

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



CORRELACIÓN CITOCOLPOHISTOLÓGICA EN PACIENTES VIH POSITIVO

DIEGO RODRIGUEZ LLORT

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios d Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en
Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

Enero 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.090.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Diego Rodríguez Lloort

Carné Universitario No.: 201390022

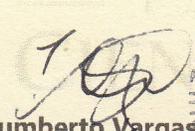
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **CORRELACIÓN CITOCOLPOHISTOLÓGICA EN PACIENTES VIH POSITIVO**

Que fue asesorado: Dr. Vicente A. Aguirre Garay

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 16 de noviembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 28 de marzo 2016

Doctor

Vicente A. Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

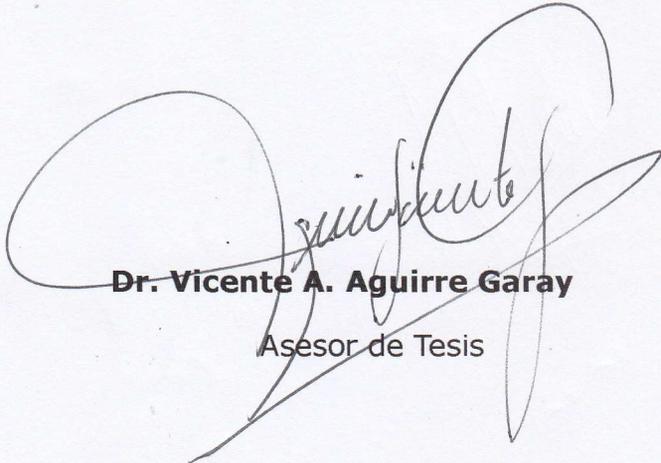
Presente

Respetable Doctor **Aguirre:**

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Diego Rodríguez Llorcarné 201390022**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"CORRELACIÓN CITOCOLPOHISTOLÓGICA EN PACIENTES VIH POSITIVO"**.

Luego de asesorar, hago constar que el Dr. Rodriguez Llorc, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Vicente A. Aguirre Garay

Asesor de Tesis

Guatemala 28 de marzo de 2016

Doctor

Vicente Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **Aguirre:**

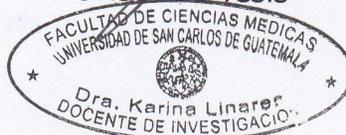
Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Diego Rodríguez Llord carné 201390022**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"CORRELACIÓN CITOCOLPOHISTOLÓGICA EN PACIENTES VIH POSITIVO"**.

Luego de **revisar**, hago constar que la Dr. Rodríguez Llord, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.

Revisor de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A mi papá José Francisco Rodolfo Rodríguez Méndez (1957 – 2012), por siempre estar a mi lado y velar por mi bien. Por estar pendiente del bienestar de los demás, ser un padre ejemplar, brindarme apoyo incondicional y entregar su vida a mi hermano y a mí. Sé que nos seguirás cuidando y guiando desde arriba.

A tío Chobe y tía Carla por ayudarnos tanto de forma incondicional en momentos muy difíciles.

A Bobby (1990 - 2014) por dejar marcados a todos en tu paso. Por enseñarme a dar hasta la última gota de esfuerzo por alcanzar nuestras metas.

A mi mamá, Chofo y Marie Paule por su apoyo incondicional durante mi formación.

A Mika, Xiro, Ramon, Manolo y especialmente a mi angelito Irene (2013 -2016) por acompañarme en todas las noches de desvelo y por su amor desmesurado. Sin ellos la maestría hubiera sido imposible.

INDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción	1
II. Antecedentes.....	4
III. Objetivos.....	24
IV. Material y Métodos	25
V. Resultados	29
VI. Discusión y análisis	31
VII. Referencias Bibliográficas	35
VIII. Anexos	39

INDICE DE TABLAS

Indice de Kappa y Concordancia.....	29
Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de lesión intraepitelial cervical de la citología	30
Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de lesión intraepitelial cervical de la colposcopia	30

Resumen

Población: pacientes VIH positivas

Objetivo: Determinar la concordancia de los estudios citológicos, colpológicos e histológicos para el diagnóstico de las lesiones cervicales en pacientes VIH positivas que consultan a la clínica de enfermedades infecciosas

Definición del tema: Correlación diagnóstica de los resultados citológicos de las muestras de estudios cervicales (Papanicolaou), observaciones colposcópicas y estudios histológicos de las biopsias guiadas por colposcopio de las pacientes VIH positivas que consultan a la clínica de enfermedades infecciosas de enero a septiembre del 2014.

Metodología:

Tipo de estudio: de concordancia

Población: pacientes VIH positivas.

Alcance de la investigación: El estudio se delimitó a una población específica, la cual fue conformada por pacientes VIH positivas que consultaron a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt en quienes se llevó a cabo estudios citológicos de las muestras cervicales (Papanicolaou), observaciones colposcópicas y estudios histológicos de las biopsias guiadas por colposcopio. Consultaron un total de 94 pacientes pero debido a que únicamente 39 contaban con los 3 estudios mencionados solo a estas últimas se les incluyó en el estudio.

Material y métodos: Este estudio se basó en la determinación prospectiva, mediante citología, colposcopia e histología, de la presencia o ausencia de lesiones cervicales de las pacientes que consultaron con diagnóstico de VIH a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt. Se procedió a analizar los resultados de estudios citológicos de las muestras cervicales (Papanicolaou), observaciones colposcópicas y estudios histológicos de las biopsias guiadas por colposcopio.

Resultado: Se evaluaron 39 pacientes VIH positivo las cuales contaban con estudios citológicos, colposcopicos e histológicos. Los resultados entre citología y colposcopia para los diferentes tipos de lesiones difirieron en un 74% y concordaron en un 26% mientras

que los resultados para los distintos tipos de lesiones al comparar citología con histología observamos que se difirió en el 85% de los casos y concordó en el 15% de estos. Se puede evidenciar una variación al observar la concordancia de los resultados de colposcopia e histología en donde se halló que los mismos difieren en un 59% y concuerdan en un 41%. La sensibilidad de los estudios citológicos para la detección de lesiones intraepiteliales fue del 41% mientras que la de los estudios colposcópicos fue del 76%. La especificidad identificada para los estudios citológicos fue de mientras que la colposcopia demostró una especificidad del 10%.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, colposcopia, cáncer, cérvix, Papanicolaou, citología, histología, virus del papiloma humano, correlación, neoplasia intraepitelial cervical

I. INTRODUCCIÓN

Una característica importante del VIH es la inmunodeficiencia profunda que resulta primariamente de una deficiencia cuantitativa y cualitativa de los linfocitos T colaboradores, los cuales se caracterizan por tener en su superficie la molécula CD4, que sirve como principal receptor del VIH. Se han descrito varios mecanismos responsable de la depleción celular y/o disfunción inmunitaria de los linfocitos T CD4, entre estos se encuentra el efecto directo de la infección al destruir las células y al efecto indirecto por la fatiga inmunitaria secundaria a la activación celular aberrante ⁽¹⁾.

El rol de virus de la inmunodeficiencia humana en el cáncer de cervix se cree que es debido a la inmunosupresión que causa, lo que predispone a la infección persistente por el virus del papiloma humano. El centro de control de enfermedades y prevención ha descrito a el cáncer de cervix como una enfermedad que define el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en pacientes infectadas con VIH ⁽²⁾. Un metaanálisis que incluyó 8 artículos hasta el 29 de julio del 2011 determinó que el virus del papiloma humano (VPH) es un factor de riesgo para la infección con VIH y que si posteriores estudios validan esta asociación la vacunación para VPH no solo prevendrá el cáncer cervical sino que también podría reducir la incidencia de VIH en las poblaciones donde la infección por el VPH es elevada ⁽³⁾.

Las mujeres infectadas con el VIH tienen un mayor riesgo de neoplasia cervical que aquellas que no están infectadas, esto es debido a que en las primeras hay una mayor infección más frecuente, persistente y progresiva por el Virus del Papiloma Humano (VPH). La terapia antiretroviral ha aumentado la expectativa de vida y disminuido varios factores de riesgo de las enfermedades oportunistas en las mujeres infectadas con el VIH no obstante esta terapia ha tenido un impacto muy bajo en la incidencia de cáncer cervical y la infección por VPH de alto riesgo en mujeres. El aumento en la supervivencia de las mujeres infectadas con VIH secundario al uso de terapia antiretroviral parece aumentar el riesgo una infección persistente por VPH y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC2 y NIC3). Las recomendaciones actuales son que se realice un tamizaje intensivo en la pacientes VIH positivo ⁽⁴⁾.

El evento inicial en la displasia cervical y la carcinogénesis es la infección con VPH. Ésta infección se ha detectado en hasta el 99% de las mujeres con cáncer cervical escamoso.

Existen más de 100 distintos tipos de VPH y más 30 de éstos pueden afectar el tracto genital inferior. Existen 14 subtipos de alto riesgo y 2 de éstos (16 y 18) son hallados en el 62% de los carcinomas cervicales. El mecanismo por el que el VPH afecta el crecimiento y la diferenciación celular es mediante la interacción de las proteínas virales E6 y E7 con genes de supresión tumoral p53 y Rb respectivamente. La inhibición de p53 previene la apoptosis celular, que ocurre normalmente cuando hay presencia de ADN dañado, mientras que la inhibición de Rb altera la transcripción del factor E2F, lo que resulta en proliferación celular anormal. Ambos de estos pasos son esenciales para la transformación maligna de las células epiteliales cervicales ⁽²⁾.

