







**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**INSTITUTO DE CIENCIAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**



*"La tierra no es de nosotros, nosotros somos de la tierra"*

**FACTORES DE LA TRIADA ECOLÓGICA QUE INFLUYEN  
EN LA PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

TESIS

Que para obtener el grado de:

**DOCTORA EN CIENCIAS AMBIENTALES**

Presenta

**SOCORRO MÉNDEZ MARTÍNEZ**

Comité tutorial:

Asesora y Tutora	Dra. María Lilia Cedillo Ramírez
Integrante Comité Tutorial	Dr. Mario García Carrasco
Integrante Comité Tutorial	Dra. Claudia Mendoza Pinto
Integrante Comité Tutorial	Dra. Gladys Linares Fleites
Integrante Comité Tutorial	Dra. Sonia Emilia Silva Gómez

Octubre 2017





**BUAP**

**M.C. SOCORRO MÉNDEZ MARTÍNEZ**

Presente:

Por este conducto me permito comunicarle que los miembros del jurado integrado por:

<i>Dra. Jorge Antonio Yáñez Santos</i>	<i>Presidente</i>
<i>Dra. Elsa Iracena Castañeda Roldán</i>	<i>Secretario</i>
<i>Dra. María del Consuelo Flores Yáñez</i>	<i>1er. Vocal</i>
<i>Dra. Gladys Linares Fleites</i>	<i>2do. Vocal</i>
<i>Dra. Claudia Mendoza Pinto</i>	<i>3er. Vocal</i>
<i>Dr. Ricardo Munguía Pérez</i>	<i>1er. Suplente</i>
<i>Dra. Sonia Emilia Silva Pérez</i>	<i>2do. Suplente</i>

designado para la defensa de su tesis "*Factores de la triada ecológica que influyen en la persistencia de la infección cervical por virus del papiloma humano en mujeres con lupus eritematoso sistémico*", han manifestado mediante su voto que ésta cumple con los méritos suficientes para ser defendida como tesis de grado de Doctorado en Ciencias Ambientales, por lo que este Posgrado le autoriza la impresión de la misma.

Sin otro asunto en lo particular, quedo de usted.

ATENTAMENTE

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"

H. PUEBLA DE Z., OCTUBRE 2 DE 2017

**DR. RICARDO DARÍO PEÑA MORENO**  
SECRETARIO ACADÉMICO



RDPM/amma  
c.c.p. Archivo  
c.c.p. Minutario

Posgrado en Ciencias Ambientales  
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Edificio IC6,  
Ciudad Universitaria,  
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7056



## ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes Generales	5
Modelo ó Tríada ecológica	10
Epidemiología del Cáncer cervical (CC)	16
Cáncer cervical y su relación con el Virus del Papiloma Humano (VPH)	16
<b>Factores biológicos infecciosos. VPH</b>	17
VPH y su familia	17
La respuesta inmunitaria a la infección natural de VPH	19
Infecciones por VPH en pacientes con LES	23
<b>Factores químicos</b>	24
Tabaquismo	25
Inmunosupresores	28
Hormonales orales	32
<b>Factores Carenciales</b>	33
<b>Huésped. Ecosistema</b>	34
Edad del huésped	34
Actividad de la enfermedad	36
<b>Medio ambiente</b>	37
Natural	37
Social	38
<b>Factores culturales o conductuales</b>	38
Coinfecciones	40
2.Justificación	43
3.Planteamiento del problema	44
4. Objetivos	45
5.Hipótesis	46
6.Material y Método	47
Variables	48

7. Procedimiento	50
8. Metodología	52
9. Análisis estadístico	57
10. Aspectos éticos	58
11. Logística	59
12. Resultados	60
11. Discusión	65
12. Conclusiones	73
13. Bibliografía	75
14. Anexos	87

## **RESUMEN.**

### **Título.**

**FACTORES DE LA TRIADA ECOLOGICA QUE INFLUYEN EN LA PERSISTENCIA DE LA INFECCION CERVICAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANA EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.**

**Autores.** M.C. Socorro Méndez Martínez, D.C. María Lilia Cedillo Ramírez, D.C. Mario García Carrasco, D.C. Claudia Mendoza Pinto, D.C. Gladys Linares Fleites, D.C. Sonia Silva Gómez.

**Introducción.** La presencia y persistencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) especialmente los de alto riesgo son un pre-requisito para el desarrollo de cáncer cervical. Las mujeres con Lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un riesgo mayor de infección por VPH y cáncer. La interacción entre el huésped un ecosistema con inmunosupresión local y sistémica, con los algunos factores infecciosos como VPH, factores químicos y factores carenciales, no están esclarecidos para su influencia en la persistencia del VPH.

**Objetivo.** Identificar los factores de la triada ecológica que influyen en la Persistencia del Virus del Papiloma Humano en Mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico.

**Pacientes y Métodos.** Estudio de cohorte que incluyó a mujeres con Lupus eritematoso sistémico (LES), mayores de 18 años de edad. Se agruparon en mujeres con y sin persistencia de VPH. De acuerdo al modelo tríada ecológica se analizaron: 1) **Factores infecciosos** (Prevalencia, incidencia, genotipos, coinfección (más de 2 genotipos de VPH) y coinfección bacteriana por micoplasmas. **Factores Químicos:** El Tabaquismo un factor ambiental, ingesta de inmunosupresores y uso de hormonales. **Factores Carenciales.** Deficiencia de Vitamina D. 2) **Huésped.** Del ecosistema mujeres con LES, se analizaron sus características clínicas y de la enfermedad. 3) **Medio ambiente.** (I) **Natural.** Se analizó si la estación del ambiente natural modifica la actividad de la enfermedad. (II) **Factores Sociales.** Se estudió la escolaridad, ingreso económico y nivel educativo (III) **Conducta social.** Se analizaron los

factores culturales de la salud reproductiva en el ecosistema mujeres con LES, como la conducta sexual tomando en cuenta su inicio de vida sexual más temprano, promiscuidad, también se analizaron sus antecedentes gineco-obstétricos como multiparidad y presencia de menopausia.

**Resultados. Características del huésped.** Un total de 121 mujeres con LES se les realizó seguimiento durante 2 años. Edad promedio  $45.8 \pm 11.6$  (23-70) años. Actividad promedio de la enfermedad  $1.9 \pm 2$ , tiempo de evolución  $12.7 \pm 6.3$  (3-32) años, tuvieron una prevalencia del **Agente infeccioso** VPH del 26.4%, de este porcentaje el 74% fueron VPH de alto riesgo, la coinfección se presentó en 7.4 %, los genotipos frecuentes fueron el 16, 53, 59 y 18. La Persistencia de VPH fue del 13.2%, infección incidente 13.2%, depuración 44.1%, lesión intraepitelial escamosa 1.6%, infección por micoplasmas en 23.9%. **El agente químico.** El factor ambiental como el Tabaquismo 16 %, 41.3% de las mujeres estuvo expuesta a tratamientos con inmunosupresores, anticonceptivo oral 5%. **Agente físico carencial.** Los niveles de vitamina D fueron bajos y similares en ambos grupos. **Medio ambiente.** 60.6% viven en Puebla. **Social** 59% labores del hogar, 67% tienen una pareja, escolaridad de  $11.7 \pm 4$  años, gasto por semana de 1036 pesos. El nivel de pobreza por Graffar de 52% para el grado III, IV 28% y II 17%. **Cultural o conductual.** Inicio de vida sexual activa  $20.5 \pm 3.5$  años, 10% tuvo más de 3 parejas sexuales, 51% con menopausia. Cada uno de los factores de la tríada fueron contrastados con la persistencia de VPH, determinando el riesgo relativo, sin embargo solo la menopausia fue un factor de riesgo para la presencia de VPH, el resto de los factores se presentaron bajos, en un ecosistema susceptible con alta prevalencia de VPH durante la segunda medición.

**Conclusión.** El ecosistema de mujeres con LES es afectado por los VPH, especialmente los de alto riesgo, este ecosistema tiene una carencia de Vitamina D, aun cuando hay poca interacción con los factores químicos como tabaquismo, medicamentos, anticonceptivos. El ambiente natural y social en este ecosistema sin diferencias entre las que tienen y no VPH. La conducta sexual con inicio de vida sexual tardío, poca promiscuidad, pocos hijos, pero si la presencia de menopausia, se presentaron en las mujeres con persistencia de VPH. Las características sugieren que la respuesta del huésped parece jugar un papel importante en la persistencia de VPH.

## **Antecedentes Generales.**

Nuestro país atraviesa por una transición histórica, ambiental y económica acompañada de una fuerte expansión industria. Las ciencias ambientales tratan de adquirir un mayor matiz generalista y reduce la perspectiva epidemiológica. Dentro de la legislación ambiental incluye la regulación, control y fomento sanitario. Se fortalecen las áreas de estimación de exposición humana como un elemento fundamental de investigación y monitoreo en salud ambiental (Santos-Burgoa C. 1993).

El saber ambiental tiene una visión compleja multidimensional, estudia las interrelaciones que se establecen entre entes y seres por medio de los ecosistemas.

Se conoce como ecosistema al conjunto formado por todos los seres vivos o factores bióticos (plantas, animales y organismos) de un área determinada que interactúan con los factores abióticos del medio ambiente (tiempo, tierra, sol, suelo, clima, atmósfera). El ecosistema es una comunidad de seres vivos con los procesos vitales interrelacionados y son los cimientos de la Biosfera y determinan la salud de todo el sistema terrestre.

Todos los organismos tienen un conjunto de condiciones ecológicas (o nichos) de las que dependen para sobrevivir y establecerse en un hábitat dado. El nicho ecológico de una especie limita su distribución geográfica. Los requerimientos ecológicos de las especies imponen límites en la distribución potencial del organismo en las nuevas regiones receptoras. (Carlos-Junior LA, 2015)

En el ecosistema mujer, específicamente su microbiota vaginal es cambiante de tal manera que algunas infecciones vaginales se asocian a los cambios en la flora nativa de la vagina.

En la “Carta Europea sobre Medio Ambiente y Salud” (1989), aparece la siguiente afirmación. “Todo individuo tiene derecho a un medio ambiente capaz de generar el más alto nivel obtenible de salud y bienestar”. Sin embargo, el medio ambiente es, por naturaleza, un lugar peligroso del que no podemos evadirnos. Un medio ambiente saludable será aquél en

el que los riesgos naturales se hagan lo más pequeños posible y en el que se introduzcan los mínimos riesgos posibles de origen artificial.

El hombre experimenta el medio ambiente en que vive como un conjunto de condiciones físicas, químicas, biológicas, sociales, culturales y económicas que difieren según el lugar geográfico, la infraestructura, la estación, el momento del día y la actividad realizada.

Tipos de enfermedad.

Endógenas. Atribuibles a una alteración del organismo, como son las congénitas, degenerativas, carenciales y mentales.

Exógenas. Alteración provocada por agente externo. Por ejemplo las infecciosas, parasitarias, tóxicas, traumáticas. (Fernando F, 2013)

Las relaciones entre la sociedad y la naturaleza o entre el ecosistema y la cultura, tienen una perspectiva integradora que articula los procesos históricos, ecológicos, culturales, éticos, económicos y tecnológicos. La ecología, estudia las relaciones entre los seres vivos y su entorno –ambiente–, interesa más dichas relaciones y no tanto los elementos en sí (Reboratti, 1999). Suma total de las interacciones de lo físico y biótico (agua, suelo, etc.)

Son cuatro los procesos ecológicos fundamentales de los ecosistemas: **El ciclo del agua** que esta es absorbida por la plantas y bebida por los animales que las requieren ya que constituyen entre el 55% y 80% de los seres vivos, **los ciclos biogeoquímicos** (o de nutrientes) son los elementos químicos que constituyen a los seres vivos, **el flujo de energía** que es la requieren los seres vivos para realizar sus actividades básicas de crecimiento, reproducción y supervivencia y la **dinámica de las comunidades** basada en el cambio de su composición y estructura de las comunidades a consecuencia de las perturbaciones que puedan existir en ella. Así la madre naturaleza provee a la humanidad de servicios ambientales de los cuales dependemos y mantiene en equilibrio al ecosistema, pero como en toda la sobreexplotación de los recursos se ha deteriorado el equilibrio de este y por eso hoy en día tenemos el problema del calentamiento global. El medio ambiente considera los procesos y comportamientos de los seres bióticos, en particular el hombre, quienes determinan las

características y evolución del medio natural, incluye las relaciones e impactos que infringe el hombre sobre los ecosistemas.

**El concepto de salud** de acuerdo a la OMS en 1967, menciona que es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedades o afecciones. Diversos modelos explicativos de la enfermedad, se han expresado a través de las diferentes épocas y aún tienen vigencia en la comprensión del proceso salud-enfermedad. Algunos modelos son causales e incluyen causa simple/efecto simple, causa múltiple/ efecto simple y el modelo de causa múltiple/ efecto múltiple.

El hombre ha elaborado diferentes modelos conceptuales sobre los determinantes del proceso salud- enfermedad. Dichos modelos han sido acordes con el nivel científico y tecnológico, acordes a cada época y cultura.

**Modelo Sanitarista.** En este modelo, la salud-enfermedad es consecuencia de condiciones insalubres que rodean al hombre, las condiciones ambientales son los determinantes primarios, se promueve el saneamiento y no contempla factores sociales.

**Modelo Social.** La salud-enfermedad se genera en las condiciones de trabajo y de vida del hombre y en cada conjunto poblacional. Incluyen estilos de vida, factores del agente y ambiente. Privilegia a lo social que explica la aparición y el rol de otros factores participantes.

**Modelo Unicausal.** La salud-enfermedad es la respuesta a la presencia activa de agentes externos. Es un fenómeno dependiente de un agente biológico causal y de la respuesta del individuo, se busca un agente patógeno ó el factor causal de la enfermedad. Se investigan medidas de control con nuevos fármacos, descifra parcialmente las causas de la enfermedad sin aclarar el rol de otros factores.

**Modelo Multicausal o epidemiológico.** La influencia simultánea de factores en el agente, al huésped y ambiente, son los condicionantes del estado de salud que guarda el individuo ó población. Se pueden conocer más de un factor susceptible de prevenir. No establece el peso

específico de cada factor y hace énfasis sobre lo biológico e individual, incluye el entorno social. Se limita por el tamaño del efecto en la red de causalidad.

**Modelo Histórico-Social.** Todos los factores causales se permean por lo social-histórico. Introduce cinco variables para el análisis: la dimensión histórica, clase social, desgaste laboral del individuo, reproducción de la fuerza de trabajo y producción del individuo. Incorpora lo histórico-social al análisis epidemiológico, aporta nuevas categorías y cuestiona la eficacia de prevención y control salud-enfermedad. Existe el riesgo de reducir la complejidad real a la problemática de las relaciones sociales y de la dimensión histórica.

**Modelo Geográfico.** La enfermedad es por interacción de factores patológicos y factores propios del ambiente geográfico (factores geógenos); privilegia el ambiente geográfico como factor de la salud-enfermedad. Contempla el factor social como parte de los factores geógenos no da la suficiente importancia como determinante del proceso.

**Modelo Económico.** Incorpora la teoría del capital humano en los determinantes de la salud enfermedad y conceptualiza a la salud como un bien de inversión y de consumo para estar alerta ante la enfermedad. El ingreso económico, patrones de consumo, estilos de vida, nivel educativo y riesgos ocupacionales entran en el análisis salud y la enfermedad. Incorpora y justifica el valor económico en el estudio del proceso y da una visión más amplia del determinante social. Existe riesgo de tomar una posición reduccionista hacia lo económico, ya que se plantea un exceso de racionalidad en el análisis de los determinantes.

**Modelo Interdisciplinario.** La salud-enfermedad individual y social, resultan de la interacción de factores que operan en diferentes niveles. Los determinantes son: nivel sistémico (ambiente, genoma, etc.), estructurales a nivel socio-estructural (estratificación social, redistribución de la riqueza, etc.), determinantes a nivel institucional-familiar (estilos de vida, sistemas de salud, etc.) y a nivel individual el propio estado de salud. Propone un enfoque integral (factores demográficos, epidemiológicos, económicos, sociales, políticos, etc.); su desventaja es que no desagrega la influencia de los factores.

### **Modelo bio-psico-social**

Tiene relación con aspectos psicológicos, los siguientes son sus elementos:

1. El comportamiento humano incluye cogniciones, respuestas fisiológicas y conductas.
2. Los ecosistemas en que el individuo está inmerso, el ambiente físico y social en que el individuo se mueve, determinan la adaptación y desadaptación.
3. La capacidad de adaptación de un individuo a su ecosistema es función de los recursos biológicos y psicológicos que posee y de las exigencias del propio ecosistema.
4. La salud se evalúa a través de las manifestaciones del individuo, es decir a través de su comportamiento (biológico, motor y cognitivo).
5. El comportamiento interactúa recíprocamente con la salud del individuo, el nivel de salud es parte del comportamiento del sujeto y esto a su vez está condicionado por las características psicológicas, biológicas y del ecosistema del propio individuo.

