

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



**“UTILIDAD DEL PAPANICOLAU PARA DISPLASIA CERVICAL EN
PACIENTES VIH POSITIVO CON CD4 <200 CEL/MM³”**

**JENNIFER DANIELA FLORES JUÁREZ
GABRIELA ALEJANDRA GARCÍA GONZÁLEZ**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestras en Ciencias en Ginecología y Obstetricia

Febrero 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Las Doctoras:

Jennifer Daniela Flores Juárez

Carné Universitario No.: 100020121

Gabriela Alejandra García González

Carné Universitario No.: 100019992

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestras en Ciencias en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis **"Utilidad del papanicolau para displasia cervical en paciente VIH positivo con CD4 <200 CEL/MM³".**

Que fue asesorado: Dr. Héctor Ricardo Fong Véliz MSc.

Y revisado por: Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2014.

Guatemala, 05 de febrero de 2014

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



/lamo

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

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 20 de febrero 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado Doctor Fong:

Por este medio le informo que asesoré el contenido del Informe Final de Tesis con el Título "UTILIDAD DEL PAPANICOLAOU PARA DISPLASIA CERVICAL EN PACIENTES VIH POSITIVO CON CD4 <200 CEL/MM³", presentado por las doctoras Jennifer Daniela Flores Juárez y Gabriela Alejandra García González, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,



Dr. Héctor Ricardo Fong Véliz
Asesor de Tesis
Médico Ginecólogo y Obstetra
Hospital General San Juan de Dios



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

24 de septiembre de 2012

Doctor
Héctor Fong Véliz
DOCENTE RESPONSABLE POST-GRADO
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
Escuela de Estudios de Post-grado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de
Guatemala

Doctor Fong:

Le informo que el Estudio de Investigación "UTILIDAD DEL PAPANICOLAOU PARA DISPLASIA CERVICAL EN PACIENTES VIH POSITIVO CON CD4 <200 CEL/MM³", perteneciente a las Doctoras Jennifer Daniela Flores Juárez y Gabriela Alejandra García González, llena los requisitos establecidos por la Escuela de Estudios de Post-grado para Informe Final de Tesis.

Sin otro particular, me suscribo.

Dr. Luis Carlos Barrios Lupitou
DOCENTE DE INVESTIGACIÓN
Y REVISOR

Dr. Luis Carlos Barrios L.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 3993

c.c. archivo

Julia

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES	
2.1.	Virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.....	3
2.2.	Tratamiento.....	6
2.3.	VIH y la mujer.....	7
2.4.	Virus del papiloma humano (VPH).....	9
2.5.	Displasia cervical.....	10
2.6.	Test de Papanicolaou.....	12
2.7.	Guías de tamizaje.....	15
2.8.	Evaluación inicial de una citología anormal.....	16
III.	OBJETIVO.....	20
IV.	MATERIAL Y METODO	
4.1.	Tipo de Estudio.....	21
4.2.	Población o Universo.....	21
4.3.	Selección y Tamaño de la Muestra.....	21
4.4.	Sujeto u Objeto de Estudio.....	21
4.5.	Criterios de Inclusión y de Exclusión.....	21
4.6.	Operacionalización de Variables.....	22
4.7.	Instrumento Utilizado para Recolectar la y Registrar la Información.....	22
4.8.	Procedimiento para la Recolección de la Información.....	23
4.9.	Plan de Análisis de Resultados.....	23
4.10.	Limitaciones del Estudio.....	23
4.11.	Aspecto Ético.....	23
V.	RESULTADOS.....	24
VI.	DISCUSIÓN.....	27
6.1.	CONCLUSIÓN.....	28
6.2.	RECOMENDACIONES.....	29
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
VIII.	ANEXOS.....	36

ÌNDICE DE GRÀFICAS

Gràfica 1. Distribuci3n por grupos de edad.....	24
Gràfica 2. Escolaridad de las pacientes.....	25

ÌNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de Papanicolaou y Biopsia.....	25
Tabla 2. Resultados de las Pruebas Diagn3sticas	26

RESUMEN

La sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para detectar lesiones intraepiteliales escamosas en las pacientes VIH positivas con recuento de CD4 <200 cel/mm³ ha sido cuestionada, algunos estudios muestran alto índice de falsos negativos, lo que obliga a realizar colposcopia en estas pacientes. **El Objetivo** de esta investigación fue determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para displasia cervical, en pacientes VIH positivo con CD4 <200 cel/mm³, del Hospital General San Juan de Dios, de enero del 2010 a marzo del 2012. **Método:** Se estudiaron expedientes de 57 pacientes VIH positivo con recuento de CD4 <200 cel/mm³ a quienes se les realizó Papanicolaou y, posteriormente biopsia de cérvix por hallazgos colposcópicos sugerentes de anormalidad. **Resultados:** La edad promedio fue 34 (± 9.2) años, la menor de 17 y la mayor de 67. El 24.5% son analfabetas y 43.8% tuvieron estudios de primaria. En el 42% (n=24) el resultado del Papanicolaou fue positivo. El 58% (n=33) de las biopsias fueron positivas para displasia cervical. La sensibilidad de Papanicolaou fue de 60.61% (IC 95%, 43.68-75.32) y la especificidad de 83.33% (IC 95%, 64.15-93.32), valor predictivo positivo de 83.33% y valor predictivo negativo de 60.61%, con Razón de Verosimilitud de prueba positiva de 3.63 y Razón de Verosimilitud de prueba negativa de 0.47. El índice de concordancia es de 0.418 (IC 95% 0.171-0.665) **Conclusión:** La sensibilidad del Papanicolaou para displasia cervical en este grupo de pacientes es similar reportada en mujeres VIH negativo. La especificidad se mantiene alta al igual que en la población general.

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo viven 40 millones de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA). Hoy las mujeres representan el 50% de todos los casos de infección en el mundo (1). A finales del 2002, la Organización Mundial de la Salud alerta sobre las mujeres como el grupo social mayoritario de portadoras del VIH. Más de 1,7 millones de personas están viviendo con este diagnóstico en América Latina. En Centroamérica dos países de la región como Guatemala y Honduras, tienen una prevalencia nacional del VIH en adultos superior al 1%. En Guatemala se han registrado prevalencias del VIH del 3,6%, sin embargo la mayor parte de las mujeres sin conductas de riesgo se infectan por el VIH como consecuencia del comportamiento de alto riesgo de su pareja, sobre el cual tienen poco o ningún control (2, 3, 4,5).

Con la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana, se detectó un riesgo aumentado de neoplasias cervicales en mujeres inmunodeprimidas. Diversos estudios concluyen que la medición de los niveles plasmáticos de carga viral y recuento de CD4 podría ayudar a identificar a un subgrupo de mujeres infectadas con el VIH que están en alto riesgo, ya que las mujeres VIH-positivo con un recuento de CD4 <200 cel/mm³ se encuentran en mayor riesgo de infección por el virus del papiloma humano (VPH), presentando una mayor probabilidad(6,7,8) de reactivación de una infección latente por Virus del Papiloma Humano (VPH) o al establecimiento de una infección crónica que las predisponga a una displasia cervical, independiente de la carga de ácido ribonucleico de VIH (9,10,11). Un estudio realizado en Alemania encontró que las mujeres VIH positivas con citologías normales y recuento de CD4 <200 cel/mm³ y la presencia de ADN del virus del papiloma humano fueron más propensas a tener anomalías en la biopsia en comparación con las mujeres VIH negativas o las mujeres VIH positivas con recuento de CD4 mas altos(12).

La Agency for Health Care Policy and Research publicó un meta-análisis de 84 estudios clínicos, que estableció una capacidad diagnóstica de Papanicolaou con especificidad de 98% y sensibilidad de 51% (13), sin embargo la sensibilidad y especificidad de la tinción de Papanicolaou para detectar lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) en las pacientes VIH positivas ha sido cuestionada, ya que algunos estudios mostraban un alto índice de falsos negativos, lo que obliga a realizar una colposcopia en todas las pacientes (12).

Recientes estudios demuestran que esta tinción es sumamente sensible y específica. Wright y cols., encontraron una sensibilidad y especificidad del 81% y 87% respectivamente para detectar estas lesiones en pacientes VIH positivas (14).

El objetivo de esta investigación fue determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para displasia cervical, en pacientes VIH positivo con recuento de CD4 <200 cel/mm³, en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

Se estudiaron a 57 pacientes VIH positivo con recuento de CD4 <200 cel/mm³ a quienes se les realizó Papanicolaou y, posteriormente biopsia de cérvix por hallazgos colposcópicos sugerentes de anormalidad. Se encontró que la sensibilidad en este grupo de pacientes fue de 60.61%, (IC 95%, 43.68 -75.32), especificidad de 83.33% (IC 95%, 64.15 - 93.32), valor predictivo positivo de 83.33% (IC 95%, 64.15-93.32), valor predictivo negativo de 60.61% (IC 95%, 43.68-75.32), con una Razón de Verosimilitud de prueba positiva de 3.63 (IC 95%, 2.09-6.326) y una Razón de Verosimilitud de prueba negativa de 0.47 (IC 95%, 0.39-0.56).