La implementación de tamizajes basados en citología para la detección de lesiones precancerosas del cérvix ha disminuido la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en la mayoría de los países desarrollados. Un programa de tamizaje basado en el análisis citológico requiere de mucho entrenamiento, infraestructura y la repetición de los estudios para que los resultados sean fiables. La inspección visual con ácido acético es económica, sensible y específica, con la desventaja que no puede reproducirse posteriormente. La utilización de vacunas para el VPH como método primario de prevención no es viable económicamente hablando en países en vías de desarrollo. Los métodos más efectivos clínicamente y costo efectivos para reducir la incidencia de cáncer cervical son aquellos que limitan el número de visitas que la paciente debe realizar. El proveer crioterapia inmediata para aquellas que tengan un tamizaje positivo tiene un impacto prometedor ⁽⁶⁾.

El objetivo del presente estudio fue determinar la concordancia de los estudios citológicos, colposcópicos e histológicos para el diagnóstico de las lesiones cervicales en pacientes VIH positivas que consultaron a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt.

Se trató de un estudio prospectivo descriptivo, en donde se describieron, analizaron y correlacionaron los resultados de los distintos métodos de tamizaje y diagnóstico de patología cervical de las pacientes femeninas que consultaron de enero a octubre del año 2014. Únicamente se incluyeron en el estudio pacientes VIH positivo que contaban con los 3 exámenes mencionados.

Los resultados entre citología y colposcopia para los diferentes tipos de lesiones difirieron en un 74% y concordaron en un 26% mientras que los resultados para los distintos tipos de lesiones al comparar citología con histología observamos que se difirio en el 85% de los casos y concordó en el 15% de estos. Se puede evidenciar una variación al observar la concordancia de los resultados de colposcopia e histología en donde se halló que los mismos difieren en un 56% y concuerdan en un 44%.

Se utilizó una boleta de recolección de datos y se realizó un análisis descriptivo de los resultados de los estudios mencionados, luego se procedió a determinar la correlación entre los resultados de los estudios. El análisis se llevó a cabo mediante el uso de una base de datos en Excel.

II. ANTECEDENTES

Un estudio llevado a cabo por el instituto de cáncer Roswell Park en New York en julio del 2002 en 2,825 mujeres llamado "Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology" encontró que la correlación entre los resultados colposcópicos e histológicos concordó únicamente en el 37% de las mujeres ⁽¹⁵⁾. Otro estudio llevado a cabo en junio del mismo año publicado en la revista de la asociación médica brasileña, llevado a cabo en el hospital de maternidad y Santa Brígida y servicio de anatomía patológica en el Hospital de Clínica de la Universidad Federal de Paraná en 80 pacientes tuvo como resultado que la citología tenía una especificidad del 77% y sensibilidad del 41% mientras que la la colposcopia tuvo una sensibilidad del 96% y especificidad del 19% para la detección de lesiones intraepiteliales ⁽¹⁶⁾.

Según una revisión de American Journal of Obstetrics and Gynecology del año 2008 titulada "Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008" la incidencia de cancer cervical es mayor en países en vías de desarrollo y aunque el frote de Papanicolaou ha sido efectivo en detectar tanto precursores celulares de carcinoma escamoso como el carcinoma escamoso del cérvix, éste examen ha sido menos exitoso en identificar aquellas mujeres con mayor riesgo de enfermedades pre malignas por lo que otras técnicas deben ser consideradas para estas pacientes ⁽¹⁷⁾.

Las mujeres infectadas con VIH tienen mayor susceptibilidad para la infección con VPH y las lesiones escamosas intraepiteliales. Muchos autores han discutido si la alta prevalencia de VPH y cáncer cervical invasivo (CCI) en la pacientes infectadas con VIH es dependiente de la efectividad de los programas de tamizaje ⁽⁵⁾. Una revisión bibliográfica del departamento de ginecología y obstetricia de la Universidad de Carolina del sur en el año 2012 llamado "Opportunistic Infections in Women With HIV AIDS" menciona que las pacientes VIH positivos tienen 5 veces mayor probabilidad de padecer de morbilidades relacionadas al VPH por lo que ellos recomiendan la realización de estudios citológicos cada 6 meses en pacientes de reciente diagnóstico por el primer año y luego un estudio anual ⁽¹⁸⁾. Un estudio llevado a cabo por el departamento de ginecología y obstetricia del instituto médico John Hopkins en Maryland en el año 1999 en 189 pacientes VIH negativos y 95 pacientes VIH positivas titulado "Accuracy of Papanicolaou Test among HIV-Infected Women" concluyó que la pacientes VIH positivas tenían significativamente

más probabilidades de padecer de NIC (14.3%) en comparación con las pacientes VIH negativas (1.2%) ⁽¹⁹⁾.

Según un estudio titulado “Cervical Dysplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Correlation with HIV Viral Load and CD4 Count” llevado a cabo de forma retrospectiva al analizar los recuentos de linfocitos T CD4 en 350 pacientes VIH positivos en el Grady Memorial Hospital en Atlanta, el recuento de linfocitos T CD4 y la presencia de displasia cervical tienen una correlación significativa ⁽²⁰⁾.

La infección por VPH de alto riesgo es un pre requisito para el desarrollo de las lesiones intraepiteliales de las células escamosas así como para el desarrollo del cáncer cervical invasivo . Muchos estudios epidemiológicos y moleculares han establecido una asociación causal entre el VPH y el CCI. El CCI representa el 9.8% de todos los cánceres humanos y cada año 500,000 nuevos casos son diagnosticados alrededor del mundo. Aproximadamente 280,000 de estas mujeres mueren y por lo menos el 80% de estas muertes ocurren en países en vías de desarrollo. Los VPH tipo 16, 18, 31, 33, 35, 45 52 y 58 causan más del 90% de los casos de CCI ⁽⁵⁾.

El cáncer invasivo del cérvix es considerado una enfermedad prevenible debido a su estado preinvasivo tan largo, actualmente existen programas de tamizaje para la citología cervical y el tratamiento para la lesiones preinvasivas es efectivo. A pesar de la naturaleza prevenible 9,710 nuevos casos de CCI que resultaron en 3,700 muertes fueron anticipados en los Estados Unidos en el 2006. La probabilidad de desarrollar cáncer cervical en los Estados Unidos es de 1:128 y aunque en éste país los programas de tamizaje están bien establecidos, se estima que el 30% del cáncer cervical ocurrirán en mujeres que nunca se han realizado un examen de Papanicolaou. En los países en vías de desarrollo este porcentaje puede ser del 60%. A pesar de estas estadísticas, la incidencia mundial del cancer invasivo esta disminuyendo y el cáncer cervical esta siendo diagnosticado más temprano lo que ha llevado a una mejoría en las razones de supervivencia. La edad promedio de diagnóstico de cáncer de cérvix en los Estados Unidos es de 47 años y tiene una distribución de casos bimodal tendiendo un pico entre los 35 y 39 años y los 60 y 64 años ⁽²⁾.

España tiene una de las más altas prevalencias de infección por VIH 1 en el centro y oeste de Europa. En el 2006 en Cataluña 32,932 pacientes entre las edades de 15 y 64

años fueron infectados por VIH 1. Los porcentajes de los casos de SIDA diagnosticados en mujeres aumentó de 14.2% en 1986 a 21.9% en el 2008. CCI fue la enfermedad definitiva del SIDA en 4.9% de las mujeres diagnosticadas entre 1994 y el 2008 ⁽⁵⁾.

En España la incidencia anual de CCI en mujeres de todas las edades es de 6.3 por cada 100,000 habitantes y la mortalidad es de 1.9 por cada 100,000. En mujeres jóvenes (15 a 44 años) la incidencia de CCI es de 6.6 por cada 100,000 habitantes, por lo que es el segundo cáncer más común luego del cáncer de mama ⁽⁵⁾.

La incidencia de cáncer de cérvix ha ido disminuyendo en todos los grupos raciales y étnicos en los Estados Unidos, aunque la incidencia de mantiene alta entre las mujeres latinas o de origen hispano. Éste tipo de cáncer sigue siendo un problema de salud mayor mundial para las mujeres. La incidencia global para el 2002 fue de 493243, la tasa de muerte anual fue de 273,505. Se considera que es el tercer cáncer más común en mujeres a nivel mundial y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres. Se piensa que la disminución tan marcada de la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix uterino en países desarrollados es el resultado de programas de tamizaje efectivas. La prevalencia de VPH crónico en países con una alta incidencia de cáncer de cervix es de 10 a 20%, mientras la prevalencia en países de baja incidencia es de 5 al 10% ⁽⁷⁾.

La citología cervical es el examen de tamizaje más utilizado para disminuir la tasa de cáncer cervical en el mundo. Sin embargo este examen tiene un impacto reducido en las mujeres infectadas con VIH, debido a que este grupo de mujeres tienen mayor riesgo de infectarse con HPV y desarrollar lesiones cervicales, lo que ha modificado las guías de tamizaje. Éstas guías ahora incluyen una examen cada 6 meses durante el primer año seguido por una chequeo anual si no de observaron lesiones. La cobertura en este grupo de mujeres es pobre e insuficiente por lo que programás de monitoreo que provean tamizajes efectivos constantes han sugerido ⁽⁸⁾. Según el Journal of Lower Genital Tract Disease en su artículo "The Future Role for Colposcopy in Europe" la colposcopia sigue siendo la mejor herramienta para evaluar a la paciente que se considera que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cervix ⁽⁹⁾.

