



# **BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DEL AREA DE LA SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION ESTATAL PUEBLA  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚMERO 36 DEL IMSS

## **“ PREVALENCIA DE GENOTIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 36 DEL IMSS ”**

### **TESIS POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

### **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

### **DR. MARIO SIERRA PINEDA**

DIRECTORES DE TESIS

#### **DR. MARIO GARCIA CARRASCO**

Médico Reumatólogo adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Oriente.  
Adscrito al Hospital General Regional No. 36 IMSS Puebla.

#### **DRA. SOCORRO MENDEZ MARTINEZ**

Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

#### **DR. ALEJANDRO TABOADA COLE**

Médico Ginecoobstetra-Colposcopista.  
Maestro en Ciencias e Investigación

No. Registro: R-2014-2102-46

PUEBLA, PUEBLA, OCTUBRE 2015



HOJA DE AUTORIZACION DE IMPRESIÓN



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2102  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM 36, PUEBLA

FECHA 28/10/2014

**DR. MARIO GARCÍA CARRASCO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Prevalencia de genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2102-46

ATENTAMENTE

**DR. (A) GLORIA RAMOS ALVAREZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2102

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 36 PUEBLA



**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**IMSS**  
Secretaría de Educación e Investigación en Salud

## **AGRADECIMIENTOS**

A ti Dios, porque siempre te llevo conmigo, porque siempre me guías y me das luz y fortaleza en todas y cada una de las acciones que realizo por el bien de las pacientes.

A ti hijo mío, José María, ahora que inicias con tus primeros pasos, me das motivo a mí para dar pasos más grandes, porque sé que cuando leas esto, sabrás que desde siempre has sido lo más importante en mi vida y siempre seré un ejemplo para ti.

A ti Ana Line, esposa mía, por ser mi pilar, mi fortaleza, mi pareja, por iniciar esta aventura de vivir juntos y acompañarnos en todo momento.

A mis padres, Mario y Guina, que son el cimiento de mi existencia y que nunca han dejado de procurarme, de cuidarme, les agradezco infinitamente el amor que me han dado.

A mis hermanos, les agradezco sus bendiciones, sus buenos deseos.

A mis directores de tesis les agradezco infinitamente por guiarme e inspirarme en la presente obra. Les aprecio mucho.

A los responsables de mi formación, mis adscritos en los cuatro años de la residencia, que se tomaron el tiempo, la paciencia y la tranquilidad de compartir su sabiduría y enseñanzas.

Al personal de enfermería en general del Instituto, que sin duda alguna me apoyaron y ayudaron a mejorar juntos la atención de las pacientes.

## **CONTENIDO**

ANTECEDENTES GENERALES.....	1
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	27
MATERIAL Y METODOS.....	28
CONSIDERACIONES ETICAS.....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIÓN.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXOS.....	50

---

## RESUMEN

### “PREVALENCIA DE GENOTIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 36 DEL IMSS”

Sierra Pineda M\*, García Carrasco M\*\*, Méndez Martínez S \*\*\* Taboada Cole A\*\*\*\*

\* Médico residente de cuarto año.

\*\* Médico Reumatólogo, adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Oriente.

\*\*\* Pediatra – Neonatólogo Médico.

\*\*\*\* Médico Gineco - Obstetra.

Palabras clave: Genotipo, Virus del Papiloma Humano, Lupus Eritematoso Sistémico

**Introducción.** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un padecimiento autoinmune, con susceptibilidad mayor a infecciones, específicamente a virus del papiloma humano.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y los genotipos involucrados.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal, homodémico, prolectivo y descriptivo, de Mayo 2014 a Enero 2015. Se incluyeron 102 mujeres con LES de acuerdo a criterios del ACR; Los criterios de inclusión: mujeres con vida sexual activa, cualquier edad, cualquier tiempo de evolución y actividad de la enfermedad; Exclusión: mujeres embarazadas. Las variables estudiadas: genotipos de alto y bajo riesgo, coinfecciones, ingesta de inmunosupresores. Se realizó una encuesta con antecedentes generales y gineco-obstétricos, exploración física y ginecológica completa, se tomaron muestras de cérvix uterino para la determinación de Virus del Papiloma Humano por PCR. Tamaño de la muestra por conveniencia. El análisis estadístico descriptivo se realizó en el programa SPSS v21.

**Resultados:** El promedio de edad  $49.6 \pm 11.4$  años; peso promedio de  $64.2 \pm 12.4$  kgs; talla promedio de  $153.5 \pm 6.6$  cms. Inicio de vida sexual activa de  $20.4 \pm 3.6$  años. El tiempo de evolución de LES fue de  $13.06 \pm 6.7$  años. La actividad de la enfermedad medida por Mex-SLEDAI promedio fue de  $1.74 \pm 2$ . La prevalencia del VPH cervical en pacientes con LES fue del 17.6%; los genotipos de alto riesgo identificados fueron: 16,18,33,53,55,56 y 59; de bajo riesgo: 6, siendo el 53 y el 16 los que se encontraron con mayor frecuencia en mujeres con VPH y LES (27.7% y 33.3%). Prevalencia de coinfecciones del 3.9% (asociación del 59-83, 56-cp6108, 55-62, 16-51-53).

**Conclusiones:** La prevalencia del VPH cervical en pacientes con LES fue del 17.6%. Las coinfecciones se presentaron en 4 pacientes que representan el 3.9%. El genotipo más común en nuestro estudio fue el 16.

## **1. ANTECEDENTES**

### *GENERALES*

#### **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**

Es un padecimiento autoinmune, sistémico crónico que afecta principalmente a mujeres en edad fértil en el que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos auto anticuerpos y complejos inmunitarios. Presenta gran complejidad desde el punto de vista clínico dada su gran variedad de patrones de expresión. Puede afectar a cualquier órgano y evoluciona en brotes, con unos periodos de actividad y otros de inactividad. La prevalencia en población indígena en E.U. es de 42.3 casos / 100000 habitantes, comparada con 20.6 / 100000 habitantes en población sajona.<sup>1</sup> En México se reporta 8.78 /100000 habitantes.<sup>2</sup>

#### **Etiopatogenia**

La patogénesis de LES es multifactorial donde se ven involucrados factores genéticos, ambientales y anormalidades tanto del sistema inmune innato y adaptativo. Las respuestas inmunitarias anormales abarcan desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de los anticuerpos. Entre los factores ambientales se encuentran los rayos ultravioleta que provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos, así como la participación de diferentes agentes infecciosos. La inducción, mantenimiento y progresión de la enfermedad tiene pasos múltiples que llevan al daño tisular. Entre los principales mecanismos inmunes que participan en la patogenia de LES se encuentra la formación de auto-anticuerpos dirigidos a diversos órganos; existe una alteración en el linfocito B que provoca una excesiva producción de estos anticuerpos, así mismo, el linfocito B participa en la producción de citosinas que incrementan la respuesta inflamatoria y en la presentación de antígenos al linfocito T.<sup>3</sup>

## Diagnóstico de LES

Considerando la complejidad del LES con múltiples manifestaciones clínicas, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha propuesto unos criterios clasificatorios que ayudan a la realización del diagnóstico de LES:

**Cuadro 1.** Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Sistémico, 1997

Manifestación	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o realzado, sobre las eminencias malares, respetando surcos nasogenianos.
Lupus discoide	Parches eritematosos elevados, con zonas queratóticas adherentes y afección folicular: puede ocurrir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.
Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar, mediante historia del paciente u observación del médico.
Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por un médico.
Artritis no erosiva	Afectando 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, inflamación o derrame.
Pleuritis o pericarditis	a.- Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o frote corroborado por un médico, o evidencia de derrame pleural O: b.- Pericarditis: documentada por electrocardiograma o frote, o evidencia de derrame pericárdico.
Afección renal	a.- Proteinuria persistente >0.5 g por día ó >3+ si no se realizó lectura cuantitativa. O: b.- Cilindros: pueden ser células rojas, hemoglobina, células granulares, tubulares o mixtas.
Afección neurológica	a.- Crisis convulsivas.- En ausencia de drogas desencadenantes o de trastornos metabólicos conocidos, vgr: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico. O: b.- Psicosis: en ausencia de drogas desencadenantes o alteraciones metabólicas conocidas, vgr: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico.
Alteraciones hematológicas	a.- Anemia hemolítica con reticulocitosis O: b.- Leucopenia < 4,000/mm <sup>3</sup> en > 2 determinaciones O: c.- Linfopenia <1,500/mm <sup>3</sup> en > 2 determinaciones O: d.- Trombocitopenia < 100,000/mm <sup>3</sup> en ausencia de drogas desencadenantes.
Alteraciones inmunológicas	a.- Anti-DNA: anticuerpos antiDNA nativo en título anormal. O: b.- AntiSm: presencia de anticuerpos para el antígeno nuclear Sm. O: c.- Anticuerpos antifosfolípidos positivos, basados en: 1) un nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, 2) una prueba positiva para anticoagulante lúpico, utilizando un método estándar, o 3) un resultado falso positivo por al menos 6 meses y confirmado por inmovilización de Treponema Pallidum o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes para treponema.
Anticuerpos antinucleares positivos	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en algún punto en el tiempo, en ausencia de drogas.

Fuente: Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.

Se requieren al menos cuatro criterios para poder clasificar a la enfermedad como Lupus Eritematoso Sistémico. <sup>4</sup>

## Tratamiento

No existe curación para el LES y las remisiones sostenidas completas son muy raras. El objetivo es reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de mantenimiento destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico, en términos generales depende de la actividad de la enfermedad y de los órganos afectados; la elección terapéutica depende de:

- 1) Si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida ó pueden causar daño orgánico, lo que justifica un tratamiento enérgico.
- 2) Si las manifestaciones son potencialmente reversibles.
- 3) El mejor método para prevenir las complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico y su tratamiento.<sup>5</sup>

**Cuadro 2.** Opciones de tratamiento para LES

Tratamiento/ Indicación	Sin amenaza a órganos	Con amenaza órganos	Inducción en a nefritis	Mantenimiento en nefritis	Enfermedad refractaria
Antimaláricos	+	+	+	+	+
Esteroides	+	+	+	+	+
Micofenolato		+	+	+	+
Azatioprina		+		+	+
Metotrexato		+			+
Leflunomida		+			+
Ciclofosfamida			+		+
Ciclosporina/ tacrolimus					+
Belimumab					+
Rituximab/ otros biológicos					+
Inmunoglobulina IgG/ recambio plasmático					+
Transplante de células tallo					+

Fuente: Merrill JT. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus A 2012 Update. Bull NYU Hosp Jt Dis.2012;70:172-176

Para el tratamiento farmacológico, se cuenta con diversos grupos de medicamentos:<sup>6</sup>

- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Antipalúdicos; los dos fármacos más usados son la Cloroquina y la Hidroxicloroquina.
- Glucocorticoides.
- Inmunosupresores: entre los más importantes tenemos a la ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo.
- Terapia biológica

