apócrinas son tres veces más numerosas en las personas de raza negra, por lo que uno esperaría encontrar este tumor más frecuentemente en ésta. Este hecho remarca que si bien la apariencia histológica del tumor recuerda a las glándulas apócrinas, el origen exacto del mismo no es claro. La semejanza histológica con los papilomas intraductales de la mama apoya la teoría del origen en las glándulas apócrinas, ya que la mama es una glándula apócrina modificada. Histológicamente el tumor se encuentra en la dermis y su estructura microscópica suele consistir en un gran quiste en el que el epitelio de la pared prolifera produciendo papilas en forma de dedos formando túbulos y áreas glandulares anastomosadas entre sí, cubiertas por una o dos capas de células, de las cuales la más externa puede contener células mioepiteliales y la más interna células cilíndricas con gránulos secretores. No se encuentran mitosis atípicas. Se localizan preferentemente en cara interna de labios mayores o surco interlabial. Pueden aparecer también en horquilla vulvar, periné y región perianal.[1] Se observa menos frecuentemente en labios menores.[3] La presentación clínica es variable, aunque en general se observan lesiones nodulares asintomáticas, también pueden verse nódulos ulcerados o umbilicados y lesiones quísticas (ver figuras 6 a y b).[18]

La biopsia escisional es obligatoria para un diagnóstico correcto y para descartar malignidad.[20] La escisión simple es curativa, no se reportan casos de recidiva.

Fig. 6a. Hidroadenoma.

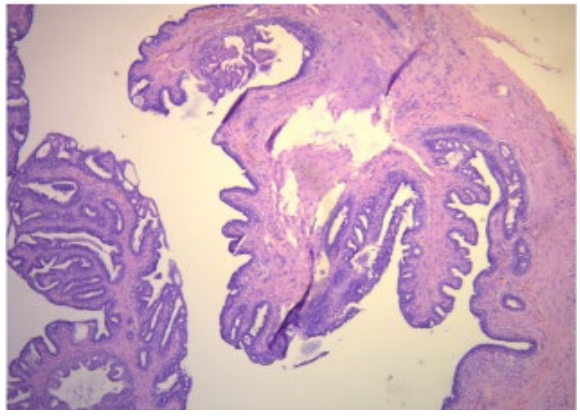


Fig. 6b. Cortes histopatológico de hidroadenoma.

REFERENCIAS

1. V.A. Maldonado Benign vulvar tumors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):1088-97
2. Ridley´s The Vulva. Edited by Sallie Neill and Fiona Lewis. Third Edition. Chapter 1. Pp. 1-33.
3. M. B. Berger, C Betschart, N Khandwala, *et al.* “Incidental Bartholin Gland Cyst Identified on Pelvic Magnetic Resonance Imaging”. *Obstet Gynecol* 2012;120 (4):798-802.
4. A Bhide, V Nama, S Patel. *et al*. “Microbiology of cysts/abscesses of Bartholin´s gland: review of empirical antibiótica therapy against microbial culture”. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(7):701-703.
5. M.E. Wechter, J.M. Wu, D. Marzano, et al. “Management of Bartholin Duct Cysts and Abscesses: a systematic review”. *Obst gynecol survey.* 2009:64(6):395-404;
6. DG Martínez, SEN González, CB Torreblanca, *et al.“*Quiste del canal de Nuck asociado con hernia inguinal recurrente”. *Ginecol Obstet Mex.* 2013:81:52-56.
7. C Galeana Castillo, D Casas Patiño, A Rodríguez Torres, *et al.* “Tumores benignos de vulva: revisión y caso clínico de acraocordón. *Medwave*. 2014;14(1) e 5886 doi:105867/medwave..01.5886.
8. GA Rodríguez, OC Garib Alpizar, *et al.* “Enfermedad de Rendu-Osler-Weber” *Revista Cubana de Medicina.* 2009;48(3): 109-118.