**Modelo de Dahlgren y Whitehead** explica cómo las inequidades en salud son resultado de las interacciones entre distintos niveles de condiciones causales, desde el individuo hasta las comunidades. En este modelo, se definen dos tipos de determinantes: Micro (genético) y Macro Determinantes (socioeconómicas, culturales y ambientales)

**Modelo Brunner, Marmot y Wilkinson** (Acheson, 1998): La presencia de múltiples influencias en el ciclo de vida. Este modelo conecta la salud clínica (curativa) y la salud pública (preventiva). Este modelo relaciona la estructura social con la salud y la enfermedad a través de las vías material, psicosocial, y conductual.

**Modelo teórico de Lalonde.** Se reconoce que el estilo de vida, ambiente, aspecto social, biología humana y organización de los servicios de salud interactúan. Estos determinantes son modificables e influenciados por factores sociales. Su diagrama de sectores circulares, establece importancia o efecto que cada uno de los determinantes en los diferentes niveles.

(Ávila-Agüero ML. 2009)

A. Biología. Genética y envejecimiento

B. Medio ambiente. Contaminación biológica (virus, bacterias, etc)

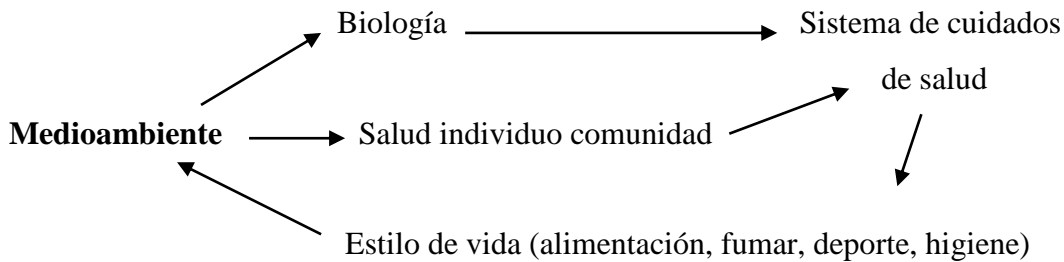
Contaminación atmosférica (ruido, radiaciones, vibraciones, etc)

Contaminación química (plaguicidas, fertilizantes, metales, etc)

Contaminación psico-social y socio-cultural (estrés)

C. Estilo de vida (consumo de drogas, sedentarismo, consumo excesivo de alimentos)

D. Sistema de asistencia sanitario (conducción peligrosa).



Hacia una nueva Salud Pública: Determinantes de la Salud / Ávila-Agüero ML



**Modelo bio-médico (siglo XVII al XX).** Incluye nuevos recursos químicos y físicos para hacer diagnósticos y tratamientos, base de la medicina científica moderna. En este modelo el cuerpo humano es considerado como una máquina que puede analizarse desde el punto de vista de sus partes y la enfermedad, el funcionamiento defectuoso se estudian desde el punto de vista de la biología celular y molecular. Componentes de la salud en dos áreas relevantes del ser humano, lo psicológico y social se integran a lo biológico, para posibilitar un concepto integral de salud.

**Modelo ó Tríada ecológica.** Este Modelo ecológico desarrollado en el siglo XIX, de las enfermedades infecciosas. Un agente (virus, bacterias, hongos, entre otros) es capaz de provocar la reducción de la salud en un huésped, modulado por el medioambiente. Los procesos son dinámicos y sirven como un mecanismo de adaptación, donde existe la interacción entre el agente, huésped y el medio ambiente, la ruptura del equilibrio que

compone la tríada ecológica causa un efecto o enfermedad, la cual a un fenómeno de adaptación ecológica. Este modelo analiza las mismas variables del modelo multicausal, su abordaje permite asignar un valor específico a cada factor involucrado. Este modelo no explica la génesis de perfiles diferenciales de salud-enfermedad ya que carece de conceptos y métodos adecuados para abordar el aspecto social. Está dirigido a cubrir necesidades utilizando estrategias como: establecer o restaurar, reformar, modificar, prevenir y crear.

En la epidemiología ambiental se ocupa de los efectos adversos en la salud provocados por exposiciones a factores ambientales, los que pueden ser biológicos, químicos o físicos y los cuales pueden presentarse en forma natural o puede ser generados a través de actividades humanas tales como la agricultura, la industria manufacturera, la producción de energía y transporte.

En el campo de la epidemiología en salud, la epidemiología es muy importante ya que facilita la prevención, control de enfermedades y promoción de la salud mediante la determinación de las posibles causas de enfermedad y los métodos para modificarlas; ya que de aquí va a depender no solo la prevención sino también el diagnóstico y tratamiento. Desde el enfoque tríada ecológica se estudian la macro y micro estructuras ecológicas, en las que el hombre es considerado como parte del ecosistema y por tanto está afectado en sus condiciones de vivir y enfermar por las reacciones medioambientales. Durante la transición epidemiológica, se ha mencionado que hay una adaptación dinámica al medio natural y socioeconómico-cultural que nos rodea, la cual está considerada por múltiples factores en momentos diferentes que influyen sobre el estado de salud y que llamamos **determinantes de salud**.

Ventajas:

1. Proporciona un nexo explicativo entre las personas, las tareas y los contextos para la vida cotidiana.
2. Ofrece un concepto expansivo de la intervención al ilustrar diferentes formas para considerar el desafío del desempeño.
3. Permite la relación entre varias disciplinas.

Desventajas: Complejidad que imprime el diseño de la investigación.

Este modelo conduce al reforzamiento de proyectos especializados y orienta la conducta de los médicos a tomar acciones sobre las causas. El huésped en el modelo ecológico está en el centro del todo, e interactúa con todos los sistemas de una u otra forma.

La evaluación del riesgo ecológico bajo el enfoque de la tríada, es un proceso de recopilación, organización y análisis de los datos y efectos ambientales para estimar el riesgo en los ecosistemas. (Niemeyer JC, 2015)

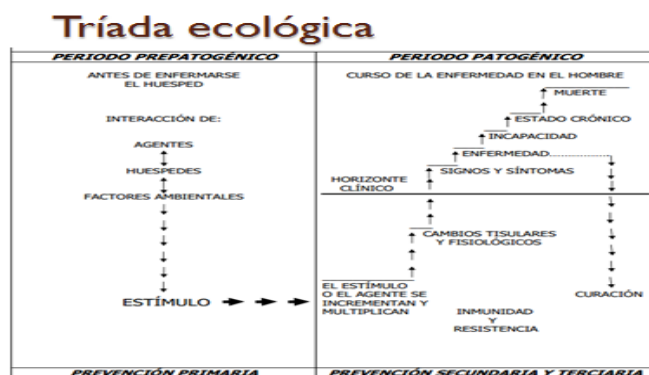
### Elementos de la tríada ecológica

**Agente:** sustancia viva o inanimada, causa inmediata a la enfermedad.

**Huésped.** Es el ecosistema, que en este caso con las mujeres con LES, susceptibles que aloja al agente y facilita la enfermedad.

**Ambiente.** Conjunto de condiciones o influencias externas que afectan la vida y el desarrollo de un organismo.

Estos factores cuya presencia o interacción se asocian a un incremento en la probabilidad de desarrollar enfermedad son **Factores de Riesgo**, elementos del período prepatogénico.



La Salud y enfermedad son resultado de las relaciones ecológicas y sociales. La enfermedad puede seguir diferentes rutas: remisión completa o incompleta, cronicidad, aparición de secuelas, invalidez, recaídas o la muerte.

**Evolución natural de la enfermedad.** Tríada ecológica de Levell Y Clark. (Olivero I, 1958) Asume como orden el equilibrio de sistemas y subsistemas conectados, y la jerarquía está dada por las pulsiones de equilibrio y función. Pasando luego a los modelos de la epidemiología causal de transición –aquí la noción de transición se refiere a la apertura a asumir las estructuras sociales como parte del objeto.

El concepto y teoría de la historia natural de la enfermedad, donde el hombre es la unidad biopsicosocial y la historia natural de la enfermedad es una relación sistematizada de fenómenos que se inicia cuando el hombre en estado de salud se expone a una serie de factores ya sean externos o internos. Salud y enfermedad son dos condiciones que se manifiestan en el individuo, pero que son resultado de las relaciones ecológicas y sociales.

El hombre modifica el ambiente de acuerdo a sus necesidades, el bienestar y la salud dependen en gran medida de los patrones culturales de la conciencia, la libertad de la creatividad y la voluntad. La historia natural de la enfermedad facilita la prevención, no basta conocer la forma individual de reaccionar ante una enfermedad, es básico comprender la acción recíproca; así la historia natural sirve de parámetro para programar la atención médica y promover la investigación. Se denomina horizonte clínico al momento en que las interacciones del período prepatogénico se manifiestan clínicamente, la capacidad de reaccionar del huésped y un factor individual de percepción intervienen en el horizonte clínico. Una enfermedad puede seguir diferentes rutas: remisión completa o incompleta, cronicidad, aparición de secuelas, invalidez, recaídas o la muerte.

### **Impacto del medio ambiente en la salud.**

Se calcula que un 24% de la carga mundial de morbilidad y un 23% de la mortalidad son atribuibles a factores medioambientales. Con base en esto se formulan y aplican las políticas de salud en colaboración con otras disciplinas, en sectores prioritarios, con la finalidad de reducir los factores de riesgo medioambientales, lo que llevaría a prevenir cerca de una cuarta parte de la carga de morbilidad mundial.

### **Enfermedades de transmisión sexual en México según INEGI, 2011.**

En México y a nivel mundial, las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son un problema de salud pública; a nivel nacional son una de las diez primeras causas de morbilidad, con un promedio de 220,000 casos anuales. El VPH es el patógeno de transmisión sexual más común en todo el mundo (Rahman S, 2016). En los EE.UU., más de uno de cada dos individuos sexualmente activos se infectan con uno o más tipos de VPH en algún momento de sus vidas. En México, las ETS se sitúan entre los cinco primeros motivos de consulta en el primer nivel de atención médica y se encuentran entre las diez primeras causas de morbilidad general en el grupo de 15 a 44 años de edad. El VPH, que puede causar lesiones que llevan a desarrollar el cáncer cervicouterino, con una incidencia 38.2 versus hombres 1.95/100 000 habitantes.

### **Causas de mortalidad en México.**

A principios de los años 30 las personas morían a causa de enfermedades transmisibles en del aparato digestivo o respiratorio. Estos padecimientos se controlaron y erradicaron por el incremento de hospitales, los avances médicos, así como las campañas de vacunación y educación para prevenir enfermedades. Entre los años 1960 y el 2000, el número de muertes por enfermedades transmisibles disminuyó y aumento el cáncer, accidentes y las derivadas de violencia.

Entre 2006 y 2014, tres diferentes vacunas para el virus del papiloma humano han sido autorizadas para su uso las cuales son seguras y bien toleradas y puede ser aplicada en hombres, mujeres mayores de 25 años, pacientes con VIH y niñas: bivalente (bHPVv) contra 16 y 18, eficaz contra la infección relacionada con estos tipos y contra la displasia cervical, la cuadrivalente (qHPVv) contra los VPH 6, 11, 16 y 18 que es eficaz contra y contra la displasia cervical, vaginal, vulvar y anal y contra el condiloma relacionado con VPH-6 y 11 y recientemente se desarrolló la nueva vacuna VPH 9-valente para aumentar la protección contra 5 cepas más (es decir, los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58) para un total de 9 cepas de HPV. (Joura EA, 2015). Tal vacuna tiene el potencial de ofrecer protección contra aproximadamente 90% de los cánceres de cuello uterino, desde el 70% ofrecido por la vacuna tetravalente contra el VPH (nivel II). La vacuna del VPH 9-valente es similar en composición

a la vacuna tetravalente, usando partículas similares a virus para provocar respuestas inmunes.

Los programas de vacunación contra el VPH han sido implementados en la mayoría de los países industrializados. Desde 2013, la vacunación contra el VPH ha sido parte de los programas nacionales de 66 países, incluyendo casi todos los países. A pesar de todos los esfuerzos realizados por cada país, las tasas de cobertura son más bajas de lo esperado.

En base a las últimas pruebas científicas, ambas vacunas contra el VPH parecen ser seguras en la poblaciones de mujeres con edades de 9 a 45 años, hombres jóvenes con edades entre 16 a 26 años, en mujeres con LES, aún está pendiente probar la vacuna nonavalente. La mejora de la vigilancia de la seguridad de las vacunas es el primer paso para una comunicación eficaz basada en pruebas científicas (Mok CC, 2013; Stillo M, 2015).

En 2005, las principales causas de muerte fueron: enfermedades del corazón, tumores malignos y diabetes mellitus. En 2011 fueron enfermedades del corazón, diabetes mellitus y tumores malignos. Durante 2010, se registraron 590 mil 693 defunciones, 332 mil 646 fueron de varones y 257 mil 468 de mujeres (44%).

Causas de mortalidad en:

Mujeres de 15 a 24 años.

- Enfermedades del corazón
- Diabetes mellitus
- Cáncer de la mama, del cuello del útero.

Mujeres de 25 a 34 años.

- Leucemias
- Cáncer de cuello del útero
- Accidentes y agresiones.

Mujeres de 35 a 44 años.

- Cáncer de mama
- Cáncer cuello del útero
- Diabetes.

Mujeres de 45 a 64 años.

- Cáncer de mama
- Cáncer cuello del útero
- Diabetes mellitus

En Puebla en 2011, las principales causas de muerte en el total de mujeres son en orden de frecuencia fueron Diabetes mellitus, enfermedades del corazón, cáncer del cuello del útero seguido de cáncer de mama.

### **Epidemiología del cáncer cervical.**

El cáncer de mama y cervical (CC) son causas importantes de mortalidad en mujeres de edad  $\geq 15$  años. Un estudio en 187 países reportó un aumento de la incidencia en el cáncer cervical global de 378,000 casos por año en 1980 a 454.000 (318,000-620,000) casos por año en el 2010, con aumento en la tasa anual de 0,6%. La tasa mortalidad por CC ha disminuido, pero la enfermedad reportó una mortalidad de 200,000 mujeres en 2010, de los cuales 46.000 tenían entre 15 a 49 años en países en desarrollo. En México, el CC es la causa más común de muerte por neoplasia en mujeres de más de 25 años de edad. La mortalidad en México por CC es significativamente mayor en la región sur, donde existe un predominio de áreas marginadas, lo que tal vez indique que la accesibilidad geográfica y cultural a los servicios de detección oportuna sea menor. En las entidades federativas con el índice de marginación más alto se identifican las tasas más altas de mortalidad por CC (Chiapas, Oaxaca y Guerrero). En la región centro, la tasa de mortalidad promedio de 9.70 en 2006, Puebla posee la tasa más baja del centro (6.8) y Jalisco la más alta (14.6). (Palacio- Mejía LS, 2009)

**Cáncer cervical y su relación con el agente Virus del papiloma humano (VPH).** La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y transitorias (Einstein MH, 2009) El VPH es la primera causa de enfermedades de transmisión sexual en todo el mundo y en Estados Unidos. La prevalencia y distribución de los diferentes genotipos, varían en las diferentes poblaciones geográficas y étnicas (Jing L, 2014). Muchas de estas infecciones son asintomáticas y eliminadas por el sistema inmune en 12 a 24 meses (Amaral JL, 2017). Una minoría de mujeres persisten con infección, después de un período de latencia evolucionan a lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado, que pueden retroceder o progresar a carcinoma cervical invasivo (Ghittoni, 2015; Rositch AF, 2013; Alder, 2015). La investigación reciente

indica que cerca del 42.5% de las mujeres han tenido infecciones genitales por VPH. También el VPH es responsable de varias enfermedades benignas, por ejemplo, las verrugas genitales, que tienen un impacto económico y psicológico. En general, la tasa media de hospitalización por enfermedades relacionadas con el VPH en los años 2000-2011 fue de 21.8 por 100.000 habitantes (15,8 por 100.000 hombres y 27,6 por 100.000 mujeres). (Baldo V, 2013).

La asociación observada entre VPH y cáncer de cérvix, está entre las más consistentes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consenso creciente en calificarla como causa necesaria, pero insuficiente, ya que no todas las infecciones por VPH persisten o progresan a carcinoma de cérvix. Los factores determinantes que conocemos para que esta progresión ocurra, son:

Factores dependientes del Agente Viral:

- Tipo viral
- Persistencia de la infección en exámenes repetidos.
- Coinfecciones
- Carga viral por unidad celular (probable).

## **A. Agentes**

### **1. Agente biológico. Virus del papiloma humano.**

El Virus del papiloma humano (VPH) es uno de los agentes etiológicos del cáncer cervical, anal, oral, oral y verrugas. La infección cervical por tipos oncogénicos de alto riesgo de VPH es un factor causal en el cáncer cervical. (Santana IU, 2011).

#### **El VPH y su familia**

- Papilomavirus cutáneos (Verrugas cutáneas y plantares)
- Papilomavirus mucosos.
- Bajo riesgo.