Una de las limitaciones del estudio es que no fue posible comparar resultados con pacientes VIH positivo con recuento de CD4 >200 cel/mm³, debido a que en pacientes con CD4 <200 cel/mm³ se realiza colposcopia por el alto compromiso inmunológico que presentan, independientemente del resultado de Papanicolaou y ser más susceptibles de una displasia cervical, al contrario de las pacientes con CD4 >200 cel/mm³ a quienes se les realiza colposcopia y biopsia, únicamente si existe un resultado de Papanicolaou anormal.

II. ANTECEDENTES

2.1 Virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Dentro de sus generalidades se puede mencionar que este virus fue descubierto por el médico Luc Montagnier en el año 1983. Vale destacar que no significa lo mismo estar infectado por el VIH que tener SIDA. La palabra SIDA proviene de las iniciales de *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida*, que consiste en la incapacidad del sistema inmunitario para hacer frente a las infecciones y otros procesos patológicos. El SIDA es la enfermedad que se desarrolla como consecuencia de la destrucción progresiva del sistema inmunitario. Este virus permanece latente y destruye un cierto tipo de linfocitos, células encargadas de la defensa del sistema inmunitario del organismo (15).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ocasiona un amplio espectro de manifestaciones clínicas por afectación de múltiples órganos y sistemas. El propio VIH puede ser el responsable directo de alguna de estas manifestaciones, como encefalopatía o polineuropatía, si bien generalmente se trata de infecciones oportunistas y neoplasias que aparecen en relación con el progresivo deterioro del sistema inmune. Es importante monitorizar la situación inmunológica del paciente a lo largo de la enfermedad, ya que existe una correlación entre la cifra de linfocitos CD4 y la aparición de las complicaciones infecciosas sistémicas. El nivel fisiológico de CD4 es de 500 a 1600/ μ l, pudiendo existir variaciones diurnas de hasta 300/ μ l; representan del 40% al 70% de los linfocitos T, y el ratio CD4/CD8 normal es de 0,5 a 2,0. Cuando el nivel de CD4 desciende por debajo de 500-400/ μ l, aparecen infecciones menores (herpes zoster, candidiasis oral o vaginal, neumonías bacterianas, etc.); cuando es inferior a 200/ μ l comienzan a aparecer infecciones oportunistas graves (neumonía por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis cerebral, criptosporidiosis intestinal, etc.); Y cuando existen menos de 50 linfocitos CD4/ μ l pueden aparecer otras complicaciones como la enfermedad por citomegalovirus (retinitis), por *Mycobacterium avium complex*, etc. (1). La clasificación vigente de la infección por el VIH es la formulada por el Centers for Disease Control (CDC) en 1993. Se trata de un sistema clínico-inmunológico por el que los infectados se clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos CD4+.

- **Categoría clínica A:** la cual incluye a sujetos con primo infección que se caracteriza por ser pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía persistente.
- **Categoría clínica B:** engloba a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el VIH o cuyo manejo y tratamiento suelen verse complicados debido a la presencia de esta última.
- **Categoría C:** se integran aquellos pacientes que presentan o han presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987 más otras tres nuevas que se añadieron con posterioridad y que fueron aceptadas también por la OMS para Europa. Las mismas se describen en la siguiente tabla (16,17).

<u>Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA en el adulto</u>	
<u>(CDC 1993)</u>	
1.	Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2.	Candidiasis esofágica.
3.	Carcinoma invasor de cérvix.
4.	Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
5.	Criptococosis extrapulmonar.
6.	Criptosporidiasis con diarrea de más de un mes.
7.	Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8.	Retinitis por citomegalovirus.
9.	Encefalopatía por VIH.
10.	Infección por virus del herpes simple que curse una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución, o bien con bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad.
11.	Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares).

12.	Isosporidiasis crónica (>1 mes).
13.	Sarcoma de Kaposi.
14.	Linfoma de Burkitt o equivalente.
15.	Linfoma inmunoblástico o equivalente.
16.	Linfoma cerebral primario.
17.	Infección por <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminada o extrapulmonar.
18.	Tuberculosis pulmonar.
19.	Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20.	Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21.	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> .
22.	Neumonía bacteriana recurrente.
23.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
24.	Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>Salmonella typhi</i> .
25.	Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26.	Wasting syndrome (síndrome de consunción).

La infección por el VIH: Guía Práctica. Cap. 5. HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 EN EL ADULTO. Salvador Pérez Cortés, Manuel Cayón Blanco y Begoña Esquitino del Río. 2002.

Las tres vías principales de transmisión son: la parenteral (transfusiones de sangre, intercambio de jeringuillas entre drogadictos, intercambio de agujas intramusculares), la sexual (bien sea homosexual masculina o heterosexual) y la materno-(transplacentaria, antes del nacimiento, en el momento del parto o por la lactancia). Con menor frecuencia se han descrito casos de transmisión del VIH en el medio sanitario (de pacientes a personal asistencial y viceversa), y en otras circunstancias en donde se puedan poner en contacto, a través de diversos fluidos corporales (sangre, semen u otros), una persona infectada y otra sana; pero la importancia de estos modos de transmisión del virus es escasa desde el punto de vista numérico.

Se llama portador a la persona que, tras adquirir la infección por el VIH, no manifiesta síntomas de ninguna clase. Se llama enfermo de SIDA al que padece

alguno de los procesos antedichos (infecciosos, tumorales, etc.), con una precariedad inmunológica importante. Tanto el portador como el enfermo de SIDA se denominan seropositivos, porque tienen anticuerpos contra el virus que pueden reconocerse en la sangre con una prueba de laboratorio.

En líneas generales, desde que una persona se infecta con el VIH hasta que desarrolla SIDA, existe un período asintomático que suele durar unos 10 años. Durante este tiempo el sistema inmune sufre una destrucción progresiva, hasta que llega un momento crítico en que el paciente tiene un alto riesgo de padecer infecciones y tumores. Se estima que, por término medio, existen alrededor de 8 (de 5 a 12) portadores por cada enfermo de SIDA (17,18).

2.2 Tratamiento

La erradicación del VIH en los pacientes infectados no parece posible con los tratamientos actuales. Propiamente hablando, hoy el SIDA es incurable. Sin embargo, muchos de los procesos oportunistas que comprometen la vida de los pacientes con SIDA tienen tratamiento eficaz. Además, la administración de fármacos anti-retrovirales ha permitido alargar considerablemente la supervivencia de los sujetos seropositivos, de manera que la enfermedad se ha convertido en un proceso crónico.

Actualmente hay alrededor de 15 fármacos que se están utilizando en el tratamiento de la infección por el VIH. El tratamiento incluye la combinación de varios fármacos antirretrovirales que evitan el deterioro inmunológico y suprimen la replicación viral. La *terapia antirretroviral* (TAR) es compleja, pues supone la administración de al menos tres fármacos (triple terapia).

Con estos fármacos se consigue una reducción del progreso de la enfermedad y de la aparición de infecciones oportunistas, con lo que se ha logrado una extraordinaria reducción de la mortalidad y de los ingresos hospitalarios de los pacientes VIH positivos. Se comprende, por la complejidad de la medicación, la importancia de una exacta dosificación y administración. Tres días sin tomar correctamente la medicación pueden ser suficientes para hacer fracasar el tratamiento. Asimismo se ha de cuidar con esmero el estado nutricional del enfermo VIH (+), pues condiciona el curso de la enfermedad. En efecto, una

malnutrición aumenta la morbilidad por alterar el normal funcionamiento del organismo ya que empeora la tolerancia al tratamiento (18).

2.3 VIH y la mujer

La infección por (VIH) es una enfermedad que está en continuo aumento y que afecta a toda la ciudadanía. Si bien inicialmente se creyó que estaba limitada a varones homosexuales y a adictos de drogas por vía parenteral, cada vez más y más mujeres están siendo diagnosticadas de VIH y SIDA.

A nivel mundial, el número de mujeres con VIH y SIDA continúa aumentando, y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) 17,5 millones de mujeres estaban infectadas con VIH hacia fines de 2005. De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) entre el año 2000 y el 2004, el número de casos estimados de SIDA en los Estados Unidos aumentó un 10% entre las mujeres y un 7% entre los hombres. En el año 2004, las mujeres representaron el 27% de los 44.615 casos de SIDA nuevos entre adultos y adolescentes. El VIH afecta desproporcionadamente a las mujeres latinas y afro-americanas. Juntas representan menos del 25% de la población femenina en los EEUU, sin embargo representan más del 79% de los casos de SIDA en las mujeres.