Un artículo de investigación publicado en la revista AIDS Research Treatment en el año 2012 titulado "Prevalence and Risk Factors Associated with Precancerous Cervical Cancer

Lesions among HIV-Infected Women in Resource-Limited Settings” concluyó con que el inicio temprano de terapia altamente activa antiretroviral (HAART) tiene un impacto en reducir la prevalencia y progresión de las lesiones cervicales precancerosas ⁽²¹⁾. Mientras que un estudio llevado a cabo en África subsahariana publicado en el año 2011 en 262 pacientes tamizadas VIH positivas bajo tratamiento HAART, titulado “Potential Impact of Antiretroviral Therapy and Screening on Cervical Cancer Mortality in HIV-Positive Women in Sub-Saharan Africa: A Simulation” concluyó con que el tamizaje (aun cuando se realice una única vez) tiene el potencial de reducir la mortalidad del cáncer cervical entre las pacientes VIH positivas en África ⁽²²⁾. Lo que pone de manifiesto la importancia de llevar a cabo un manejo interdisciplinario entre la clínica de enfermedades infecciosas y el departamento de ginecología.

En una investigación llevada a cabo en Paraná durante 5 años titulada “Cervical Cancer Screening Program of Paraná : Cytohistological Correlation Results After Five Years” publicada en el año 2005 en donde se analizaron 1,601 resultados citológicos de tamizaje y se refirieron a colposcopia, se obtuvo una correlación diagnóstica (citohistológica) durante el primer año de 53.34% y de 67.3% al final del estudio ⁽²³⁾. Otra investigación titulada “Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings” llevada a cabo en San Diego California se analizaron los resultados histológicos y citológicos de 104 pacientes para correlacionar los resultados se encontró que el 61% de los pacientes que tenía NIC 2 o mayor y el 54% de esas pacientes tenían una observación colposcópica normal o de bajo grado. ⁽²⁴⁾.

Según un estudio publicado en el año 2006 llevado a cabo en el Barnes Jewish Hospital Colposcopy Clinic titulado “Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents” las impresiones colposcópicas de los residentes son precisas aunque varían según el nivel de entrenamiento del residente ⁽²⁵⁾. Lo que pone de manifiesto que los resultados de estos estudios son muy dependientes de la habilidad del profesional que lleva a cabo el estudio, lo que resalta la importancia de llevar a cabo una correlación propia del Hospital Roosevelt.

El propósito de éste estudio es obtener la información necesaria, a través del análisis de los resultados citológicos de las muestras de estudios cervicales (Papanicolaou), observaciones colposcópicas y estudios histológicos de las biopsias guiadas por

colposcópico de las pacientes VIH positivos que consultan a la clínica de enfermedades infecciosas con el fin de determinar la fiabilidad de cada estudio así como poder estandarizar la forma en que se realiza el tamizaje para el estudio cervical de las pacientes mencionadas. Para así poder proponer un protocolo de manejo para el tamizaje las pacientes mencionadas.

VIH/SIDA

Introducción

El SIDA fue reconocido por primera vez en los Estados Unidos en el verano de 1981 cuando el centro de prevención y control de enfermedades (CDC) reportó la ocurrencia de neumonía por *Pneumovystis jiroveci* en 5 hombres homosexuales aparentemente sanos en Los Angeles y sarcoma de Kapos con o sin *P. jiroveci* en 26 homosexuales, aparentemente sanos, en Nueva York y Los Angeles. Al pasar los meses la enfermedad fue reconocida entre hombres y mujeres quienes utilizaban drogas intravenosas y posteriormente fue reconocida en pacientes receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. Poco a poco se determinó que se trataba de un agente transmisible por contacto sexual y/o contacto con sangre y sus derivados ⁽¹⁾.

En 1983 el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue aislado en un paciente con linfadenopatía y en 1984 fue demostrado que era éste el causante del SIDA. En 1985 se desarrolló la prueba ELISA, lo que permitió observar la evolución de la epidemia del VIH en los Estados Unidos y otras naciones desarrolladas. Conforme ha evolucionado la pandemia del VIH se ha expandido la información de varias áreas de investigación como los son la virología del VIH, patogénesis (inmunológica y virológica), tratamiento del VIH, tratamiento y profilaxis de la enfermedades oportunistas asociadas al VIH, prevención de la infección y desarrollo de vacunas. El flujo de información relacionado con la enfermedad continúa expandiéndose y se ha vuelto casi imposible que los médicos generales estén al día con la literatura ⁽¹⁾.

Definición

Actualmente el sistema de clasificación para los adolescentes y adultos infectados con VIH se basa en las condiciones clínicas del paciente así como en el recuento de linfocitos

T CD4 (LT CD4). El sistema esta basado en tres rangos de de recuento de LT CD4 y tres categorías clínicas. Usando este sistema cualquier paciente con un recuento de LT CD <200/uL tiene SIDA por definición, sin importar la presencia de alguna enfermedad oportunista. Una vez que un paciente ha sido diagnosticado en una categoría B su clasificación no podrá ser revertida a la A aun cuando la condición clínica haya resuelto, lo mismo sucede con la categoría C ⁽¹⁾.

La definición de SIDA es compleja y se estableció no con el propósito de el cuidado práctico de los pacientes, sino más bien con propósito de vigilancia. Por lo tanto el clínico no deberá enfocarse en si la paciente llena o no los criterios estrictos de SIDA ⁽¹⁾.

Agente etiológico

El agente etiológico del SIDA es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), quien pertenece a la familia de retrovirus humanos (Retroviridae) y es de la subfamilia lentivirus. Existen dos tipos de VIH el 1 y el 2, el que causa más comúnmente el VIH en el mundo y los Estados Unidos es el VIH 1, el cual integra varios subtipos con distinta distribución geográfica. El VIH 2 fue identificado por primera vez en 1986 en pacientes en el oeste africano y originalmente se mantuvo confinado a ésta área. Tanto las infección con VIH 1 como las infecciones con VIH 2 son infecciones zoonoticas. El chimpancé Pan Troglodytes troglodytes se ha identificado como el reservorio natural del VIH 1 y es muy probable que sea la fuente original de infección en humanos. El VIH 2 esta más relacionado filogenéticamente al virus de inmunodeficiencia del simio (VIS) ⁽¹⁾.

Morfología

La observación con el microscopio electrónico muestra que el virión del VIH tiene una estructura icosaédrica, la cual contiene numerosas espigas externas formadas por dos envolturas proteínicas mayores, la gp 120 eterna y la transmembrana gp41. El virón se une a la superficie de la célula a infectar para incorporar una variedad de proteínas a la célula diana ⁽¹⁾.

Ciclo de replicación del VIH

El VIH es un virus RNA tiene como sello a la transcriptasa inversa, enzima que media la transcripción de RNA viral a DNA. El ciclo de replicación del VIH inicia cuando la proteína de unión gp120 se une a la molécula CD4. Ésta molécula se encuentra predominantemente en LT CD4. Una vez que la gp120 se ha unido a la molécula CD4, se lleva a cabo un cambio conformacional por parte del gp 120 lo que facilita que uno o más de los co-receptores se unan. Los dos mayores co-receptores identificados del VIH 1 son el CCR5 y el CXCR4. Algunas células como las dendríticas presentan receptores de lecitina tipo C llamados DC-SIGN las cuales tienen una gran afinidad a la gp120, lo que facilita la entrada del virus a los linfocitos T CD4 una vez las células dendríticas les presenten antígenos a las últimas. Seguido a la fusión entre el virus y las células diana el complejo de preintegración, compuesto por RNA viral y enzimas rodeadas por una capsida proteica, se libera hacia el citoplasma de la célula diana. Mientras que el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para llegar al núcleo, la transcriptasa inversa cataliza la transcripción reversa de genoma viral de RNA a ADN y así la envoltura proteica se abre para liberar una doble hebra de ADN viral. En éste punto del ciclo de replicación, el genoma viral es vulnerable a factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección ⁽¹⁾.

Con la activación de la célula, el ADN viral obtiene acceso a los poros nucleares y es exportado del citoplasma al núcleo en donde se integra a los cromosomas celulares del huésped a través de la integrasa viral. La activación celular tiene un rol importante en el ciclo de replicación del VIH y es crítico en la patogénesis de la enfermedad. Luego de la unión inicial e internalización de los viriones a las células diana, el ADN incompletamente transcrito se mantiene lábil y quiescente en las células y o se integra de forma eficiente a el genoma del huésped a menos que el la activación celular ocurra ⁽¹⁾.

Transmisión

El VIH es transmitido por contacto heterosexual y homosexual, por sangre o productos sanguíneos y por madres infectadas a sus hijos de forma vertical y mediante la leche materna. Luego de más de 25 años de estudios no se ha hallado evidencia de que el VIH sea transmitido por contacto casual o que el virus pueda ser transmitido por vectores como los mosquitos ⁽¹⁾.

Transmisión sexual

El VIH es una infección predominantemente transmitida de forma sexual. En los Estados Unidos aproximadamente el 49% de los casos de VIH/SIDA diagnosticados en el 2005 entre los adultos y adolescentes fueron atribuidos a contactos sexuales entre hombres. El contacto heterosexual significó otro 32% ⁽¹⁾.

Alrededor del mundo el modo más común de infección, particularmente en países en vías de desarrollo, es la transmisión heterosexual. La incidencia anual de SIDA atribuida a transmisión heterosexual ha ido incrementando de forma constante en los Estado Unidos ⁽¹⁾.