- Verrugas genitales (condilomas acuminados).
- Alto riesgo.
- Cáncer de cuello uterino (CCU), cáncer de vulva, vagina, ano y pene

### **Estructura del virus del papiloma humano.**

Los papilomavirus (PV) son un grupo de virus pequeños, circulares, no encapsulados, de doble cadena de ADN, se han detectado en una variedad de especies de mamíferos, son epiteliotrópicos que pueden causar lesiones benignas y malignas en piel y mucosas. Contienen hasta 8 genes virales que se clasifican como temprana (E) o tardíos (L) sobre el patrón de expresión. Genes tempranos codifican proteínas reguladoras que funcionan en la replicación viral (E1 y E2), la diseminación viral (E4), o transformación (E5, E6 y E7), mientras que los genes tardíos (L1 y L2) codifican proteínas de cápside viral. La secuenciación del genoma del VPH y secuencias de nucleótidos han llevado al desarrollo de un esquema de clasificación. Las características bioquímicas que contribuyen a la carcinogénesis inducida por VPH, son la capacidad de las proteínas virales E6 y E7 de obligar a factores celulares y las propiedades biológicas por inducir inmortalización celular.

El VPH infecta los queratinocitos basales y causan lesiones en la superficie de los tejidos cutáneos y mucosos y puede inducir hiperplasia, papilomatosis y lesiones verrugosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y mucosa. El virus se replica en el epitelio escamoso y su ciclo de vida se completa en las células maduras superficiales del epitelio. Se produce un cambio citológico distinto en las células maduras, atipia coilocítica (atipia nuclear y vacuolización paranuclear), efecto citopático viral. Existe la hipótesis de que la célula infectada por VPH puede circular en sangre, que también podría facilitar la libre transmisión entre la mucosa genital y oral. La carcinogénesis secundaria a la infección por el VPH es debido a la integración viral en el genoma del huésped y la supresión de gen E2 regulador, lo que da por resultado la sobreexpresión de genes E6 y E7. Las proteínas codificadas por estos genes son capaces de unirse a la proteína supresor de tumor, interrumpiendo el ciclo celular y apoptosis.

El VPH tiene diferentes manifestaciones que la identifican como latente, subclínica o clínica; con el tiempo, tendrán 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, va a transformarse en una lesión precursora que evolucionará a cáncer.

Etapa clínica. Al inicio de esta etapa la infección se caracteriza por respuesta inmune sistémica del hospedero, la que puede ser rápida e importante para 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, las que están relacionadas con la compleja interacción VPH/respuesta inmune:

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 oncogénicos y no oncogénicos,

anticuerpos positivos, y posibilidad de transmitir la infección. 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, también se conoce como infección recurrente con una remisión clínica del 80% en pacientes con inmunidad normal; una parte de las mujeres tiene infección sostenida.

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. La forma como la infección genital por VPH se manifiesta, persiste o desaparece obedece a factores múltiples, no bien conocidos, entre los que intervienen: el genotipo del VPH, su virulencia, su oncogenicidad, su capacidad de reproducirse que da la carga viral por célula y, sobre todo, la respuesta inmune sistémica y local del hospedero, así como su interacción con las células infectadas.

### **VPH y su familia.**

Hasta ahora se conocen cerca de 200 diferentes genotipos cerca de 40 infectan la mucosa y son clasificados como VPH de alto riesgo (VPH -AR) y VPH de bajo riesgo (VPH-BR): 15 genotipos son VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82 y 83), 3 tipos son probable de alto riesgo (26, 53 y 66) los genotipos más frecuentes fueron 16 y 18 con tasas de prevalencia de 3.2 y 1.4 respectivamente y se encuentran relacionados con el

carcinoma de las células escamosas de cuello uterino y representan más del 70% de los casos. Los genotipos de VPH 16, 18, 58, 31 y 45 son los más prevalentes en frotis cervical de pacientes mexicanas (Aguilar-Lemorroy, 2015). Cerca de 14 son considerados VPH-BR (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 84, 32 y CP6108) (Mongelus, Ghittoni R, 2015). La infección de bajo riesgo está asociada con las verrugas genitales. Klumb, 2010., reportó que las pacientes con LES tienen 3 veces más infección por VPH y los genotipos más encontrados son: 53, 58, 45, 66, 6, 84, 83, 61, en comparación con los controles, los genotipos más frecuentes fueron 6, 18 y 61.

Los genotipos VPH-AR causan aproximadamente 5% de los cánceres humanos, corresponden a un tercio de todos los tumores inducidos por virus, siendo VPH 16 es el tipo más oncogénico y uno de los más persistentes, responsable de aproximadamente 50% de todos los cánceres de cuello uterino en el mundo. Se ha reportado una fuerte asociación entre VPH 16, 18, 31, 33 y 35 con el cáncer cervical invasivo (Muñoz, 1992). Los estudios muestran que las proteínas E6 y E7 juegan un papel clave en la carcinogénesis, ya que utilizan varios mecanismos para evadir la vigilancia inmune del huésped, lo que permite la persistencia viral, y para desregular ciclo celular y el control de la apoptosis, facilitando así la acumulación de daño del ADN y la transformación celular en última instancia.

La infección por VPH-AR y la mayor carga viral se da en pacientes  $\geq 30$  años. Fu TC, 2015 en un estudio de 2011-2012, analizó el DNA de VPH-AR en muestras vaginales de mujeres de 30 a 50 años, durante 6 meses, encontraron una asociación negativa entre VPH incidente y carga viral.

Ingabire C, 2017, mencionan que la persistencia cambia de acuerdo al país, en Dinamarca del 31.4% al 26.9%, en E.U del 39%, en Países bajos del 44.1%, en la población coreana estudiada reportaron una prevalencia de persistencia del 12.4%, esto fue diferente de algunos resultados de Brasil (19.2%), Italia (49.1%). La historia Natural del VPH sugiere que la edad afecta indirectamente a la persistencia, también los VPH que más persiste son 16 y 18. Las infecciones por VPH-AR en mujeres jóvenes son relacionadas con una pérdida de la respuesta inmune adaptativa y área grande de epitelio cervical.

Una cohorte con 3,187 mujeres estratificadas en 3 grupos a) mujeres menores de 26 años (1.103), mujeres entre 26 a 55 años (2.004) y mayores de 55 años (80) que la mayor persistencia del VPH-AR se produjo en el grupo de 22-27 años de edad, mientras que la depuración aumentó en mujeres de 28-33 años, sin encontrar diferencias significativas.

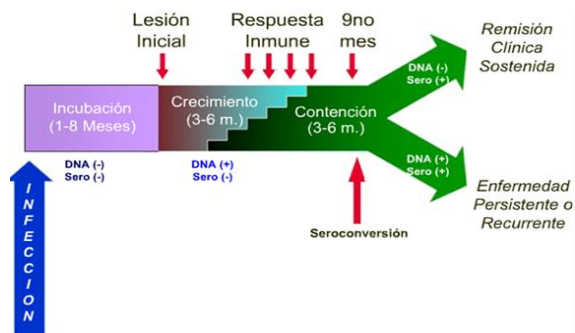
Tam SL, 2004., reportó en 144 mujeres con LES un aumento en la prevalencia acumulada de VPH del 12.5% a 25.0 % después de 3 años; y 18.8% de las pacientes reportaron infecciones incidentes. En 2010, Tam SL, reportó un aumento en la prevalencia acumulada para la infección por VPH AR de 11.1% a 20.8% después de 3 años;  $p = 0.02$  y para la infección múltiple VPH de 6.9% a 16.7% después de 3 años;  $p = 0,009$ . La mitad (33/68 48.5%) de las infecciones incidentes persistió durante  $\geq 6$  meses. En general 29/32 (90,6%) de la infección preexistente y 10/68 (14.7%) de las infecciones incidentes fueron absueltos.

Stensen S y col., 2016, identificaron los factores asociados a la persistencia de VPH-AR en 40,399/ 7,778 (31.4%) mujeres de Dinamarca, reportaron VPH-AR, en intervalos de 1-4.5 años seguidas de 2005 a 2008, con VPH de alto riesgo (12). Samarco, 2013. Detectó VPH-BR y VPH-AR en 69.6% y 30.4%, respectivamente, mientras que múltiples infecciones se produjeron en 53.2%. VPH-AR 16 fue de (20.2%), seguido del 52, 31 y 53. En el seguimiento, el VPH-HR se detectó en 50.6%, el 67.5% tenía infección persistente, 12.5% adquirió otros tipos de alto riesgo y 20% para VPH-BR. VPH 16 y 31 son los tipos más frecuentes.

Velázquez-Márquez N, 2009, en 326 mujeres del Hospital General de Metepec, Puebla., se identificó la prevalencia general de VPH del 25.4%, con dos picos de mayor prevalencia del VPH de 18-24 y 55-64 años. La prevalencia de genotipos en las lesiones cervicales fue: 54.2% HPV16, HPV18 37.3%, HPV6 9.6%, HPV11 4.8%, y HPV31 9.6%.

Mendoza-Pinto y col., 2013, en un estudio transversal con 148 mujeres, del Hospital Regional No. 36, IMSS, Puebla., describió una prevalencia de 29% de VPH más alta que en otros estudios y de estos el 72% presentaban VPH de alto riesgo.

La interacción entre VPH e inmunidad del hospedero hace que en un tiempo variable (nueve a veinticuatro meses), la infección genital por VPH alcance un destino. La forma como la infección genital por VPH persiste o desaparece obedece a factores múltiples, no bien conocidos, entre los que intervienen: el genotipo del VPH, virulencia, oncogenicidad, y su capacidad de reproducirse que da la carga viral por célula y sobre todo, la respuesta inmune sistémica y local del hospedero y su interacción con las células infectadas.



### La respuesta inmunitaria a la infección natural de VPH

Las infecciones virales pueden servir como disparador para cáncer en el huésped. Un agente infeccioso puede activar al sistema inmune del huésped, activando linfocitos antígeno-específicos y también puede proporcionar una segunda señal no antigénica específica necesaria para inducir respuesta inmune adaptativa patógena (efecto adyuvante). El efecto adyuvante es generalmente temprano después de la infección y durante la respuesta inmune innata, que opera a través de receptores toll-like y los mastocitos para dirigir el patógeno posterior a la respuesta inmune adaptativa. Reguladores inmunes, tales como las citoquinas y las moléculas co-estimuladoras, sirven como puntos de referencia en el proceso (Rose NR, 2008 y 2010).

Después de una infección primaria algunos virus, residen de forma latente y pueden controlar funciones celulares e inmunológicas, lo que ayuda a que el virus persista y se empiece a propagar en un huésped inmunocompetente. La respuesta es débil porque no existe viremia,

no existe lisis de queratinocitos, no desarrolla inflamación, no existen citocinas pro-inflamatorias, hay poca actividad de células de Langerhans y dendríticas estromales, además las partículas virales se desprenden de la superficie mucosa, hay mínima exposición a las células presentadores de Ag. Una de las respuestas más efectivas contra los virus es efectuada por la inmunidad celular, 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 células infectadas por VPH son resistentes a las células NK. 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. 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.

### **Infecciones por VPH en pacientes con LES.**

Las mujeres con LES tienen una alta frecuencia de infección por VPH, su prevalencia en frotis cervicales en pacientes con LES es de 24 a 36% vs 5 a 15% de los controles (Lai-Shan T, et al., 2004). Se ha demostrado que en él LES hay una mayor frecuencia de displasia cervical. La mayor tasa de infección puede estar asociada con la terapia inmunosupresora. (Zard E, 2014).

## **2. Agentes químicos.**

Tabaquismo, inmunosupresores y uso anticoncepción hormonal oral usados por las pacientes con LES, pudieran contribuir a la persistencia del VPH.

**Tabaquismo.** Tabaquismo activo o pasivo. (Tabaquismo se definió como la presencia de fumar al menos 10 cigarrillos por día, durante al menos 2 años), es un factor ambiental. Se han aislado sustancias carcinogénicas del tabaco en moco cervical, aunque no se conoce bien la dinámica de la interacción.

Winkelstein Jr. en 1977 fue el primero en describir que fumar es un factor de riesgo para el cáncer cervical. El tabaco es un problema global de salud y las actividades comerciales y de negocios han cobrado fuerza cultural, económica y de intercambio dentro de la globalización. En México anualmente, mueren 60,000 personas debido a enfermedades atribuibles al tabaco (Encuesta de Tabaquismo en Jóvenes en México, 2009). El 15.9% de la población (10.9 millones) son fumadores actuales: 24.8% (8.1 millones) de los hombres y 7.8% (2.8 millones) de las mujeres. 19.7% (3.8 millones de adultos trabajadores) están expuestos al humo de tabaco ajeno en su lugar de trabajo en el último mes. 17.3% están expuestos al humo de tabaco en sus hogares en el mes pasado (Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos, 2009). Entre los mecanismos para inducir o provocar carcinogénesis están la: Activación de las vías de señalización Akt para los receptores nicotínicos de acetilcolina en las células del epitelio bronquial por la nicotina y 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona, supresión por apoptosis y promoción de angiogénesis (Murray et al, 2009). Algunos mecanismos moleculares sugieren que fumar contribuye a la carcinogénesis cervical: por exposición directa al ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células epiteliales del cuello del útero a la nicotina y cotinina, y por exposición a los productos metabólicos resultantes de las reacciones de los otros componentes de cigarrillos, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y aminas aromáticas. El moco cervical de los fumadores contiene componentes de cigarrillos y sus metabolitos tales como benzo [un] pireno (BaP), la nicotina, derivados de nicotina y nitrosaminas 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona. BaP amplifica el genoma del VPH y aumenta la probabilidad de integrar ADN viral en el genoma del huésped. In vivo los efectos de la exposición a la nicotina a largo plazo podría afectar a la proliferación persistente celular, la inhibición de la apoptosis, y la estimulación del factor de crecimiento endotelial vascular, con una mayor densidad de los microvasos. Otros mecanismos de carcinogénesis por tabaco están relacionados a las anomalías en el sistema inmune sistémica y periférica, hay una desequilibrada producción sistémica de citoquinas pro-y anti-

inflamatorias, elevados linfocitos T citotóxicos/supresores, supresión de la actividad de los linfocitos T, disminución de los linfocitos T cooperadores, disminución del número de linfocitos citolíticos naturales y los bajos niveles de inmunoglobulinas distintas de inmunoglobulina E. Estos efectos pueden resultar en sustancial disminución del número de células de Langerhans en el cuello del útero de los fumadores. La metilación del ADN aberrante inducida por el VPH puede ser otro mecanismo para explicar la relación de fumar con la carcinogénesis. In vitro, estudios en líneas celulares no transformadas y transformadas muestran que la exposición a corto plazo a la nicotina o extracto de humo de cigarrillo es seguida por cambios en la expresión del ADN metiltransferasas DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Ocasionando metilación aberrante del gen supresor de tumores, p16 (CDNK2A), está fuertemente asociado con tabaquismo en las mujeres con cáncer cervical de células escamosas y CIN de alto grado (Fonseca-Moutinho JA., 2011). El efecto cancerígeno del tabaco suele observarse después de un largo periodo de exposición al humo del tabaco, incluso una década antes de la detección de cáncer cervical.

En dos estudios sobre la asociación entre el tabaquismo y la persistencia del VPH después de la conización, un estudio reportó que fumar en un predictor de la persistencia después de 12 meses, mientras que el otro estudio no encontró ninguna asociación. Gosvig y col., 2013, describió que el tabaquismo no se asoció con persistencia de infección por VPH durante 2002-2006, en frotis cervicales de 604 mujeres previo a tratamiento con conización, 4, 6, 8, 12 meses después del tratamiento de conización.

En 2006, 12 estudios de casos y controles en 8097 casos de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma en 1.374 mujeres y 26.445 mujeres sin carcinoma del cuello uterino, mostró que no hay diferencias sustanciales entre los dos tipos histológicos más comunes de cáncer invasivo del cuello uterino con respecto al papel de la cantidad de parejas sexuales, la edad de la primera relación, la edad al primer parto, índice de masa corporal y el uso de anticonceptivos orales. La excepción fue el actual consumo de tabaco, que se asocia con un riesgo aumentado de células escamosas, pero no, para el adenocarcinoma de cuello uterino.

Vaccarella et al., en 2008 informó un análisis en 13 IARC encuesta de prevalencia de HPV en 11 países en todo el mundo, entre 1993 y 2005. Concluyeron que el tabaquismo se asoció

con un mayor riesgo moderado, significativo, para la infección por VPH. Entre los fumadores actuales, el riesgo de VPH-positivo es mayor al aumentar el número de cigarrillos/día, y las mujeres que informaron de fumar 15 o más cigarrillos al día tenían un riesgo 2 veces mayor de positividad de VPH en comparación con los no fumadores. Estos resultados han demostrado que los hábitos de fumar interfieren con la prevalencia de la infección por VPH de acuerdo con informado en estudios anteriores.