9. Kim JK, Yoo KS, Moon JH, Park KH, Chung YW, Kim KO, *et al.* Gallbladder lymphangioma: A case report and review of the literature. *World J Grastroenterol*. 2007;13(2): 320-3.
10. Mehta V, Nayak S, Balachandran C, Monga P, Rao R. Extensive congenital vulvar lymphangioma mimicking genital warts. *Indian J Dermatol.* 2010; 55(1) 121-122.
11. Peachey RDG, Lim CC and Whimster IW. Lymphangioma of skin: A review of 65 cases. *Br J Dermatol.* 1970; 83(5): 519-27.
12. Vlastos AT, Malpica A, Follen M. Lymphangioma circumscriptum of the vulva:A review of the literature. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 946-54
13. Esquivias Gómez JI, Miranda-Romero A., Cuadrado Valles C., Bajo del Pozo C, Sánchez Sambucety P., Martínez Fernández M., *et al.* Lymphangioma Circumscripturm of the Vulva. *Cutis.* 2001;67(3):229-32.
14. Ikeda M, Muramatsu T, Shida M, Hirasawa T, Ishimoto H, Izumi S, Mikami M. Surgical Management of vulvar lymphangioma circumscriptum: Two case Reports. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011 Apr 20;36(1):17-20.
15. A Pérez Bustillo, I Ruiz-González, S. Delgado, *et al.* "Siringomas vulvares: una causa infrecuente de prurito vulvar". *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:573-82.
16. MG Belardi, MA Maglione, S Vighi, *et al.* Syringoma of the vulva. A case report. *J Reprod Med*. 1994:39:957-9.
17. R Yavuzer, Y Basterzi, A Sari, et al. Choncroid Syringoma: A diagnosis more Frequent Than Expected. *Dermatol Surg* 2003;29:179-181.
18. Vargas Hernández VM. Editorial. Terminología y clasificación de los trastornos dermatológicos de la vulva. *Rev Enf Gen Inf.* 2012;6(1):4-7.
19. H Woodworth, M Dockerty, R Wilson, et al. Papillary Hidradenoma of the Vulva: A Clinicopathologyc Study of 69 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(4):501-508.
20. Meraz Ávila Diego, Benardete Harari Denise Niza, Hernández Ayuso Ivette, Lorenzo Mejía Ana Aurora. Hidradenoma papilífero vulvar. *An Med (Mex)* 2015; 60 (2):125-128.

In memorian

Semblanza General de Brigada M. C. José Antonio Ruiz Moreno

Dr. Eduardo Sirahuen Neri Ruz

Qué bonito es divertir, siempre me he preguntado ¿por qué a los que divierten les hacen tan ESPECTACULARES homenajes y otros profesionales apenas reciben magros reconocimientos, y a veces apenas acompañados por algunos de sus iguales?

Enseñar y curar es sublime, me parece que los pueblos que tienen salud y educación son los que están marcados para desarrollarse más armoniosamente. Me siento muy afortunado de poder realizar la semblanza del Sr. General y Doctor José Antonio Ruiz Moreno.

El General de Brigada Médico Cirujano José Antonio Ruiz Moreno, estuvo marcado con la estrella del trabajo, nació un primero de mayo, en 1934, en la ciudad de Xalapa, Veracruz. Es el mayor de tres hermanos, hijo de Doña Violeta Moreno de Ruiz y del también médico militar Mayor M. C. José R. Ruiz Markoe, quien se desarrollaba en Xalapa como médico general, principalmente partero, de donde seguramente al doctor Ruiz Moreno se le generó el estímulo de ser ginecólogo. Efectuó sus estudios básicos en la localidad, haciendo la educación media en el Colegio Preparatorio de Xalapa.