El VIH se ha aislado en fluidos seminales tanto en los mononucleares infectados como en el material libre de células. El virus parece concentrarse en el fluido seminal, particularmente en situaciones donde hay incremento de linfocitos y monocitos en el fluido, como en estados inflamatorios genitales (Ej. uretritis y epididimitis). El virus también ha sido demostrado en frotis cervicales y fluido vaginal. Existe una asociación fuerte entre la transmisión de VIH con la relación sexual anal receptora, esto probablemente se deba a la delgada y frágil mucosa rectal que separa el semen depositado del grupo de células potencialmente susceptibles. Existen por lo menos dos mecanismos de éste tipo de infección: 1) inoculación directa a la sangre a través de desgarros traumáticos en la mucosa 2) infección de células diana susceptibles (Ej. células de Langerhans en ausencia de trauma. Aunque la mucosa vaginal tiene múltiples capas más de grosor que la mucosa rectal, ésta es menos probable que sea traumatizada durante el coito. Estudios en los Estados Unidos y Euro han encontrado que la transmisión de hombre a mujer es usualmente más eficiente que de mujer a hombre, esto puede deberse en parte a la prolongada exposición a los fluidos seminales en la mucosa vaginal así como en el endometrio ⁽¹⁾.

Transmisión por sangre y productos sanguíneos

El VIH puede ser transmitido a pacientes que reciben transfusiones sanguíneas infectadas con VIH, productos de la sangre o transplantes de tejidos así como entre pacientes que utilizan drogas endovenosas y comparten jeringas o agujas. Los primeros casos de SIDA asociados a transfusiones sanguíneas fueron reportados en 1982 y para finales del 2005 habían más de 9300 personas en los Estados Unidos que habían sobrevivido la enfermedad ⁽¹⁾.

Se estima que actualmente el riesgo de infección por VIH en los Estados Unidos secundario a una transfusión sanguínea, a la cual se le realizó un tamizaje en búsqueda de VIH, es de 1 en 1.5 millones de donaciones. Lo que significa que entre las aproximadamente 15 millones de donaciones colectadas en los Estados Unidos cada año puede que hayan unas 10 donaciones infectadas disponibles para transfundirse ⁽¹⁾.

Transmisión ocupacional

Existe un pequeño, pero definitivo riesgo ocupacional para la transmisión del VIH entre trabajadores de la salud y trabajadores de laboratorio, así como potencialmente aquellos trabajadores que manejan materiales que contienen VIH. Un estimado de 600 mil a 800 mil trabajadores de salud son puncionados con agujas u otros materiales médicos con filo en los Estados Unidos cada año ⁽¹⁾.

Las exposiciones que ponen en potencial riesgo a los trabajadores de salud son las lesiones percutáneas o el contacto con membranas mucosas o piel no intacta con sangre, tejido u otros fluidos corporales potencialmente infecciosos. Estudios multi institucionales grandes han indicado que el riesgo de infección seguido de una punción con una aguja o un objeto filoso el cual estaba contaminado con sangre por una persona con la infección por VIH documentada es de aproximadamente 0.3% y a través del contacto con membranas mucosas es del 0.09% ⁽¹⁾.

Transmisión materno fetal

La infección por el VIH puede ser transmitida de una madre infectada a su feto durante el embarazo, el parto o mediante la lactancia materna. Éste último es un medio muy importante para la transmisión en países en vías de desarrollo. Análisis virológicos de fetos abortados indican que puede ser transmitido tan temprano como en el primer o segundo trimestre de gestación. Sin embargo la transmisión materna a el feto ocurre más comúnmente en el período perinatal ⁽¹⁾.

Transmisión a través de otros fluidos corporales

Aunque el VIH puede ser aislado típicamente, a bajos, niveles de la saliva de una pequeña proporción de pacientes infectados, no hay evidencia de que la saliva pueda transmitir la infección aun cuando se lleve a cabo besos. La transmisión a través de una mordida humana puede ocurrir aunque es un evento raro. Aunque el virus puede ser identificado en virtualmente cualquier fluido corporal, no existe evidencia de que ocurra transmisión como resultado de la exposición a lágrimas, sudor y orina ⁽¹⁾.

Rol del VIH en el cáncer de cérvix

El rol de virus de la inmunodeficiencia humana en el cáncer de cervix se cree que es debido a la inmunosupresión que causa. El centro de control de enfermedades y prevención ha descrito a el cáncer de cérvix como una enfermedad que define el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en pacientes infectadas con VIH ⁽²⁾. Un metaanálisis que incluyó 8 artículos hasta el 29 de julio del 2011 determinó que el virus del papiloma humano (VPH) es un factor de riesgo para la infección con VIH y que si posteriores estudios validan esta asociación la vacunación para VPH no solo prevendrá el cáncer cervical sino que también podría reducir la incidencia de VIH en las poblaciones donde la infección por el VPH es elevada ⁽³⁾.

Las mujeres infectadas con el VIH tienen un mayor riesgo de neoplasia cervical que aquellas que no están infectadas, esto es debido a que en las primeras hay una mayor infección más frecuente, persistente y progresiva por el Virus del Papiloma Humano (VPH). La terapia antiretroviral ha aumentado la expectativa de vida y disminuido varios factores de riesgo de las enfermedades oportunistas en las mujeres infectadas con el VIH no obstante esta terapia ha tenido un impacto muy bajo en la incidencia de cáncer cervical y la infección por VPH de alto riesgo en mujeres. El aumento en la supervivencia de las mujeres infectadas con VIH secundario al uso de terapia antiretroviral parece aumentar el riesgo una infección persistente por VPH y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC2 y NIC3). Las recomendaciones actuales son que se realice un tamizaje intensivo en la pacientes VIH positivo ⁽⁴⁾.

Cáncer Cervical

La infección del virus del papiloma humano es el agente causal del cáncer de cérvix. Se considera que los programas de tamizaje son efectivos en la disminución de la incidencia

del cáncer de cérvix. El tipo histológico más común de cáncer cervical es escamoso pero se ha incrementado la relativa y absoluta incidencia de adenocarcinomas. El tratamiento del cáncer de cérvix se basa principalmente en la etapa de la enfermedad, la etapa temprana de la enfermedad puede ser tratada con cirugía radical o terapia de radiación. Por otro lado la etapa avanzada debe ser tratada con quimio-radiación ⁽²⁾.

Se debe notar que el cáncer vaginal es una enfermedad poco común pero tiene muchas similitudes con el cáncer de cérvix, la terapia de radiación es el tratamiento principal para la mayoría de pacientes pero sin embargo algunos pacientes pueden ser tratados con cirugía radical ⁽²⁾.

Epidemiología y Factores de riesgo

El cáncer invasivo de cérvix es considerado como una enfermedad prevenible debido a que tiene un estado pre-invasivo bastante largo, el programa de tamizaje cervical actualmente disponible es efectivo para el tratamiento de lesiones pre-invasivas. A pesar de la naturaleza prevenible de esta enfermedad, se han registrado nuevos casos de cáncer cervical invasivo. Según un estudio realizado en Estados Unidos, se estima que el 30% de los casos de cáncer cervical ocurren en mujeres que nunca se han realizado la prueba del Papanicolaou. Así mismo, en los países en vía de desarrollo el porcentaje se acerca a un 60% ⁽²⁾.

Hay diversos factores de riesgo para el cáncer de cérvix entre ellos se menciona el inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana (<16 años), el tener múltiples parejas sexuales, fumar cigarrillos, la alta paridad y bajo estatus socioeconómico. El uso de anticonceptivos orales ha sido debatido, algunos investigadores consideran que el uso de anticonceptivos puede incrementar la incidencia de anomalías glandulares cervicales, sin embargo esta hipótesis no ha sido respaldada ⁽²⁾.

Varios factores de riesgo están ligados a la actividad sexual y a la exposición a enfermedades de transmisión sexual. Se consideró que la infección con el virus del herpes era el evento inicial del cáncer de cérvix, sin embargo se ha determinado que la infección con el virus del papiloma humano es el agente causal en el desarrollo del cáncer de cérvix, con el virus del herpes y *Chlamydia trachomatis* como co-factores. Se considera que el rol del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el cáncer de cérvix

es mediado por la supresión inmune. Se ha descrito el cáncer cervical como un síntoma de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) una enfermedad definida en los pacientes infectados con VIH ⁽²⁾.

El primer evento en la displasia cervical y la carcinogénesis es la infección con el virus del papiloma humano, este virus se ha detectado en el 99% de las mujeres con carcinoma cervical espino celular. Existen más de 100 tipos diferentes de VPH y de ellos más de 30 afectan el tracto genital inferior. La forma en la cual el VPH afecta el crecimiento celular y su diferenciación es a través de la interacción de las proteínas virales E6 y E7 con los genes de supresión tumoral p53 y Rb. La inhibición de p53 previene la detención del círculo celular y la apoptosis celular, que ocurre cuando el ADN dañado está presente mientras que la inhibición de Rb obstaculiza la transcripción factor E2F, lo que tiene como consecuencia una proliferación irregular de las células. Ambos pasos son esenciales para la transformación de las células epiteliales cervicales a malignas ⁽²⁾.

Evaluación y diagnóstico

Se considera que el sangrado vaginal es el síntoma más común en pacientes con cáncer de cérvix. En la mayoría de las ocasiones es sangrado poscoital pero también puede ocurrir como sangrado irregular o postmenopausia. Pacientes en etapa avanzada de la enfermedad pueden presentar descargas vaginales olorosas, pérdida de peso o uropatía obstructiva. En mujeres asintomáticas el cáncer cervical es identificado comúnmente a través de la evaluación de pruebas de tamizaje citológico anormal. Las mujeres que sospechen tener cáncer de cérvix deben ser examinadas por un médico y evaluar los ganglios linfáticos supraclaviculares, axilares e ingle y fémur para excluir la presencia de enfermedad metastásica. En los exámenes pélvicos se inserta un espejo en la vagina y se inspecciona el cérvix de áreas sospechosas y los sacos vaginales. Con el cáncer invasivo, el cérvix está usualmente firme y expandido y estas características deben ser confirmadas por el examen digital ⁽²⁾.