Syrjänen et al., en 2007, en una cohorte de 3.187 mujeres, concluyen que el tabaquismo no fue un factor independiente de riesgo de CIN2 +, a excepción de aquellos pacientes que la prueba del VPH-AR (VPH de alto riesgo), y fumar en la actualidad sigue siendo un predictor independiente para aquellos pacientes en un modelo multivariado.

Harris et al., En 2004, que se encuentra entre las mujeres con infección por VPH oncogénico, el tabaquismo se asoció con un riesgo tanto para CIN1 y CIN2-3. El número de cigarrillos por día (>10 cigarrillos) está asociada al riesgo de CIN 1 y CIN2-3. La asociación entre los cigarrillos/por día y CIN no parece estar mediada por una respuesta inmunológica. Estos estudios sugieren que el tabaquismo es un factor ambiental que tiene un efecto adverso en especial para HR-HPV.

Xi et al. En 2009., en 1.050 mujeres con VPH 16 y/ o VPH 18 positivos, reportaron que el aumento de carga de ADN de HPV16 y HPV18 no se asoció con fumar. Los fumadores actuales, la carga viral no parece variar, por la intensidad y la duración del consumo. Gunnell et al., en 2006, en 375 casos de in situ carcinoma escamoso del cuello uterino (CIS) y 363 controles, encontró que los fumadores actuales tenían una alta carga viral de HPV16, desde el primer frotis tuvieron un riesgo alto (27 veces) en comparación con los fumadores actuales sin VPH-infección.

El tabaquismo asociado con VPH 16 y neoplasia cervical intraepitelial de alto grado. Así se describió en un estudio de mujeres infectadas por el VPH con CIN (163 CIN I, 51 CIN II y 44 CIN III), las mujeres con CIN II o III se compararon con aquellos con CIN I para los factores de riesgo asociados a lesiones de alto grado. Después de ajustar por edad, la educación, grupo étnico y la frecuencia de los exámenes Papanicolaou, la infección por VPH

16, pero no de alta carga viral o infección con múltiples tipos, se asoció con lesiones de alto grado (OR para la CIN II = 11.9, OR para CIN III = 23.7). El riesgo de CIN III, pero no CIN II, aumentó con el número de cigarrillos fumados por día (OR = 1.49 y 3.35 para  $<0 = 10$  y  $>10$  cigarrillos por día, respectivamente). Cofactores adicionales, tales como el tabaquismo, pueden ser necesarios como carcinógeno para avanzar en las células infectadas por el VPH hacia la progresión neoplásica. El efecto cancerígeno del tabaco suele observarse después de un largo periodo de exposición al humo del tabaco, incluso una década antes de la detección de cáncer cervical.

Una larga exposición a los metabolitos del Tabaquismo activo o pasivo, pueden permanecer incluso una década en el moco cervical, causando inmunodepresión local. (Louvanto K, 2014). Un estudio asoció el factor ambiental, tabaquismo con 40% de la carga viral (95% Intervalo de confianza IC: 5-87%) en la proporción de muestras que fueron repetidamente positivo para el mismo tipo de VPH, mientras incidente (frente prevalente) estado de la detección y el embarazo pasado fueron cada uno asociado con una reducción en la proporción de muestras repetidamente positivos (55%, IC 95%: 38-67% y 26%, IC 95%: 10-39%, respectivamente).

### **Fármacos-Inmunosupresores y VPH en el ecosistema de las mujeres con LES.**

En el último año, hay controversia en los estudios publicados, ya que algunos encuentran un aumento de infección cervical por VPH así como de su persistencia y de lesiones intraepiteliales cervicales en pacientes que están tomando inmunosupresores (Pellegrino, 2015) en el caso de las mujeres con LES para controlar la actividad de la enfermedad con esteroides (prednisona), antimaláricos (azatioprina), metotrexato, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida. Estos fármacos disminuyen la respuesta inmunológica cérvicovaginal contra la presencia del VPH, lo que provocaría que la infección cervical por VPH persista y pueda evolucionar hacia una lesión neoplásica. La intensidad del tratamiento farmacológico de las pacientes con LES, se correlaciona con la mayor actividad de la enfermedad. La inmunosupresión además puede conducir a una susceptibilidad aumentada a infecciones y posible desarrollo de linfoma.

En pacientes con LES los factores que regulan los niveles de TLRs incluyen la inflamación (actividad de la enfermedad), con un aumento de los niveles, el uso de prednisolona pueden disminuir los TLRs y los TLR antagonistas a dosis alta la hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina suprimen la sobre-activación de la respuesta inmune. El uso de ciclofosfamida se asocia a persistencia de infección por VPH oncogénico. Los pacientes con LES y sin LES con leve o uso de medicamentos inmunosupresor presentaron un altas tasa de infección por VPH que los controles, a pesar significativo bajo número de factores de riesgo clásicos para VPH.

Lee, 2010 en 42 pacientes con azatioprina, 11 presentaron infección cervical por VPH que es el 33.3%. No se encontró como factor de riesgo el tomar inmunosupresor. Un estudio realizado en Francia en 1999, evaluó a 11 mujeres con LES para determinar la prevalencia de VPH y displasia, se encontró que el 9% de las mujeres con LES presentaron displasia cervical vs 0.03% de los controles. La infección cervical por VPH se encontró en 37.5 % de las mujeres con LES y PAP normal, vs 14.7 % de los controles con PAP normal.

Tam LS, 2004 en un estudio transversal en 85 mujeres con LES y se compararon los datos con 2080 mujeres sanas, encontró una prevalencia de VPH de 11.8 % en mujeres con LES vs 7.3% de los controles, con anormalidades en el PAP en 16.5 % de las pacientes con LES vs 5.7 de los controles. No se encontró diferencia significativa con respecto al uso de inmunosupresores en las pacientes con LES y presencia de anormalidades en el PAP contra aquellas con LES y no presencia de anormalidades en el PAP.

Amaral JL en 2017, evaluó los factores de riesgo que contribuyen a la infección por VPH en mujeres con LES en Brasil, reportando una prevalencia del 22.8% con predominio en mujeres jóvenes.

Pacientes con LES e inmunosupresores y lesión por el VPH mostraron niveles más bajos de los linfocitos B y las células NK. (Abud-Mendoza, 2013)

1.-Glucocorticoides. Rojo-Contreras W, 2012 encontró que el tiempo de uso de prednisona se asoció a lesiones cervicales. Stensen et al, 2016 encontró que el riesgo de persistencia de VPH-HR se incrementó en mujeres con uso de glucocorticoides (OR 2.04;

95% CI, 1.16-3.56). Louvanto K, 2014, menciona hay una disminución de la respuesta inmune a la infección por el VPH.

2.-Azatioprina (antimaláricos). Derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras. Es análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina, metabolizada in vivo a 6-MP y una porción a metilnitroimidazol. La 6-MP atraviesa membranas celulares y se convierte intracelularmente en numerosos tioanálogos de las purinas. La 6-MP actúa como un antimetabolito de las purinas. El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. El daño al ADN a través de la incorporación de tioanálogos purínicos. Una interferencia del fármaco con la función de algunas coenzimas lo que ocasionaría una reducción de la actividad celular. Lee, 2010., en 42 pacientes que tomaban azatioprina, 11 presentaron infección cervical por VPH en 33.3%. No se encontró como factor de riesgo el tomar inmunosupresor.

3.- Metotrexate (MTX). Su tratamiento en pacientes con LES y actividad articular, es un antimetabolito que inhibe la dihidrofolatoreductasa. Rojo y cols., 2012 menciona que metotrexato era un factor de riesgo para lesiones cervicales. En un estudio transversal en México en el cual se incluyeron 34 mujeres con lupus, 43 con artritis reumatoide, y 146 controles. Se les tomó prueba de VPH cervical reportando una prevalencia de 14.7 % en pacientes con LES, 27.9% en pacientes con artritis reumatoide, y 30.8 % en controles. El 11.7% de las mujeres con LES presentaron VPH-AR, 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  $p=0.05$ .

El Metotrexate es un fármaco inhibe parcialmente la respuesta inmune y aunque su mecanismo aun no es muy claro, las inflamaciones articulares de tipo autoinmune se reducen a lo largo del tiempo. (Rajagopalan, 2002).

4.-Micofenolato mofetilo (MMF). Pro-fármaco de ácido micofenólico, un agente inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH), para la síntesis de novo de

nucleótidos de guanina. En sangre, el micofenolato es hidrolizado a ácido mifenólico, que es realmente el fármaco activo. En México, Abud en 2012, reportó que las pacientes tratadas con MMF tuvieron niveles bajos en el número de células B y presentaron correlación positiva entre la dosis de MMF y en el número de lesiones por VPH en piel. Otros estudios mencionan que el MMF tuvo una correlación positiva entre la dosis y el número de lesiones de VPH.

5.- Ciclosfamidina, Medicamento que se relaciona con aumento en el riesgo de padecer lesiones intraepiteliales cervicales o cáncer. (Sillman F, 1984). Un estudio prospectivo en 137 mujeres chinas con LES, 23 quienes no presentaban lesión intraepitelial cervical, se les realizó seguimiento citológico cada 6 meses por un período de 3 años, observaron una incidencia de 8 % (12 casos) de LIE, el tratamiento con ciclofosfamida tuvo un OR de 5.6 IC del 95% (1.1 29.3)  $p=0.04$ , e infección persistente por VPH OR de 26.9 IC del 95% (3.2-222)  $p=0.002$

Siete estudios no encontraron significancia estadística entre la asociación de anomalías cervicales y uso previo de inmunosupresores en pacientes con LES (Philippe Halfon, 2013).

Klumb y Cols., en 2010., en Brasil compararon 171 mujeres con LES vs 222 controles pareadas por edad y nivel sociocultural, por PCR para VPH cervical, encontrando una prevalencia de VPH cervical de 20.2% en pacientes con LES vs 7.3 % de las controles ( $p < 0.001$ ), asociado al uso intensivo de inmunosupresor. Prevalencia de ASCUS, lesiones de bajo grado y lesiones de alto grado incrementada con respecto al grupo control (12.8%, 5.8% y 3.5% respectivamente comparada con el grupo control de 3.1%, 0.9% y ninguna respectivamente  $p=0.0001$ ).

LES e inmunosupresor por un año presentan mayor prevalencia de LEI vs aquellas que no toman inmunosupresor (68.7% vs. 31.1%,  $p=0.03$ ). Algunos autores reportan ciclofosfamida y azatioprina aumentan el riesgo de padecer lesiones intraepiteliales cervicales o cáncer.

Bernatsky et al., en 2004, Canadá, E.U, UK., en un estudio Multicéntrico en 1015 pacientes con LES buscaron factores de riesgo asociadas a anomalías de PAP, obteniendo con la terapia inmunosupresora un riesgo de OR 1.6 (IC 95% 1.0, 2.7).

Dhar JP et al, 2013 en un estudio de casos y controles, menciona que las pacientes con LES que desarrollan NIC no son clínicamente diferentes de los pacientes con LES que no desarrollan NIC. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad lúpica y el tratamiento inmunosupresor no fueron factores de susceptibilidad para NIC.

En 2011, Santana IU, realizó una revisión de la relación de LES, con VPH, anormalidades cervicales pre cancerosas y cáncer cervical. Se encontraron 56 artículos de los cuales 33 cumplieron los criterios de inclusión. Un total de 5 estudios en los cuales se usó técnicas moleculares para encontrar VPH y LES. En 3 estudios se presentó alta prevalencia de VPH en pacientes con LES. En 2 estudios no se presentó esta alta prevalencia. Tres estudios encontraron asociación entre uso previo de drogas citotóxicas y alta frecuencia de anormalidades cervicales.

### **Anticoncepción hormonal oral.**

Su uso durante cinco años o más de la anticoncepción oral puede aumentar el riesgo de VPH, y tiende a desaparecer en los 5 años siguientes a la interrupción del consumo. Stensen et al., El riesgo de persistencia de VPH-AR se incrementó en mujeres con uso de anticonceptivos orales (OR, 1.35; 95% CI, 1.04-1.74). EL uso de hormonal intrauterino, terapia hormonal, no se asoció con persistencia de HPV-AR. Bernatsky 2004, en un estudio Multicéntrico en 1015 pacientes con LES reportó que la toma de anticonceptivos orales es un factor de riesgo OR 2.9 (IC 95% 1.9, 4.4) asociado a anormalidades de PAP.

Marks M, 2011, menciona que las mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino informan de mayor duración y uso más reciente de anticonceptivos orales combinados. No está claro si el uso de estos anticonceptivos está asociado con eventos de virus de papiloma humano (HPV) antes del desarrollo de la enfermedad clínica.

Un estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación del uso de anticonceptivos con el riesgo de infección por VPH en una cohorte de mujeres con anticonceptivos hormonales a largo plazo (HC) usuarios. Mil setenta (n = 1.070) mujeres de 20-37 años de Tailandia se inscribieron en un estudio prospectivo de la historia natural del VPH. Se evaluó el genotipo del VPH basal, la frecuencia y la duración del uso de HC, comportamiento sexual, la presencia de otras infecciones de transmisión sexual y la citología e histología cervical. El

19,8% y el 11,5% de las mujeres estaban infectadas con cualquier VPH o cualquier VPH de alto riesgo, respectivamente.

Después del ajuste por edad, conductas de riesgo sexual actuales y pasadas, historia de infección de transmisión sexual y citología, el uso de Anticonceptivos orales > 6 años se asoció con un mayor riesgo de infección con cualquier VPH [RR: 1.88 (1.21-2.90)] y cualquier VPH- AR [RR: 2.68 (1.47- 4.88)] en comparación con los nunca usaron anticonceptivos orales. El uso reciente de anticonceptivos orales a largo plazo se asoció con un mayor riesgo de infección por VPH, independientemente del comportamiento sexual y de las anormalidades cervicales.

Estos datos sugieren que el uso de Anticonceptivos orales puede tener un impacto temprano en la historia natural de la infección por VPH, el uso a largo plazo de anticonceptivos orales se asoció con un mayor riesgo de infección por VPH, independientemente del comportamiento sexual y de las anormalidades cervicales.

### **3.-Factores Carenciales.**

La fuente principal de vitamina D es la *síntesis de novo* en la piel en respuesta a la exposición a la luz solar UVB. Aunque la vitamina D se consume en los alimentos, la ingesta dietética sola es a menudo insuficiente, suministrando sólo el 20% de los requerimientos del cuerpo (Barnes TC, 2004). Aproximadamente el 65% de los pacientes con LES tienen valores inferiores a 80 nmol (Thudi A, 2008), la falta de exposición al sol puede ser un factor carencial en mujeres con LES, por la exacerbación de la enfermedad, medida indirecta a través de la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D, estas deficiencias se encuentran vinculadas a un incremento en las infecciones vaginales en mujeres de población general. La vitamina D ejerce efectos inmunoreguladores. La deficiencia e insuficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D (25OHD), es definida como niveles por debajo de 20 ng/ml y 30 ng/ml respectivamente.

García-Carrasco, 2016. En un estudio transversal con 67 mujeres con LES reportaron niveles de vitamina D < 20 ng/mL en 30.7% y con niveles  $\geq$  20 ng/mL una prevalencia de 25.8%; p

= 0.73). Las concentraciones de vitamina D reportadas en mujeres con infección cervical por VPH versus las que no tuvieron la infección fue de  $19.2 \pm 6.6$  ng/mL vs  $19.2 \pm 5.1$  ng/mL, respectivamente;  $p = 0.99$ .

Taheri en 2015, reportó que el tratamiento de la deficiencia de vitamina D fue efectivo como coadyuvante en el manejo de la vaginosis bacteriana. Sin embargo, Turner et al., en un ensayo clínico controlado donde mujeres que recibieron tratamiento con vitamina D incrementaron significativamente los niveles de vitamina D pero no se asoció con la disminución de vaginosis bacteriana.

## **B. Huésped. El ecosistema susceptible son las Mujeres con Lupus Eritematoso sistémico.**

En pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades autoinmunes, como en mujeres con LES tienen un mayor riesgo de infección y persistencia por VPH, específicamente VPH-AR, además de coinfecciones (Tam, 2004). El fracaso del huésped para inducir una respuesta inmune antiviral eficaz por parte del sistema inmune innato y adaptativo, especialmente al reconocimiento de virus cancerígenos 16, 18 y 31, fallas por múltiples, receptor tipo Toll-like (TLRs) intracelulares 3, 7, 8, 9, interferones, supresión de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). La respuesta inmune específica en el microambiente cervical juega un papel clave en la erradicación de la infección y la eliminación de células mutadas. Los VPH-AR modulan las células inmunitarias para crear un microambiente inmunosupresor, e inducir estas células inmunes una producción mayor de interleucina 10 (IL-10) por queratinocitos, macrófagos y células de Langerhans que en conjunción con la infección por VPH, favorece la persistencia viral y la progresión neoplásica. En general, las infecciones por VPH siguen un patrón de balance dinámico entre la infección incidente y la depuración. (Prata TT, 2015)

**La edad del huésped.** La prevalencia del VPH en población general, por edad parecen diferir entre los países. En Honduras, México, Colombia, Costa Rica, Chile y Brasil reportan una alta prevalencia de VPH en mujeres menores de 30 años y disminuye con la mayor edad.