### **Pronóstico**

La supervivencia en pacientes con LES ha mejorado en las últimas décadas gracias a mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas. Actualmente, se ha registrado una supervivencia a 10 años en el 90% de los pacientes con LES. Las principales causas de muerte son a los 5 años, la afección renal e infecciones y en los siguientes 10 años la afectación cardiovascular.<sup>7</sup>

### **Virus del Papiloma Humano (VPH)**

El papilomavirus humano (VPH) se considera un virus antiguo; en la actualidad su biopatología se conoce bien y se halla en constante desarrollo. Los progresos actuales han permitido descubrir que el VPH no es un virus individual, sino que existen subtipos diferentes; actualmente se sabe de la naturaleza oncogénica de alguno de ellos.<sup>8</sup>

La infección de los genitales por VPH es una enfermedad de transmisión sexual, pero se reconoce también la transmisión por fómites, ya sean familiares, hospitalarios o maternos (intraparto y posparto). Los estudios por medio de técnicas de biología molecular han sugerido que, a pesar de una citología normal, un 40% de las mujeres jóvenes sexualmente activas albergan el ADN de VPH y que su prevalencia disminuye con la edad.<sup>8</sup>

Son virus ADN pequeños (55nm) y sin cubierta, pertenecen a los virus Papova o Viridae, un gran grupo de virus ADN, tienen disposición icosaédrica de las proteínas de la cápside; están formados por 72 unidades. El genoma consta aproximadamente de 8.000 pares de bases, con un peso molecular de  $5.2 \times 10^6$  Daltons, incluida dentro de una cubierta proteínica esférica o cápside. Esta última consiste en dos proteínas estructurales: la proteína de cápside mayor (L1) que constituye 80% de la proteína total y la proteína de cápside menor (L2). Todos los papilomas virus tienen una organización genética similar.<sup>8</sup>

El genoma viral se divide en una región temprana, que codifica los genes necesarios para la transcripción, replicación viral y transformación celular; una región tardía que codifica las proteínas de la cápside viral y una región reguladora no codificante, que también se denomina región de control larga la cual contiene elementos de control para la transcripción, replicación y el origen viral de la replicación.<sup>8</sup>

Los VPH son exclusivamente epiteliotrópicos y específicos de cada huésped. En la actualidad, se han registrado 34 tipos de papiloma virus de animales y más de 115 diferentes tipos de VPH, se clasifican según las especies que infectan y el grado de relación genética con otros papilomavirus de la misma especie. Se considera que un genoma del VPH constituye un nuevo tipo cuando sus secuencias génicas E6, E7 y L1 (un tercio del genoma) difieren en más del 10% de las de algún tipo de VPH conocido previamente.<sup>8</sup>

Las variantes VPH pueden diferir un 2% entre sí. Algunos tipo de VPH pueden infectar la piel y mucosas del tracto genital inferior, cavidad oral y vías respiratorias altas.<sup>8</sup>

**Tabla 1.** Función de los genes del VPH.<sup>5</sup>

<b>GEN</b>	<b>FUNCION MAYOR</b>
E6	Transformación celular oncogena en cooperación con E7.
E7	Transformación celular oncogénica, en cooperación con E6, unión a Pr B, activación de la transcripción celular.
E1	Replicación del DNA Viral, mantenimiento plásmido, represión de la replicación.
E2	Activación y regulación de la transcripción viral, represiones de E6 y E7, uniones con LCR
E4	Unión con la citoqueratina. Otras funciones
E5	Transformación celular a través de interacción con receptores del factor de crecimiento.
L2	Proteína de la cápside.
L1	Proteína de la cápside.
LCR	Control de transcripción y replicación.

\* Modificado de Beutner y Tying 1997 y Stoler 1997

**Cuadro 3.** Características del Papilomavirus Humano <sup>7</sup>

Virus ADN
Diámetro 55 nm
Genoma 8.000 pares de bases
Muy específicos del huésped
Resistencia a solventes orgánicos y al calor (56 °C)
No cultivables
Treinta localizaciones genitales

Los virus de bajo riesgo se asocian con verrugas genitales exofíticas benignas de la vulva, vagina y área perianal. Los tipos denominados de “alto riesgo”, se asocian con lesiones planas que reaccionan al ácido acético y pueden observarse mediante colposcopia. Todos estos virus pueden detectarse en casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical de grado elevado, así como en más del 93% de los carcinomas invasivos cervicales.<sup>10</sup>

### **Epidemiología**

La mayoría de las infecciones genitales de VPH son transmitidas sexualmente; sin embargo, hay evidencias válidas de que se puede transmitir de madre a hijo en el momento del parto vaginal, los fómites pueden contener genomas del VPH potencialmente infectantes<sup>7</sup>, hay paso del virus a la cavidad amniótica aún a través de membranas integra<sup>8</sup>, un feto puede infectarse de su madre con infección de VPH por vía sanguínea.<sup>10</sup>

La infección genital por VPH es actualmente la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Esta frecuencia varía de acuerdo a la población examinada y el método diagnóstico utilizado. Hay frecuencias que se conocen bien; en citologías cervicales para programas de detección de cáncer cervicouterino (en mujeres asintomáticas por definición), la frecuencia de los cambios citopáticos característicos de VPH varía entre 3% y 6% en citologías cervicales provenientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual o de aquellas donde se atienden prostitutas, la frecuencia sube a 60%; en población sana, utilizando pruebas de biología molecular, la presencia de ADN de VPH varía de 16% a 40%; si la búsqueda se realiza en muestras de citológicas / histológicas de mujeres con lesiones precursoras/cáncer epidermoide de cérvix, el VPH se demuestra hasta en el 95% de los casos.<sup>10</sup>

Basado en el análisis de secuencia de ADN, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales. A nivel evolutivo todos los papilomavirus que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros. Los dos géneros de VPH más

importantes son los papilomavirus Alpha y los Beta. La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha. El análisis de los genotipos de VPH resulta importante por distintas razones, dentro de éstas se encuentra que los VPH son tejido específicos y en general producen diferentes tipos de lesiones. Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; además, quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. El papilomavirus genotipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el papiloma virus tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos.<sup>10</sup>

Resulta relevante mencionar los resultados de un estudio que involucró cerca de 2,000 mujeres de 9 países con diagnóstico confirmado de carcinoma escamoso de cérvix, así como 2,000 controles, el cual fue realizado con el fin de establecer la clasificación epidemiológica de los diferentes tipo de VPH que colonizan el tracto genital humano; el panorama general fue que son pocos los tipos de VPH que contribuyen a las infecciones en el tracto anogenital y que generalmente se encuentran tanto en personas asintomáticas como en pacientes con cáncer. En el caso de los pacientes, los tipos virales más frecuentes fueron: 16,18,45,31,33,52,58 y 35; mientras que en el caso de los controles, los más prevalentes fueron los tipos: 16,18,45,31,6,58,35 y 33.

En conclusión, fue propuesto que además de los tipos 16 y 18, los VPH 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 73 y 82 deben ser considerados oncogénicos o tipos de “alto-riesgo”; mientras que los tipos 26, 53 y 56 son “probablemente de alto-riesgo”.<sup>11</sup>

Las mujeres sexualmente activas de cualquier edad, pueden infectarse con VPHs oncogénicos, sin embargo, el cáncer de cérvix invasor en mujeres jóvenes infectadas con virus oncogénicos es raro y la prevalencia de VPH en mujeres de 40 años o mayores no se correlaciona con la alta tasa de cáncer cervical. Es la persistencia de VPHs oncogénicos lo que da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente al cáncer invasor, lo que puede llevar varios años para su desarrollo.<sup>11</sup>

Los estudios de citología, que incluyen a la prueba de Pap convencional, se utilizan para detectar lesiones precancerosas, pero no es suficiente para detectar infecciones por VPH. Es claro que, el adenocarcinoma es más difícil de detectar por Pap que el carcinoma escamoso.<sup>12</sup>

**Cuadro 4.** Vigilancia Epidemiológica.

Vigilancia Epidemiológica Semana 35, 2015

17

**CUADRO 3.7 Casos por entidad federativa de Enfermedades Prevenibles por Vacunación hasta la semana epidemiológica 34 del 2015**

ENTIDAD FEDERATIVA	§Síndrome de Rubéola Congénita CIE-10* REV. P35.0			Infección por Virus de Papiloma Humano CIE-10* REV. B97.7			
	2015		2014	2015			2014
	Sem.	Acum.	Acum.	Sem.	Acum.		Acum.
	M	F		M	F		
Aguascalientes	-	-	-	-	16	108	409
Baja California	-	-	-	8	5	178	378
Baja California Sur	-	-	-	4	8	119	114
Campeche	-	-	-	7	5	53	80
Coahuila	-	-	-	15	15	459	682
Colima	-	-	-	12	6	94	184
Chiapas	-	-	-	3	28	1 187	1 927
Chihuahua	-	-	-	4	36	365	583
Distrito Federal	-	-	-	151	58	4 326	4 165
Durango	-	-	-	1	1	102	81
Guanajuato	-	-	-	21	13	715	746
Guerrero	-	-	-	30	10	643	1 019
Hidalgo	-	-	-	17	7	1 194	1 341
Jalisco	-	-	-	8	133	1 451	2 015
México	-	-	-	27	35	650	1 282
Michoacán	-	-	-	-	17	273	998
Morelos	-	-	-	-	1	3	69
Nayarit	-	-	-	6	17	153	228
Nuevo León	-	-	-	23	28	1 348	1 822
Oaxaca	-	-	-	10	17	190	499
Puebla	-	-	-	34	109	885	496
Querétaro	-	-	-	2	8	338	583
Quintana Roo	-	-	-	-	10	667	570
San Luis Potosí	-	-	-	33	53	308	401
Sinaloa	-	-	-	22	20	810	537
Sonora	-	-	-	21	23	458	664
Tabasco	-	-	-	1	8	122	403
Tamaulipas	-	-	-	19	33	787	772
Tlaxcala	-	-	-	5	57	82	370
Veracruz	-	-	-	15	33	429	619
Yucatán	-	-	-	2	18	60	267
Zacatecas	-	-	-	3	12	217	205
<b>TOTAL</b>	-	-	-	504	840	18 774	24 509

§FUENTE: SINAVE/DGE/Salud 2015. Información preliminar de casos confirmados.  
FUENTE: SINAVE/DGE/Salud 2015. Información preliminar, incluye casos probables.

Fuente: Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, No. 35, Del 30 de Agosto al 05 de Septiembre 2015.

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente alrededor del 90%, persistiendo sólo en una pequeña fracción de las mujeres.

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollaran anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores.<sup>13</sup>

Los VPH también pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente.

La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos. Se reporta que hasta el 66% a 75% de las personas que se exponen sexualmente a verrugas genitales desarrollan de manera subsecuente estas lesiones con una concordancia del mismo tipo de VPH de 33% a 50% de compañeros sexuales regulares.<sup>14</sup>

La infección por VPH es necesaria para el desarrollo de lesiones de alto grado y cáncer invasor, pero no es causa suficiente.