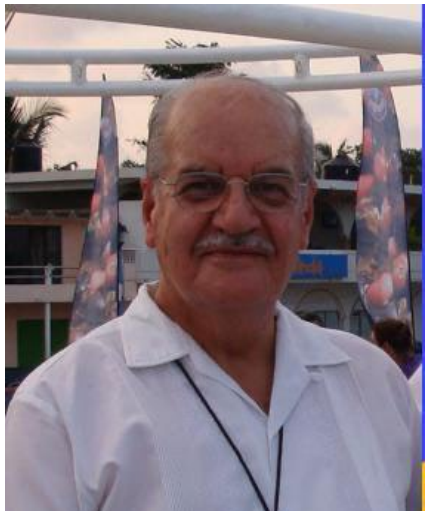
Ingresó a la Escuela Médico Militar el 1 de enero de 1952, sorteando las vicisitudes de seis difíciles años en el ambiente de la educación militar y obteniendo los primeros lugares de su grupo. Se gradúo con el título de Médico Cirujano y Partero, y obtuvo la patente de Mayor del Ejército Mexicano el 1 de enero de 1958. Cursó la Médico Militar con varias distinciones, como alumno

M. C. José Antonio Ruiz Moreno

distinguido y Teniente de cadetes. El empeño de este hijo de la Escuela Médico Militar fue premiado al final de su carrera y recibió de manos del Lic. Adolfo Ruiz Cortines la presea por ser el mejor alumno de su generación y lo señala como receptor de distinciones de manos de los mandatarios de nuestro país.

Al terminar su internado rotatorio de posgrado, continuó su carrera hospitalaria, obtuvo por selección una vacante en la residencia quirúrgica del Hospital Militar, cuando únicamente la obtenían tres o cuatro de los mejores internos para continuar la carrera hospitalaria. Realizó la residencia en cirugía del Hospital Central Militar,

Neri Ruz Eduardo Sirahuen. In Memorian. Semblanza General de Brigada M. C. José Antonio Ruiz Moreno. 2024, 18(1): 73-76.



M. C. José Antonio Ruiz Moreno

donde aprendió las diversas disciplinas relacionadas con el arte de operar y logró la máxima distinción para un residente, que es ser seleccionado como jefe de Residentes del Hospital Central Militar, puesto que ocupó de enero a diciembre de 1962. "Cuando tuve la suerte de ayudarle en la cirugía, no conocí una región anatómica que el maestro no manejara con esa facilidad y naturalidad de quien está explorando la palma de su mano".

Adelantado a su época y sufriendo las incomodidades y sacrificios propios del estudiante, lejos de su patria y familia, realizó la subespecialidad de Oncología ginecológica en La Universität Frauenklinik de Colonia, Alemania, de 1963 a 1965, dicho hospital tiene de gran renombre mundial respecto al manejo del cáncer ginecológico en aquellas décadas. Su mentor fue el doctor Karl Kauffman; y con mucho orgullo quienes hemos sido sus alumnos revisamos alguno de sus trabajos de investigación en Alemania, que han servido como referencia en el afamado libro "Kaser" de Ginecología.

A su regreso de Alemania ejerció como ginecólogo en el Hospital Militar de Veracruz escasamente seis meses, ya que por sus habilidades es incorporado rápidamente al Servicio de Ginecología del Hospital Central Militar en la capital del país, y además fungió como adjunto de la sala de obstetricia norte hasta 1970.

En 1968 ingresó como miembro de la Asociación Médica del Hospital ABC y a partir de entonces desarrolló una estrecha comunión con el Hospital Inglés. Por su trabajo en este hospital es distinguido en mayo de 1969 con el nombramiento de **director del Departamento de Investigación Médica y labor asistencial del Hospital ABC**, puesto que ocupó hasta 1971.

El Maestro Ruiz Moreno siempre buscó la excelencia, no podía hacer menos para su vida familiar; a principios de los 70 conoce, se enamora y contrae nupcias con una excelente colega, patóloga especializada en los Estados Unidos y que ya marcaba ese camino propio de la compañera de un gran hombre, me refiero sin duda, a la mejor citopatóloga de nuestro país, la **doctora Patricia Alonso Viveros**. Con quien compartió inteligentemente desde las labores hogareñas, hasta la interacción en libros de texto y reuniones científicas de sus especialidades.