Para las mujeres, el riesgo máximo de infección por VPH es de 10 años después de la primera experiencia sexual, con un segundo pico menor después de los 45 años. (De San José S, 2017)

Después del inicio de la actividad sexual las mujeres <20 años de edad con infección incidente depuran el virus poco después de 25 años. La infección por VPH disminuye hacia la menopausia. En la posmenopausia hay un segundo pico de VPH reportado en poblaciones mayores de 55 años de edad, es probable que permanezcan portadoras a VPH-AR y se asocian a NIC de alto grado o carcinoma invasivo (Sjegen) Louvanto K, 2014, menciona la importancia de la depuración o persistencia del VPH ha aumentado durante los últimos años. Mujeres jóvenes en edad reproductiva con LES, tienen alta prevalencia de lesiones cervicales que conllevan a cáncer cervical (CC) hasta en un 10-15% comparado con la población general

Epidemiología. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multiorgánica, donde interactúan factores genéticos, inmunológicos y ambientales (Zonana-Nacach A, 2002, Agmon-Levin N, 2009), es caracterizada por la producción de una gran variedad de autoanticuerpos contra múltiples tejidos y órganos, múltiples factores podrían explicar el aumento de las infecciones de VPH y cáncer cervical (Lee, 2010). El LES afecta principalmente piel, articulaciones, riñones, células sanguíneas y sistema nervioso. Tiene una distribución mundial y es frecuente en nuestro medio. La prevalencia e incidencia van en función de la etnicidad, siendo común en Afro-caribeños, chinos y asiáticos en comparación con los blancos. (McElhone K, 2010, Molokhia M, 2006). La incidencia es de 1,9 casos/100,000 habitantes en población inglesa a 14/100.000 en mujeres negras en Estados Unidos. En países del centro, norte de Europa, y Estados Unidos la prevalencia global es de 12 y 64 casos/100.000 habitantes. En CMN Siglo XXI, Servicio de Reumatología se admiten un promedio de 12 pacientes/mes, 90% del ingreso es por LES. En México, la prevalencia es de 8.78/10,000 mujeres (15-65 años de edad), esto es 1 por cada 1,137 mujeres. El LES se

registra en 90% de las mujeres en edad reproductiva (Tolosa SM, 2010). La relación mujer a hombre es de 9:1, aparece entre los 15 y 40 años. Las supervivencias a 20 años se estiman en 80%, por un diagnóstico temprano y tratamiento más eficaces. El diagnóstico de LES se basa en 4 o más de 11 criterios, en secuencia o simultáneos. Los criterios fueron publicados en 1982 por el American College of Rheumatology (ACR) y fueron revisados en 1992 (ver tabla 1) (Hochberg MC, 1997)

Tabla 1. Criterios de LES.
1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis: Antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural o pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado o cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico: a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica: reticulocitosis, Leucopenia: menos de 4.000/mm <sup>3</sup> en 2 o más ocasiones. Linfopenia: menos de 1.500/mm <sup>3</sup> en 2 o más ocasiones, trombocitopenia: <100.000/mm <sup>3</sup> en ausencia de fármacos.
10. Trastorno inmunitario: Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en: Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de <i>Treponema pallidum</i> o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs). Anticuerpo antinuclear: Título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

**La actividad de la enfermedad** en el LES se mide con marcadores clínicos y serológicos por ello se realizan mediciones seriadas cada mes y los cambios en los niveles de anticuerpos anti-DNA aparecen como el mejor predictor de actividad clínica (Tan EM, 1982)

Factores genéticos. Los factores genéticos confieren una predisposición al desarrollo de LES, cuando existe defecto de un solo gen, el lupus eritematoso sistémico está asociado a déficit de los componentes del complemento C1q y C4.

Anormalidades tanto del sistema inmune innato y adaptativo.

El LES es una enfermedad autoinmune dependiente de linfocitos T, se caracteriza por una respuesta inmune inflamatoria y desreguladora que incluye la sobreactivación de los linfocitos B, con una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y la hiperactividad de los linfocitos T. Los linfocitos ayudadoras Th juegan un papel primordial en la conducción de la activación de linfocitos B policlonales y la secreción de autoanticuerpos patogénicos, con depósitos de complejos inmunes a los órganos e inicia una reacción inflamatoria destructiva. La disminución de la función reguladora de los linfocitos T en el lupus está asociado con una sobreproducción de linfocitos Th, lo que lleva a una anomalía inmunoreguladora de los linfocitos T e hiperactividad de las B. El aumento de Th conduce a la patogénesis. Las interleucinas IL-6, IL-10, Th2 citocinas contribuyen a la producción de autoanticuerpos. El IFN, Th2 ocasionan daño inflamatorio. El IFN alfa juega un papel crítico en la respuesta inflamatoria, así como está asociada a la apoptosis de los linfocitos T. También las PGE2 juega un papel modulador en la respuesta inflamatoria de los procesos inmunes, incluyendo la producción de citocinas. PGE es un mediador de las Th1 y Th2, pero se ha reportado que suprime TNF alfa.

Un estudio multicéntrico, en Corea, 2010 reportó una prevalencia de VPH y anomalías en la citología cervical en mujeres coreanas con LES incluyó 134 casos de mujeres con dicha enfermedad y un grupo control de 4595 mujeres de 20 a 29 años. Se les realizó prueba de citología cervical y prueba para detectar VPH (PCR o HBC2). Se encontró una prevalencia de VPH de 24.6% en mujeres con LES vs 7.9% de la población ( $p < 0.001$ ; OR 3.8, 95% IC

2.5-5.7). En cuanto a anomalías en el PAP se encontró 16.4 vs 2.8% ( $p < 0.001$ ; OR 4.4, 95%IC 2.5-7.8).

### **3. Medio ambiente. Natural.**

La Ciudad de Puebla, es la cuarta ciudad más grande e importante de México, y ocupa a nivel Nacional el cuarto lugar en contaminación ambiental.

Zhang HL en 2011, reportó en 640 pacientes con LES y que vivían en Zhanjiang, China, con clima subtropical, con una temperatura promedio anual de 23.2°C, en Julio con un promedio de temperatura de 29.1 °C, donde los rayos solares son muy fuertes, y en Enero una temperatura de 16 °C, durante Enero de 1997 a Diciembre de 2006, que las características estacionales influían en la actividad del LES, sobre todo Invierno, esto puede ser explicado por la acumulación de los rayos ultravioletas después de que en el verano se presentó una alta exposición a los rayos ultravioleta, también se encontró una relación negativa con la temperatura y sin relación con la humedad, lo anterior sugieren futuros estudios.

Yang J, de 2000 a 2009, indicó la distribución de la estación 2.802 pacientes con LES activos del Hospital Provincial de Anhui y el Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Anhui. Los datos climáticos fueron proporcionados por el Instituto de Ciencias y Recursos Geográficos de la Academia de Ciencias de China. Analizaron la relación entre los factores climáticos y la actividad de LES. La proporción de pacientes con LES activo se presentaron en 10.0, 10.3, 9.7 y 8.6, en invierno, primavera, verano y otoño respectivamente. En otoño, la proporción fue menor que en invierno y primavera ( $P < 0.05$ ). El número de pacientes con LES activo no se relacionó temperatura del aire ( $r = 0.483$ ,  $P > 0.05$ ), humedad relativa ( $r = -0.294$ ,  $P > 0.05$ ) y porcentaje de sol ( $r = 0.503$ ,  $P > 0.05$ ), pero si se presentó una relación positiva con la cantidad de precipitación = 0.601,  $P < 0.05$ ), la velocidad del viento ( $r = 0.713$ ,  $P < 0.01$ ) y la duración del sol ( $r = 0.769$ ,  $P < 0.01$ ) y la correlación negativa con la presión

barométrica ( $r = -0.664$ ,  $P < 0.05$ ). La actividad de la enfermedad de los pacientes con LES se ve afectada por las estaciones y los factores climáticos.

**Medio Ambiente social** es donde un individuo humano vive con determinadas condiciones de vida, condiciones de trabajo, nivel de ingresos, nivel educativo.

La familia, la escuela y el ambiente sociocultural son factores determinantes de la conducta desarrollada por el individuo. Las influencias que se reciben en la niñez forman la personalidad. Un ambiente carencial, en los aspectos socioeconómicos puede manifestarse como mala salud. La actividad laboral, la urbanización, los conflictos sociales, también pueden traer consecuencias.

### **Medio ambiente cultural o conductual:**

**Conducta sexual.** Tam SL, 2010., reportó que la infección incidente por VPH se asoció a un **inicio temprano de la primera relación sexual** ( $p = 0,025$ ) en mujeres con LES. Un primer pico de prevalencia alta de VPH comprende las edades tempranas de inicio de vida sexual y responde a los patrones de comportamiento sexual de la comunidad. En grupos de edad de 15 a 25 años, tener compañeros sexuales distintos, llega a tener prevalencias del 30-40%. Después de este pico, le sigue una disminución muy marcada, estabilizándose en edades de 25 a 40 años en un 3-10%, interpretándose esta cifra como una medida indirecta del número de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y por tanto, del grupo de alto riesgo para progresión neoplásica.

Un estudio en 2004, observó en 50 mujeres que el grupo más afectado tenía entre 15-20 años de edad (44%), seguido por el grupo entre 21-25 años (30%), como riesgo para la infección por VPH. El 70% de las pacientes tuvo más de una pareja y el 96% tuvo su primera relación sexual antes de los 20 años.

Tam , 2010. Menciono que la prevalencia de VPH de alto riesgo aumento de 11.1 a 20.8 % a los 3 años. Un factor de riesgo independiente de incidencia de VPH fue el inicio temprano de vida sexual. El inicio temprano de vida sexual activa, da una rápida acumulación de

infecciones incidentes después del inicio de la actividad sexual (mujeres <20 años de edad), hay una transición de este balance a favor de la eliminación del virus poco después de los 25 años. Esto explica la prevalencia específica para la edad de las infecciones por VPH hasta la menopausia. El fracaso en la erradicación del virus en la posmenopausia no es infrecuente, sin embargo, explicando el segundo pico en la prevalencia de VPH reportado en muchas poblaciones diferentes. Habitualmente el contagio por el virus se produce piel a piel. Los lugares más susceptibles de invasión viral son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transformación escamocolumnar del cérvix (más activa aún en mujeres jóvenes) y la línea pectínea anal, desarrollando displasias y neoplasias en estas localizaciones.

### **Promiscuidad**

Ye J, en China, 2010 en 4987 pacientes reportó una prevalencia de VPH del 10.2% en muestras para VPH cervical, el análisis multivariado encontró como factor de riesgo el número de parejas sexuales. La prevalencia de VPH en mujeres dedicadas a la prostitución es del 48% en Japón, del 50% en México y del 61.6% en España.

El número de parejas sexuales, inicio de la vida sexual activa, sobre todo antes de los 16 años de edad por la transición del epitelio, conocido como factor de riesgo, con alta prevalencia de VPH en edades inmediatas al inicio de las relaciones. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres postmenopáusicas, postulándose que fuera el reflejo de una reactivación de una infección latente y que se asociaría a la reducción fisiológica de la inmunidad natural con la edad.

Por tanto el número de parejas sexuales, la vida sexual temprana antes de los 16 años, incrementa la frecuencia de VPH. Los lugares más susceptibles de invasión viral son aquellos donde se producen procesos de rápida replicación y diferenciación celular, como la zona de transformación escamocolumnar del cérvix (más activa aún en mujeres jóvenes) y la línea pectínea anal, desarrollando displasias y neoplasias en estas localizaciones.

Los distintos compañeros sexuales responde a los patrones de comportamiento sexual. En grupos de edad de 15 a 25 años, si tienen compañeros sexuales distintos, llega a tener prevalencias del 30-40%. Después de este pico, le sigue una disminución muy marcada, estabilizándose en edades de 25 a 40 años en un 3-10%, interpretándose esta cifra como una medida indirecta del número de mujeres portadoras crónicas de la infección viral y por tanto, del grupo de alto riesgo para progresión neoplásica.

### **Antecedentes gineco-obstetricos.**

**La multiparidad.** Un estudio de casos y controles, en 43 mujeres con persistencia de infección cervical por VPH de alto riesgo (VPH-AR) por 24 meses, un segundo embarazo fue un factor protector contra las infecciones persistentes, OR de 0,15 (IC 95% 0,07-0,34). Louvanto K, 2014, menciona que la multiparidad, tienen un riesgo de padecer la enfermedad de 4 veces más que mujeres con menor número de hijos, por tener mayor predisposición de epitelio erosionado, lo cual es muy frecuente tras los partos. Mujeres portadoras del ADN del VPH, con 7 o más embarazos a término, tienen un riesgo de padecer la enfermedad de 4 veces más que mujeres nulíparas o con menor número de hijos. Como se mencionó anteriormente la puerta de entrada del VPH es el epitelio erosionado, lo cual es muy frecuente tras los partos. Sin embargo, sólo en aquellas mujeres con menos de 16 años, donde el epitelio está en fase de transición este es más susceptible a las lesiones.

### **Coinfecciones.**

Mientras que el VPH se elimina en más del 90%, la persistencia viral se produce en casi el 10% de las mujeres infectadas. Los factores responsables de la persistencia son la inmunodeficiencia, la edad, el tabaquismo, anticonceptivos orales, infecciones bacterianas. Recientemente, varios informes científicos indicaron el papel de la microbiota vaginal en la adquisición y la persistencia del VPH.

### **La coinfección por otros genotipos de VPH.**

Se relaciona a la carga viral por unidad celular. Los genotipos más frecuente encontrados en muchos estudios ha sido el 18, el cual es el genotipo que está implicado en la mayoría de los adenocarcinoma cervicales, seguido del genotipo 16. Diversos estudios aún no han esclarecido, si estar infectadas por más de un genotipo, pudiera ser la causa de persistencia de VPH, recientemente se ha escrito que las coinfecciones pudieran ser un mecanismo de regulación, lo cual inhibe la evolución hacia la lesión y cervical y por consecuencia a cáncer.

**Coinfección por Patógenos genitales** de transmisión sexual como el VIH, el virus del herpes simple, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* y *Treponema pallidum* se han identificado como posibles cofactores de infección persistente VPH-AR en la carcinogénesis cervical. Algunas especies de *Mycoplasma* spp., han demostrado ser capaces de propiciar infección persistente e inducir alteraciones cromosómicas celulares somáticas que conducen a la transformación neoplásica en varios tejidos (Adebamowo, 2017).

Camporiondo MP, 2016., reportó que en mujeres de población general positivas al VPH, la probabilidad de ser infectada por *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* fue 2.5 ( $p = 0.00045$ ) y 6 veces mayor ( $p = 0.0016$ ) que mujeres negativas al VPH, mediante PCR en tiempo real.

Brotman, 2014 realizaron un estudio longitudinal en una cohorte de 32 mujeres premenopáusicas seguidas dos veces por semana en el transcurso de 16 semanas. Los resultados de este estudio mostraron que la microbiota vaginal CST III (*Lactobacillus iners*) y IV (agotamiento en *Lactobacilli*) se asocian más probablemente con la infección por VPH.

Lyrío en 2013 publicó un estudio en Brasil en donde se incluyeron 88 mujeres con LES y 70 controles, se les realizó PCR para detección de VPH cervical, PAP y colposcopia, se encontró una prevalencia de infección cervical por VPH en las mujeres con LES del 80.7% (71 pacientes) vs 35.7% de los controles (25 pacientes)  $p < 0.0001$ , las controles eran más jóvenes

p= 0.0001, con más parejas sexuales, menos paridad e iniciaron vida sexual a más temprana edad. El riesgo de VPH para LES ajustado fue de OR 7.1 IC 95% (2.9-17.7

## **2. Justificación**

La persistencia de la infección por VPH es el factor epidemiológico más importante asociado con la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervical y se considera una causa necesaria para el desarrollo de la enfermedad, pero no suficiente. Factores exógenos o endógenos han sido identificados, pero son controversiales, los cuales en conjunto con la infección por VPH, influyen en el riesgo de CC. En especial en mujeres en edad fértil con LES, las cuales cursan con una enfermedad crónica con mayor sobrevivencia en los últimos 40 años, el screening o tamizaje cervical es importante, ya que el cáncer cervical es uno de los pocos cánceres en el cual la lesión precancerosa se puede detectar y es tratable. En la persistencia del VPH se trata de estudiar los factores de riesgo que interaccionan en el modelo tríada ecológica, por ejemplo entre: agentes biológicos con son la persistencia del VPH y coinfecciones, Agentes químicos, como: inmunosupresores, tabaquismo y hormonales orales, conductas del huésped como: Número de parejas, promiscuidad, paridad, menopausia. Factores carenciales. La falta de exposición al sol, alteraciones propias del huésped que puede agravar la enfermedad y conducir al desarrollo de daño en algún órgano, además de que puede influir en forma decisiva en su calidad de vida y probablemente en su evolución y por consecuencia a mortalidad. Para contribuir al esclarecimiento de la misma e integrar los resultados en la práctica, consideramos necesario evaluar el papel de los diferentes factores de riesgo en la persistencia de la infección con virus del papiloma humano en mujeres con LES.