El 80% de la mujeres contraen SIDA están en el grupo de edad reproductiva. Aproximadamente el 25% adquieren esta infección durante la adolescencia y aproximadamente un tercio de los casos femeninos durante 1988 se contrajeron por transmisión heterosexual. En las mujeres, las manifestaciones precoces de la enfermedad son con frecuencia ginecológicas, como las infecciones crónicas por levaduras, enfermedad inflamatoria pélvica, verrugas genitales y herpes. En 1993 los CDC incluyeron la definición de SIDA a las mujeres VIH positivas con cáncer cervical invasor. Esta inclusión continua siendo controvertida por tres motivos: Estaba basado aparentemente en información preliminar que sugería que las mujeres VIH positivas había una alta incidencia de NIC, los frotis no eran confiables y otros procedimientos diagnósticos como la colposcopia deberían haber formado parte de la evaluación rutinaria de estas pacientes (19,20).

Es un hecho reconocido que las inmunodeficiencias predisponen al desarrollo de neoplasias. En enfermedades congénitas como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la incidencia de cáncer puede estar aumentada 10.000 veces. Las pacientes con trasplantes renales parecen tener un riesgo aumentado de neoplasias del tracto anogenital bajo. Se han descrito neoplasias cervicales en el rango de 5 a 40% y se han descrito que las neoplasias anogenitales son de 9 a 14 veces más frecuentes en estas pacientes comparadas con controles. No es sorprendente por tanto ver una incidencia aumentada de cáncer en los pacientes VIH positivos.

Spinillo describió que en 75 mujeres VIH positivas 22 (29%) tenían NIC (20,21). Sun evaluó en un estudio transversal 344 mujeres VIH positivas y 325 VIH negativas. Las mujeres VIH positivas presentaban con mayor frecuencia ADN de VPH que las pacientes VIH negativas. Las pacientes VIH positivas con ADN de VPH tenían mayor probabilidad de tener NIC que las mujeres VIH negativas infectadas por VPH. En esencia todos los estudios describieron una proporción mayor (de hasta 10 veces) de NIC en mujeres VIH positivas comparadas con controles. Miman observó que el 39% de las pacientes VIH positivas con citologías normales tenían NIC. Sugirió que en estas mujeres los frotis de Papanicolaou debían realizarse cada 6 meses y que se debían llevar a cabo colposcopias basales de rutina. Posteriormente varios estudios grandes que incluyeron varios cientos de pacientes encontraron una proporción de frotis falsamente negativos del 10 a 19%. Wright afirmó que el frotis fallaba en la detección de anomalías solamente el 0.8% de 398 mujeres con VIH positivas que eran portadoras de NIC de alto grado. Los CDC recomiendan actualmente que todas las mujeres VIH positivas se realicen un frotis de Papanicolaou. Si es normal se debe repetir en 6 meses y después anualmente mientras siga siendo normal. Si el primer frotis muestra inflamación severa con células escamosas reactivas, el frotis debe repetirse en tres meses. En las pacientes con ASCUS o cualquier grado de LIE, parece justificada una evaluación más completa con colposcopia.

Las pacientes VIH positivas no solo tienen un mayor riesgo de NIC. La gravedad de la enfermedad parece relacionada con la función de células T. las pacientes VIH positivas con NIC tienen recuento absolutos de células T y proporciones T4:T8 de aproximadamente la mitad que aquellas pacientes VIH positivas sin NIC. Wright describió en la evaluación de 398 mujeres VIH positivas y 357 mujeres VIH

negativas, que NIC estaba asociada independientemente con infecciones por VPH (OR 9.8), infección por VIH (OR 3.5), recuento de linfocitos T CD4 positivos menor de 200 (OR 2.7) y edad mayor de 34 años (OR 2.0). Johnson describió que la mitad de las pacientes con recuentos de CD4 menores de 200cel/mm estaban infectadas con VPH 18 y que el HPV 18 se detectaba en el 19% de todas las pacientes VIH positivas (22).

2.4 Virus del papiloma humano (VPH)

Las mujeres infectadas con el VIH tienen una alta prevalencia de infección por VPH (23,24) y, por tanto, corren el riesgo aumentado de desarrollar cáncer de cuello uterino (6). Esto puede explicarse por la infección persistente por el VPH con múltiples subtipos en VIH positivos, particularmente de alto riesgo. Dependiendo de la población estudiada, la lesión intraepitelial escamosa (SIL) es hasta 40 veces mayor en mujeres infectadas por VIH (25), y hasta el 20% de ellas son propensas a desarrollar SIL de cuello uterino dentro de los 3 años primeros después del diagnóstico de VIH (26, 27). Otros estudios han demostrado aumento de las tasas de progresión de SIL de bajo grado a lesión intraepitelial de alto grado (HSIL), en mujeres VIH-positivas (28), y un riesgo de 5,4 para el desarrollo de cáncer invasor de células escamosas (29). Los programas de control cervical tratan de reducir el riesgo del cáncer de cuello uterino mediante la detección de lesión precursora temprana. Un estudio retrospectivo de Maiman (25) presentan una mayor tasa de hallazgos anormales en las pruebas de Papanicolaou entre las mujeres VIH-positivas, informando anormalidades en 30-60% de las pruebas de Papanicolaou y diagnóstico de displasia en el 15-40% de las pruebas de Papanicolaou. La mayoría de estas pruebas anormales de Papanicolaou se deben a la atípica células escamosas de significado incierto (ASC-US), que se encuentra por lo general en las mujeres con un recuento de CD4 <200 células / mm³ (30). En un estudio de Rio de Janeiro realizado por el Instituto de Pesquisa, la prevalencia de displasia cervical entre las mujeres con un recuento de CD4 inferiores a 250 células / mm eran seis veces mayor que la observada para las mujeres con mayor recuento (7). Un hallazgo similar se observó en el estudio reciente de Ruanda (6). En el estudio de Ruanda, la inmunosupresión fue significativamente asociada con LSIL en las mujeres que albergan HPV de alto riesgo. En contraste, el estudio reciente de la India (25) no encontrar una asociación de la prevalencia de displasia cervical con la inmunosupresión.

Algunos estudios han informado de que las pruebas de Papanicolaou en la población con VIH no son fiables en cuanto que tienen altas tasas de falsos negativos (27,31). Sin embargo, no todos los estudios apoyan esta conclusión (32). Además, algunos estudios han encontrado una menor sensibilidad y especificidad de las pruebas de VPH en las mujeres VIH en comparación con el general de la población. Esto no es sorprendente teniendo en cuenta que las mujeres VIH positivas son ya VPH-positivo, en particular con alto riesgo subtipos de VPH. Por lo tanto, la prueba del VPH no puede ser adecuada en esta población debido a la alta prevalencia de VPH, incluyendo varios tipos. La combinación de altas pruebas de Papanicolaou falsos negativos y progresión agresiva enfermedad cervical han llevado a nuevas directrices de cribado en las mujeres VIH positivas. Las directrices actuales de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) recomiendan Papanicolaou anual después de las pruebas de diagnóstico inicial del VIH, con una prueba adicional de seis meses en el primer año (6). La CDC también recomienda revisión de rutina colposcópico en vista de la alta falsa test de Papanicolaou negativo en este contexto. Esta recomendación es con el apoyo de la Sociedad Británica de Colposcopia y de Screening de cáncer de cérvix (BSCCS) que aconseja a todas las mujeres con nuevo diagnóstico de VIH que tengan prueba anual de Papanicolaou y colposcopia (33). Sin embargo, las pautas alternativas para llevar a cabo la rutina colposcopia en los nuevos diagnósticos del VIH-positivas se requiere que sean aplicables a países de escasos recursos (6).

2.5 Displasia cervical

La displasia cervical es una lesión pre maligna o pre cancerosa de las células del cuello uterino. Se pueden distinguir 3 formas de displasia: leve, moderada y severa. La displasia leve es la forma más corriente, se puede considerar una respuesta tisular a la agresión del virus y en el 70 % de los casos se cura sin ningún tratamiento. Sin embargo, la displasia leve puede transformarse en una lesión más grave. Las displasias moderada y severa son formas más grave que se deben tratar por el mayor riesgo de transformarse en lesiones cancerosas. El método diagnóstico para estas lesiones es la práctica de la citología que permite detectar las alteraciones celulares.