Estudios longitudinales también demostraron que la infección persistente por VPH es un factor de riesgo de displasia cervical persistente o progresiva. El índice de desaparición de VPH a cinco años es de 92%.<sup>15</sup>

### **Respuesta celular contra VPH**

Una de las respuestas más efectivas contra los virus es efectuada por la inmunidad celular, que es mediada por células efectoras como macrófagos, células NK y linfocitos T citotóxicos (CD8), cuya acción es regulada principalmente por los linfocitos T CD4. Las células NK y macrófagos están presentes en la mayoría de las lesiones; sin embargo, células de Ca Cu y líneas celulares de VPH son resistentes a las células NK. En el laboratorio se ha identificado la expresión de citoquinas inmunosupresoras producidas por linfocitos T supresores en biopsias de pacientes portadoras de cáncer invasor avanzado,

en los que no se detectó citoquinas que aumenten la actividad antitumoral. Estos resultados sugieren que existen estados de inmunosupresión (HIV, trasplantadas renales) susceptibles de ser manejados en el control del cáncer de cuello uterino.

En resumen, la infección por VPH carece de los efectos citopáticos e inmunogénicos presentes en otras infecciones virales, por lo que la respuesta inmune natural se ve obstaculizada. El no reconocimiento de la infección por la célula huésped permite la replicación del virus y la persistencia de éste en la célula afectada.<sup>16</sup>

### **Historia Natural de la Infección por VPH**

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida o contacto sexual con individuos de alto riesgo. Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres.<sup>17</sup>

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer humano. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos. Una posibilidad es

que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo reproductivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios.<sup>17</sup>

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección.<sup>10</sup>

El inicio de la etapa de infección se caracteriza por respuesta inmune sistémica del hospedero, la que puede ser rápida e importante que destruya al VPH: ( infección transitoria o abortada) caracterizada por ausencia de lesiones, no demostración del DNA de VPH, anticuerpos positivos, no transmisión de la infección a compañeros sexuales, riesgo mínimo de adquirir la infección genital por VPH a menos que cambie el estado inmune del hospedero; si el proceso infeccioso continua, aumenta tanto la replicación intracelular y diseminación del VPH como la respuesta inmune sistémica, ambas de magnitud variable, acordes a condiciones individuales, hasta que en un periodo de tres a seis meses se alcanza un equilibrio en el que queda bien instalada la infección en una de sus dos formas posibles: productiva o transformativa.<sup>18</sup>

La forma productiva del VPH, llamada también transitoria, tiene diferentes manifestaciones que la identifican como latente, subclínica o clínica; cualesquiera de ellas, con el tiempo, tendrá diferentes destinos, pero, salvo excepciones, permanecerá siempre como enfermedad infecciosa y su tendencia más frecuente será desaparecer espontáneamente; la forma transformativa o persistente es

aquella que en un tiempo variable, pero largo, va a transformarse en una lesión precursora que dejada a su evolución natural terminará en cáncer invasor capaz de matar al hospedero, su tendencia natural es la persistencia, pero mientras ocurre la transformación neoplásica es indistinguible de las formas subclínica y latente de la infección productiva.<sup>18</sup>

Las diferentes manifestaciones de la infección genital por VPH productiva o transformativa están relacionadas con la compleja interacción VPH/respuesta inmune y puede ser:

1. Infección clínica: lesiones de morfología característica, visible a simple vista y exclusivas de la infección productiva; citología, histología y colposcopia positiva; prueba de DNA/VPH positiva siempre a virus no oncogénicos; anticuerpos positivos y posibilidad de transmitir la infección a la pareja sexual.

2. Infección subclínica: lesiones visibles sólo al aplicar ácido acético y generalmente, con ayuda de magnificación (colposcopia positiva) o ausencia de lesiones pero evidencias de la infección al examen microscópico de células o tejidos (citología y biopsia positiva), en ambos casos pruebas de DNA/ VPH positiva a virus oncógenos o no oncógenos, anticuerpos positivos, posibilidad de transmitir la infección.

3. Infección latente: no manifestaciones clínicas, ni subclínicas, colposcopia, citología y biopsia negativa, pruebas de DNA/VPH positivas a virus oncógenos y no oncógenos, anticuerpos positivos y posibilidad de transmitir la infección.

Establecida en cualesquiera formas de manifestación, la interacción VPH/inmunidad del hospedero hace que en un tiempo variable ( nueve a veinticuatro meses), la infección genital por VPH productiva alcance un destino que puede ser:

a) **Infección curada**: no lesiones clínicas, ni subclínicas, citología, colposcopia y biopsia negativas, pruebas de DNA/VPH negativas, anticuerpos positivos, no transmisión de la infección a la pareja sexual, pocas posibilidades de nuevo contagio por la protección

específica de los anticuerpos.

- b) **Remisión clínica:** no lesiones clínicas, ni subclínicas, citología positiva o negativa, colposcopia y biopsia negativa, pruebas de DNA/ VPH positivas, anticuerpos positivos, posibilidad de transmitir la infección; esta remisión clínica puede ser sostenida o intermitente, cuando cada tres a cuatro meses vuelven a presentarse manifestaciones clínicas o subclínicas de la infección, por lo que se conoce también como infección recurrente; la creencia generalizada de que las recurrencias son reinfecciones, es decir, una nueva infección transmitida por contacto sexual en una paciente curada de la anterior, es erróneo: las recurrencias son manifestaciones de la misma infección persistente; la remisión clínica ocurre en el 80% de los pacientes con inmunidad normal; en una buena parte de las mujeres es sostenida, pero la forma intermitente es con mucho la más frecuente.
- c) **Infección persistente:** infección subclínica o latente que persiste. En forma transformativa también ocurre el fenómeno de la curación, aunque es excepcional; puede presentarse la remisión clínica. <sup>10</sup>

### **Pruebas moleculares para detección de Papiloma Virus Humano**

Los papilomas son virus de DNA tumorales pequeños que infectan la piel de muchas especies diferentes de animales y producen de manera característica lesiones verrugosas. <sup>19</sup>

Los tipos de VPH se clasifican con base en la homología del genoma, que requirió originalmente análisis de hibridación líquida para definir un tipo nuevo. Sin embargo, se acepta que es posible clasificar los genotipos de VPH mediante comparaciones de la secuencia de la región L1 y un tipo nuevo se define como cualquier clona genómica completa que comparte menos del 90% de la identidad de secuencia de nucleótidos con cualquier otro tipo conocido. Debido a que es difícil cultivar el VPH, casi todas las investigaciones y diagnósticos ordinarios han confiado en una de las tres pruebas basadas en ácido nucleico para detectar y

tipificar al VPH en muestras, estos estudios son:

- Reacción en cadena polimerasa. (Linear Array)
- Sistema de Hybrid Capture 2 (HC2 Digine).
- Hibridación in situ.

**Cuadro 5. Métodos diagnósticos de la infección por papilomavirus humano.**

Método	Limitación	Utilidad
Citología	No diferencia entre VPH y CIN de grado I	Cribado inicial
Inmunohistoquímica	Baja sensibilidad (detecta antígenos papilomavirus en el 50% de los casos) Requiere mucho tiempo No es útil en la rutina clínica	Alta especificidad
Microscopio electrónico	Baja sensibilidad (detecta partículas VPH en el 50% de los casos) Requiere mucho tiempo No es útil en la rutina clínica	Alta especificidad
Tipificación ADN	Coste elevado Requiere experiencia de laboratorio No pueden identificarse todos los VPH con sondas ADN VPH conocidas	Alta especificidad Alta sensibilidad
Colposcopia Vulvoscopya	Diferenciación difícil entre VPH y CIN, VIN y VAIN	Permite la identificación de VPH subclínico
Vaginoscopia		Permite diagnóstico histológico Útil en la rutina clínica

CIN, neoplasia intraepitelial cervical; VAIN, neoplasia intraepitelial vaginal; VIN, neoplasia intraepitelial vulvar.

Se ha demostrado que la prueba de VPH es 15 a 20% más sensible que el frotis de Papanicolaou convencional y por lo menos 10% más sensible que el

frotis en base líquida, en tanto que presenta una especificidad equivalente.

Es muy poco probable que un cuello uterino de aspecto colposcópicamente normal y negativo en una prueba de DNA VPH altamente sensible aloje una enfermedad oculta. Un aspecto fundamental en todas las pruebas con sondas de ácido nucleico es un reconocimiento exquisitamente específico de las secuencias blanco ácido nucleico mediante secuencias de sondas de ácido nucleico complementarias. La regla general para obtener una muestra adecuada para la prueba de DNA VPH es que una muestra buena para frotis de Papanicolaou lo es también para la prueba de papilomavirus humano. <sup>20</sup>

## **Captación de Híbridos 2**

Es una prueba basada en amplificación de señal de hibridación en solución in vitro, para detectar blancos de DNA o RNA, deriva su alta sensibilidad de la reacción producida por el uso de sondas de RNA de filamento único para hibridar con el total de 8000 nucleótidos del genoma de RNA VPH y por consiguiente producir híbridos de RNA - DNA que son más estables que los de DNA - DNA y evitar reacciones secundarias indeseables. Puede detectar 13 diferentes tipos de virus carcinogénicos, que representan virtualmente todos los tipos importantes de VPH causantes de cáncer que se conocen en el mundo ( 16, 18, 31, 33, 35,39, 45. 51, 52, 56, 58, 59, y 68). <sup>7</sup>

## **Reacción en Cadena Polimerasa**

En la prueba de PCR, el DNA blanco se amplifica selectivamente por medios enzimáticos a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación de fragmento precursor y extensión de éste.

Durante el proceso de amplificación de la PCR, la concentración de DNA blanco aumenta de manera exponencial y después de 30 ciclos se producen más de un millón de copias de DNA blanco. Los métodos de PCR que amplifican regiones de DNA blanco que sólo tienen 100 a 400 nucleótidos de largo, son todavía las pruebas más utilizadas con fines diagnósticos. La secuenciación de

ampliaciones de varias regiones del genoma de VPH como medio para diferenciar entre variantes y mutantes de tipo menor ha proporcionado datos sobre la diseminación de variantes de VPH a través de poblaciones humanas y para estudios de persistencia viral en ciertos grupos de mujeres.<sup>7,20</sup>

### **Hibridación in situ**

Suele aplicarse ISH a cortes histológicos o frotis celulares y puede proporcionar un detalle morfológico excelente del tejido o contenido celular, es menos sensible que la PCR, y HC2 y es más útil como prueba confirmatoria en biopsias ambiguas de posibles lesiones de bajo grado, en las cuales la prueba muestra sensibilidad más alta y mayor beneficio clínico. De manera característica, entre 10 y 30% de los cánceres y de lesiones de alto grado positivos en HC2 o PCR resultan negativos en ISH.<sup>20</sup>

### **Precauciones en la interpretación de la prueba**

Existen muchas razones para la variabilidad publicada del desempeño de las pruebas de sonda de VPH, que incluyen interferencia con la amplificación de las secuencias de DNA, resultados positivos falsos y reactividad cruzada de las pruebas. Es crucial lo apropiado de la muestra para evitar resultados negativos falsos tanto con la captación de híbridos 2 como en la PCR.<sup>20</sup>

### **Utilidad clínica de la prueba de VPH**

La frecuencia de VPH en mujeres jóvenes que tienen el riesgo más bajo de enfermedad neoplásica requiere aplicar la prueba de VPH de manera diferente según la edad de la paciente. Al parecer, la prueba de VPH no es útil en mujeres jóvenes que se sabe tienen una infección por VPH predominantemente pasajera. Según estudios, el triage inmediato basado en VPH de un ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) produciría una sensibilidad de 90 a 96%, a diferencia de 75 a 85 % con la repetición del frotis de PAP.