### **3. Planteamiento del problema.**

La tríada ecológica es un concepto que facilita la comprensión de la historia natural de la enfermedad y está constituida por Agente, Huésped u Hospedero y Ambiente. Las mujeres con LES, son susceptibles a la persistencia de infección cervical por VPH, lo que puede conducir al empeoramiento de la enfermedad. En el Hospital Regional No. 36, en la Consulta Externa de Reumatología, se cuenta con una cohorte de 350 mujeres con Lupus Eritematoso sistémico, reconociendo que son un ecosistema propicio para las infecciones, lo cual afecta su calidad de vida, la atención médica con detección oportuna de los factores medioambientales que puedan influir en la persistencia de VPH en mujeres con LES, siendo importantes para analizar y tomar decisiones en el manejo de este padecimiento, en el presente trabajo se formula la pregunta de investigación:

¿Los factores biológicos, químicos, carenciales, culturales interactúan en el ecosistema del huésped e influyen en persistencia de la infección cervical por virus del papiloma humano en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

**4. Objetivo General.** Determinar los factores medio-ambientales de la tríada ecológica que interactúan con en el ecosistema de mujeres con LES e influyen en persistencia de la infección cervical por virus del papiloma humano en mujeres con lupus eritematoso sistémico.

**Objetivos específicos**

Determinar la incidencia de la persistencia de infección por VPH.

Determinar si los agentes infecciosos, químicos y físicos influyen en la persistencia de VPH.

Determinar si los ambientes naturales, sociales y culturales influyen en la persistencia del VPH

Determinar los genotipos que se encuentran con mayor frecuencia en la persistencia de la infección por VPH.

#### **4. Hipótesis.**

Los factores medio-ambientales de la tríada ecológica que interactúan con en el ecosistema de mujeres con LES e influyen en persistencia de la infección cervical por virus del papiloma humano en mujeres con lupus eritematoso sistémico.

## 5. **Material y métodos.** Estudio de cohortes.

Diseño del Estudio (Taxonomía de Feinstein)

Por la asignación de la maniobra: Observacional

Por el propósito de estudio: Comparativo

Por su temporalidad: Longitudinal

Por la recolección de dato: Prolectivo

Por el número de centros participantes: Unicéntrico

Por la conformación de grupos: Homodémico

### **Marco muestral.**

#### **Ubicación espacio temporal**

Servicio de Reumatología del Hospital General Regional No. 36, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Puebla de Junio 2014 a Junio 2016.

#### **Sujetos de estudio.**

Pacientes que acuden al Servicio de Reumatología con el diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios diagnósticos y terapéuticos del American Collage of Rhematology (ACR).

#### **Criterios de selección.**

##### **Criterios de inclusión: (Grupo de comparación)**

- Mujeres de 18 a 60 años de edad con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico de acuerdo a los criterios revisados en 1997 por la American College of Rheumatology para la clasificación del LES.
- Que acepten a participar voluntariamente en el estudio.
- Mujeres sexualmente activas

##### **Criterios de exclusión para ambos grupos.**

- Embarazadas

##### **Criterios de eliminación para ambos grupos**

- Incapacidad para contestar el cuestionario.

## VARIABLES e Instrumentos de medición.

VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO	VALORES
<b>Huésped.</b>			
Edad	Dimensional	Expediente clínico	Edad en años
Actividad de la enfermedad	Dicotómica	Cuestionario Mex- SLEDAI	Mayor de 2. Actividad de la enfermedad
Tiempo de evolución de la enfermedad.	Dimensional	Cuestionario	Años
Agente infeccioso. Persistencia de la infección por virus del papiloma humano.	Nominal	La nueva reaparición del VPH, es decir 2 pruebas positivas por el mismo genotipo.	Persistencia Reaparición de nuevo genotipo Depuración
Coinfecciones por VPH	Dimensional	Reporte de PCR	Número de genotipos
Coinfección bacteriana por micoplasma.	Nominal	Reporte de PCR	Presente o ausente
<b>Agentes Químicos</b>			
Tabaquismo	Nominal	Expediente Cuestionario	No. Si
<b>Inmunosupresores</b>			
Esteroides	Dimensional	Expediente Cuestionario	No. Si
Azatioprina	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si
Metotrexato	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si
Ácido micofenólico	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si
Ciclofosfamida	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si
Anticonceptivos orales	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si
Agente físico	Dimensional	Expediente clínico	Niveles de vitamina d

Conducta Ambiente natural, social y conductual			
Estación del año	Nominal	Cuestionario	Primavera, verano, otoño e Invierno.
Escolaridad, años	Dimensional	Cuestionario	Años de escolaridad
Escala Gaffar	Ordinal	Cuestionario Validado	Nivel del estado socio-económico.
Edad de inicio de vida sexual	Dimensional	Interrogatorio y expediente	Edad en años
Número de parejas	Cuantitativa	Expediente Cuestionario	Número de parejas
Paridad	Cuantitativa	Expediente Cuestionario	Número de hijos
Menopausia	Dicotómica	Expediente Cuestionario	No. Si

## 7. Procedimiento.

1.- El estudio se sometió a la aprobación de los comités locales institucionales de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y del Hospital Regional No. 36, IMSS., y se obtuvo el consentimiento de todas las participantes. Se asignó número de registro R-2014-2102-16.

2.- A las pacientes con Lupus Eritematosos sistémico de acuerdo a los criterios del ACR y que acudieron en el primer estudio, se les invitó vía telefónica y en la consulta Externa de Reumatología, a participar en la segunda etapa del estudio, se les explicó de manera detallada los objetivos del estudio y se hizo de su conocimiento los estudios a los cuales se sometería y los beneficios y riesgos de estos.

3.- A las pacientes que acepten a participar se les dará a firmar la carta de Consentimiento Informado. **Del huésped** se estudió la edad de las mujeres con LES, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad.

4.- A todas las pacientes se les realizó una entrevista estructurada por parte del investigador principal con el fin de obtener información detallada sociodemográfica, al huésped se le realizó una historia médica completa, se anotaron sus parámetros clínicos que incluyen la actividad de la enfermedad medida mediante el instrumento Mex-SLEDAI validado para mujeres mexicanas (Guzman,1992), en todas las pacientes se documentó: tiempo de evolución de la enfermedad, medido en años, esta información referida por las pacientes y verificada en el expediente clínico. También mediante esta encuesta se anotaron los diferentes genotipos de VPH, las coinfecciones, genotipificados 37 a través de línea array.

## **Citopatología.**

### Toma de la muestra

A la paciente se le colocó en posición ginecológica, se colocó un espejo vaginal para la visualización de cérvix. Una vez localizado éste se procedió a la toma de muestra de endocervix y exocervix con el cepillo cervical dando 3 giros al mismo en sentido horario cuidando de no ejercer demasiada presión que provocaría sangrado y alteración de la muestra. La muestra se colocó en un vial que contiene el medio de transporte PreservCyt y fueron almacenadas a 4°C hasta la extracción de ADN, para posteriormente realizar detección por línea Arraw. Las muestras fueron llevadas al CIBIOR, IMSS Metepec, Puebla.

Actualmente, la clasificación de Bethesda en 2001, la clasifica en dos grupos: lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) ó NIC 1 y lesión de alto grado (LIEAG) ó NIC II ó III. El cáncer cervical es precedido de lesión neoplásica intraepitelial cervical (NIC). Una pequeña proporción de infecciones por VPH persistente puede promover el desarrollo a cáncer cervical invasivo. A) negativo para intraepitelial, lesión o malignidad; B) anomalías de las células epiteliales que incluyen atípica, células escamosas, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LGSIL), alta lesión intraepitelial escamosa (HGSIL), C) carcinoma de células escamosas; células glandulares atípicas; adenocarcinoma endocervical in situ; D) adenocarcinoma, E) otra.

Una segunda muestra fue enviada para Papanicolau, al obtener los resultados del Papanicolau se procedió clasificación citológica, basado en la nomenclatura de Bethesda (Apgar BS, 2003). Las citologías fueron procesadas por el citopatólogo del Hospital General Regional No. 36.

## 8. Metodología.

A pesar de que la citología ha estado disponible desde más de cinco décadas. La infección con alguno de los subtipos de VPH de alto se considera el factor de riesgo más importante. La infección persistente de epitelio escamoso con uno de los 15 genotipos de VPH conduce a diferentes etapas desde lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo a alto grado / neoplasia intraepitelial cervical y posteriormente al carcinoma invasivo. Aparentemente, cada genotipo de VPH actúa como una infección independiente, con riesgo carcinogénico variable ligado a las especies evolutivas. Esto ha motivado al desarrollo de nuevos ensayos de detección molecular.

El Linear Array® (LA) Test para genotipar es usado en la Unión Europea para detectar 37 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo. El test se basa en 4 procesos:

1) DNA extraction by the AmpliLute Liquid Media Extraction Kit; 2) amplificación por PCR del DNA usando VPH primers; 3) hibridización de los productos amplificados dentro de las sondas de oligonucleotidos (Linear Array HPV Genotyping Test), y 4) detección de los productos amplificados para la determinación colorimétrica. (Linear Array Detection Kit) (Ortega-Cervantes L, 2016)

### Extracción de DNA

**1) La extracción de ADN** se realizó usando el QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). A 200µl de células resuspendidas en PreserveCyt, se le adicionaron 15 µl de Proteinasa K, y 200 µl de Buffer AL, agitando vigorosamente en vórtex por 15 segundos. Posteriormente las muestras se incubaron a 56°C por 10 minutos centrifugando por 15 segundos a 8000 rpm, posteriormente se adicionaron 200 µl de etanol absoluto, agitando en vórtex 15 segundos, se centrifugó por 5 segundos a 8000 rpm. Posteriormente la muestra se pasó a un tubo de colecta y se centrifugó durante 1 minuto a 8000 rpm. Se desechó el sobrenadante contenido en el tubo de colecta y se pasó la columna a otro tubo adicionando 500 µl de Buffer AW1, se centrifugó por un 1 minuto a 8000 rpm. Se desechó el sobrenadante del tubo de colecta y se agregaron 500 µl de Buffer AW2, se centrifugó a 14000 rpm por 3 minutos y se desechó el sobrenadante. La columna se pasó a un tubo de 2 ml y se le adicionaron 200 µl de buffer AE

incubándose por 5 minutos a temperatura ambiente, se centrifugó 1 minuto a 8000 rpm y se retiró la columna. El ADN purificado se almacenó a -20°C hasta su uso.

## **2. Genotipificación por el método de -Linear Array**

Antes de determinar el genotipo de VPH presente en las muestras de ADN por Linear Array. Para cada muestra se le evaluó la calidad del ADN mediante la amplificación del gen celular ciclofilina por la técnica de PCR.

Las muestras que amplificaron el fragmento del gen de ciclofilina, fueron valoradas mediante dos reacciones de PCR para determinar la presencia de virus papiloma humano utilizando los oligonucleótidos universales PGMY09 /11 y GP5 / GP6 que amplifican un segmento conservado del gen L1 del VPH.

Los productos de amplificación fueron sometidos a electroforesis en gel de agarosa al 1%. Solo las muestras positivas a VPH fueron analizadas por la técnica de Linear Array.

El test de genotipificación de LINEAR ARRAY está registrado para su uso en la Unión Europea, Permite identificar los siguientes genotipos: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55 (HPV44 subtipo), 56, 58, 59, 61, 62, 64 (HPV34 subtipo), 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 (MM9), 81, 82 (MM4), 83 (MM7), 84 (MM8), IS39 (HPV84 variante), y CP6108 (HPV89).

La prueba utiliza oligonucleótidos biotinilados para amplificar una secuencia de nucleótidos en la región L1 polimórfica del genoma del VPH, contenidos en la mezcla maestra (MMX). Un par de oligonucleótidos adicionales se dirige al gen de la  $\beta$  globina. La mezcla de reacción es una solución que contiene la enzima DNA polimerasa, dNTPS, Mg<sup>2+</sup>, el juego de oligonucleótidos biotinilados para la identificación de los genotipos de VPH y los de la  $\beta$  globina, además de la enzima Amperasa, cuya función es la de descontaminar la muestra antes de iniciar la amplificación a una temperatura óptima de 50 °C. La mezcla de reacción debe agitarse suavemente invirtiendo el tubo de 10 a 15 veces antes de su uso. La amplificación se llevó a cabo en un volumen total de 100  $\mu$ l el cual contiene 50  $\mu$ l de MMX y 50  $\mu$ l del DNA extraído de cada muestra, además se incluyeron dos controles (Control

Negativo y Control Positivo). Los tubos se colocaron en un termociclador donde se llevó a cabo la amplificación y se siguieron las siguientes condiciones: primer ciclo de activación para la Amperasa (2 Minutos a 50 °C), 1 ciclo de desnaturalización (9 minutos a 95 °C), 40 ciclos de amplificación (30 segundos a 95 °C, 1 minuto a 55 °C, 1 minuto a 72 °C), y un ciclo de extensión final (5 minutos a 72 °C), el equipo mantiene las muestras a 72 °C hasta el momento de agregar el desnaturalizante.

Al terminar la amplificación, se agregaron a cada tubo 100 µl de solución desnaturalizante, para eliminar cualquier resto de la enzima e impedir de este modo la degradación de los amplicones objetivo.

Se transfirieron 75 µL del amplicón desnaturalizado a una charola (dividida en varios canales) que contiene 4 ml de una solución de hibridación y una tira de genotipado de VPH (tira de nylon revestida con las 37 sondas de ADN correspondientes a los genotipos de VPH y β globina), se incubó en baño María a 53 °C por 30 minutos en agitación (60 rpm). El amplicón marcado con biotina se hibrida con alguna de las sondas sólo si contiene la secuencia correspondiente.

Después de la hibridación se lavaron las tiras para eliminar el material no fijado, utilizando 4 ml de solución de lavado en cada canal, se agitó manualmente y se retiró el sobrenadante de cada división, empleando una bomba de vacío, se añadieron nuevamente 4 ml de solución de lavado a cada canal, se incubaron en baño María a 53 °C por 15 minutos en agitación (60 rpm), y se retiró el sobrenadante de cada división. Después se añadieron 4 ml del conjugado estreptavidina- peroxidasa (SHA-RP). Incubando a temperatura ambiente por 30 minutos y en agitación, el conjugado se unió al amplicón marcado con biotina que hibridó con las sondas oligonucleótidos sobre la tira, se añadieron nuevamente 4 ml de solución de lavado a cada canal, se incubó a temperatura ambiente por 10 minutos en agitación (60 rpm) y se retiró el sobrenadante de cada pozo. Se añadieron 4 ml de substrato (solución que contiene Tetrametilbenzidina (TMB) y peróxido de hidrógeno. Se Incubó a temperatura ambiente por 5 minutos en un agitador orbital, y se retiró el sobrenadante de cada pozo.

Finalmente se añadieron 4 ml de agua desionizada a cada pozo y se mantuvo en un agitador orbital hasta observar la aparición de bandas. Cuando un resultado es positivo la reacción da un color azul en la posición correspondiente a el (los) genotipo (s) presente (s) en la muestra. (Stevens MP, 2006; Koshiol J, 2003)

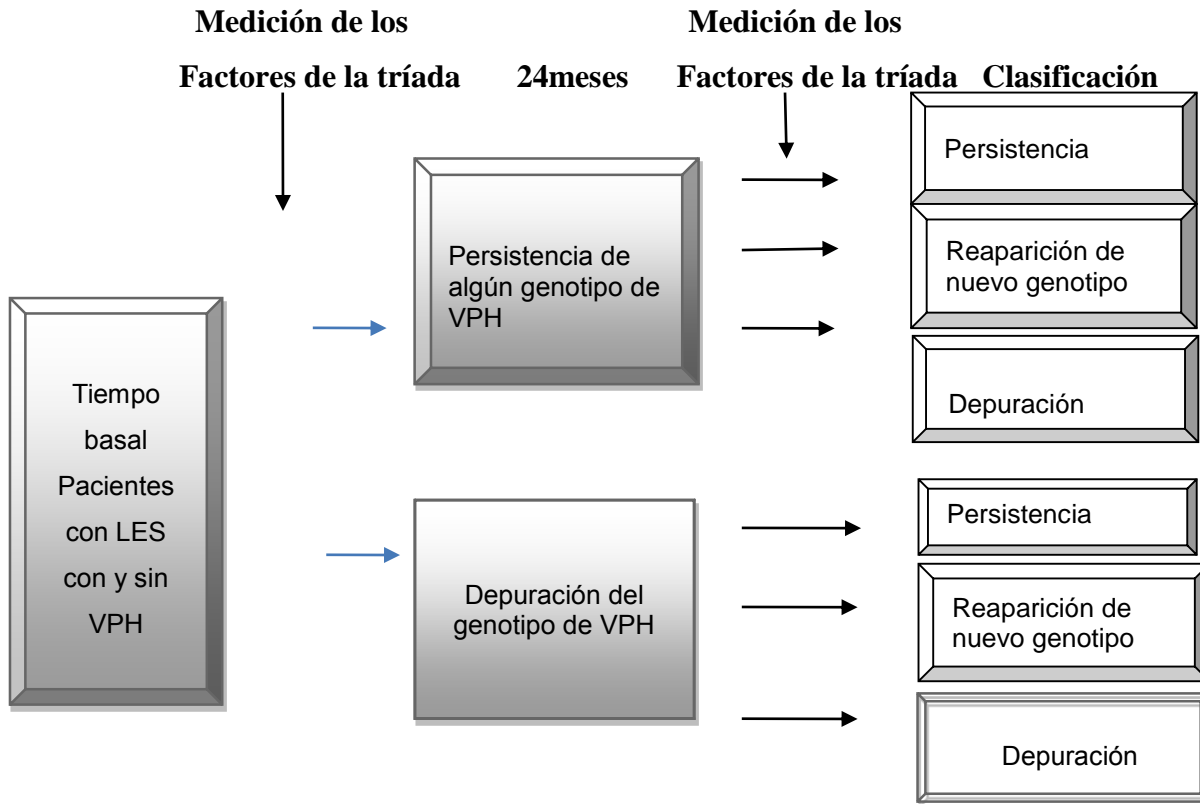
Para explorar los agentes químicos se realizó una historia de inmunosupresores en forma dicotómica la ingesta de: prednisona, azatioprina, leflunomida, metotrexato, ácido micofenólico y ciclofosfamida, presencia de tabaquismo, ingesta de hormoaneles orales.