Pero la displasia no solo es provocada por algunos tipos de VPH. El consumo de tabaco es otra causa de displasia cervical, posiblemente por la acción tóxica sobre el cuello uterino de la nicotina y la cotonina. Estos agentes químicos también se pueden concentrar en las secreciones genitales masculinas, por eso se deben abstener de fumar los varones que tienen relaciones sexuales con mujeres portadoras de displasia. También determinadas carencias nutricionales pueden favorecer la aparición de displasia cervical. Por eso el Instituto Nacional del Cáncer recomienda el consumo de frutas y vegetales frescos, o en su defecto un suplemento polivitamínico con antioxidantes como la vitamina E o carotenos.

La forma de adquirir la infección por HPV es a través del contacto sexual. El virus puede estar en reposo hasta durante 20 años, por lo cual no siempre se puede relacionar la displasia con un contacto sexual reciente. Por lo tanto el riesgo de displasia persiste durante muchos años y por tanto la vigencia de la práctica de citología es cada vez más importante ante el riesgo de displasia y/o cáncer. La eliminación del virus es muy difícil a pesar de la cirugía y otras técnicas aplicadas directamente sobre el cuello uterino.

Algunos estudios han demostrado que la prevalencia de la displasia en mujeres infectadas con VIH fluctúa entre 31% y 63%, con una probabilidad cinco veces más que las mujeres VIH-negativo. Además las pacientes VIH positivas tienden a desarrollar lesiones más extensas, displasias más avanzadas y mayor número de lesiones vulvovaginales. En mujeres portadoras del VIH, la displasia puede ser persistente, progresiva, recurrente y difícil de tratar. (1, 11,12) Existe evidencia que sugiere que las mujeres VIH-positivo que tienen cáncer cervical invasor son aproximadamente 10 años menores que sus pares VIH-negativo (15).

Las pacientes VIH positivas, tienden a tener infecciones persistentes, lo que podría explicar la elevada incidencia de SIL en las mujeres VIH positivas. Esta mayor frecuencia de infección por el VPH en las pacientes VIH positivas se relaciona con el grado de inmunosupresión. Así, para valorar la prevalencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección cervicovaginal por el VPH, Palefsky llevó a cabo un estudio de cohortes de mujeres VIH positivas (n= 1778) y negativas (n= 500), hallando que las mujeres VIH con menos de 200 CD4/mm³ tienen un alto riesgo de infección por el VPH (70%) en comparación con las

pacientes seronegativas documento 16. En otro estudio prospectivo en el que se comparan 481 mujeres con infección por el VIH frente a 437 seronegativas con un seguimiento de 3,2 años, se pone de manifiesto que un 9% de las seropositivas desarrolla lesiones perianales o vulvares (condiloma acuminado o neoplasia intraepitelial), frente al 1% de las seronegativas. Entre los factores relacionados con las lesiones se encuentran la infección por el VIH, la infección por el VPH, un recuento bajo de CD4 y el uso continuado de drogas intravenosas. Otro estudio prospectivo en 653 pacientes muestra una incidencia de SIL del 20% en las pacientes VIH, frente al 5% en las seronegativas, a los 30 meses de seguimiento (38). Además se ha observado que la prevalencia de una neoplasia intraepitelial cervical (CIN) en las mujeres VIH positivas es de aproximadamente 20-40% (14).

Las pacientes VIH positivas con SIL también están asociadas con mayores tasas de consumo de drogas y el número de parejas sexuales. Un estudio realizado en África, informó que la tasa de 4,3 veces de LSIL en pacientes VIH positivas en comparación con las negativas. Otros estudios han demostrado el aumento de las tasas de progresión de HSIL en mujeres VIH positivas en comparación con las mujeres VIH negativas. Esto puede estar relacionado al hecho de la inflamación en respuesta de las lesiones de NIC, la cual se suprime en mujeres VIH seropositivas. Un aumento de la prevalencia de NIC ha sido reportado en asociación con la reducción de los recuentos de células CD4, pero no con VIH tipo 1, carga viral o duración de la infección de VIH. Mientras que el grado de inmunosupresión puede contribuir al desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical en las mujeres VIH positivas, parece que no hay diferencia entre los recuentos de CD4 con bajo y alto grado de las lesiones cervicales. Esto sugiere una vez que NIC se establece, progresión de la enfermedad no pueden ser afectados por los recuentos de CD4 por sí solos. La recurrencia de NIC en un estudio se produjo en aproximadamente el 90% de las mujeres con recuentos de células CD4 <200 ces/mm³ (14).

2.6 Test de Papanicolaou

El diagnóstico de la displasia se realiza por medio de un Papanicolaou, Se colectan células del cérvix, que luego se envían a un laboratorio para su análisis. Si se encuentra un crecimiento anormal de células en el Papanicolaou, puede realizarse una colposcopia.

Los esfuerzos de prevención del cáncer cervicouterino en todo el mundo se han centrado en el tamizaje de las mujeres en situación de riesgo de contraer la enfermedad, empleando las pruebas de Papanicolaou y el tratamiento de las lesiones precancerosas. El procedimiento de tamizaje mediante la prueba de Papanicolaou se desarrolló en los años treinta y se le dio el nombre de su inventor, el Dr. George Papanicolaou. En algunos países desarrollados, los programas de tamizaje de Papanicolaou, también conocidos como programas de tamizaje citológico, han dado resultados notables en cuanto a la reducción de la incidencia de cáncer cervicouterino y de la mortalidad. La incidencia del cáncer cervicouterino puede reducirse hasta un 90% si los procedimientos de tamizaje son buenos y se logra una cobertura elevada. Por ejemplo, en Finlandia, un programa de tamizaje de cáncer cervicouterino nacional, puesto en marcha en 1963, permitió reducir la tasa de cáncer cervicouterino a 5,5 casos por 100.000 mujeres, uno de los valores más bajos del mundo. En cambio, en los países en desarrollo, donde se produce el 80% de todos los casos nuevos, se ha estimado que sólo el 5% de mujeres se han realizado una prueba de Papanicolaou en los últimos cinco años.

Si bien mediante los estudios de los programas de exámenes citológicos se ha obtenido una amplia gama de datos sobre la sensibilidad y la especificidad de la prueba de Papanicolaou, se considera que esta prueba es específica para la detección de las lesiones de grado alto y el cáncer. Esto significa que la prueba da resultados negativos para una proporción elevada de mujeres que efectivamente no tienen displasias.

Sin embargo, el empleo de la prueba de Papanicolaou para el tamizaje sólo tiene una sensibilidad moderada. Ello significa que la prueba es positiva sólo para un porcentaje relativamente bajo de mujeres que presentan displasias. Este porcentaje puede ser aún menor en las mujeres posmenopáusicas, en razón de los cambios fisiológicos del cuello uterino. En un metanálisis reciente se comprobó que este método de citología cervicouterina tenía una sensibilidad global de 51% y una especificidad de 98%. Como era de esperar, el metanálisis demostró que el valor predictivo positivo de la prueba de Papanicolaou dependía significativamente de la prevalencia de la enfermedad. La mayor prevalencia de la enfermedad (que significa un valor predictivo positivo más elevado) estaba asociada con mayores niveles de sensibilidad y niveles más bajos de especificidad (34). En un estudio

realizado en Costa Rica, se determinó que el tamizaje mediante la prueba de Papanicolaou tenía una sensibilidad de 78% y una especificidad de 94% en la identificación de las atipias de las células escamosas de significado indeterminado (35). Se están investigando varios nuevos métodos de tamizaje mediante la prueba Papanicolaou para reducir las tasas de negativos falsos. Mientras tanto, se reconoce que la prueba de Papanicolaou es una metodología de tamizaje importante pero imperfecta (35).

Las mujeres infectadas con VIH tienen aproximadamente 10 veces más de probabilidades de una Papanicolaou anormal en comparación con la población en general a causa de ASC-US (36). En un estudio realizado de las mujeres de Missouri, donde las pruebas de Papanicolaou se obtuvieron cada 6 meses, la incidencia de pruebas anormales de Papanicolaou fue 179 de cada 1.000 personas por año para el VIH-positivo y 75 en 1.000 personas por año para mujeres VIH-negativo. En un estudio de mujeres VIH llamado Estudio de la mujer Interagencial del VIH (WIHS) participaron 1.639 mujeres infectados por el VIH, los investigadores encontraron que la detección del VPH, CD4 de carga y conteo viral del VIH predijo la incidencia de citologías cervicales anormales (36). En la población infectada por el VIH, muchas pruebas de Papanicolaou con resultado negativo o un diagnóstico de ASC-US se ha demostrado que tiene NIC al realizar biopsia, sin embargo la razón para esta observación no está establecida. Las pruebas de Papanicolaou en mujeres infectadas por VIH se han reportado por algunos autores, que tienen poca precisión, valor predictivo positivo bajo y resultado alto de falsos negativos. Se observó que de las 32 mujeres con VIH que participan en un primer estudio, 13 (41%) tenían NIC en colposcopia por biopsia dirigida, pero sólo una de estas lesiones fue detectada en la prueba de Papanicolaou. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros estudios. Los estudios posteriores parece que no muestran ninguna diferencia en la precisión de la prueba de Papanicolaou en VIH positivos en comparación con las mujeres VIH negativas. El estudio WIHS (comparando los resultados de mujeres VIH positivas y negativas en un estudio multicéntrico de cohorte) mostró que el valor predictivo positivo de la citología fue del 72% de las mujeres seropositiva y el 60% para los seronegativas. El valor predictivo positivo de la colposcopia en este estudio también fue bajo, informó del 71% de las mujeres seropositivas al VIH y el 55% para negativas. La razón de una alta tasa de

discordancia entre los hallazgos citológicos y los resultados histológicos para pacientes VIH positivas aún sigue sin estar claro. Sin embargo, los resultados falsos negativos de la prueba de Papanicolaou parece ocurrir sobre todo con VPH de los casos positivos y en las mujeres con recuentos de CD4 <500 cel/mm³ (36).