Por su parte el examen rectal también ayuda a establecer la consistencia y el tamaño cervical, especialmente en pacientes con carcinomas endocervicales y además es la única manera de determinar el tamaño cervical si los sacos vaginales han sido obliterados por cambios menopáusicos o por la extensión de la enfermedad. La extensión parametrial

de la enfermedad se determina con el descubrimiento de nódulos más allá del cérvix en el examen rectal ⁽²⁾.

Cuando el crecimiento de un tumor se presenta se considera suficiente para su diagnóstico una biopsia cervical. Si toda la enfermedad no se presenta se debe hacer un examen colposcópico con biopsias cervicales y legrado endocervical. Si el diagnóstico no es conclusivo con la colposcopia y las biopsias un procedimiento quirúrgico puede ser necesario (2).

Descubrimientos colposcópicos de la invasión

El examen colposcópico es obligatorio para pacientes con sospecha de cáncer invasivo temprano basado en la citología cervical y en una cervix con apariencia normal. Algunos de los descubrimientos colposcópicos que sugieren la invasión son: vasos sanguíneos anormales, superficie irregular con pérdida epitelial y cambio en el tono del color. Las biopsias pueden permitir el diagnóstico de invasión y por ende evitar la necesidad de una biopsia cónica, permitiendo administrar el tratamiento sin contratiempos. Si existe un retraso acerca de la profundidad de la invasión según las biopsias cervicales y si la etapa clínica ha avanzado a la etapa Ia2 o Ib1, el paciente debe someterse a una conización. En el caso de la presencia de un espécimen mostrando invasión mayor a 3 mm o dos especímenes de biopsia separadas por 7 mm mostrando carcinoma invasivo de cervix, el tratamiento debe ser administrado inmediatamente y el paciente puede someterse a cirugía radical o terapia de radiación ⁽²⁾.

Vasos sanguíneos anormales

Los vasos sanguíneos anormales pueden estar en bucle, ramificados o reticulares. La primera forma es el descubrimiento colposcópico y surgimiento de los vasos de punteado y de mosaico presentes en la neoplasia intraepitelial cervical. Conforme el proceso de crecimiento neoplásico continúa y la necesidad de oxígeno y alimentación crece, ocurre la angiogénesis como el resultado de un tumor y la producción local de tejido de VEGF, PDGF; EGF y otras citoquinas proliferando los vasos sanguíneos y la neovascularización. Los vasos de punteado empujan de manera errática hacia la superficie del epitelio produciendo los bucles o los patrones en forma de J de los vasos anormales característicos de una enfermedad invasiva. Los vasos sanguíneos anormales surgen de

igual manera del estroma cervical y son empujados hacia la superficie conforme el cáncer invade ⁽²⁾.

La ramificación anormal de los vasos sanguíneos vistos con el cáncer tienden a formar ángulos obtusos o rectos alargando después de la ramificación. La superficie del epitelio puede perderse en algunas áreas provocando un contorno irregular de la superficie. Así mismo, los vasos reticulares anormales representan los capilares terminales del epitelio cervical. Los capilares normales son vistos en mujeres postmenopáusicas con epitelio atrófico. Cuando el cáncer envuelve este epitelio, la superficie se erosiona y la red capilar se expone. Estos casos son muy finos y cortos y aparecen en forma de pequeñas comas sin un patrón organizado. No son particulares al cáncer invasivo ya que la cervicitis atrófica puede también tener esta apariencia ⁽²⁾.

Contorno irregular de la superficie

Los patrones de superficie anormal son observados conforme el tumor crece. La superficie epitelial se ulcera conforme las células pierden cohesión intracelular secundaria a la pérdida de desmosomas. El contorno irregular también puede observarse como el resultado de las características papilares de la lesión. Este descubrimiento puede ser confundido con VPH benigno crecimiento papilar en el cérvix. Es por ello que las biopsias deben ser realizadas en todos los crecimientos papilares cervicales para evitar no identificar la enfermedad invasiva ⁽²⁾.

Tono del color

El tono del color puede cambiar como resultado de un incremento vascular, necrosis de la superficie epitelial y en algunos casos producción de creatina. El tono del color se encuentra entre amarillo y anaranjado en lugar del rosado de un epitelio escamosos intacto o rojo del epitelio endocervical ⁽²⁾.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma del cérvix no tiene una apariencia específica colposcópica. Todos los vasos sanguíneos mencionados pueden ser vistos de igual manera en estas lesiones

debido a que los adenocarcinomas tienen a desarrollarse dentro del endocervix por lo que el legrado es necesario como parte del examen colposcópico ⁽²⁾.

Apariencia histológica de la invasión

La conización cervical es necesaria para determinar correctamente la profundidad y la extensión lineal de la implicación cuando se sospecha de una microinvasión. La invasión temprana es caracterizada por la protrusión de las células malignas. El enfoque consiste en células que aparecen más diferenciadas que las células adyacentes no invasivas y que tienen citoplasma abundante de coloración rosada, núcleo hipercromático y nucléolos de tamaño pequeño a mediano. Estas lesiones de invasión tempranas forman procesos en forma de lengua sin un volumen medible y son clasificadas como la1 por la Federación de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ⁽²⁾.

Con la progresión aparecen más procesos en forma de lengua y células malignas aisladas en el estroma, seguidas de la proliferación de fibroblastos (desmoplasia) y la infiltración en forma de banda de células inflamatorias crónicas. Con el incremento de la profundidad de la invasión, las lesiones ocurren en múltiples lugares y su crecimiento se vuelve progresiva en profundidad y extensión lineal. Las lesiones que son más pequeñas a 3 mm se clasifican a la etapa FIGO la1, las lesiones que se encuentran entre 3 y 5 mm o mayores en profundidad y 7 mm en extensión lineal son clasificadas como etapa FIGO la2. Conforme crece la profundidad de la invasión estromal, el riesgo de la implicación del espacio capilar linfático se incrementa. Capilares dilatados, espacios linfáticos, y células gigantes multinucleadas que contienen residuos de queratina son comúnmente vistos en el estroma ⁽²⁾.

Estadío

El cáncer cervical es una enfermedad clínica gradual. Las etapas establecidas por FIGO se describen a continuación ⁽²⁾.

- Carcinoma preinvasivo
 - Etapa 0: Carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial no debe ser incluido en ninguna estadística terapéutica.

- Carcinoma Invasivo
 - Etapa I: Carcinoma estrictamente confinado al cérvix
 - Etapa Ia: Carcinomas preclínicas del cérvix, aquellos diagnosticados únicamente por microscopio.
 - Etapa Ia1: Lesión con 3 mm de invasión
 - Etapa Ia2: Lesión detectada por microscopio y que puede ser medida. El límite superior de la medida debe mostrar una profundidad entre 3 y 5 mm o mayor, tomada desde la base del epitelio, ya sea de superficie o glandular, de donde se origina y una segunda dimensión, la extensión horizontal no debe exceder de 7 mm. Lesiones mayores a estas medidas deben ser clasificadas en la etapa Ib.
 - Etapa Ib: Lesión invasiva mayor a 5 mm.
 - Etapa Ib1: Lesión menor a 4 cm.
 - Etapa Ib2: Lesiones mayores a 4 cm.
 - Etapa II: El carcinoma se extiende más allá del cérvix pero no se ha extendido hacia la pared. El carcinoma afecta la vagina pero no más de sus dos tercios superiores.
 - Etapa IIa: No hay una afección parametrial obvia.
 - Etapa IIb: Obvia afección parametrial
 - Etapa III: El carcinoma se ha extendido hacia la pared pélvica. En el examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta la parte inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o un riñón no funciona.
 - Etapa IIIa: No hay extensión hacia la pared pélvica.
 - Etapa IIIb: Extensión hacia la pared pélvica y/o hidronefrosis o un riñón no funciona.

- Etapa IV: El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis o ha afectado clínicamente a la mucosa de la vejiga o el recto.
 - Etapa IVa: Se ha extendido hacia órganos adyacentes.
 - Etapa IVb: Se ha extendido hacia órganos distantes

El diagnóstico de ambas etapas Ia1 y Ia2 debe basarse en un examen microscópico de tejido removido, preferiblemente un cono, que debe incluir la lesión completa. La profundidad de la invasión no debe ser mayor a 5mm tomados desde la base del epitelio ya sea de la superficie o glandular de donde se origina. La segunda dimensión, la extensión horizontal no debe exceder los 7 mm. La afección del área vascular venoso o linfático no debe alterar la etapa pero debe ser registrado ya que puede afectar decisiones sobre el tratamiento a futuro. Lesiones mayores se categorizan como Ib ⁽²⁾.

Un paciente con un crecimiento fijado a la pared pélvica por un parametrio corto e indurado, pero no nodular debe ser clasificado en la etapa IIB. Durante un examen clínica, es imposible decidir si un parametrio suave e indurado es verdaderamente cancerígeno o únicamente inflamatorio. Por lo tanto el caso debe pertenecer a la etapa III solamente si el crecimiento se extiende hacia la pared pélvica ⁽²⁾.

La presencia de hidronefrosis o un hígado no funcional debido a estenosis del uréter por cáncer debe ser clasificado en la etapa III incluso si de acuerdo a otros descubrimientos debe ser asignada a etapa I o II ⁽²⁾.