Los factores **socio-culturales o conductuales** analizados fueron: la conducta sexual como el inicio temprano de vida sexual activa, múltiples parejas sexuales o promiscuidad, menopausia, la paridad, co-infección como enfermedades de transmisión sexual como vaginosis bacteriana por micoplasmas. **Social** se midió Escolaridad, ingreso semanal, nivel de pobreza medido por escala de Graffar.

**Factor carencial.** La falta de exposición solar está ligada a una deficiencia de vitamina D. Esta enfermedad de tipo carencial, a su vez, se vinculan con las de tipo infeccioso.

**El medio ambiente.** Este influye sobre los factores y los efectos ocurren en función de la respuesta individual del ecosistema que en este caso son las mujeres con LES. Se analizó su ambiente natural (lugar y tiempo de residencia actual), Se analizó si el clima se asocia a la mayor actividad de la enfermedad medido por Mex- SLEDAI.

**Flujograma estudio:**



### **Instrumentos de medición.**

- La actividad del LES en una escala nominal, medida por el instrumento Mex-SLEADAI, considerándose actividad cuando la calificación mayor a 2 y calificada como presente o ausente.
- Variables sociodemográficas y componentes de la tríada ecológica con cuestionario ad-hoc

**Tipo de Muestreo.** El muestreo será determinístico. Los pacientes con LES ingresaron consecutivamente al estudio, previa aceptación voluntaria.

### **9. Análisis de la información.**

Para cada factor medio ambiental, se analizaron los datos con estadística descriptiva, incluyendo distribución de frecuencia para variables categóricas, medidas de tendencia central como media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, para las variables con distribución libre se reportará la mediana y rangos intercuartílicos. Se usará la prueba de Chi-Cuadrada de Pearson para la asociación entre variables categóricas. Para evaluar diferencias entre las medias de variables continuas, se utilizó prueba t de student o prueba de Mann-Whitney. Análisis multivariado, riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) al del 95%. Valores de  $p \leq 0.05$  serán considerados significativos. Se uso el programa SPSS Chicago, IL versión 21.

## **10. Aspectos Éticos.**

Los procedimientos se apegaron a las normas éticas de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la Declaración de Helsinki.

Para cada grupo de participantes se elaboró una carta de consentimiento informado que fue firmada por las pacientes en caso de que acepten participar. No participaron grupos vulnerables como menores de edad, mujeres embarazadas.

Para el procesamiento de los datos no se utilizó en ningún momento el nombre de las participantes, por lo que se mantuvo la confidencialidad de la información de las participantes, no se identificaron a los participantes en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de la información. Para los análisis estadísticos se eliminaron los nombres de la base de datos y las pacientes serán identificadas con números consecutivos.

Las muestras de sangre se tomaron de los pacientes que acudieron a consulta de reumatología del HGZ No. 36 San Alejandro, Puebla. A las pacientes se les explicó el uso que se le dio a la muestra, se les explicó lo más claro posible los resultados que podrán obtenerse con el análisis de las mismas, así como los riesgos que implica y si estuvieron de acuerdo firmaron una carta de consentimiento informado. El presente proyecto de investigación podría tener un beneficio a mediano plazo en la población de estudio.

## **11. Logística**

### **Recursos humanos**

Dra. Socorro Méndez Martínez

D.C. Mario García Carrasco

D.C. María Lilia Cedillo Ramírez

D.C. Claudia Mendoza Pinto

### **Recursos financieros**

El protocolo de investigación utilizó recursos del laboratorio de la BUAP y del IMSS.

## 11. Resultados.

Un total de 121/148 pacientes fueron estudiadas, una fue excluida por embarazo y dos por fallecimiento, 1 no acepto y 23 pacientes no se localizaron, pérdida total de 18.2%.

De acuerdo a su **medio ambiente natural**, 60.6 % de las pacientes residen en la ciudad de Puebla y el resto en zonas conurbadas. El tiempo promedio de residencia en Puebla  $24.7 \pm 13$  (1-53). El 50% de la población estudiada ha reportado que en invierno, verano y primavera se exagera la actividad articular del LES. La edad del **huésped** promedio fue  $45.8 \pm 11.6$  (18 a 70) años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de  $13.2 \pm 6$  años. La Actividad del LES medida por MEX-SLEDAI fue de  $1.5 \pm 2.5$  (0-9), 44% con actividad. 10 % de las pacientes cursaban con osteoporosis, 12 cursaban con diabetes mellitus, 30 con hipertension arterial, 30 con hipertrigliceridemia, 39 colesterol alto, 20 (15%) de las pacientes cursaron con nefropatía. En cuanto a la **conducta cultural en el aspecto sexual**, el número de gestaciones promedio fue de  $2.6 \pm 1.8$  (0-10), En la población inicial la edad de inicio de vida sexual media de  $20.4 \pm 3.7$ , Números de parejas sexuales, 1 pareja 109 (70.9%), 2 parejas 24 (16.3%), 3 o más solo 19 (12.8%), en cuanto a la paridad el 45.9%(68) tuvieron de 3 a más gestas, 62(41.8%) de 1 a 2 hijos y el 18 (12.1) sin embarazo, el número de parejas actuales de 1.6, el 46.8% son menopaúsicas. El 26.7% cuentan con obstrucción tubárica bilateral, 18 pacientes usan Dispositivo intrauterino (DIU), 6 hormonales orales, el uso de anticonceptivos orales fue prácticamente nulo. De acuerdo al **aspecto social**, la mayoría de las mujeres eran casadas o vivían en unión libre 73.5%, el 60.5 % de las mujeres con LES se dedican a labores del hogar, con una escolaridad promedio de  $10.9 \pm 4.2$  años. Por Escala de Graffar el 52.4%, pertenecen a un nivel de pobreza III, IV comprende el 28%. De los **agentes químicos**, Fumadoras ocasionales 20 (16%), con uso de inmunosupresores dosis diaria de prednisona (mg/d), media  $10.5 \pm 6.8$ , dosis acumulada de prednisone (g), media  $11.0 \pm 8.4$  mg/dl, Cloroquina la usaron 144 (95.4%), Azatioprina ingirió 47 (31.3%), Metotrexate 29 (19.2%), Leflunomida 9 (5.9%), Acido micofenólico, 5 (3.3%), Ciclofosfamida, 4 (2.7%), Dosis acumulada de ciclofosfamida, promedio de  $5.8 \pm 3.2$  gr, Rituximab, 18 (12.1%). Exploramos la exposición a sustancias químicas por las pacientes, aunque no tienen una relación con la

persistencia de VPH, encontrando lo siguiente: 18 usan guantes para sus labores diarias, 35 aromatizantes en casa, 58 usa cloro, 55 usan microondas, 5.4 duchas vaginales, 11.6 shampoo vaginal, De acuerdo al **agente físico** el 38% de las pacientes tienen niveles de vitamina D bajos, en cuanto a infecciones agregadas o coinfecciones bacterianas encontramos la presencia de vaginosis en 23.9 % por *Ureaplasma urealyticum*, mediante la reacción cadena de polimerasa PCR. La prevalencia de anomalías citológicas detectadas por Pap fue del 4/121 pacientes. Todas las participantes diagnosticadas con lesión cervical. Fueron transferidas al servicio de ginecología para colposcopia, biopsia o cirugía de acuerdo a FIGO. Las características socio-demográficas y ginecológicas de las mujeres con LES durante el seguimiento, no cambió, fueron similares.

**TABLA 1. Resultados del análisis de agentes infecciosos en exudado cervical de pacientes con LES.**

Agente infeccioso VPH	1ª. Medición 148 (%)	2ª Medición 121(%)
<b>Prevalencia</b>	43 (29)	32(26.4)
Genotipos	59,18,62,16	16,53,59,18
VPH Alto Riesgo	31 (20.9)	26(21.5)
VPH Bajo Riesgo	12(8.1)	6(5)
Persistencia	-	16(13.2)
Depuración	-	19(15.7)
Prevalencia de Coinfecciones	20(13.5)	9 (7.4)
Incidencia	-	16(13.2)
Lesión intraepitelial escamosa alto grado	1(0.6)	1(0.8)
Lesión intraepitelial escamosa bajo grado	9(6)	3(2.4)
Micoplasma	-	29(23.9)

**TABLA 2. Características de la cohorte de 35 mujeres con LES con y sin persistencia de VPH.**

<b>Huésped.</b> n=35	<b>Persistencia</b> N= 16(45%)	<b>Depuración</b> n=19(55%)	<b>RR (IC95%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad, ≤ 30 años	3(18)	3(15)	1.1 (0.45-2.7)	0.58
Actividad, MEX-SLEDAI ≥2	10(62)	9(47)	1.4 (0.65-3.0)	0.29
Tiempo de evolución, ≥10 años	11(68)	11(57)	1.3 (0.58-2.9)	0.37
<b>Medio Ambiente Social.</b>				
Escolaridad, primaria	4(25)	7(36)	0.72(0.30-1.7)	0.35
Convivencia en pareja, %	11(68)	14(73)	0.88(0.42-1.8)	0.51
<b>Medio Ambiente Conductual.</b>				
IVSA, ≤20 años	6(37)	10(52)	0.71(0.33-1.5)	0.290
Promiscuidad, % >3	4(25)	2(10)	1.6(0.79-3.2)	0.248
<b>Antecedentes Gineco-obstétricos</b>				
Multiparidad	4(25)	10(52)	0.5 (0.20-1.2)	0.94
Menopausia	3(18)	9(47)	0.4(0.15-1.2)	0.77
<b>Agente químico.</b>				
Tabaquismo	3(18)	1(5)	1.7(0.8-3.8)	0.23
Prednisona más de 10 mg/día	3(18)	6(31)	0.6(0.24-1.8)	0.31
Antimalaricos	13(81)	15(78)	1.0(0.42-2.7)	0.60
Azatioprina	5(31)	7(36)	0.8(0.39-1.9)	0.50
Metotrexate	4(25)	6(31)	0.8(0.35-1.9)	0.48
Micofenolato	3(18)	3(15)	1.1(0.45-2.7)	0.58
Leflunomide	1(6)	5(26)	0.3(0.5-1.9)	0.13
Ciclofosfamida	0	0		

<b>Coinfecciones</b>				
<b>Por VPH</b>	6(37)	0	2.9(1.7-4.7)	0.05
<b>Por Micoplasma</b>	3(18)	6(31)	0.6(0.24-1.8)	0.31

**TABLA 3. Características de la cohorte de mujeres con LES que tuvieron VPH en alguna medición vs las que no tuvieron.**

<b>Huésped.</b> <b>n=121</b>	<b>Con VPH</b> <b>51(42%)</b>	<b>Sin VPH</b> <b>70(57%)</b>	<b>RR (IC95%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad, $\geq 30$ años	7(13)	6(8)	1.3 (0.7-2.2)	0.27
Actividad, MEX-SLEDAI $\geq 2$	29(56)	35(50)	1.1(0.7-1.7)	0.28
Tiempo de evolución, $\leq 10$ años	30(58)	47(67)	0.8 (0.5-1.2)	0.22
<b>Medio Ambiente Social.</b>				
Escolaridad, primaria	15(29)	18(25)	1.(0.7-1.7)	0.40
Convivencia en pareja,%	36(70)	53(75)	0.8(0.5-1.3)	0.33
<b>Medio Ambiente Conductual.</b>				
IVSA , $\leq 20$ años	24(47)	42(60)	0.7(0.48-1.1)	0.10
Promiscuidad, % $>3$	7(13)	4(5)	1.5(0.9-2.6)	0.11
<b>Antecedentes Gineco-obstétricos</b>				
Multiparidad	23(45)	39(55)	0.7 (0.5-1.1)	0.16
Menopausia	19(37)	43(61)	0.56(0.36-0.87)	0.007
<b>Agente químico. Tabaquismo</b>				
Prednisona	16(31)	17(24)	1.2(0.7-1.8)	0.25
Antimalaricos	43(84)	52(74)	1.4(0.7-2.7)	0.13
Azatioprina	19(37)	28(40)	0.9(0.6-1.4)	0.45
<b>Metotrexate</b>	19(37)	18(25)	0.9(0.6-1.4)	0.45
<b>Micofenolato</b>	7(13)	3(4)	1.7(1.1-2.8)	0.64
Leflunomide	9(17)	8(11)	1.3(0.7-2.1)	0.23
Ciclofosfamida	0	2(2)	1.7(1.4-2)	0.33
Anticonceptivos orales	3(4)	3(4)	-	-
<b>Coinfección por Micoplasma</b>	11(21)	18(25)	0.87(0.5-1.4)	0.38

12.

## **Discusión.**

Este estudio tuvo como propósito identificar los factores de la tríada en pacientes con LES para la persistencia por VPH, específicamente el VPH de alto riesgo (VPH-AR), además de co-infecciones (Tam LS, 2005, Lee Yh). **El huésped con LES** es un ecosistema desequilibrado, lo que puede predisponer al fracaso en inducir una respuesta antiviral eficaz, situación que se favorece por la adaptación del virus para escapar del reconocimiento de los Toll-like (TLRs) (Yu SL., et al). La respuesta inmune específica en el microambiente cervical juega un papel clave en la erradicación de la infección y la eliminación de células mutadas. Jacques Ravel de la Universidad de Maryland y sus colaboradores han demostrado que esta "huella" microbiana vaginal cambia con el tiempo, con los cambios hormonales, con la conducta sexual, cambiando a un tipo de colonia por otro, a veces muy rápidamente. Estos cambios en la microbiota y junto al uso de anticonceptivos, propician un microambiente inflamatorio que pueden originar como consecuencia infecciones (Mitchell CM, 2017).

Los VPH-AR modulan las células inmunitarias para crear un microambiente inmunosupresor e inducir una producción mayor de interleucina 10 (IL-10) por queratinocitos, macrófagos y células de Langerhans que en conjunción con la infección por VPH, favorece la persistencia viral y la progresión neoplásica. Las infecciones por VPH siguen un patrón de balance dinámico entre la infección incidente y la depuración. (Prata TT., 2015).

**En cuanto a la edad** en muchas poblaciones, la prevalencia de VPH es en mujeres jóvenes con edades de 15 a 25 años y disminuye gradualmente con el incremento de la edad, un segundo pico para presentar VPH se ha observado después de los 45 años. La edad promedio de nuestra cohorte de estudio fue de  $45.8 \pm 11.6$ , similar al estudio de Tam LS, donde las mujeres tenían edad promedio de  $42 \pm 9$  años, diferente de la cohorte de Amaral, pero fueron jóvenes de 18 a 25 años, esto es atribuido a la inmadurez cervical, una inadecuada producción protectora del moco cervical y un incremento de la ectopia cervical, aunado a las fallas en el sistema inmune de las mujeres con LES.

Se ha documentado que la infección por VPH-AR es mayor en mujeres jóvenes y que la depuración aumenta con la edad, lo que puede estar relacionada con una pérdida de la

respuesta inmune adaptativa y un área relativamente grande de epitelio cervical sometido a metaplasia escamosa (Aguilar-Lemarroy A).