2.7 Guías de tamizaje

Aun no hay una sola guía a seguir para el screening de la mujer VIH positiva. La asociación británica para Neoplasias asociadas al VIH, recomienda que todas las infectadas por el VIH con reciente diagnóstico deben hacerse regularmente (sin especificar) el Papanicolaou. Algunos autores recomiendan que mujeres VIH positivas se sometan a una evaluación periódica a intervalos de no menos que 6 meses. El Centro para el Control de Enfermedades y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan que la prueba para mujeres VIH-positivas se realice en intervalos de 6 meses para el primer año después del diagnóstico del VIH, seguida de los frotis cervicales anuales si los resultados son normales. Tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Americana de Cáncer en sus guías de detección del cáncer de cuello uterino recomienda que las mujeres infectadas por el VIH se realicen screening anualmente. La preocupación por la inexactitud de la prueba de Papanicolaou, como ya se mencionó anteriormente, junto con la elevada tasa de progresión de la enfermedad cervical que se ha visto con pruebas anormales de Papanicolaou en mujeres VIH positivas, han llevado a las recomendaciones para la rutina de colposcopia, en particular en la evaluación inicial. Por ejemplo, la Sociedad Británica de Colposcopia y de cuello del útero aconseja a todas las recién diagnosticada VIH-positivo que se realicen pruebas anuales de Papanicolaou y colposcopia.

El 2008 la Asociación Británica del VIH para Neoplasias asociadas al VIH recomiendan que todos los pacientes con alguna prueba de Papanicolaou anormal (por ejemplo, ASC-US o más) se refiere a una colposcopia especialista. En la actualidad, tanto recuento de células CD4 y el ADN del VPH parece ser indicadores útiles de alto riesgo (35).

Table II. Table Comparing Various Published Guidelines for Cervical Screening in HIV-positive Women

<i>Recommending body</i>	<i>Screening recommendation</i>
United States Preventive Services Task Force, Agency for Health Care Policy and Research, and United States Public Health Service Center for Disease Control and Prevention (CDC)	Women who are infected with HIV should undergo cervical cytology for cancer screening twice in the first year after diagnosis of HIV infection and then annually, provided the test results are normal. A Pap test should be obtained twice in the first year after diagnosis of HIV infection and, if the results are normal, annually thereafter. If the results of the Pap test are abnormal, care should be provided according to the ASCCP Consensus Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology.
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Women infected with HIV should be screened annually for cervical cancer for women aged 21–30 years and then every 2–3 years for women aged >30 years if three consecutive annual Pap tests are negative.
American Cancer Society (ACS)	Women infected with HIV should be screened annually for cervical cancer for women aged 21–30 years and then every 2–3 years for women aged >30 years if three consecutive annual Pap tests are negative.
2008 British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies	All newly diagnosed HIV-infected women should have regular (unspecified) Pap tests.

Fuente: Liron Pantanowitz, M.D. and Pam Michelow. Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Squamous Lesions of the Uterine Cervix. *Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Squamous Lesions of the Uterine Cervix*. Vol.39, pag.65-72.

2.8 Evaluación inicial de una citología anormal

- Importancia de un frotis atípico.** Un frotis atípico de significado incierto, posee un riesgo de un 5 a 17% de lesión intraepitelial de alto grado. Si la paciente es positiva para VPH de alto riesgo, este sube a 17,7% en la evaluación inicial y puede aumentar en 8,8% más durante un período de seguimiento de dos años, alcanzando a 25% (una de cada cuatro pacientes con citología atípica de significado incierto VPH positiva) (13,16). Es de suma importancia, valorar la calidad del laboratorio y un índice para ello es el número de citologías atípicas, estas no deberían representar más de un 2,5% del universo total. Sin duda la judicialización de la medicina ha generado que en vista de disminuir los falsos negativos del método, estas cifras hayan incrementado su número disminuyendo de esa manera la especificidad de la citología (16).

EVALUACION INICIAL DE UN REPORTE CITOLOGICO	
Anormalidades escamosas	
ASC-US	Tres opciones igualmente aceptables - tipificación viral para VPH alto riesgo - repetir citología en 6 meses - colposcopia
ASC-H	- colposcopia
LSIL	- colposcopia
HSIL	- colposcopia
Cáncer	- colposcopia

Anormalidades glandulares	
AGC-US	- colposcopia
AIS	- colposcopia
AC	- colposcopia
ASC-US= células escamosas de significado incierto. ASC-H= células atípicas que no excluyen una lesión de alto grado. LSIL= lesión intraepitelial de bajo grado. HSIL=lesión intraepitelial de alto grado. AGC-US= atipia glandular de significado incierto. AIS= adenocarcinoma in situ. AC= adenocarcinoma.	

El reporte de una citología atípica es difícil, ya que no corresponde a un diagnóstico exacto sino más bien a una interpretación subjetiva y como tal tiene una gran variabilidad inter e incluso intra-observador. La edad también posee influencia en la interpretación de una atipia ya que en mujeres menores de 30 años un porcentaje alto de ellas (al menos un 50%) sólo está expresando presencia de VPH, no así en las mujeres mayores donde aparecen cifras más significativas de NIE II y III (37,5).

Es indudable que la mayoría de las mujeres con una citología atípica de significado incierto, no tienen NIE II/III o cáncer invasor, pero el número de citologías es tan alto que se transforma en la principal fuente de derivación para el diagnóstico de NIE II/III (39%). En Chile 24% de las LIE de alto grado tenían como citología de referencia un atípico de significado incierto (10% de las NIE II y 14% de las NIE III) (38).

Aquellos frotis atípicos, informados como que no descartan una lesión de alto grado, representan una realidad diferente, si bien no deberían representar más de 5 a 10% del total de los atípicos, poseen un riesgo de 27 a 40% de NIE II/III, lo que motiva su inmediata derivación a colposcopia (38). El riesgo de cáncer invasor detrás de una citología atípica representa entre un 0,1 a 0,2% (16).

- **Manejo de una citología atípica.** El manejo de una citología atípica de significado incierto, ha generado grandes controversias en la literatura a nivel mundial, un esfuerzo serio por aclarar estas interrogantes lo entrega el estudio ALTS (ASCUS/LSIL TRIAGE STUDY) el cual afirma que existen tres alternativas para su enfrentamiento: 1) colposcopia inmediata, 2) repetir la citología y referir a colposcopia si PAP es atípico o mayor, 3) tipificación viral para VPH de alto riesgo y referir a colposcopia si es positiva. Si la citología era realizada en medio líquido, la tipificación viral sería la alternativa preferida, en

esta situación logra con una tasa de referencia a colposcopia de un 53,1% el diagnóstico del 92,4% de los NIE II/III. En la situación de repetir la citología se logra con una tasa de referencia de 67% el diagnóstico del 95,4% de los casos de NIE II/III (19,2).

MANEJO DE UNA CITOLOGIA ATIPICA	
<ul style="list-style-type: none"> • • • 	<p>Colposcopia teóricamente debería identificar todos los NIE II/III, VPP bajo. Es operador dependiente.</p> <p>Citología: repetir a los 6 y 12 meses. Referir si PAP ASCUS o mayor. Riesgo que implica la pérdida de seguimiento. Logra con una tasa de referencia del 67% al diagnóstico del 95.4% de los NIE II/III.</p> <p>Tipificación viral: si es positiva a colposcopia. Logra con una tasa de referencia del 53.1% el diagnóstico del 92.4% de los NIE II/III.</p>

Guido R y cols. Am J Obst y Gynecol 2003; 188:1401-1405.