La presencia de edema bulloso no debe permitir que el caso se asigne a la etapa IV. Surcos en la pared de la vejiga deben ser interpretados como un signo de afección submucosa de la vejiga si se mantienen fijas al tacto. Un descubrimiento citológico de células malignas en el lavado de la vejiga urinaria requiere de un examen más preciso y una biopsia del espécimen de la pared de la vejiga ⁽²⁾.

Patología del cáncer cervical

Carcinoma de células escamosas

El carcinoma celular escamoso invasivo es la variedad más común de los cánceres invasivos en el cérvix. Las variantes histológicas de carcinoma de célula escamosa

incluyen, queratinizante de célula grande, no queratinizante de la célula grande, y tipos de células pequeñas ⁽²⁾.

Los tumores queratinizantes de células grandes son células de tumor que forman nidos infiltrantes irregulares con perlas de queratina laminadas en el centro. Los carcinomas de células grandes no queratinizantes revelan queratinización pero forman perlas de queratina ⁽²⁾.

Adenocarcinoma

En los años recientes se ha evidenciado un número creciente de adenocarcinomas cervicales. Aunque el número total de casos de adenocarcinoma se ha mantenido relativamente estable, la enfermedad se ha visto con frecuencia más elevada en mujeres jóvenes, especialmente conforme disminuye el número de carcinomas de invasivos de células escamosas. Se cree que el adenocarcinoma in situ es un precursor del adenocarcinoma invasivo, por lo que no es de sorprenderse que coexistan comúnmente. Se puede observar colposcópicamente las lesiones intraepiteliales escamosas en el ectocérvix y el adenocarcinoma coexistente es frecuentemente más alto en el canal cervical ⁽²⁾.

El adenocarcinoma del cérvix se maneja de la misma forma que se maneja el carcinoma de células escamosas. Anteriormente se creía que el adenocarcinoma se asociaba con un pronóstico peor cuando se comparaba con el carcinoma de células escamosas ⁽²⁾.

Carcinoma adenoescamoso

Los carcinomas con una mezcla glandular maligna y componentes escamosos son llamadas carcinomas adenoescamosos. Los pacientes con carcinomas adenoescamosos del cérvix tienen una prognosis reportada más pobre que aquellos que tienen un adenocarcinoma puro o un carcinoma escamoso. Es controversial si ésta afirmación es correcta cuando se corrige el tamaño ⁽²⁾.

Sarcoma

El sarcoma más importante del cérvix es el rhabdomioma embrional que ocurre en niños y adultos jóvenes. El tumor se caracteriza por unos nódulos polipoides en forma de uvas. Los leiomiomas y los tumores mesodermicos mezclados que incluyen a el cérvix pueden ser primarios aunque son más comunes como secundarios a tumores cervicales. El adenocarcinoma cervical se ha descrito como un tumor de bajo grado con buen pronóstico, si se desarrolla recurrencia por lo general puede ser tratada con resección y terapia hormonal ⁽²⁾.

Adenocarcinoma cervical

Se ha descrito como un tumor de bajo grado con buen pronóstico si se desarrolla recurrencia, generalmente es central y puede ser tratada con resección y terapia hormonal ⁽²⁾.

Melanoma maligno

En ocasiones raras se observa melanosí en el cérvix, por lo que un melanoma maligno es raro que crezca de novo en ésta área. Histopatológicamente simula a un melanoma en otra área del cuerpo y el pronóstico depende de la profundidad de la invasión al estroma cervical ⁽²⁾.

Carcinoma neuroendócrino

El carcinoma de células pequeñas del cérvix (tipo neuroendócrino) es agresivo por naturaleza y es similar al cáncer que crece del bronquio. La marca de los tumores neuroendócrinos es el comportamiento agresivo maligno con la tendencia a hacer metástasis ⁽²⁾.

Patrones de diseminación

El cáncer de cérvix se disemina por 1) invasión directa a el estroma, cuerpo, vagina y parametrio 2) metástasis linfática 3) metástasis hematogena 4) implantación intraperitoneal ⁽²⁾.

Tamizaje para cáncer cervical

El tamizaje citológico cervical representa uno de los mayores avances en el control y prevención del cáncer. Al Dr. George Papanicolaou (endocrinólogo reproductivo) quien trabajó con el Dr. Herbert Traut es a quienes se les acredita por lo general el desarrollo de la técnica de la evaluación del material celular de muestras vaginales ⁽²⁶⁾.

El sistema Bethesda para el reporte de los resultados de citología cervical es el más comúnmente utilizado en Estados Unidos y muchos otros países. Éste se desarrolló para proveer un sistema de terminología uniforme que llevaría a guías de manejo claras ⁽²⁶⁾.

En los últimos años se han presentado nuevos métodos de tamizaje de cáncer cervical, esto, agregado a la carencia de sensibilidad del examen de Papanicolaou podrían poner en cuestionamiento el significado de la nueva edición del atlas Bethesda. Sin embargo se debe recordar que que éste examen tiene aun tiene utilidad significativa alrededor del mundo, debido a su mayor especificidad al compararse con los exámenes del virus del papiloma humano (VPH), los cuales han demostrado ser más sensibles para la detección de neoplasia intraepitelial cervical ⁽²⁷⁾. En lugares donde no se encuentra disponible el examen de VPH (por ausencia de la tecnología o por el acceso económico) el Papanicolaou continúa siendo el método de tamizaje de elección ⁽²⁸⁾. Es importante recalcar que un estudio en India rural demostró que en el ámbito de escasos recursos, un único examen de VPH se asoció con una reducción significativa del número de cánceres cervicales y sus muertes ⁽²⁹⁾.

Prevención

Las vacunas del VPH actuales son profilácticas, éstas contienen partículas parecidas al virus las cuales no son infecciosas ni oncogénicas. Producen altos niveles de anticuerpos neutralizantes y no tienen acción sobre las mujeres que ya han sido infectadas por un tipo particular de VPH, tampoco afectan en la regresión de las lesiones. Actualmente está aprobada por la FDA la vacuna cuadrivalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) aunque también existe una vacuna bivalente (16 y 18) que aun no se ha aprobado por la FDA ⁽²⁶⁾. La vacuna cuadrivalente ha demostrado reducir de forma significativa la incidencia de enfermedades anogenitales en mujeres ⁽³⁰⁾.

III. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la concordancia de las lesiones cervicales a través de los estudios citológicos, colposcopicos e histológicos en pacientes VIH positivas que consultaron a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt durante los meses de enero a octubre del año 2014

Objetivos específicos

1. Determinar la concordancia entre los estudios de colposcopia e histología
2. Determinar la concordancia entre los estudios citológicos y los colposcopicos
3. Determinar la concordancia entre los estudios citológicos y los histológicos
4. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios citológicos
5. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los estudios colposcopicos

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

A.Tipo de estudio: De concordancia ya que se realizó una correlación de los resultados citológicos de las muestras de estudios cervicales (Papanicolaou), observaciones colposcópicas y estudios histólogos de las biopsias guiadas por colposcopio de las pacientes VIH positivas.

B.Población: pacientes VIH positivas

C.Sujeto de estudio: Pacientes VIH positivas a quienes se les realizó una correlación citocolpohistológica.

D.Cálculo de la muestra: Se trabajó con la población total que cumplió con los criterios de inclusión y no fueron excluidos por los criterios de exclusión. De un total de 94 pacientes únicamente se incluyeron 39 que no fueron excluidas.

E.Criterios de inclusión:

- 1.Pacientes diagnosticadas con VIH
- 2.Pacientes que hayan iniciado su vida sexual

F.Criterios de exclusión:

- 1.Pacientes post histerectomía
- 2.Pacientes que no cuenten con uno o mas de los siguientes estudios: citológico, colposcópico e histológico.

G. Cuadro de operacionabilidad de variables:

Variable		Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Correlación	A. Citológica	Estudio citológico por medio de microscopio de muestras cervicales teñidas con tinción de Papanicolaou	Normal	cualitativa	nominal	Normal
			Inflamación			Leve
			NIC (Neoplasia intra cervical)			Moderada
	B. Colposcópica	Observación directa del cérvix mediante colposcopio y tinción con ácido acético y/o lugol	Normal	Cualitativa	Nominal	Normal
			Inflamación			Leve
			NIC			Moderada
	C. Histológica	Estudio histológico por medio de microscopio de las biopsias guiadas por colposcopio	Normal	Cualitativa	Nominal	Normal
			Inflamación			Leve
			NIC			Moderada
	VIH	Presencia de anticuerpos anti VIH confirmado por Western Blot	Positivo o negativo	Cualitativa	Nominal	Positivo
						Negativo

H. Proceso de selección y recolección de datos: A toda paciente que fue diagnosticada con VIH en el Hospital Roosevelt se le refirió a la clínica de enfermedades infecciosas donde se le realizó una medición de carga viral y recuento de linfocitos T CD4 para decidir el inicio o no de la HAART. Posterior a la confirmación del diagnóstico se realizó, como parte del protocolo interno, un papanicolaou y colposcopia.

El papanicolaou fue realizado en la primera consulta con la ginecóloga de la clínica de enfermedades infecciosas y de presentarse algún resultado anormal se le refirió con el colposcopista del Hospital Roosevelt quien realizó una colposcopia con toma de biopsia.

Para poder recolectar los datos de las pacientes de reciente diagnóstico se procedió a acceder los libros de registro de las pacientes que son sometidas a colposcopia, para así poder determinar el número de registro y recabar la información necesaria para llenar la boleta de recolección de datos.