La sensibilidad mediana de la prueba de VPH en mujeres con LEIAG (lesión intraepitelial de alto grado) y enfermedad invasora fue del 93%, a diferencia de

75% con el frotis de Papanicolaou convencional. El frotis de Papanicolaou fue ligeramente más específico que la prueba de DNA de VPH, respecto a la presencia de enfermedad cervical de alto grado.

Las pruebas para VPH se han hecho precisas, objetivas y altamente reproducibles. En la actualidad es posible detectar más de 100 genotipos diferentes de VPH, sin embargo en la perspectiva clínica, sólo es probable que se utilicen con frecuencia pruebas para el grupo central de trece tipos de VPH carcinogénicos.<sup>20</sup>

Los procedimientos y el equipo para la prueba están evolucionando con rapidez, el objetivo final es una sensibilidad y especificidad superiores en un formato automatizado, simple, con programas de computadora muy completos para corridas de prueba, análisis de datos y generación de informes.<sup>20</sup>

### **Cáncer Cérvico Uterino y VPH**

Aunque el cáncer invasivo de cuello uterino es una enfermedad potencialmente prevenible sigue siendo un problema de salud pública debido a que afecta con una frecuencia desproporcionada a los países menos desarrollados (83,1% de casos y 85,5% de muertes). Globalmente, esta entidad se diagnostica a 490.000 mujeres y causa 273.000 muertes anuales. Es la segunda causa de cáncer en la mujer.<sup>21</sup>

Desde hace casi 30 años se sugirió que el virus del Papiloma humano era el agente causal del cáncer de cérvix uterino. Esta idea le concedió el premio Nobel en 2009 al profesor Haraldzur Hausen. Actualmente se ha establecido que la infección persistente por tipos oncogénicos de VPH es la causa necesaria de cáncer cervicouterino.<sup>22</sup>

Mediante múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos se ha demostrado que esta neoplasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH. En esencia todos los cánceres de cérvix contienen DNA de algún tipo de VPH de alto riesgo. En el cáncer de cérvix, el 100% de los

casos son causados por VPH.<sup>23</sup>

Aunque la evidencia epidemiológica ha sugerido que el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino, no ha podido demostrar que sea también causa suficiente. Por el contrario, diferentes cofactores que ayudan a definir grupos de riesgo se involucran en el proceso de carcinogénesis formando parte de la red de causalidad y, dependiendo de su acción, pueden clasificarse en directos (aquellos que por mecanismos propios ayudan a la transformación celular) e indirectos (aquellos que aumentan el riesgo de infección por VPH)<sup>23</sup>

Actualmente, estudios más sofisticados con los que contamos, mejoran la genotipificación de los casos y por ende el pronóstico de la infección según el genotipo. En un estudio realizado por Hong JH, Et al., en Agosto del 2009 en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Guro, en Seoul, Korea, se compararon tres métodos de detección de virus del papiloma humano, el VPH 4 ACE, la captura de Híbridos 2 y PCR. Compararon la efectividad de VPH 4 ACE versus PCR en la detección de los genotipos 16 y 18 considerados de alto riesgo. La muestra fue con 199 pacientes a quienes se les realizó frotis cervical previamente con reporte de citología anormal. El resultado fue una efectividad del 85.4% para el VPH 4 ACE y captura de Híbridos 2. Y una efectividad similar del 89.9% para la detección de los genotipos 16 y 18 entre el VPH 4 ACE y PCR para VPH. Concluyeron específicamente en este grupo de estudio que la VPH 4 ACE es una herramienta valiosa para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo y el genotipado.<sup>24</sup>

En la publicación de Tam LS Et al., en Febrero del 2010 realizado en el Departamento de Medicina y terapéutica de la Universidad de Hong Kong, China, aluden a la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano cervical en el Lupus Eritematoso Sistémico el cual fue un estudio de cohorte y

prospectivo, en donde determinaron la incidencia, prevalencia acumulada, la persistencia y el aclaramiento de la infección por el VPH en pacientes con LES, evaluando a su vez los factores de riesgo para la adquisición y la persistencia de la infección. Se evaluaron a ciento cuarenta y cuatro pacientes con LES evaluados con intervalos semestrales hasta tres años; en cada visita se les realizaron pruebas de Papanicolaou, ADN del VPH y evaluación clínica; la prevalencia acumulada aumentó significativamente durante el periodo de estudio, del 12.5% al 25.0% después de los 3 años. La prevalencia acumulada de la infección por VPH de alto riesgo fue del 11.1% inicial a 20.8% en el mismo periodo, las coinfecciones aumentaron del 6.9% al 16.7%. El factor de riesgo independiente incidente fue la edad más temprana en la primera relación sexual.<sup>25</sup>

En China en 2011 (Hong Kong), Liu Stephanie Et al., realizaron un estudio para comparar la prevalencia y los factores de riesgo para VPH en 1570 mujeres y en 1389 de la provincia de Guanzhoug, la prevalencia fue del 6.2% vs 10% del grupo control,  $p < 0.001$ .<sup>26</sup>

En Noviembre del 2014, Ayatollahie H. Et al, en Irán, realizaron un estudio para estimar el riesgo de infección por VPH en las neoplasias malignas de cuello uterino. Fue un estudio de casos y controles. Se obtuvieron un total de 100 muestras de tejido del cuello uterino con producto de histopatología provenientes de la histerectomía, se utilizó un grupo control. La prevalencia global de la infección por VPH en cuello uterino fue del 34.2%; el 16 fue el genotipo más común, seguido por el VPH 18 ambos en los diagnósticos histopatológicos de carcinoma de células escamosas.<sup>27</sup>

En otro estudio de genotipificación del VPH para pacientes con citología anormal según la clasificación de Bethesda, realizado en Julio del 2015, por Olejniczak, Et al., se contemplo a un grupo de 81 mujeres a las cuales se les tomó frotis de canal cervical y se recolecto la muestra en un medio líquido para detectar ADN de VPH con dos métodos, papillomastrip y con PCR. La prevalencia fue del 66% (53 de 81); Los VPH más comunes fueron 6/11 – 23 casos, 16 – 23 casos, 18 y 33 – 9 casos cada uno; de este grupo el 40% de las pacientes estuvieron

infectadas con un solo genotipo, el 26% con dos genotipos y el 23% con tres genotipos.<sup>28</sup>

Respecto a las pruebas de detección del VPH, a nivel mundial hay evidencia y reportes; en un estudio realizado por Mehran SM, Et al., en Julio del 2015 en colaboración multidisciplinaria de la Universidad de ciencias Médicas de Guilan en Irán, se estudió la prevalencia de Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres aparentemente sanas, con Papanicolaou de Base Líquida; se estudiaron 103 mujeres sanas e insanas con células anormales en su Papanicolaou; la prevalencia reportada fue sólo del 4.08% para células normales y del 20% con células anormales para al menos uno de los genotipos de VPH de alto riesgo, la mayor frecuencia en pacientes entre los 26 y 30 años de edad.<sup>29</sup>

## **ESPECIFICOS**

### **Virus del Papiloma Humano y Lupus Eritematoso Sistémico**

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las más comunes infecciones de transmisión sexual en todo el mundo; ésta infección es a menudo asintomática o transitoria, sin embargo en algunas personas, especialmente aquellos con alteraciones de la inmunidad, la infección por VPH puede persistir y causar verrugas genitales, anomalías en frotis cervicales, neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer de cuello uterino.<sup>30</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES), en su mayor parte afecta a las mujeres en edad fértil. Los pacientes con LES presentan inmunodepresión debido a las aberraciones inmunológicas intrínsecas y tratamiento inmunosupresor; varios estudios epidemiológicos y de laboratorio han demostrado que la infección persistente por el VPH, está fuertemente asociada con el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma del cuello uterino. La carcinogénesis se produce secundaria a la infección por VPH, debido a la integración viral en el genoma del huésped y la eliminación del gen regulador E2, dando como resultado la

sobreexpresión de los genes E6 y E7. Las proteínas codificadas por estos genes son capaces de unirse a proteínas supresoras de tumor, lo que altera el ciclo celular y la apoptosis.<sup>31</sup>

En Francia, 1999, S. Berthier Et al., evaluaron a 11 mujeres con LES para determinar la prevalencia de virus del papiloma humano y nivel de displasia, se encontró que el 9% de las mujeres con LES presentaron displasia cervical vs 0.03% de los controles. La prevalencia cervical por VPH se encontró en el 37.5% de las mujeres con LES y PAP normal vs 14.7% de los controles.<sup>32</sup>

En otro estudio Nath L. Et. Al. en el 2005, realizó en Londres un estudio para determinar la prevalencia de VPH a través de PCR, con 30 mujeres con LES, 67 mujeres con anomalías en el PAP de una clínica de displasia y 15 mujeres de la comunidad con PAP normal. En dicho estudio se encontró una prevalencia del 54% de VPH en las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, 67% en las pacientes de la clínica de displasias. El genotipo 16 se encontró en el 57% de las pacientes con LES y VPH positivo.<sup>33</sup>

En Octubre del 2010, Seoul Korea, Lee YN Et al, realizaron un estudio transversal y multicéntrico con 134 pacientes con LES para investigar la prevalencia y factores de riesgo asociados para la infección por VPH de alto riesgo, así como un grupo control para la comparación. Se encontró una prevalencia del 24.6% a comparación del grupo control con 7.9%,  $p < 0.0001$ .<sup>34</sup>

En Noviembre del 2010, Klumb, EM. Et al. realizaron un estudio transversal con pacientes diagnosticadas con LES, para saber si tenían mayor riesgo de presentar VPH. Se estudiaron a 173 pacientes con LES y un grupo control de 217 pacientes. La media de edad para el grupo estudiado fue de 39.7 (11.2) años y 37.3 (10.3) años para controles. La prevalencia de VPH significativamente más alta en pacientes con LES que el controles (20.3% vs 7.3%)  $p = 0.0001$ . Genotipos de alto riesgo fueron detectados en 12 pacientes (58, 45, 66, 33, 16 y 68); Los genotipos más prevalentes fueron el 53 y 58.<sup>35</sup>

En Marzo del 2012, Leomar D.R.C Lyrio Et al, publicaron un artículo en donde el objetivo fue determinar la prevalencia de la infección genital por VPH en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico en la Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica de Brasil. La muestra fue de 88 mujeres diagnosticadas con LES (con una edad media de  $41.4 \pm 11.6$  años) y un grupo control de 70 mujeres sanas. La prevalencia de la infección por VPH fue del 80.7% (71/88) en el grupo de pacientes con LES y de 35.7% en el grupo control. ( $p < 0.0001$ ). Demostrando así que las pacientes con LES tienen una alta prevalencia de infección por VPH.<sup>36</sup>