- **Implicancias clínicas de las otras citologías alteradas.** Partiendo de la premisa que ante una citología atípica de significado incierto, cuya tipificación viral es positiva para virus de alto riesgo, su riesgo subyacente de NIE II/III es del orden de un 25% y eso justifica el estudio colposcópico, cualquier alteración citológica que conlleve un riesgo mayor o igual justificaría la misma conducta. ¿Cuál es el riesgo de NIE II/III tras una citología atípica que no descarta lesión de alto riesgo o ante una citología sugerente de LIE ya sea de alto o bajo grado? El riesgo para una atípico que no descarta LIE de alto grado es de entre un 27 a 40%, (16) para una LIE de bajo grado sugerente de NIE I es de entre un 16 a 25% (en Chile de los PAP sugerentes de NIE I, 15% son NIE II y 5% son NIE III) y para una LIE de alto grado de entre un 70 a 75% (39,40). Estos hechos avalan claramente que ante estas pacientes la conducta más recomendable es el estudio colposcópico por sobre las alternativas de repetir la citología o la tipificación viral.

El estudio colposcópico ofrece la posibilidad de estudiar in vivo el comportamiento biológico del epitelio cervical y proporciona un complemento a la valoración ginecológica principalmente, es decir, la valoración precisa del cuello uterino en una paciente con citología anormal y caracterizar las lesiones en bajo, alto grado, o bien la existencia de cáncer invasor inicial y permite realizar biopsias dirigidas y se estima una discordancia del 10-20% entre los

hallazgos colposc6picos y el diagn6stico histol6gico. La eficacia colposc6pica varía de acuerdo con la habilidad clínica del colposcopista, de aquÍ que haya variaci6n en cuanto a los resultados obtenidos en la colposcopia en diversos estudios reportados. Mousavi et al.¹⁷ reportaron 89% de sensibilidad, otros estudios concluyen que la colposcopia tiende a sobreestimar el grado de enfermedad, pero encuentra acuerdo dentro de un mismo grado en el 71.9% de los casos, sensibilidad del 90%, 4-33% de falsos positivos y 40-62% de falsos negativos; Hammes report6 sensibilidad de 86% y especificidad de 30.3%. La correlaci6n entre impresi6n colposc6pica e histologÍa en otros reportes han notado acuerdo en el 75-95% de los casos (41)

III. OBJETIVO

3.1 Objetivo General

Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para displasia cervical en pacientes VIH positivas con recuento de CD4 <200 cel/mm³ en el Hospital General San Juan de Dios, del 1 de enero del 2010 al 31 de marzo de 2012.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Tipo de Estudio

Analítico - Retrospectivo.

4.2 Población o Universo

Expedientes de mujeres VIH positivas con CD4 <200 cel/mm³ del Hospital General San Juan de Dios, del 1 de enero del 2010 al 31 de marzo del 2012.

4.3 Selección y Tamaño de la Muestra

Se seleccionaron en forma consecutiva 57 expedientes de pacientes que fueron atendidas durante el período de estudio con los criterios establecidos para el estudio.

4.4 Sujeto u Objeto de Estudio

Resultados de Papanicolaou y de biopsia de cérvix tomada por colposcopia.

4.5 Criterios de Inclusión y de Exclusión

- Criterio de inclusión
 - Mujeres VIH positivo.
 - Niveles de CD4 <200 cel/mm³.
 - Realización de Papanicolaou, colposcopia y biopsia de cérvix.

- Criterio de exclusión
 - Tres pacientes que no asistieron a cita para realizar colposcopia.
 - Cinco pacientes que tuvieron colposcopias normales por lo que no se tomó biopsia.

4.6 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Referido por el paciente	Cuantitativa	Intervalar	Años
Displasia cervical	Desarrollo anormal de células en el cuello del útero	Paciente que muestra un grado de displasia en Papanicolaou o colposcopia, confirmado histológicamente.	Cualitativa	Ordinal	Negativo/ positivo para displasia.
Escolaridad	Grado o nivel académico de cada persona	El grado que ha cursado cada paciente.	Cuantitativa	Intervalar	Grado de académico escolar.
Resultado de Papanicolaou	Son los cambios descriptibles encontrados las células de un frote cervical.	Lo referido por el informe de Papanicolaou	Cualitativa	Nominal	Negativo/ positivo para malignidad
Resultado de colposcopia	Son los cambios descriptibles encontrados por el examinador a través un colposcopio.	Lo referido por el informe de colposcopia	Cualitativa	Nominal	Negativo/ positivo para malignidad
Resultado de Biopsia	Son los cambios descriptibles encontrados en las tomas de tejido por medio de histología.	Lo referido por el informe de la biopsia	Cualitativa	Nominal	Negativo/ positivo para malignidad

4.7 Instrumento Utilizado para Recolectar y Registrar la Información

Boleta de recolección de datos (ANEXO)

4.8 Procedimiento para la Recolección de la Información

Se identificaron 65 pacientes con diagnóstico VIH positivos con $CD4 < 200$ cel/mm³ que consultaron al Departamento de Ginecología y Obstetricia. Se les realizó Papanicolaou, colposcopia y biopsia de cérvix. Se citaron para realizar Papanicolaou, todas fueron a colposcopia independientemente del resultado de Papanicolaou; tres pacientes no asistieron a su cita de colposcopia por lo que fueron excluidas del estudio. De las 62 pacientes a quienes se les realizó colposcopia, a 57 se les realizó biopsia de cérvix por presentar lesiones que sugirieron anormalidad en el cérvix y a cinco pacientes presentaron colposcopias satisfactorias sin lesiones evidentes, por lo que se excluyeron del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión por no tener resultado de biopsia de cérvix.

4.9 Plan de Análisis de Resultados

Los datos fueron ingresados en EpiInfo3.5.3, se usó estadística descriptiva con frecuencias simples y relativas. Se determinó la sensibilidad y especificidad e intervalos de confianza al 95%, de Papanicolaou para displasia cervical con el programa OpenEpi, tomando el resultado histológico de la biopsia como referencia.

4.10 Limitaciones del Estudio

No se usó grupo control debido a que en pacientes con $CD4 < 200$ cel/mm³ se realiza Papanicolaou e independientemente de este resultado se realiza colposcopia por el alto compromiso inmunológico que presentan, siendo clínicamente más susceptibles de una displasia cervical, al contrario de las pacientes con $CD4 > 200$ cel/mm³ a quienes se les realiza colposcopia y biopsia, únicamente si existe un resultado de Papanicolaou anormal. Lo cual no permite comparar si entre ambos grupos existe diferencia significativa que permita aclarar el mejor manejo de ambos grupos en nuestra población.

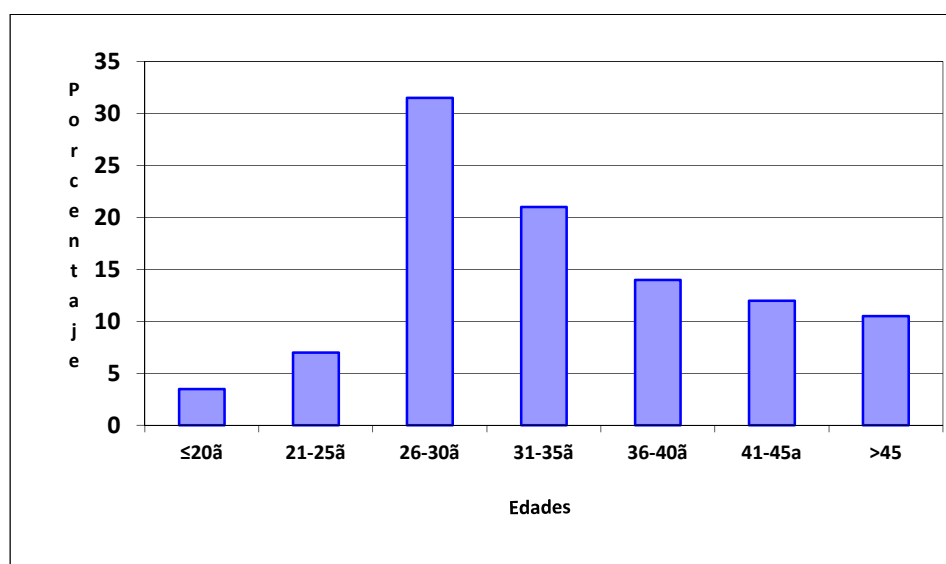
4.11 Aspecto Ético

En la investigación sólo se revisaron los expedientes y resultados de los exámenes realizados, no se evaluaron pacientes. En el Hospital, a las pacientes VIH positivas con conteo de $CD4 < 200$ cel/mm³, independiente del resultado de Papanicolaou se les realiza colposcopia.

V. RESULTADOS

La edad promedio fue 34 años (DS 9.2), la menor de 17 años y la mayor de 67 años. El 50% de las pacientes estaba comprendido entre los 26 a 35 años, como se observa en la Gráfica 1. Un 24.5% de la pacientes refirió ser analfabeta y el 43.8% tuvieron estudios de primaria (Gráfica 2).