En 1970 fue nombrado miembro activo del hospital ABC y continuó trabajando hasta 1982 como médico del Departamento de Investigación y Asistencia, en donde realizó, sobre todo, trabajos de investigación, que se materializaron en la publicación de numerosos e importantes trabajos (publicó más de 30) al igual que como organizador y profesor de cursos monográficos de la especialidad con otros médicos del Hospital ABC. Como parte de su profesionalismo, se certificó como ginecólogo y obstetra en el Primer Examen del Consejo Mexicano de la especialidad del país.

En julio de 1982 recibió reconocimiento por 15 años de dedicación y servicio a los pacientes de la Beneficencia del Hospital ABC. En ese mismo año, el doctor Oscar Litwak empezó a reunir y a dar forma a las inquietudes de muchos de los médicos del Departamento de Gineco-obstetricia, para que se estableciera la residencia de la especialidad en el Hospital ABC, lo que se logró gracias a su tenacidad en 1986. Desde esa fecha, el doctor Ruiz Moreno colaboró intensamente con la residencia Universitaria de Ginecoobstetricia del ABC y fungió como **Coordinador del 4° año** en donde continuó con los simposios vespertinos de los viernes para la enseñanza de los alumnos de la especialidad.

Neri Ruz Eduardo Sirahuen. In Memorian. Semblanza General de Brigada M. C. José Antonio Ruiz Moreno. 2024, 18(1): 73-76.

Al mismo tiempo, en el ámbito militar, continuó trabajando en puestos importantes, fue **jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Militar** de 1968 a 1972; de 1973 a 1978 fue **subdirector de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad** y **jefe de los Servicios técnico-normativos del Hospital Militar** de 1979 a 1982. Cabe hacer mención que estos puestos los desarrolló sin detrimento de actividades asistenciales y docentes con los pacientes y alumnos de la Escuela Médico Militar, Escuela Militar de Enfermeras y de la Residencia en el Hospital Militar.

Por sus conocimientos profundos del sistema de sanidad militar y su gran capacidad administrativa, fue elegido por el secretario de la Defensa Nacional para recibir la Medalla de Servicios Distinguidos del Ejército Mexicano y es nombrado como **subdirector General de Sanidad Militar** de 1986 a 1989.

La docencia fue parte de su naturaleza, y dio clases e instrucción médica en todas las escuelas militares de Sanidad. Cuando muy joven en la carrera, debió haber sido tremendamente exigente, a la mitad de su carrera, solamente le teníamos miedo… y los que ya fueron alumnos míos gozaron en el doctor Ruiz Moreno del maestro comprensivo y hasta apapachador, pero siempre enseñando con el rigor científico de quien quiere hacer hombres grandes y rectos para su país.

Recibió la **condecoración del Mérito Docente otorgada por el Ejército Mexicano en dos ocasiones** por su destacada labor de enseñanza en el ámbito militar. También recibió el premio a la Excelencia en Medicina 2003 del Hospital ABC.

En 2008 fue nombrado Maestro de la Ginecología y Obstetricia Latinoamericana por la FLASOG. Además, recibió el nombramiento de presidente Honorario de la Reunión Regional de la AMGO, hoy COMEGO, presidente Honorario del XX Aniversario y Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Urología Ginecológica.

Obtuvo la medalla Profesor Hans Hinselmann, padre de la Colposcopia, otorgada por el Acad.

M. C. José Antonio Ruiz Moreno

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández, Presidente del hoy Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia, A.C. (COMEGIC), concedida por vez primera al General Ruiz Moreno en el Congreso celebrado en Puebla en 2010. Además, recibió de manos del gobernador del Estado de México, la Medalla al Mérito Académico del Bicentenario.