En Abril del 2012, Rojo-Contreras Et al, realizaron un estudio transversal en México, en el cual se incluyeron tres grupos de estudio, 34 pacientes con LES, 43 pacientes con artritis reumatoide y un grupo control de 146 pacientes. Se les tomó prueba de VPH cervical mediante el método de PCR encontrando una prevalencia de 14.7 % en pacientes con LES, 27.9% en pacientes con artritis reumatoide, y 30.8 % de los controles; 11.7% de las mujeres con LES presentaron VPH de alto riesgo (58,35 y 18), adicionalmente se observó que existía una asociación con el uso de metotrexate y presencia de infección cervical por VPH en pacientes con LES y AR  $p=0.03$ , así como con el tiempo de toma de prednisona 3.2 años vs 1.3 años  $p=0.05$ .<sup>37</sup>

Un estudio realizado en Hong Kong, en Abril del 2012 por Chi Chiu M., Et al., de tipo transversal en donde se estudiaron 85 pacientes con lupus eritematoso sistémico, con una edad media de 42 años, reveló una prevalencia del 16.5% en muestras de frotis cervical y una prevalencia del 12% de Neoplasia intraepitelial cervical sobre el cribado, lo cual fue significativamente mayor sobre las pacientes sanas. La infección por VPH fue más común en pacientes con LES que en los controles (11.8% vs 7.8%). Sin embargo las coinfecciones ocurrieron con una frecuencia mayor en las pacientes con LES (4.7% VS 1.1% en los controles), el seguimiento a tres años con 144 pacientes con LES (edad media de 41 años) durante un máximo de 3 años, reveló un aumento significativo en las tasas de VPH (12.5% a 25%) y múltiples infecciones por el VPH (6.9% A 16.7%). Hasta el 48.5% de la incidencia de infección por VPH persiste durante más de 6 meses.<sup>38</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las pacientes que padecen LES presentan prevalencias más altas de infección cervical por VPH que la población general.

Los estudios muestran que los principales factores de riesgo para infección cervical por VPH son la edad, el número de parejas sexuales, el inicio temprano de vida sexual, el tabaquismo y el uso de hormonales orales.

Específicamente en las pacientes con Lupus, uno de los factores que favorecen la presencia del virus del papiloma Humano son el uso de esteroides e inmunosupresores.

Se considera que es muy importante poder identificar la prevalencia de los diferentes genotipos de la infección cervical por VPH en pacientes con LES, ya que de existir, se propondrían medidas profilácticas a éste grupo de pacientes, como sería la vacunación, pruebas de ADN para VPH, control citológico más frecuente y colposcopia. Todo esto con el objetivo de poder interrumpir la historia natural de la enfermedad.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- a. Los estudios han reportado prevalencias altas de infección cervical por VPH en pacientes con LES, algunos estudios atribuyen este aumento a la conducta sexual y en pacientes con Lupus, a la presencia de inmunosupresores y esteroides.
  
- b. Debido a que en el Hospital General Regional No. 36 del IMSS, existe una cohorte de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, se desconoce cual es la prevalencia del virus del papiloma humano en esta población.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la Prevalencia de los genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS?**

#### **4. HIPOTESIS**

**Hipótesis nula:** No hay una prevalencia alta de los genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS.

**Hipótesis alterna:** Existe una alta Prevalencia de los genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS.

## **5. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Determinar la Prevalencia de los genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS.

### **ESPECIFICOS**

- Determinar la Prevalencia de coinfecciones por virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS.
- Determinar la frecuencia del uso de los diferentes inmunosupresores ingeridos por las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS
- Determinar la dosis de esteroide ingerido por las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS.
- Determinar el tiempo de evolución de LES.
- Determinar la edad de inicio de vida sexual activa en pacientes con LES.
- Determinar el número de parejas sexuales en pacientes con LES.

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### *DISEÑO DEL ESTUDIO*

#### **Taxonomía de Feinstein**

<b>Por el Objetivo</b>	Descriptivo
<b>Por la Maniobra</b>	Observacional
<b>Por la conformación de los grupos de estudio</b>	Homodémico
<b>Por la temporalidad</b>	Transversal
<b>Por la manera de obtener la información</b>	Prolectivo
<b>Por número de unidades participantes</b>	Unicétrico

#### *UBICACION TEMPORAL*

Se realizó en el Servicio de Reumatología del Hospital General Regional No. 36, y en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Puebla, de Mayo 2014 a Enero 2015.

#### *ESTRATEGIA DE TRABAJO*

Una vez autorizado el protocolo, se captaron a las pacientes mujeres con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios del ACR, durante el periodo programado de estudio, se realizó la toma de muestras del cérvix uterino con los viales para PCR, posteriormente se realizó una encuesta a doc para el estudio, se enviaron las muestras al centro de investigación para su lectura y finalmente se obtuvieron los resultados del estudio, identificando la prevalencia de genotipos de VPH en nuestro universo de trabajo.

## **MARCO MUESTRAL**

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes mujeres con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según criterios de la ACR en el servicio de Reumatología del HGR 36, de Mayo 2014 a Enero 2015.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Todas las pacientes con LUPUS de acuerdo a criterios de la ACR; mujeres de cualquier edad, con vida sexual activa, con cualquier tiempo de evolución y actividad de la enfermedad.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Mujeres con sangrado catamenial; mujeres que desistan del estudio por condiciones personales.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:** Pacientes embarazadas.

**DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO:** No probabilístico

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Conveniente para los investigadores.

### **VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION**

<b>NOMBRE</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INSTRUMENTO</b>	<b>VALOR</b>
Prevalencia de los Genotipos de VPH	nominal	Lo reportado por el laboratorio	De acuerdo al genotipo
Coinfecciones por VPH	nominal	Lo reportado por el laboratorio	De acuerdo a los genotipos
NPS	dimensional	Encuesta a Doc	1 - 6
Uso de inmunosupresores	nominal	Expediente clínico	si y no
Dosis de esteroide	dimensional	Expediente clínico	mg/dl
tiempo de evolución de la enfermedad	dimensional	Expediente clínico	años de evolución
Inicio de vida sexual activa	dimensional	Encuesta a Doc	años de evolución

### DEFINICION DE VARIABLES.

Nombre de Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Prevalencia de los Genotipos de VPH	Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo determinado.	Se calcula el número de pacientes con genotipos presentes entre el total de pacientes estudiadas.
Coinfecciones por VPH	Cuando una persona tiene dos a más infecciones al mismo tiempo.	Se calcula el número de pacientes con dos o más genotipos presentes entre el total de pacientes estudiadas.
Número de Parejas Sexuales	Es el número de parejas sexuales desde que inicio sus relaciones sexuales hasta la fecha actual.	Se relaciona la exposición a diferentes parejas sexuales con la presencia y el genotipo de VPH en cada paciente estudiada.
Uso de inmunosupresores	Cualquier sustancia, de entre un gran grupo, que tienen en común un sistema de anillos basados en el 1,2-ciclopentanoperhidrofenantreno. El grupo incluye productos naturales como el colesterol, los esteroides, ácidos biliares, hormonas sexuales o corticoesteroides.	Se relaciona el uso de fármacos que son capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno y la presencia de genotipos de VPH.
Dosis de esteroide	Sustancia químicamente similar a los esteroides, pero de acciones biológicas distintas.	Describir las dosis de esteroides relacionadas con inmunosupresión y relación con la presencia de algún genotipo de VPH.
Tiempo de evolución de la enfermedad	Alteración patológica de uno o varios órganos, que da lugar a un conjunto de síntomas característicos.	El tiempo de exposición a la enfermedad y su relación con la presencia o ausencia de genotipos de VPH.
Inicio de vida sexual activa	Mantenimiento de relaciones sexuales actualmente.	Relacionar el tiempo de vida sexual con la presencia de genotipos de VPH.

## **METODOS DE RECOLECCION DE DATOS**

Se recolectó directamente del expediente clínico y por medio de una entrevista directa, así como del reporte enviado por el laboratorio clínico, los cuales se capturaron en Excel y después se interpretaron en el programa SPSS v 21.

## **TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS.**

A las pacientes que de forma prospectiva y consecutiva asistieron a la consulta externa del servicio de Reumatología y que aceptaron participar voluntariamente en la investigación, fueron llevadas al consultorio de Clínica de Displasias del servicio de Ginecología y Obstetricia del HGR 36 IMSS, en donde se les dio carta de consentimiento informado, una vez firmado el consentimiento se procedió a realizar la toma de la muestra cervical para la identificación de VPH; se pasó a la paciente al área de vestidor en donde se retiró la ropa interior inferior y se vistió con la bata de exploración, se colocó a la paciente en posición ginecológica, se introdujo el espéculo vaginal estéril y con ayuda del colposcopio se identificó el cérvix uterino, se introdujo un cepillo cervical al canal del cérvix y se giró 180 grados, se desprendió la cabeza del cepillo cervical y se introdujo en un tubo de 15 ml al que se le adicionó previamente 3 ml de PBS (NaCl, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, KCL, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>).

Una vez que se tomó la muestra se rotuló y se llenó la solicitud para detección de VPH por PCR. Se utilizó una hoja de captura en donde se preguntó a la paciente el número de parejas sexuales y el inicio de vida sexual activa, el tiempo de enfermedad lúpica la cual fue verificada del expediente y reportada en años, el tratamiento inmunosupresor continuo por un año el cual fue verificado en el expediente clínico y se tomó como presente la ingesta de metotrexate, azatioprina, micofenolato o leflunomida en el último año continuo, la dosis actual de prednisona la cual fue verificada del expediente clínico y fue reportada en mg por día. Las muestras para detección de VPH fueron llevadas al Centro de Investigación Biomédica de Oriente en donde fueron entregadas a la Dra.

Verónica Vallejo Ruiz, quien realizó la detección serológica de VPH. Una vez obtenido los resultados, se sacó la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH y aquellas pacientes que presentaron infección cervical por VPH se enviaron a la clínica de displasias para que se les otorgue el tratamiento adecuado a la patología encontrada.

#### *ANALISIS DE DATOS*

Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de Dispersión.

## **BIOETICA**

Esta investigación se llevó a cabo dentro de los principios éticos en el campo de la salud de investigación. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General Regional No 36, IMSS, Puebla con registro R-2014-2102-46.