Gráfica 1
Distribución por grupos de edad
Sensibilidad y Especificidad del Papanicolaou para
Displasia Cervical en Pacientes VIH+ y CD4 menor de 200 cel/mm³
Hospital General San Juan de Dios
Enero 2010 a marzo 2012



En el 42%(n=24) el resultado del Papanicolaou fue positivo y 58%(n= 33) negativo. En los resultados de biopsia, 58% (n=33) fueron positivos para displasia cervical, obteniendo que la sensibilidad de Papanicolaou fue de 60.61% (IC 95%, 43.68 - 75.32) y la especificidad de 83.33% (IC 95%, 64.15 - 93.32) (Tabla 1). Los resultados de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verisimilitud se presentan en la Tabla 2.

Gráfica 2
 Escolaridad de las pacientes
 Sensibilidad y Especificidad del Papanicolaou para
 Displasia Cervical en Pacientes VIH+ y CD4 menor de 200 cel/mm³
 Hospital General San Juan de Dios
 Enero 2010 a marzo 2012

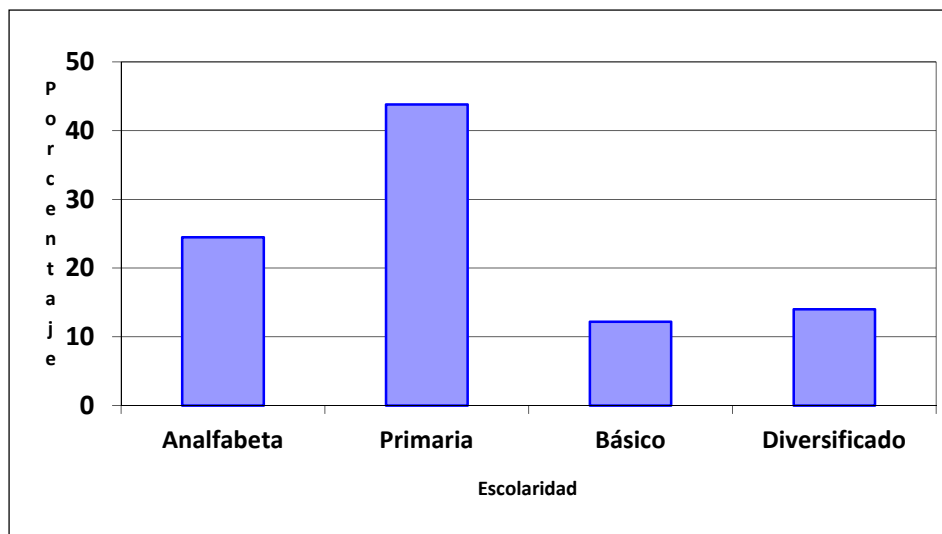


Tabla 1
 Resultados de Papanicolaou y Biopsia
 Sensibilidad y Especificidad del Papanicolaou para
 Displasia Cervical en Pacientes VIH+ y CD4 menor de 200 cel/mm³
 Hospital General San Juan de Dios
 Enero 2010 a marzo 2012

PAPANICOLAOU	BIOPSIA		
	Positiva	Negativa	Total
Positivo	20 (35.0)	4 (7.1)	24 (42.1%)
Negativo	13 (22.8)	20 (35.1)	33 (57.9%)
Total	33 (57.8)	24 (42.2)	57 (100%)

Tabla 2
 Resultados de las Pruebas Diagnósticas
 Sensibilidad y Especificidad del Papanicolaou para
 Displasia Cervical en Pacientes VIH+ y CD4 menor de 200 cel/mm³
 Hospital General San Juan de Dios
 Enero 2010 a marzo 2012

	Cálculo	IC 95%
Sensibilidad	60.61%	(43.68, 75.32)
Especificidad	83.33%	(64.15, 93.32)
Valor Predictivo Positivo	83.33%	(64.15, 93.32)
Valor Predictivo Negativo	60.61%	(43.68, 75.32)
Razón de verosimilitud de Prueba Positiva	3.636	(2.09 - 6.326)
Razón de verosimilitud de Prueba Negativa	0.4727	(0.3987 - 0.5605)
Índice de concordancia	0.148	(0.171 – 0.665)

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En nuestro estudio encontramos que la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou en pacientes VIH positivas y con CD4 <200 cel/mm³, es similar a pacientes VIH negativas(13) y que el índice de concordancia se interpreta según el valor como débil (0.148).

Hay estudios que reportan que las pacientes VIH positivas tienen mayor predisposición de anomalías cervicales en exámenes citológicos que las pacientes VIH negativas, especialmente lesiones intraepiteliales escamosas, 22% vrs 5.9% respectivamente (41), asociado a esto algunos autores refieren que pacientes con CD4 <200 cel/mm³ presentan aún más predisposición para displasias cervicales que las de recuentos mayores de CD4 (14). Por lo anterior, algunos autores o asociaciones como British HIV Association recomendaron que se debería de realizar colposcopia en todas las pacientes con recuento de CD4 <200 cel/mm³, siendo este el protocolo que se aplica actualmente en el este centro hospitalario (22). Sin embargo otros estudios como el de Coelho et al., encontraron una asociación entre carga viral baja y SIL, mientras que no encontraron ninguna asociación entre recuentos de CD4 (36). Otros autores encontraron los mismos resultados y tomando en cuenta además que el Papanicolaou tiene una sensibilidad y especificidad similar en poblaciones VIH negativa y positivas, varias asociaciones como la CDC y la OMS, recomiendan solamente realizar Papanicolaou dos veces al primer año del diagnóstico, si este es normal, entonces realizarlo cada año, y al tener alguna anomalía entonces realizar Papanicolaou. Este es el mismo manejo independientemente del recuento de CD4 y no realizar colposcopia rutinaria en pacientes con CD4 <200 cel/mm³, salvo en situaciones especiales.

El resultado obtenido en nuestro estudio apoya dicho manejo, ya que la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou en las pacientes estudiadas es similar a la de la población en general, por lo que podría optarse por este protocolo en el manejo de pacientes VIH positivos.

6.1 CONCLUSIÓN

- Concluimos que el estado inmunológico en este grupo de pacientes no intervino en el valor diagnóstico del Papanicolaou.

6.2 RECOMENDACIONES

- Evaluar si el protocolo utilizado en pacientes VIH positivo con recuento de CD4 <200 cel/mm³, el cual sugiere que toda paciente con estas características sea llevada a colposcopia, independientemente del resultado de Papanicolaou, es el más adecuado, tomando en cuenta que la sensibilidad y especificidad encontrados en este estudio es similar al de la población en general, lo cual repercutiría en un menor gasto de recursos al ser llevadas a colposcopia únicamente las pacientes con un resultado de Papanicolaou anormal.
- Realizar un estudio con pacientes VIH positivo con recuento de CD4 <200 cel/mm³ y pacientes VIH positivo con recuento de CD4 >200 cel/mm³ donde se logre comparar porcentajes o marcar diferencias entre estos dos grupos y así poder beneficiar al grupo de mayor riesgo y poder brindar medidas preventivas para disminuir el riesgo de morbimortalidad de displasia cervical.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Borkowsky, W., Wilfert, C.: "Acquired Immunodeficiency Syndrome", Chapter 1. Infectious Diseases in Children. 9th edition. Krugman et al, Mosby year book, 1,992.
2. Calderón, R.; Sida Para Centro América y República Dominicana. OPS/OMS. "Situación Actual de la Infección por VIH-SIDA en América Central y el Mundo". Mimeografiado 4 pp. Mayo 1,996.
3. Bureau U.S. Health Studies Branch, International Programs Center, Population Division. "VIH-AIDS In Latin America and The Caribbean". Research Note # 19, Prepared for the X Latin American Congress on STD, IV Panamerican Conference on AIDS, Santiago, Chile, November 15-18, 1,995.
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, MSPAS. Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, USAID, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, CDC, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, UNICEF, Agencia Sueca de Cooperación para el Desarrollo Internacional, ASDI, Fondo de Población de las Naciones Unidas, UNFPA, Organización Panamericana de la Salud, OPS. V Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil 2008 – 2009, Guatemala, Noviembre 2009.
5. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Estudio Multicéntrico Centroamericano de Prevalencia de VIH/ITS y Comportamientos en Poblaciones específicas en Guatemala. Ciudad de Guatemala, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, (2003).
6. Lang, T. U., Khalbuss, W. E., Monaco, S. E., Michelow, P. and Pantanowitz, L. Research Pathology Research International Volume 2011, Review of HIV-Related Cytopathology Article ID 256083, 12 pages doi:10.4061/2011/256083. Received 14 December 2010; Accepted 15 February 2011.
7. Andrade, A. C., Luz, P. M., Velásquez, L., Veloso, V.G., Moreira, R.I., et al. Factors Associated with Colposcopy-Histopathology Confirmed Cervical. Intraepithelial Neoplasia among HIV-Infected Women from Rio De Janeiro, Brazil. PLoS ONE 6(3):

e18297. doi:10.1371/journal.pone.0018297. Editor: Esper Kallas, University of Sao Paulo, Brazil. Received December 7, 2010; Accepted February 25, 2011; Published March 30, 2011.