Los registros médicos se consultaron de forma retrógrada. El estudio consistió en la documentación de los datos incluidos en el instrumento de recolección, obteniéndolos de los expedientes de las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. No se tuvo contacto con las pacientes, tampoco se intervino en el diagnóstico ni en el tratamiento. No se documentaron los nombres ni los apellidos de los pacientes. Los resultados fueron utilizados únicamente con fines estadísticos y se manejaron con estricta confidencialidad.

Una vez obtenidos los datos se tabularon en una hoja electrónica de excel, la cual se utilizó como base de datos que sirvió como apoyo para el análisis de los datos de acuerdo a los objetivos. Se ordenaron los datos en tablas y gráficas que muestren la relación entre las variables.

I. Instrumento para recolectar información:

Para ésta investigación se realizó una ficha de recolección de datos de acuerdo a las variables que se requerían para cumplir los objetivos. Estuvo estructurada de la siguiente forma (Anexo No.1):

1. Papanicolaou: se documentó el resultado del mismo, pudiendo éste ser: normal, inflamación (leve, moderada o severa) y NIC (I, II o III)

2. Colposcopia: se documentó el resultado del mismo, pudiendo éste ser: normal, inflamación (leve, moderada o severa) y NIC (I, II o III)

3. Histología: se documentó el resultado del mismo, pudiendo éste ser: normal, inflamación (leve, moderada o severa) y NIC (I, II o III)

J. Análisis estadístico:

Una vez obtenidos los datos se tabularon en una hoja electrónica de excel, la cual se utilizó como base de datos que sirvió como apoyo para el análisis de los datos de acuerdo a los objetivos. Se ordenaron los datos en tablas y gráficas que muestran la relación entre las variables .

K.Aspectos éticos:

El estudio consistió en la documentación de los datos incluidos en el instrumento de recolección, obteniéndolos de los expedientes de los estudios de las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. No se tuvo contacto con las pacientes, tampoco se intervino en el diagnóstico ni en el tratamiento. No se documentaron los nombres ni los apellidos de las pacientes. Los resultados fueron utilizados únicamente con fines estadísticos y se manejaron con estricta confidencialidad, el resguardo pasa por parte del investigador.

V. RESULTADOS

El objetivo del estudio fue: determinar la correlación diagnóstica de las lesiones cervicales a través de los estudios citológicos, colpológicos e histológicos en pacientes VIH positivas que consultan a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, dicha correlación se muestra a continuación de forma gráfica y posteriormente se discute y analiza.

Tabla 1. Índice de Kappa y Concordancia

	Porcentaje de concordancia	Índice de Kappa de Cohen
Citología - Colposcopia	26 %	0.036
Citología - Histología	13 %	-0.082
Colposcopia - Histología	41 %	0.155

Los resultados de los estudios citológicos y colposcópicos para los diferentes tipos de lesiones difirieron en un 74% y concordaron en un 26% mientras que los resultados para los distintos tipos de lesiones en los estudios citológicos e histológicos difirieron en el 87% de los casos y concordaron en el 13% de estos. Se puede evidenciar una variación considerable al observar la concordancia de los resultados de colposcopia e histología en donde se halló que los mismos difirieron en un 59% y concordaron en un 41%.

El diagnóstico de NIC I colposcópico se confirmó histológicamente en el 57% de los casos, mientras que el citológico solo lo hizo en el 43%. El diagnóstico NIC II colposcópico se confirmó histológicamente en el 33% de los casos y el diagnóstico de NIC III se confirmó histológicamente en el 50% de los casos tanto para los resultados citológicos como colposcópicos.

Se pudo notar un índice de Kappa de Cohen de 0.036 lo que nos indica que la concordancia fue leve para estos estudios. Para los estudios citológicos e histológicos se notó un índice de Kappa de Cohen de -0.082 lo que nos dice que la concordancia fue mas

débil que lo esperado en virtud de las posibilidades al azar. El índice de Kappa de Cohen para los estudios colposcópicos e histológicos fue de 0.155 lo que nos dice que la fuerza de concordancia para estos dos estudios fue leve.

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de lesión intraepitelial cervical de la citología

14 VP	5 FP	Valor Predictivo Positivo 74%	Cociente de Probabilidad Positivo 0.51
20 FN	0 VN	Valor Predictivo Negativo 5%	Cociente de Probabilidad Negativo 2.95
Sensibilidad 41%	Especificidad 20%		

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la detección de lesión intraepitelial cervical de la colposcopia

22 VP	10 FP	Valor Predictivo Positivo 69%	Cociente de Probabilidad Positivo 0.84
7 FN	0 VN	Valor Predictivo Negativo 14.29%	Cociente de Probabilidad Negativo 2.4
Sensibilidad 76%	Especificidad 10%		

Según los resultados obtenidos la concordancia entre los diversos estudios utilizados para el tamizaje y diagnóstico de patología cervical varía mucho. Cabe mencionar que estos resultados son interpretados por distintos departamentos y cada uno es operador dependiente. La sensibilidad para la detección de lesiones premalignas de los estudios citológicos fue del 41% mientras que para los estudios colposcópicos fue del 76% con una especificidad del 20% y 10% respectivamente. El valor predictivo positivo de los estudios citológicos para la detección de lesiones intraepiteliales cervicales fue del 74% mientras que para los estudios colposcópicos fue del 69% con un valor predictivo negativo del 5% y 14% respectivamente.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana de Colposcopia y patología cervical son que se inicie el tamizaje no antes de los 21 años, independientemente si se inició o no a tener relaciones sexuales. De los 21 a 29 años recomiendan un examen citológico cada 3 años (sin hacer uso de exámenes para detección de VPH). De los 30 a 64 años se prefiere un examen citológico en conjunto con pruebas de detección de VPH, sin embargo de no poderse realizar esta recomendación también es aceptable la realización de exámenes citológicos cada 3 años. Posterior a los 65 años puede omitirse el tamizaje si los últimos 3 exámenes citológicos o los últimos 2 exámenes citológicos asociados a pruebas VPH fueron normales ⁽³¹⁾. Sin embargo se hace énfasis en que estas recomendaciones no son aplicables a poblaciones especiales como lo son pacientes con historia de cáncer cervical, expuestas a DES e inmunocomprometidas, por esto y agregado a que no existen recomendaciones actuales para estas poblaciones especiales se recomienda la realización de un tamizaje mas intensivo en estas pacientes.

Como se mencionó anteriormente las mujeres infectadas con VIH tienen mayor susceptibilidad para la infección con VPH y lesiones escamosas intraepiteliales ⁽⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ y debido a que la concordancia entre los resultados citológicos y los histológicos son solo del 15% en comparación con la concordancia entre los estudios de colposcopia e histología la cual fue del 41% se debería considerar la realización de colposcopia a todas las pacientes VIH + ya que la concordancia para este estudio mostró ser mas efectiva.

Un estudio llevado a cabo por el instituto de cáncer Roswell Park en New York en julio del 2002 en 2,825 mujeres llamado "Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology" encontró que la correlación entre los resultados colposcópicos e histológicos concordó únicamente en el 37% de las mujeres ⁽¹⁵⁾ el cual es un resultado parecido al encontrado en el presente estudio en donde se encontró una concordancia del 41%.

Un estudio llevado a cabo en Baltimore publicado en el año 2005 titulado "Accuracy of Papanicolaou Test among HIV - Infected Women" ⁽¹⁹⁾, en el cual no se discriminó si la lesión era de alto o bajo grado sino que mas bien se buscaba la capacidad de la prueba de detectar anomalia (lesión intraepitelial cervical) en pacientes VIH positivo tuvo como

resultado que la sensibilidad de los estudios citológicos para la detección de lesiones intraepiteliales en pacientes VIH positivos era del 82.7% y valor predictivo positivo del 51.7%, al realizar el mismo análisis en el presente estudio encontramos que la sensibilidad para la detección de lesiones intraepiteliales de los estudios citológicos fue del 62%, valor predictivo positivo de 100%.

Otro estudio llevado a cabo en junio del 2005 publicado en la revista de la asociación médica brasileña en el hospital de maternidad y Santa Brígida y servicio de anatomía patológica en el Hospital de Clínica de la Universidad Federal de Paraná en 80 pacientes titulado "Evaluación de la sensibilidad y la especificidad de citopatológico y colposcópica en relación a la identificación de examen de lesiones histológico cervical intraepitelial" en donde se clasificó a las lesiones de alto y bajo grado, tuvo como resultado que la citología tenía una sensibilidad del 41%, especificidad del 77%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 45 % en comparación con el presente estudio donde se evidenció una sensibilidad del 41%, especificidad del 20%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 5%. En el mismo estudio se evidenció que la colposcopia tuvo una sensibilidad del 96%, especificidad del 19%, valor predictivo positivo del 65% y valor predictivo negativo del 75% en comparación con la del presente estudio en donde la colposcopia tuvo una sensibilidad del 76%, especificidad del 10%, valor predictivo positivo del 69% y valor predictivo negativo del 14%. Es muy importante recalcar que a ninguna paciente con resultado de citología normal se le hizo colposcopia y que a ninguna paciente con resultado de colposcopia normal se le tomo biopsia, por lo que la especificidad y valor predictivo negativo esta sub valorado tanto para la citología como para la colposcopia.