- Se informó a las pacientes acerca del estudio y se les solicitó su autorización para participar en el estudio de investigación mediante carta de consentimiento informado para participar en el estudio.
- El estudio se catalogó como investigación de riesgo mínimo.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Lineamientos institucionales vigentes en materia de investigación clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Instructivo de Investigación del IMSS 1999
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

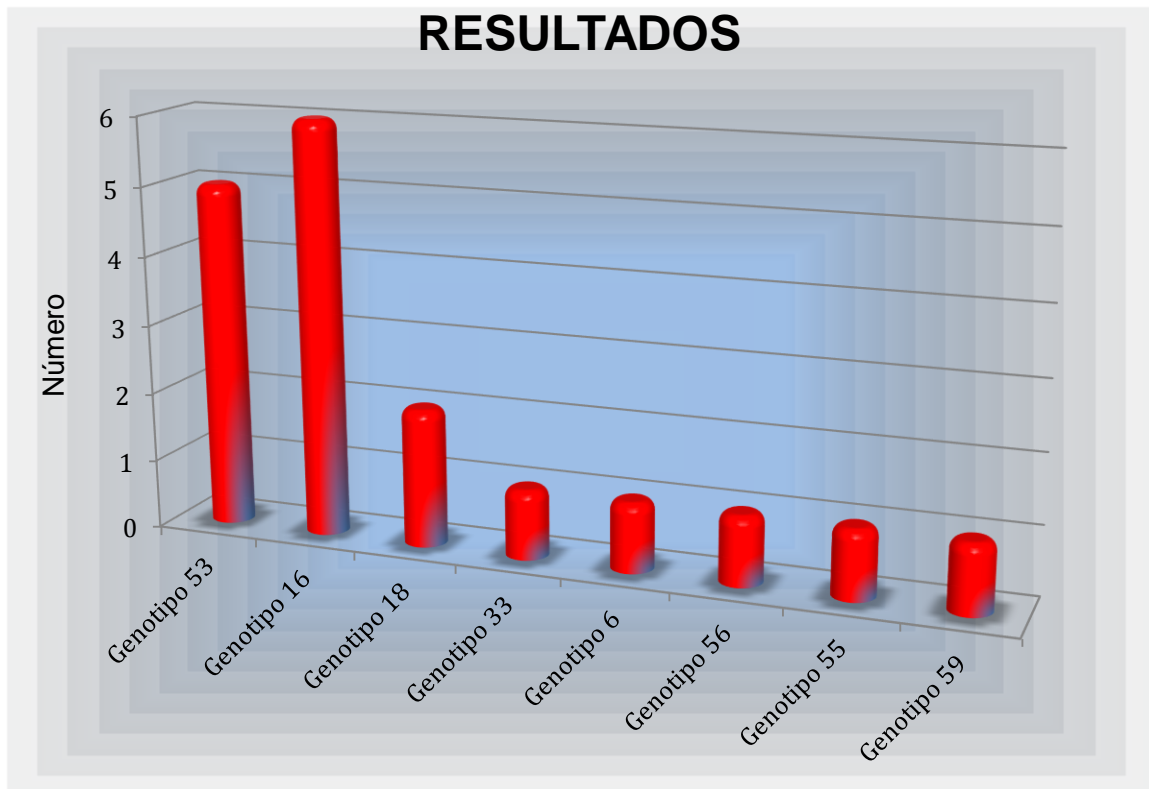
## 7. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 102 pacientes mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico, de las cuales 84 fueron negativas para algún Genotipo de VPH y 18 presentaron infección cervical por VPH estimando la prevalencia total en la muestra del 17.6%.

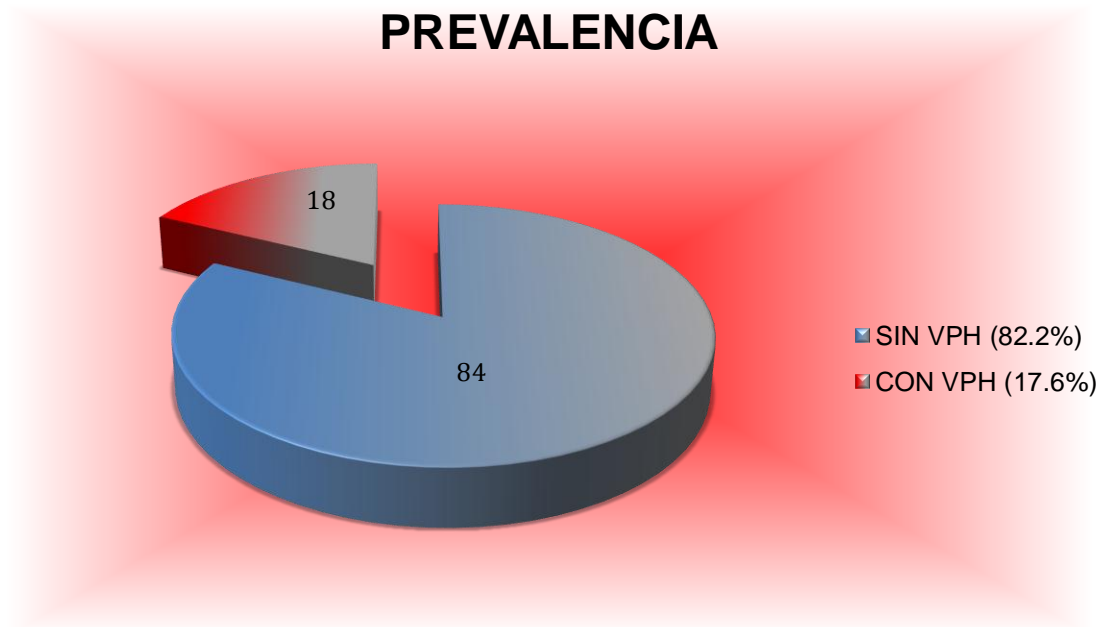
**Tabla 2.** Pacientes con LES con y sin infección cervical por VPH.

N	CON VPH	SIN VPH
Mujeres con lupus	18	84
Total (%)	17.6%	82.2%

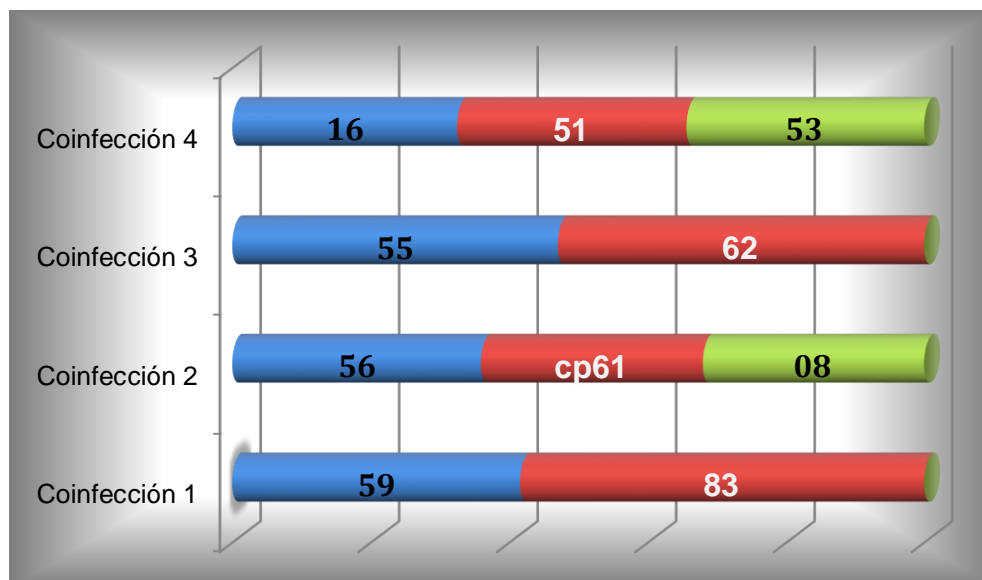
**Gráfico 1.** Genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con LES.



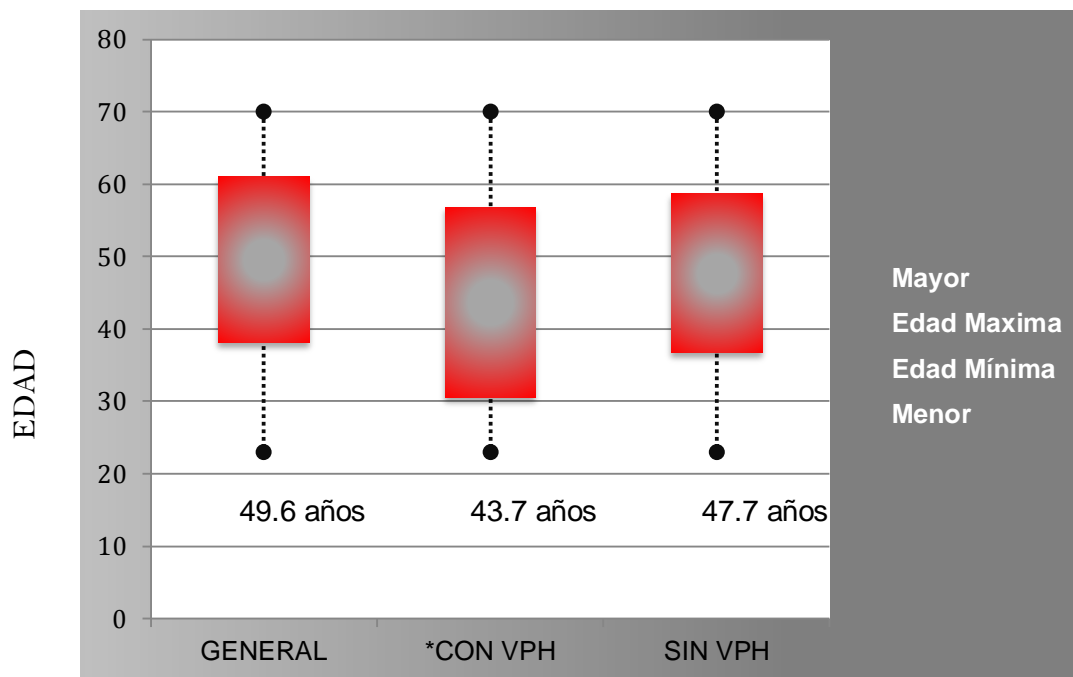
**Gráfico 2.** La prevalencia de VPH en pacientes con LES.



**Gráfico 3.** Coinfecciones (4 pacientes) 3.9%.



**Gráfico 4.** Edad promedio de las pacientes.



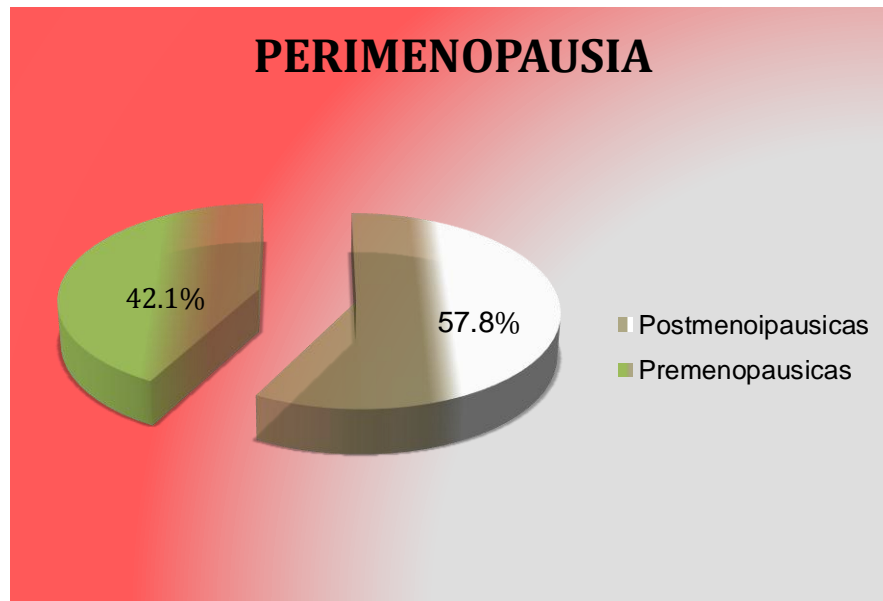
\* Para las pacientes con VPH, la edad promedio fue menor comparado con el grupo sin VPH (43.7 ± 13.1 años)

**Tabla 3.** Edad de inicio de vida sexual.

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA		
	CON VPH	SIN VPH
<b>EDAD PROMEDIO</b>	20.1 años	20.5 años
<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	2.8	3.8
<b>MINIMA</b>	17.3	16.7
<b>MAXIMA</b>	22.9	24.3

Se observa claramente que no hay diferencia entre las edades de inicio de vida sexual activa de las pacientes con VPH y sin VPH.