El amor a la enseñanza, la sencillez, liderazgo y compromiso con el aprendizaje en el Hospital Central Militar, y su propio desarrollo de la educación médica continua lo hizo conocer todas las áreas de la Ginecología, y nunca he visto a otro maestro que supiera de todos los artículos por más reciente que fuera su publicación, que él no conociera, claro al paso del tiempo descubrí que Paty colaboraba con estos conocimientos frescos y necesarios para no empolvarse en la medicina. Sus características como mentor lo llevan a ser nombrado **"Maestro del Año 1981"** y se edita un libro en su honor.

Quiero citar puntualmente las palabras del General Ramón Celaya, quien fue director del Hospital Central Militar, y quien fue también alumno del doctor Ruiz Moreno; dichas palabras fueron pronunciadas con motivo del homenaje al Maestro Ruiz Moreno, por su retiro del SERVICIO activo de las armas:

"Es importante señalar sus rasgos, no sólo como profesor, sino como maestro, ya que con su res-

Neri Ruz Eduardo Sirahuen. In Memorian. Semblanza General de Brigada M. C. José Antonio Ruiz Moreno. 2024, 18(1): 73-76.

ponsabilidad, sus conocimientos siempre actualizados, por su dedicación y entrega. A pesar de su exigencia siempre sembró y logró el cariño, la estimación y el respeto de todos sus alumnos, compañeros médicos, técnicos y enfermeras para los que supo ser simultáneamente su jefe, su maestro, su compañero, pero ante todo su amigo".

Regresó de tiempo completo al Hospital Militar siendo subdirector de Asistencia Externa de 1989 a 1991 y posteriormente **subdirector General del Hospital de 1991 a 1994**. A partir marzo de 1994 a mayo de 1997 ocupó el puesto académico de más distinción técnica y académica para un médico militar, la **Dirección de la Escuela de Graduados de Sanidad Militar**, además de ascender al grado máximo en la escala jerárquica de los médicos militares **General de Brigada** y es en esa posición donde se retira del servicio activo de las armas.

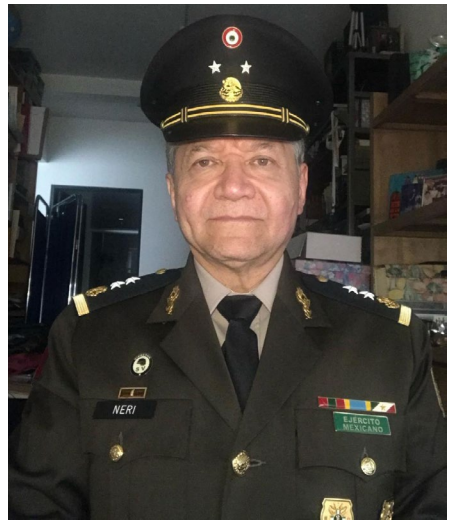
Su producción en trabajos de investigación y trabajos publicados rebasa los 130 artículos, tanto en revistas nacionales como extranjeras, además de varios capítulos en los libros de la especialidad en nuestro país, y varios premios nacionales en congresos de ginecoobstetricia; incluso un libro de cuentos, elaborado como tesis recepcional de sus estudios en "Creación Literaria".

Fue editor de la **Revista de Sanidad Militar** y editor asociado de otras revistas como **Anales de Medicina del Hospital ABC** y **Ginecología y Obstetricia de México.**

Fue profesor emérito de las Escuelas Médico Militar y Graduados de Sanidad, además fue profesor de la Escuela Superior de Medicina del IPN, y de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El maestro Ruiz Moreno fue miembro de varias Sociedades Ginecológicas y Obstétricas entre las que podemos contar: la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, la American Academy of Reproductive Medicine, el American College of Obstetricians and Gynecologists, la de Patología Cervical y Colposcopia, el Colegio Nacional de Médicos Militares, etcétera. Y ocupó todos los puestos escalafonarios de las nacionales, por ejemplo, de la Federación Mexicana de Asociaciones de Ginecología y Obstetricia, y de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical.