8. Luz, P.M., Velásquez, L., Fieman, R. K., Resolano, F., Andrade, A. C., Moreira, R. I., Chicarino-Coelho, J., Pires, E., Veloso, V. G. and Grinsztejn, B. Cervical cytological abnormalities and factors associate with high-grade squamous intraepithelial lesions among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz; Departamento de Matemática y Estadística, Universidad Federal del Estado do Rio de Janeiro, (2009).
9. Abercrombie, P.D. and Korn, A.P. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. *Oncology* 12(12):1735-1739 (December 1998).
10. Luque, A.E. et al. Association of human papilloma virus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *The Journal of Infectious Diseases* 179:405-409 (June 1999).
11. La Ruche, G. et al. Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix, Invasive Cervical Carcinoma, and Immunosuppression Induced by Human immunodeficiency virus in Africa. *Cancer* 82(12): 2401-2408 (June 15, 1998).
12. Palefsky, J.M. et al. Cervicovaginal human papilloma virus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *Journal of the National Cancer Institute* 91(3):226-236 (February 3, 1999).
13. Citología de base líquida: Revisión de la historia y los estudios al respecto. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2004; 69(3): 256-262. versión On-line ISSN 0717-7526.
14. Morris, E.J. and Bates, S. Audit of cervical cytology in HIV-positive women. Department of Genitourinary Medicine, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK. *International Journal of STD & AIDS* 2007; 18: 126–127.

15. Leroy, V. et al. Cervical dysplasia and HIV type 1 infection in African pregnant women: a cross sectional study, Kigali, Rwanda. *Sexually Transmitted Infections* 75:103-106 (1999).
16. ONUSIDA/OMS – 2004 Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA Organización Mundial de la Salud ONUSIDA/04.45S (versión española, diciembre de 2004)
17. Pérez Cortes, S., Cayón Blanco, M. y Esquitino del Río, B. La infección por el VIH: Guía Práctica. Cap. 5. Historia natural y clasificación de la infección por el VIH-1 en el adulto. 2002.
18. Fruchter, R.G. et al. Is HIV infection a risk factor for advanced cervical cancer? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 18(3):241-245 (July 1, 1998).
19. Tate, D. and Anderson, R. Recurrence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: a case-control analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.186 (5, Part 1):880–882 (2002).
20. French, A.L., Kirstein, L.M., Massad, L.S., et al. Association of vitamin a deficiency with cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-infected women. *Journal of Infectious Diseases* 182:1084-9 (October 2000).
21. Gichangi, P.B. et al. Impact of HIV infection on invasive cervical cancer in Kenyan women. *AIDS* 17:1963–1968 (2003).
22. Pantanowitz L and Michelow P. Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Squamous Lesions of the Uterine Cervix Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Squamous Lesions of the Uterine Cervix. Vol.39. pag.65-72.
23. Chirenje, Z.M. et al. Association of cervical SIL and HIV-1 infection among Zimbabwean women in an HIV/STI prevention study. *International Journal of STD & AIDS* 13:765–768 (2002).

24. Krishnan A. and Levine A. M., "Malignancies in women with HIV infection," *Women's Health*, vol. 4, no. 4, pp. 357–368, 2008.
25. Lomalisa, P., Smith, T. and Guidozi, F., "Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical cancer in South Africa," *Gynecologic Oncology*, vol. 77, no. 3, pp. 460–463.
26. Ahdieh, L, Muñoz, A., Vlahov, D., Trimble, C.L., Timpson, L.A., and Shah, K., "Cervical neoplasia and repeated positivity of human papilloma virus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women," *American Journal of Epidemiology*, vol. 151, no. 12, pp. 1148–1157, 2000.
27. Ellerbrock, T.V., Chiasson, M.A., Bush, T.J., et al., "Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women," *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 8, pp. 1031–1037, 2000.
28. Kobayashi A., Greenblatt R.M., Anastos K., et al., "Functional attributes of mucosal immunity in cervical intraepithelial neoplasia and effects of HIV infection," *Cancer Research*, vol. 64, no. 18, pp. 6766–6774, 2004.
29. Frisch, M., Biggar, R. J. and Goedert, J.J. "Human papilloma virus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 18, pp. 1500–1510, 2000.
30. Duerr, A., Paramsothy, P., Jamieson et al., D.J., "Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, no. 6, pp. 855–861, 2006.
31. Micheletti, A. M. R., De Freitas, Dutra V., Murta, E.F.C., et al., "Cervicovaginal cytological abnormalities in patients with human immunodeficiency virus infection, in relation to disease stage, CD4 cell count and viral load," *Diagnostic Cytopathology*, vol. 37, no. 3, pp. 164–169, 2009.

32. Pantanowitz, L. and Michelow, P., "Review of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and squamous lesions of the uterine cervix," *Diagnostic Cytopathology*, vol. 39, no. 1, pp. 65–72, 2011.
33. Morris, E.J., Bates, S. and Street, E., "Audit of cervical cytology in HIV-positive women," *International Journal of STD and AIDS*, vol. 18, no. 2, pp. 126–127, 2007.
34. Wright, T.C. Jr, Ellerbrock, T.V., Chiasson, M.A., Van Devanter, N. La neoplasia intraepitelial cervical en mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana: prevalencia, factores de riesgo, y la validez de la prueba de Papanicolaou. *Nueva York Estudio de Enfermedades del cuello uterino. ObstetGynecol* 1994 Oct; 84 (4):591-7.
35. OMS. Planificación de programas apropiados para la prevención de cáncer cervicouterino. Washington DC. 2002.
36. Duerr, A., Paramsothy, P., Jamieson, D.J., Heilig, C.M., Klein, R.S., Cu-Uvin, S., Schuman, P., Anderson, J.R. HIV Epidemiology Research Study. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. 2006 Mar 15; 42(6):855-61. Epub 2006 Feb 10.
37. Gupta, G.R. How men's power over women fuels the HIV epidemic. *British Medical Journal*, 234:183-184. 2002.
38. Mayorga, R.S. Use of surveillance data and resource flows in Latin America and the Caribbean. Presentation. Asociación para la Salud Integral y Ciudadanía de América Latina. Año 2003.
39. Nazzari N, O., Suárez P, E. Larraguibel P, R. Rojas F, L. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Revista chilena obstetricia y ginecología* 71 (5): 341-348. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2006.

40. Ministerio de salud. Guía Clínica CancerCervicouterino 2. 1st Ed. Santiago de Chile: Minsal, 2005. Publicado en el Diario Oficial (28 Enero 2005).

41. Micheletti, A. M. R., de Freitas Dutra, V., Murta E. F. C., et, al. Cervicovaginal Cytological Abnormalities in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection, in Relation to Disease Stage, CD4 Cell Count and Viral Load. Vol.37. n.3. pag. 165-169.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SECCION I - IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____

Edad: _____ Escolaridad: _____

Historia clínica: _____ Nivel de CD4: _____

SECCIÓN II – ESTUDIO CITOLÓGICO

PAPANICOLAOU:

- Fecha del procedimiento: _____

- Resultado: _____

• positivo _____

• negativo _____

SECCIÓN III – ESTUDIO COLPOSCÓPICO

COLPOSCOPIA:

- Fecha del procedimiento: _____

- Resultado: _____

• positivo _____

• negativo _____

SECCIÓN IV – ESTUDIO HISTOLÓGICO

BIOPSIA:

- Fecha del procedimiento: _____

- Resultado: _____

• positivo _____

• negativo _____

ANEXO 2

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-284/2012

25 de septiembre de 2012

Doctoras
Jennifer Daniela Flores Juárez
Gabriela Alejandra García González
MÉDICOS RESIDENTES
DEPTO. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Edificio


Doctoras Flores y García:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, les comunica que el Informe Final de la Investigación Titulada **"UTILIDAD DEL PAPANICOLAU PARA DISPLASIA CERVICAL EN PACIENTES VIH POSITIVO CON CD4 <200 CEL/MM³"**, ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,




Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c. archivo

Julia

Teléfonos Planta 2321-9191 ext. 6015
Teléfono Directo 2321-9125

IX. PERMISO DEL AUTOR

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada:” **UTILIDAD DEL PAPANICOLAOU PARA DISPLASIA CERVICAL EN PACIENTES VIH POSITIVO CON CD4 <200 CEL/MM³**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la que ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.