**Gráfico 5.** Pacientes perimenopausicas.



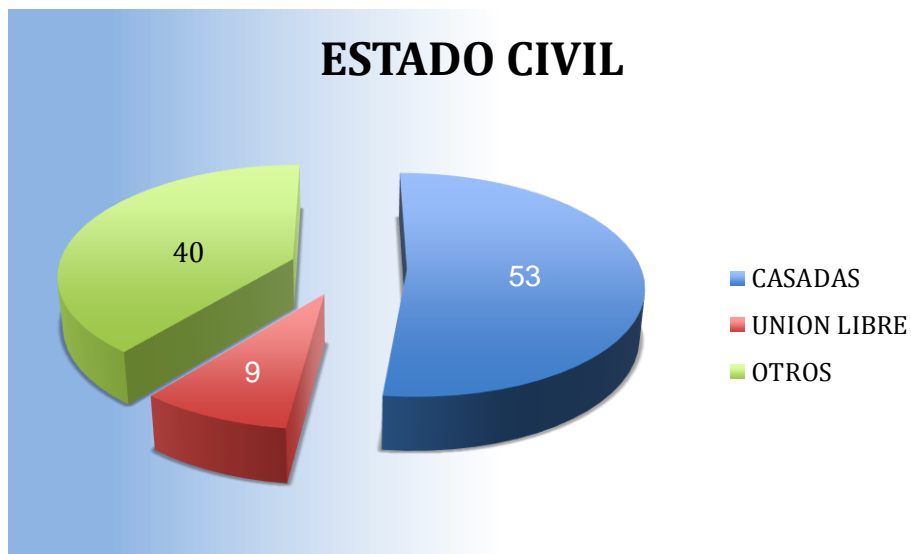
El mayor número de pacientes en el universo de trabajo estudiado fueron postmenopáusicas.

**Tabla 4.** Características de la enfermedad.

	PROMEDIO	DE
Tiempo de evolución (años)	13.06	6.7
Actividad de la Enfermedad *(Mex – SLEDAI)	1.74	2

\* Este instrumento contiene una revisión por sistemas y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad de la enfermedad lúpica; en nuestras pacientes el valor de  $1.4 \pm 2$ , lo que indica enfermedad inactiva ( $<2$ ).

**Gráfico 6.** Estado civil de las pacientes.



La mayoría de las pacientes en nuestro estudio son casadas.

**Tabla 5.** Antecedentes Obstétricos en las pacientes.

	N	Porcentaje
Abortos	35	34%
Cesárea	48	47%
Partos	61	59%

El mayor número de pacientes ha obtenido a sus hijos por vía vaginal.

**Tabla 6.** Características gestacionales en la pacientes.

NUMERO DE PACIENTES CON LES	NUMERO DE GESTACIONES
28	2
24	4
19	3
15	1
7	6
5	5
3	0
1	9

La media de hijos por pacientes con LES es de 2.

**Tabla 7 .** Características de los hábitos sexuales.

<b>NUMERO DE PACIENTES CON LES</b>	<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>
63	1
25	2
10	3
2	5
1	6
1	11

El número 1 fue el más frecuente de parejas sexuales para la variable estudiada.

**Tabla 8.** Tabaquismo en las Pacientes con LES.

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL</b>	<b>PROMEDIO</b>
<b>Tabaquismo</b>	42	41.1%
<b>Activo</b>	19	18.6%
<b>Pasivo</b>	7	6.8%

**Tabla 9.** Comorbilidades de las pacientes con LES.

<b>Comorbilidad</b>	<b>Total de Pacientes</b>	<b>Promedio</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	9	8-8%
<b>Hipertensión arterial</b>	24	23.5%
<b>Hipertrigliceridemia</b>	31	30.3%
<b>Hipercolesterolemia</b>	34	33.3%
<b>Osteoporosis</b>	13	12.7%
<b>Nefropatía Lúpica</b>	18	17.6%
<b>Síndrome Anti fosfolípidos</b>	11	10.7

Se comparó la dosis actual de prednisona encontrando que las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tenían un promedio de dosis de prednisona de  $9.5 \pm$

8.5 mgs mgs por día.

**Tabla 10.** Ingesta de diferentes medicamentos por paciente.

<b>Medicamento</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Promedio</b>
<b>Azatioprina</b>	27	26%
<b>Metotrexate</b>	32	31.3%
<b>*Cloroquina</b>	63	61.7%
<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	4	3.9%
<b>Leflunomide</b>	10	9.8%

\*El medicamento más utilizado en nuestro grupo de estudio fue la Cloroquina.

**Tabla 11.** Métodos de Planificación Familiar en pacientes con LES, se reporta el 62.7% de la población.

<b>METODO DE PLANIFIACIÓN</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>
<b>SALPINGUECTOMIA</b>	28
<b>DISPOSITIVO INTRAUTERINO</b>	18
<b>PRESERVATIVO</b>	7
<b>HORMONAL ORAL</b>	6
<b>METODO DEL RITMO</b>	3
<b>HORMONAL TOPICO</b>	1
<b>VASECTOMIA</b>	1

**Tabla 12.** Número de parejas sexuales en nuestras pacientes:

	<b>Parejas sexuales</b>
<b>Mujeres con LES</b>	1.6
<b>DE</b>	± 1.3
<b>Máximo</b>	11
<b>Mínimo</b>	1

## **8. DISCUSION Y COMENTARIOS**

Los datos en la literatura son consistentes, en donde se demuestra que las mujeres con LES tienen un mayor riesgo de desarrollo de anomalías cervicales

citológicas, sin embargo hay pocos estudios con el diagnóstico molecular de la infección por VPH cervical. La infección por VPH puede preceder al desarrollo de anomalías citológicas por año, por lo que la persistencia del virus en el tejido es un factor de riesgo importante para la progresión de los cambios celulares.

La prevalencia de la infección por VPH cervical encontrada en mujeres con LES fue del 17.6% en nuestra población estudiada, lo que implica que es una prevalencia considerable y muy equiparable y discutible con relación a los resultados de diferentes estudios alrededor del mundo.

El presente trabajo, es uno de los pocos que reporta la prevalencia de virus del papiloma humano para la población exclusivamente portadora de lupus eritematoso sistémico en nuestro hospital, es un estudio realizado con la participación de basto capital humano, material, recursos, horas de inversión y con el único objetivo de reconocer que genotipos de VPH son los prevalentes en esta población que sin embargo, ya tiene altas comorbilidades y sin embargo más susceptible aún de múltiples procesos patológicos que al final influirán en el pronóstico de vida, calidad y expectativa de la misma.

En el estudio realizado por S. Berthier en Francia en 1999, la población de estudio fue mucho menor a la de nuestro estudio (solo 11 pacientes), sin embargo se considera que la prevalencia es alta puesto que obtuvieron 37.5% de la misma en las pacientes estudiadas, comparándolo con nuestro estudio se entiende que no es el mismo número de pacientes sin embargo la efectividad de estudios moleculares es importante para la detección de genotipos del VPH, puesto que muchas de las pacientes que resultaron positivas para la prueba molecular del estudio comparativo, resultaron negativas para el frotis cervical.

Nath L. por su parte, en el 2005 tuvo un universo de trabajo de 30 mujeres con LES, encontrando una más alta prevalencia que en el estudio previo para VPH que fue del 54%, sin embargo menor aun para nuestro universo de trabajo; Lo comparativo con nuestro estudio es que el genotipo mas encontrado por ellos fue el 16 (57%) similar a lo que nosotros encontramos (6 casos - 33.3%).

Más recientemente, en Korea, Lee y colaboradores realizaron un estudio con mayor número de pacientes (134) inclusive por arriba de nuestra muestra que fue de

102 pacientes, ellos compararon versus grupo control la prevalencia y encontraron el 24.6% contra el grupo control de 7.9%; por lo que lo consideramos muy similar a el nuestro por la cantidad muy similar de pacientes.

En noviembre del 2010, en el mismo año que el estudio previo, Klumb y cols. estudiaron a 173 pacientes con lupus eritematoso sistémico, en donde la prevalencia fue de 20.3% muy similar a la nuestra y más que nada proporcional, también identificaron que la edad promedio de las pacientes fue de  $39.7 \pm 11.2$  años a diferencia de nuestro estudio en donde encontramos una edad promedio de 43.7 años, se puede explicar precisamente por la mayor cantidad de pacientes que ellos obtuvieron para su muestra, sin embargo nosotros podemos señalar que efectivamente la edad promedio de pacientes con VPH, en nuestro estudio es menor que en las pacientes sin VPH. Con una DE  $\pm 13.1$ .

Continuando en el 2012, Leomar en Brasil estudió a 88 mujeres con LES, e increíblemente podemos decir que este estudio es el más alto en prevalencia que hemos encontrado, reporta 80.7%, estamos hablando que de las 88 pacientes 71 fueron positivas, por lo tanto este resultado dista del nuestro, a pesar de que es una población menor, ellos obtuvieron muy alta prevalencia de genotipos y la edad promedio que ellos reportan es muy similar a la nuestra con una media de  $41.4 \pm 11.6$ .

Aquí en México, Rojo – Contreras y cols. realizaron hace 3 años un estudio transversal en donde en un grupo de tres contemplados para el estudio, se concentraron a pacientes con LES, la toma de muestra para genotipos fue con PCR encontrando una prevalencia de 14.7%, la más baja de los otros dos grupos; artritis reumatoide: 27.9% y los controles con 30.8%; además identificaron a genotipos de alto riesgo en las pacientes (18, 35 y 58). Ellos encontraron una supuesta asociación de la presencia de VPH con el inmunosupresor Metotrexate, lo que varía del nuestro puesto que la mayoría de nuestras pacientes se encuentra bajo excelente control con Cloroquina como medicamento más utilizado (61.7%).