La recia personalidad que tuvo el maestro, aunada al constante deseo de superación, compromiso, sencillez y amor a la enseñanza, a sus pacientes y a la gente que le rodea, hizo que fuera una persona ejemplar en nuestras vidas.



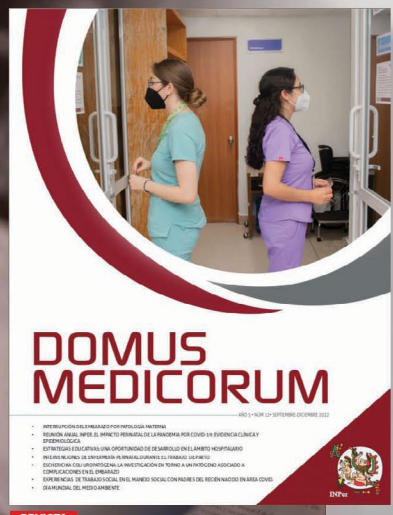
Dr. Eduardo Sirahuen Neri Ruz
Autor de la semblanza

Creamos tu proyecto:

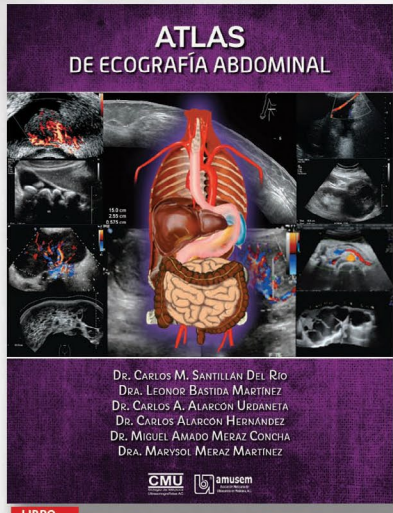
- Revistas especializadas
- Revistas institucionales
- Libros
- Boletines
- Catálogos
- Manuales
- Gacetas

IG
IMAGEN GLOBAL
COMUNICACIÓN PARA LÍDERES Y ORGANIZACIONES

REVISTA

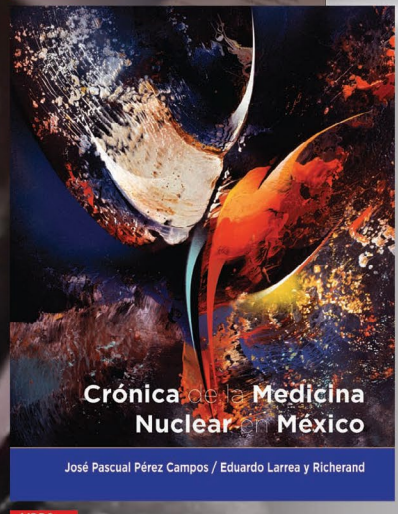


REVISTA

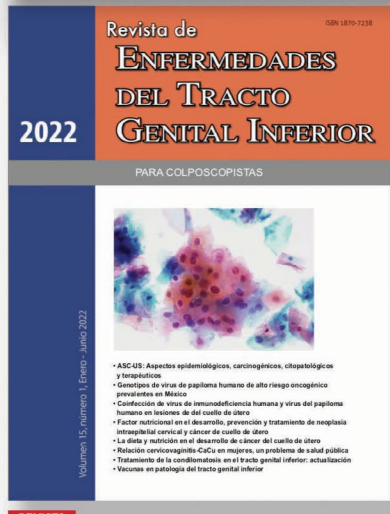


LIBRO

REVISTA



LIBRO



REVISTA

15 AÑOS DE EXPERIENCIA Y PROFESIONALISMO

55 5589 1754 | 55 8939 1701

imagenglobal.org