6.1. CONCLUSIONES

6.1.1 La concordancia entre los estudios de colposcopia e histología en el Hospital Roosevelt fue del 41%

6.1.2 La concordancia entre los estudios citológicos y los colposcopicos fue del 26%

6.1.3 La concordancia entre los estudios citológicos y los histológicos fue del 15%

6.1.4 La sensibilidad de los estudios citológicos para la detección de lesiones premalignas fue del 41% con una especificidad del 20%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 5%

6.1.5 La sensibilidad de los estudios colposcopicos para la detección de lesiones premalignas fue del 76% con una especificidad del 10%, valor predictivo positivo del 69% y valor predictivo negativo del 14%

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1 Se recomiendan capacitaciones constantes y reuniones multi disciplinarias a los integrantes del equipo del laboratorio de citología, colposcopia e histología para mejorar la correlación entre ellos.

6.2.2 La implementación del sistema Bethesda en los departamentos mencionados es recomendable pues éste es el que se utiliza actualmente en las asociaciones internacionales.

6.2.3 Se recomienda la realización de colposcopia a todas las pacientes VIH + debido a que este estudio mostró una mayor concordancia con los resultados de histología.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. En: Harrison's Internal Medicine. 17 ed. Estados Unidos: McGraw Hill Companies, Inc; 2008; Cap 182
2. Berek JS. Cervical and Vaginal Cancer. En: Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 14 ed. Estados Unidos: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; p. 1404 - 1456
3. Houlihan CF, Larke NL, Watson Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. AIDS. 2012; 26:2211-2222
4. Joshi S, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Kulkarni V, Somanathan T, Divate U. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. AIDS. 2013; 27:607–615
5. Stuardo V, Agusti C, Godinez JM, Montoliu A, Torne A, Tarrats A et al. Human Papillomavirus Infection in HIV-1 Infected Women in Catalonia (Spain): Implications for Prevention of Cervical Cancer. PLOS ONE. 2012; Vol 7:10
6. Hoppenot C, Stamper K, Dunton Ch. Cervical Cancer Screening in High- and Low-Resource Countries: Implications and New Developments. OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY. 2012; Volume 67, Number 10
7. Ministerio de Salud - Instituto Nacional de enfermedades neoplásicas. Guía práctica clínica Cáncer de Cuello Uterino. Perú. 2011
8. Muñoz M, Camargo M, Soto S, Sanchez R, Parra D, Pineda AC, et al. Human Papillomavirus Detection from Human Immunodeficiency Virus-Infected Colombian Women's Paired Urine and Cervical Samples. PLOS ONE. 2013 Feb; Vol 8:2
9. Leeson SC, Alibergashvili T, Arbyn M, Bergeron Ch, Carriero C, Mergui JL et al. The Future Role for Colposcopy in Europe. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2013; Vol 00 N 00

10. Bonnez W, Reichman RC. Papillomavirus. En: Livingstone Ch. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Estados Unidos: Elsevier, 2005; Ch 140
11. Renschmidt C, Kaufmann AM, Hagemann I, Vatazarova E, Wichmann O, Delere Y. Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection and High-Grade Intraepithelial Lesion in Women Aged 20 to 31 Years in Germany. International Journal of Gynecological Cancer. 2013 March; Vol 23 N 3
12. Vuyst H, Mugo NR, Chung MH, McKenzie KP, Nyongesa-Malva E, Tenet V, Njoroge JW. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. British Journal of Cancer. 2012 Sept; 107, 1624–1630
13. Couture MC, Page K, Stein ES, Sansothy N, Sichan K, Kaldor J, et al. Cervical human papillomavirus infection among young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia: prevalence, genotypes, risk factors and association with HIV infection. BMC Infectious Diseases. 2012; 12:166
14. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles Ch, Barlow P, Marchin J, Feoli F et al. High-risk human papillomavirus infection in HIV-positive African women living in Europe. Journal of International AIDS society. 2013; 16:18023
15. Massad L, Collins Y. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecologic Oncology. 2003. 89. 424-428
16. Bondan F, Bittencourt M, Panichi M, Piazzetta A, Evaluación de la sensibilidad y la especificidad de citopatológico y colposcópica en relación a la identificación de examen EN RELACIÓN A LA IDENTIFICACIÓN DE EXAMEN DE LESIONES HISTOLÓGICO cervical intraepitelial. Revista de la Asociación Médica Brasileña. 2002. Junio. 48
17. Chase D, Kalouyan M, DiSaia P, Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. GENERAL GYNECOLOGY. 2008. Mayo. 472-480

18. Lazenby G. Opportunistic Infections in Women With HIV AIDS. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. 2012. 55 (4) 927-937
19. Anderson J, Paramosthy P, Heiling Ch, Jamieson D, Shah K, Duerr A, Accuracy of Papanicolaou Test among HIV-Infected Women. HIV/AIDS. 2006. Febrero. 42. 562-568
20. Davis A.T, Chakraborty H, Flowers L, Mosunjac B. Cervical Dysplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Correlation with HIV Viral Load and CD4 Count. Gynecologic Oncology. 2001. enero. 80. 350-354
21. Memiah P, Mbuthia W, Kiiru G, Agbor S, Odhiambo F, Ojoo S et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Precancerous Cervical Cancer Lesions among HIV-Infected Women in Resource-Limited Settings. AIDS Research and Treatment. 2012. Enero. 2012 1-7
22. Atashili J, Smith J, Adimora A, Eron J, Miller W, Myers E, Potential Impact of Antiretroviral Therapy and Screening on Cervical Cancer Mortality in HIV-Positive Women in Sub-Saharan Africa: A Simulation. Plos ONE. 2011. Abril 6 (4) 1-8
23. Pinto A, Barroso G, Bondan F F, Felde H, Matins L, Cervical Cancer Screening Program of Paraná : Cytohistological Correlation Results After Five Years. GEOGRAPHIC CYTOLOGY. 2005. 33 (4)
24. Szurkus D, Harrison T, Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: Correlation with colposcopic and histologic findings. Am J Obstet Gynecol. 2003. 188 (5) 1180-1182
25. Baum M, Rader J, Gibb R, McAlister R, Powell M, Mutch D, et al. Colposcopic accuracy of obstetrics and gynecology residents. Gynecologic Oncology. 2006. Julio. 103. 966-970
26. Apgar B, Brotzman G, Spitzer M Colposcopy Principles and Practice. 2a ed Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008 p. 45-46

27. Mayrand M. H, Duarte E, Rodrigues I, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. The New England Journal of Medicine. 2007 Vol 357 No.16
28. Nayar R, Wilbur D The Pap Test and Bethesda 2014 “The reports of my demise have been greatly exaggerated.”Journal of the American Society of cytopathology. 2015; 4, 170-180
29. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India; The New England Journal of Medicine. 2009 Vol. 360 No.14
30. Garland S, Hernandez M, Wheeler C, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. The New England Journal of Medicine. 2007 Vol 356 No. 19
31. Saslow D, Solomon D, Lawson H, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2012

VIII. ANEXOS

Anexo 1 Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos					
Fecha de diagnóstico:	<input type="text"/>	Registro médico:	<input type="text"/>		
Papanicolaou					
Fecha:	<input type="text"/>				
Resultado:	<input type="text"/>				
	Normal	Inflamación	NIC	Cáncer	
		Leve	I		Edad <input type="text"/>
		Moderada	II		Profesion <input type="text"/>
		Severa	III		Método de planificación <input type="text"/>
Colposcopia					
Fecha:	<input type="text"/>				
Resultado:	<input type="text"/>				
	Normal	Inflamación	NIC	Cáncer	
		Leve	I		Gestaciones <input type="text"/>
		Moderada	II		Fuma/Bebe <input type="text"/>
		Severa	III		Indicación de colposcopia <input type="text"/>
Histología					
Fecha:	<input type="text"/>				
Resultado:	<input type="text"/>				
	Normal	Inflamación	NIC	Cáncer	
		Leve	I		
		Moderada	II		
		Severa	III		

Anexo 2

Tabla 5 Resultados

FICHA	PAPANICOLAOU	COLPOSCOPIA	HISTOLOGÍA
1	NIC 2	CÁNCER	NIC 3
2	NIC 1	NIC 2	NIC 2
3	NIC 3	CÁNCER	NIC 3
4	NIC 2	NIC 2	NIC 3
5	NIC 1	NIC 2	NIC 2
6	NIC 2	NIC 3	CÁNCER
7	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 3	NIC 2
8	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 2
9	NIC 3	NIC 3	NIC 3
10	ASCUS	NIC 1	NIC 2
11	NIC 1	NIC 2	NIC 3
12	NIC 2	NIC 1	NIC 3
13	NIC 2	NIC 2	NIC 3
14	NIC 2	NIC 1	NIC 1
15	NIC 1	NIC 2	NIC 1
16	NIC 1	NIC 1	NIC 1
17	NIC 2	NIC 2	NIC 1
18	NIC 3	NIC 2	NIC 2
19	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 1
20	NIC 2	NIC 1	NIC 1
21	INFLAMACIÓN MODERADA	NIC 1	NIC 1
22	NIC 3	NIC 1	NIC 2
23	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 1	NIC 1
24	NIC 2	NIC 1	NIC 3
25	INFLAMACIÓN MODERADA	NIC 2	NIC 1
26	NIC 2	NIC 2	NIC 1
27	INFLAMACIÓN MODERADA	NIC 1	NIC 1
28	NIC 2	NIC 2	NIC 3
29	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 3	NIC 3
30	NIC 1	NIC 1	NIC 2
31	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 2
32	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 3
33	NIC 2	NIC 2	NIC 1
34	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 1
35	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 2	NIC 2
36	NIC 2	CÁNCER	NIC 3
37	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 1	NIC 1
38	INFLAMACIÓN SEVERA	NIC 1	NIC 2
39	NIC 1	NIC 1	NIC 1

Permiso del Autor

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Correlación citocolpohistológica en pacientes VIH positivo" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferentes que se señala.