En otro estudio realizado en Hong Kong, en Abril del 2012, estudiaron a 85 pacientes en donde la prevalencia fue del 16.5% para presencia de genotipos, sin embargo reportaron alta prevalencia en el frotis cervical realizado (12%) de neoplasia intraepitelial cervical; las coinfecciones ocurrieron en el 4.7% muy similar a

los resultados que obtuvimos en nuestro estudio, de hecho es el reporte más similar con el que nos podemos comparar. Lo que difiere sustancialmente en este estudio es que ellos lo han llevado a tres años y ya tiene conclusiones hechas, las cuales revelaron un aumento significativo en las tasas de VPH, 12.5 a 25% y aumento de las coinfecciones de 6.9% a 16.7% y lo más interesante es que hasta el 48.5% de la incidencia de infección por VPH persiste durante más de 6 meses, por lo que muy probablemente sea un objetivo en breve para dar continuidad a nuestro grupo de estudio, puesto que en términos generales, sabemos que efectivamente el estado de inmunosupresión que conllevan las pacientes con lupus eritematoso sistémico es un factor para la infección por VPH, reflexionaremos sobre el hecho de que la persistencia como tal de un genotipo de VPH puede determinar la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales dependiendo del genotipo, y la única manera de evidenciarlo es continuar con el estudio que nos ocupa para obtener respuestas más contundentes y así formular un esquema de vigilancia estrecha, para este grupo de pacientes que sin lugar a dudas son un grupo que ameritará siempre un manejo distinto a la población general. Por lo tanto, se recomienda que las pacientes con Lupus tengan evaluaciones ginecológicas regulares, con intervalos más cortos entre los exámenes que la población general. Además del uso de vacunas profilácticas para este grupo de pacientes.

Concluyendo, en nuestro estudio encontramos una prevalencia importante de VPH en pacientes lúpicas, encontramos coinfecciones y el genotipo más prevalente en nuestro estudio es efectivamente de alto riesgo.

Debido a la alta prevalencia de infección cervical en pacientes con LES, podemos considerarla de alto riesgo para infección cervical para VPH y lesión intraepitelial cervical, por lo que sugerimos pruebas de tamizaje más frecuentes, así como profilaxis con las vacunas disponibles en las pacientes ya genotipificadas y negativas para VPH con LES.

## **9. CONCLUSIONES**

La prevalencia de genotipos de virus del papiloma humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en la población estudiada en el Hospital General Regional No. 36 fue del 17.6% en una muestra de 102 pacientes.

La prevalencia de coinfecciones de VPH en las pacientes con LES fue del 3.9% de nuestro estudio.

El inmunosupresor mas frecuente en el grupo estudiado fue la Cloroquina con un 61.7%, seguido por el metotrexate con un 31.3% de las pacientes.

La dosis de Prednisona ingerido por las pacientes en nuestro estudio fue de 9.5  $\pm$  8.5 mgs por día.

El tiempo de evolución de la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico 13.06 años  $\pm$  6.7 años (la mínima de 1 año y la máxima de 32 años de enfermedad).

La actividad de la enfermedad medida mediante el instrumento Mex - SLEDAI fue promedio de 1.74 con una desviación estándar de 2.

El inicio de vida sexual en nuestras pacientes estudiadas fue a los 20.4 años con una desviación estándar de 3.6 años.

## **10. BIBLIOGRAFIA**

1. Brit K. Erickson, Ronald D. Alvarez, Warner K. Huh. Human Papillomavirus: what every provider should know: American Journal of Obstetric and Gynecology, 2012; 9: 1-7.
2. Sauza del Pozo J, Martínez E. García Dd, Salas R. Prevalencia del Lupus Eritematoso Generalizado en la población Mexicana. Rev Mex Reumatology, 1991; 6-54.
3. D´Cruz D. Systemic Lupus Erythematosus. BMJ – 2006; 332: 890 – 894.
4. Lizano M, Carrillo A y Contreras A. Infección por VPH: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Unidad de investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de investigaciones Biomédicas, UNAM, Cancerología 2009; 4: 205- 216.
5. Arriagada R, Suárez E, Nazzal O, Larraguibel R. Oncogénesis viral: virus papiloma humano (VPH) y cáncer cervico uterino .Rev Obstet Ginecol- Hosp Santiago Oriente Dr. Luis Tisne Brousse 2007; 2 (1): 71-78
6. Díaz C. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores. Revista Chilena de Reumatología 2008; 24(2):73-88.
7. Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos? Reumatol Clin. 2008;4:1-6
8. Human papillomavirus. ACOG Practice Bulletin no. 61. American College of Obstetrician and Gynecologist. Obstet Gynecol 2005; 105; 905-918.
9. Aguilar A, Leyva A, Angulo D, Salinas A y Lazcano E. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. Rev. Salud Pública 2003;37(1):100-106
10. Sánchez M, Sarda M, Vadaguer M, Sanjosé S, Autonell J. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. Rev Esp Patol 2004; 37(4):395-400.
11. Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos? Reumatol Clin. 2008; 4:1-6.
12. Cairoli E, Espinosa G, Cervera R. Terapias biológicas en el LES. Rev Med

Chile 2010;138:881-887

13. Kim S, Fridlender ZG, Dunn R, Kehry MR, Kapoor V, Blouin A, Kaiser LR, Albelda SM. B-cell depletion using an anti-CD20 antibody augments antitumor immune responses and immunotherapy in nonhematopoietic murine tumor models. *J Immunother.* 2008;31(5):446-57.
14. González M y cols. Enfermedad oportunista poco frecuente en pacientes con LES con tratamiento inmunosupresor. *An Med Interna* 2007;24(4): 177-178. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
15. Mercado U. Citología cervical anormal en mujeres con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(2): 94-98.
16. S. M. Sultan, Y Ioannou and D.A. Isenberg. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long – term review. *Rheumatology* 2000; 39: 1147-1152.
17. Rodi Carvalho B, Matschinke R, Barreto Silva M, Larocca T. Prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero em pacientes com lúpus eritematoso sistémico. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47: 325-329.
18. Flores D, Ortiz R, Garza A y Col. Infección por VPH en mujeres con artritis reumatoide. *Medicina Universitaria* 2008; 10(41): 205-211.
19. Rojo W, Montoya H, Gámez JI y Cols. Prevalencia y factores asociados con infección por virus del papiloma humano cervical en pacientes con artritis reumatoide. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(1):9-17.
20. Rojo W, Olivas EM, Gamez JI, Montoya H, Trujillo B. Cervical human papilloma virus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus* 2012; 21: 365–372
21. S. Bernatsky, R. Ramsey- Goldman, C. Gordon, L. Joseph et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004;43:1386-1389.

22. Lai-Shan Tam, Paul K. S Chan, Suzzane C- Ho, Mei- Yung yu at el- Risk factors for squamou intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a Prospective Cohort Study. *Arthritis Care & Research* 63, 2, February 2011: 269–276
23. Silvestre JP, Campos C, Calvo J, González M y cols. Enfermedad oportunista poco frecuente en pacientes con LES con tratamiento inmunosupresor. *An med interna* 2007;24(4): 177-178.
24. Hong JH. Et al., Comparision of the novel human papillomavirus 4 auto-capillary electrophoresis test with the hybrid capture 2 assay and with the PCR HPV typing set test in the detection of high-risk HPV including HPV 16 an 18 genotypes in cervical specimens. Department of Obstetrics an Gynecology, Guro Hospital, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea. Agosto 2009.
25. Tam LS, Et al., Natural history of cervical papiloma virus infection in systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study. Department of Medicine and Therapeutics, The prince of wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Febrero 2010.
26. Liu H, DIng Q, Yang K Zhang T, Li G, Wu G. Meta-analysis of systemic erythematosus and the risk of cervical neoplasia. *Rheumatology*; Oct 2011.
27. Ayatollahi H, Et al., Inmunohistochemical expression of apoptosis regulators in squamous cell carcinoma of the cérvix and ther association with human papillomavirus 16/18 subtypes. *Balkan Med J*. Septiembre 2014.
28. Olejniczak T., Et al., Human papiloma virus genotyping in women with abnormal cytology. Julio 2015.
29. Mehran SM. Et al., The prevalence of human Papilloma Virus (HPV) in women using Liquid Base Pap Semear in Rasht, Nothern of Iran. Julio 2015
30. Chi, Chi Mok, Et Al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case – control study. Mayo 2012.

31. Iuri Useda S., Et al, Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. Abril del 2010
32. Berthier S, Mougin C, Vercherin P, Desmurs H, Gil H, de Wazieres B, Dupond JL. Does a particular risk associated with papillomavirus infections exist in women with lupus?. Rev MedInterne, 1999;20(2):128-32.
33. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, Pishordi L, Ager J, Sokol RJ. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: retrospective cohort study. Gynecol Oncol, 2001;82(1):4-6.
34. You- Hyun, Yoon Choe J, Park S, Lee S. Prevalence of human virus infection and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic Lupus erythematosus. JKoreanMedSCI, 2010, 25,1431-1437
35. Klumb EM, Araújo ML Jr, Jesús GR, Santos DB, Oliveira AV, Albuquerque EM, Macedo JM. Journal Clin Rheumatology;2010;16(4):153-7.
36. Leomar D. C. Lyrio · Maria Fernanda R. Grassi · Iuri U. Santana. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 2012
37. Rojo W, Olivas EM, Gamez JI, Montoya H, Trujillo B. Cervical human papilloma virus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Lupus 2012; 21: 365–37
38. Chi Chiu Mok, Ling Yin Ho, Lain Shan Fong, Chi Hung To. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. Annrheumdis:2012; 201293.

## 11. ANEXOS

<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL                      UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN                      Y POLITICAS DE SALUD                      COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD                      CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO                      (ADULTOS)</b>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	<b>"Prevalencia de genotipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital General Regional No. 36 del IMSS"</b>
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Detección de Genotipos de VPH en pacientes con Lupus Eritematoso
Procedimientos:	Papanicolaou, PCR y Cultivo vaginal.
Posibles riesgos y molestias:	Sensibilidad con el espejuelo y toma de muestra. Sangrado residual.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer el Genotipo de VPH involucrado en asociación a LES, tomar decisiones oportunas para mejorar el pronóstico de la enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	Voluntario
Privacidad y confidencialidad:	Abosoluta.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Aplica
Beneficios al término del estudio:	Identificar el pronóstico directo con el genotipo involucrado en el resultado. Recibir tratamiento oportuno.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Mario García Carrasco
Colaboradores:	Dra. Socorro Méndez Martínez, Dr. Alejandro Taboada Cole, Dr. Mario Sierra Pineda
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	



## Instituto Mexicano del Seguro Social

### Cuadro de evaluación de variables de pacientes con LES en estudio para genotipificación de VPH

IDENTIFICACION DE LA PACIENTE		
NOMBRE	EDAD	IDENTIFICACION

#### HISTORIA SEXUAL

Edad de Inicio de Vida Sexual

Número de compañeros sexuales

NO. Consecutivo: \_\_\_\_\_

#### SOBRE SU PADECIMIENTO DE LES

Tiempo de evolución de la Enfermedad

Uso de inmunosupresores

Dosis de esteroide recibida

#### SOBRE EL REPORTE DEL ESTUDIO REALIZADO

Genotipo (s) Identificado:

Coinfección por VPH

Proyecto de Investigación: Autores: García-Carrasco M.\*, Méndez-Martínez S.\*\* , Taboada-Cole A.\*\*\*, Sierra-Pineda M. \*\*\*\*