El inicio de vida sexual antes de los 20 años de edad y con infección incidente, el VPH se depura poco después de 25 años. (Louvanto K, 2014) La infección por VPH disminuye hacia la menopausia, sin embargo, en la posmenopausia hay un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 55 años. Es probable que en estas pacientes permanezcan portadoras de VPH-AR y se asocien a NIC de alto grado o carcinoma invasivo (Wang R, Sjegen S, Louvanto K, 2014). Samano y cols., reportaron que la mayor persistencia del VPH-AR se produce en el grupo de 22-27 años de edad, mientras que la depuración aumentó en mujeres de 28-33 años. Syrjänen y cols., reportaron que la infección por VPH-AR es mayor en mujeres  $\geq 55$  años. Sammarco en población general al igual que en nuestro estudio no encontró influencia de la edad en la persistencia de VPH.

A nivel Internacional el VPH se ha detectado en otras series que cerca del 25% de las mujeres con un pico de prevalencia en las mujeres entre 40 y 50 años (Camporiondo MP, 2016). Velázquez-Márquez N, en Metepec, en Puebla., en población general en 326 muestras cervicales, reportó una prevalencia de VPH del 25.4%, con dos picos de prevalencia a los 18-24 y 55-64 años. Las prevalencias para el genotipo 16 fue de 54.2%, 37.3% para el VPH 18.

En este estudio de prevalencia cervical del agente VPH entre la primera y segunda medición oscilaron del 29 al 26.4%, respectivamente en mujeres con LES, discretamente mayor a lo reportado en otras series población general como son las reportadas por Camporiondo MP, Velázquez-Márquez N, Amaral JL en 2017. En mujeres con LES en Brasil, se reportó una prevalencia del 22.8%, y más baja a la reportada por Tam LS en 2004 del 11.8%.

En relación a los genotipos prevalentes en la primera medición fueron 59,18 y 16 y en la segunda medición fueron 16, 53, 59, 18, virus de alto riesgo, los virus 16 y 18 son prevalentes al igual que lo reportado por Velázquez-Márquez N, en población general y específicamente en el ecosistema mujeres con LES es diferente de lo encontrado por Amaral quién menciona al genotipo 58 y 33 como los más VPH de alto riesgo frecuentes en pacientes con LES.

En cuanto a la persistencia del VPH de las mujeres con LES de este estudio, que acudieron a los 2 años a su medición fue del 13.2%, prevalencia cercana a la reportada en población general por Ingabire C, 2017, en 105 de 1.224 mujeres positivas a VPH, con edad promedio de 47 años, solo 12.4% persistieron a los dos años de seguimiento y generalmente por genotipos de alto riesgo.

Respecto a la persistencia de VPH en mujeres con LES, Tam SL en 2011. Reportó un aumento en la prevalencia acumulada de infección por VPH del 12.5% (basal) a 25.0% después de 3 años, con 18.8% de las pacientes con infecciones incidentes y de las cuales 48.5% persistieron por más de 6 meses. Al comparar la prevalencia acumulada para la infección por VPH AR e infección múltiple por VPH, encontraron también un incremento significativo en el seguimiento ( $p=0.02$  y  $p=0.009$ , respectivamente). En este estudio seguimiento la prevalencia acumulada fue de 29 a 26%, la incidencia fue de 13.2% y 15.4% presentaron depuración. Respecto a la infección incidente obtuvimos porcentajes muy similares al estudio de Tam SL, sin embargo, la presencia de co-infecciones por el virus VPH disminuyó durante el seguimiento nuestro estudio.

Sin embargo, estas prevalencias de persistencia son bajas en comparación con las reportadas por Sammarco y cols., en el seguimiento de una cohorte de pacientes durante 18 meses detectaron una persistencia en el 67.5% de las pacientes, específicamente VPH-AR en 50.6% y VPH-BR en 20% y co-infección en 38% de las mujeres. En este estudio los genotipos de VPH más frecuentes fueron 16, 52 y 53, mientras que los genotipos 16 y 31.

Stensen S y col., durante un seguimiento por 3 años de mujeres danesas, detectaron una tasa de persistencia del 31.4% de VPH-AR, que se asoció a factores como el uso de glucocorticoides, anticonceptivos hormonales orales e historia de verrugas genitales (Stensen).

Múltiples agentes medioambientales pueden favorecer la presencia de autoinmunidad en individuos susceptibles, así como facilitar la presencia de infecciones como el VPH en

individuos con enfermedad autoinmune. Dentro de este tipo de agentes destacan el cigarrillo, ya que los metabolitos generados posterior a una larga exposición al tabaquismo, sin embargo, la relación entre tabaquismo y persistencia de VPH no ha sido demostrada en algunos estudios (Louvanto K, Samarco). Por otra parte, el tratamiento inmunosupresor se ha evidenciado como un factor que favorece la persistencia del VPH, lesiones intra-epiteliales y cáncer (Pellegrino, Klumb). Específicamente, la dosis de glucocorticoides y de hidroxiclороquina puede suprimir la respuesta innata, disminuyendo la capacidad para eliminar la infección por VPH. También, la ciclofosfamida se asocia a una mayor tasa de infección por VPH y mayor persistencia de infección por VPH-AR (Tam LS, 2011). En el presente estudio no encontramos una asociación del uso de inmunosupresores y la persistencia de VPH, lo cual puede deberse a las bajas dosis empleadas, ya que la mayoría de pacientes presentaban una actividad de la enfermedad mínima.

Marks M, en 2011. Menciona que la terapia hormonal y de largo plazo puede asociarse a mayores tasas de prevalencia de infección por VPH. Stensen et al reportaron en mujeres sanas, que el uso de anticonceptivos hormonales orales fueron un factor de riesgo para la persistencia de VPH (OR, 1.35; 95% CI, 1.04-1.74) (Stensen). Por otra parte, Sammarco et al, en un seguimiento de mujeres con infección cervical por VPH, no encontró asociación entre la persistencia de HPV de alto riesgo y el uso de anticoncepción hormonal. En este estudio, el porcentaje de mujeres con uso de anticoncepción hormonales orales fue bajo, sin encontrar asociación con la persistencia de VPH.

### **Factores Carenciales.**

La vitamina D (Vit D) en su mayoría derivados de UV y no de la nutrición (Heine G, 2010). En pacientes con LES, es recomendable eviten la exposición solar debido a la fotosensibilidad es una respuesta cutánea anormal a los rayos ultravioleta (UV), además de que hay un mayor riesgo de exacerbación para esta enfermedad y la progresión de la misma, esta falta de exposición al sol puede ser un factor de riesgo para presentar deficiencia e insuficiencia de la vitamina D (Scheinfeld N, 2004; Fenton L, 2014; Barbhaiya M, 2014)

El papel inmunorregulador de la vitamina D ha sido ampliamente (Cutolo M, 2011) y ciertas hipótesis sobre la deficiencia de vitamina D y el incremento de vaginosis bacteriana han sido expuestas (Bodnar LM, 2009), incluso que el tratamiento de dicha deficiencia puede ser efectivo en la eliminación de la misma (Taheri). Previamente, nuestro centro de investigación ha reportado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes mexicanas con LES (García-Carrasco), sin embargo, en un estudio previo, no encontramos asociación entre infección por VPH y deficiencia de vitamina D en las pacientes con LES. Turner et al, en estudio controlado aleatorizado incluyendo mujeres con vaginosis bacteriana con insuficiencia de vitamina D, reportó que aquellas mujeres que recibieron tratamiento con vitamina D, incrementaron significativamente los niveles de vitamina D, pero este factor no se asoció con la disminución de vaginosis bacteriana (Turner). En el presente estudio, se corroboró la alta prevalencia de vitamina D en las pacientes con LES, sin encontrar alguna asociación entre niveles de vitamina D y la persistencia y aclaramiento del VPH en estas pacientes.

**Medio ambiente. (I) Natural.** La presencia de ciertos factores ambientales podrían modificar los episodios de actividad del LES. Respecto a la contaminación ambiental, la Ciudad de Puebla ocupa el cuarto lugar en contaminación en México., la cohorte de estudio que acude a consulta en la Ciudad de Puebla desde diferentes partes del estado, sin contar con estudios epidemiológicos específicos de cada región del Estado. Algunos estudios han sugerido que las estaciones del año y los factores climáticos también modifican los episodios de actividad de la enfermedad, pues se ha descrito una asociación entre aumento de la actividad de la enfermedad durante el invierno y la primavera en comparación con el otoño, sin encontrar relaciones estadísticamente significativas (Yang, 2012). En nuestro estudio, no encontramos una relación entre la actividad de la enfermedad y las estaciones. Sin embargo en nuestro estudio no se midió la temperatura del aire, humedad relativa y porcentaje de sol, pero si se presentó una relación positiva con la cantidad de precipitación y la velocidad del viento así como con la duración del sol y la correlación negativa con la presión barométrica.

**Factor (II) Social.** La escolaridad se reportó arriba de la media nacional (8 años) y de la media para el estado de Puebla (8.5 años). Sin embargo, en este estudio el nivel de ingreso

económico y el nivel educativo no se asociaron con la persistencia del VPH (Tabla 2). **(III) Conducta social.** Dentro del nivel educativo de nuestra población de estudio, se incluyen las prácticas culturales de la salud reproductiva en mujeres con LES, originando así una conducta sexual en estas pacientes. Clásicamente, la infección incidente por VPH se ha relacionado con un inicio de vida sexual más temprano y el antecedente de múltiples parejas sexuales (Paunovic, Tam SL, Ingabire).

En las mujeres con infección por VPH incidente, luego del inicio de la actividad sexual (mujeres < 20 años de edad), hay una transición de esta balance a favor de la eliminación del virus poco después de los 25 años. Esto explica la prevalencia específica para la edad de las infecciones por VPH hasta la menopausia. El fracaso en la erradicación del virus en la posmenopausia no es infrecuente, generando un segundo pico en la prevalencia de VPH reportado en muchas poblaciones diferentes. (Smith JS).

Por otra parte, la alta paridad ha sido evidenciada como factor protector contra infecciones persistentes de VPH. Louvanto K, 2014. Describió, en un estudio de casos y controles, evidenció que durante el seguimiento de 24 meses el único factor protector independiente contra la persistencia del VPH-AR fue el antecedente de un segundo embarazo, OR de 0,15 (IC 95% 0,07-0,34). Nosotros al evaluar esta variable, no fue posible encontrar esta asociación, posiblemente porque entre las mujeres con LES pocas presentaban el antecedente de multiparidad.

Los mecanismos para el desarrollo de la persistencia del VPH en mujeres con LES son poco conocidos. Estas características de la historia natural de la enfermedad del VPH, implican la adaptación viral a los comportamientos y características del huésped (Fonseca). En esta cohorte de pacientes con LES no encontramos factores de riesgo para la persistencia de VPH. Nuestros hallazgos reportaron una persistencia del 13.2%, a diferencia de población general donde se reporta de 31.4% (Stensen). La frecuencia global de persistencia VPH-AR en el presente estudio fue del 31,4%, lo que se corresponde bien con los hallazgos en otros estudios llevados a cabo en EEUU (34%) y Europa (26,9 - 38,8%). Un reciente meta-análisis sobre la persistencia del VPH encontró una tasa de persistencia de 6 meses del 43% para el VPH-

HR. Además, se demostraron que VPH-16 es el genotipo que presenta mayor probabilidad de persistencia, lo cual también reflejan nuestros resultados. No encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre la persistencia del VPH con recursos humanos y la edad, también en línea con otros estudios. En 2004 se investigaron factores de riesgo de infección genital de VPH, en 50 mujeres. En el estudio se observó que el grupo más afectado tenía entre 15-20 años de edad (44%), seguido por el grupo entre 21-25 años (30%). El 70% de las pacientes tuvo más de una pareja y el 96% tuvo su primera relación sexual antes de los 20 años; 18% eran fumadoras. En 2009 Tansnem Shikira, identificaron factores de riesgo para infección genital por VPH en 409 mujeres entre 13 y 26 años de edad a quienes se les realizó PCR para VPH, reportándose que la raza negra tenía un OR para infección por VPH de 2.0 IC 95% (1.2- 3.4) y el número de parejas sexuales con un OR 4.7 IC 95% (2.0 – 11.2). Ye J et al., reportó una prevalencia del 10.2 % y menciona que un factor de riesgo es el número de parejas sexuales, las anomalías en la citología cérvicovaginal y la infección por VPH son comunes en las mujeres coreanas con LES, igual que en nuestra cohorte sugerimos la monitorización continua de VPH y PAP en mujeres con LES.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar los factores específicos asociados de los diferentes componentes de la triada en la persistencia del VPH. Este conocimiento implica opciones de prevención, detección y tratamiento oportuno. y destaca futuras direcciones de investigación en el diseño y enfoque epidemiológico. En conclusión, nuestro estudio no demuestra una asociación significativa entre la persistencia de VPH y los agentes químicos como fumar, uso de anticonceptivos orales e inmunosupresores. Los factores conductuales como la sexual tampoco tuvo relación con la presencia de VPH.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una de ellas es el tamaño de la muestra para evaluar un número amplio de factores de riesgo, otra limitante es que los resultados obtenidos no se pueden generalizar a población con un lupus más severo o grave, dado que la mayoría de muestras de las pacientes tenían lupus con baja actividad. Finalmente, otra limitante es que solo se realizaron 2 evaluaciones de VPH, la mayoría de estudios epidemiológicos evaluando persistencia incluyen más de 2, esto le da más precisión.

## Figura 1. Modelo tríada ecológica. Interacciones entre factores

*Factores Infecciosos.* VPH

**Huésped.** Las mujeres con LES son el

Ecosistema.

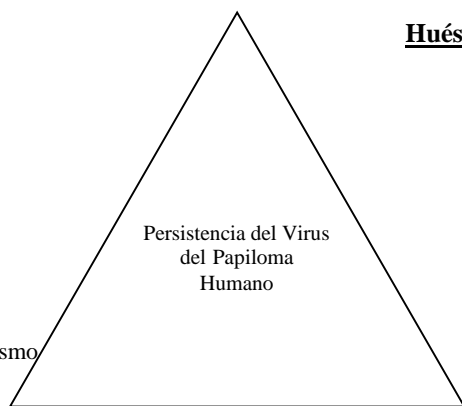
*Factores Carenciales.*

Niveles de Vit D

*Factores Químicos.* Tabaquismo

inmunosupresores,

hormonales orales



**Medio ambiente.** Natural, social, culturales o conductuales.

## **Conclusiones.**

Los cambios de régimen provocados por las actividades humanas y los cambios ambientales han dado lugar a consecuencias ecológicas y socioeconómicas importantes en los ecosistemas humanos en todo el mundo. Los procesos ecológicos y la retroalimentación asociadas con los cambios de régimen han recibido considerable atención, pero el comportamiento humano individual y colectivo rara vez se trata como un componente integrado de tales cambios. En este estudio se abordó la complejidad por medio de un modelo ecológico integrado por el huésped como un ecosistema y su interacción con los factores infecciosos, químicos, carencial y ambiental natural, social y conductual.

Las condiciones ecológicas de las mujeres con LES del Hospital General Regional No. 36, contribuyen a una mayor prevalencia de VPH, discretamente superior a poblaciones sanas, específicamente por los Virus del papiloma de alto riesgo, en la segunda medición de prevalencia de VPH, las mujeres con mayor susceptibilidad fueron las mayores de a 30 años del huésped, estas pacientes presentaron una mayor actividad de la enfermedad y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Los Factores químicos como el tabaquismo, medicamentos para el control de la enfermedad, anticoncepción oral, fueron mínimas en la gran mayoría de la población. Los Factores Carenciales fueron altos en las mujeres con LES, específicamente de la vitamina D. El medio ambiente natural, en las diferentes estaciones del año, no se relacionaron con la mayor actividad de la enfermedad. Dentro del ambiente social, las mujeres con VPH, tenían una escolaridad media superior y la gran mayoría tenían una vida en pareja. Estas características muestran las mujeres con LES con mayor, edad, actividad de la enfermedad y tiempo de evolución, con un factor carencial de vitamina D, las hace susceptibles a mayor infección, aún cuando los factores el tabaquismo, medicamentos para el control de su enfermedad, uso de anticonceptivos orales son mínimos, desde el punto de vista social cuentan con un nivel educativo medio superior, con medio socioeconómico medio y una conducta sexual con inicio de la vida sexual mayor a 20 años, poco porcentaje de promiscuidad, y en los antecedentes gineco-obstétricos con pocos hijos, pero con una gran proporción de menopausia en el grupo con VPH.

Los resultados del estudio ponen de relieve la importancia de las respuestas adaptativas humanas. Estos conocimientos y las nuevas técnicas de modelización desarrolladas aquí contribuyen al futuro desarrollo de políticas de salud integral sostenibles para el bienestar de las generaciones actuales y futuras.

Fortalezas.

La utilización de un modelo tríada ecológica para tratar de establecer una integración entre el ecosistema y los factores que influyen para la persistencia del VPH.

Nuestro estudio ofrece a los responsables de la Salud, la formulación de políticas derivado de un análisis de la interacción entre el ecosistema y su interacción con los factores infecciosos, químicos, carenciales y ambientales así como sociales, que permite una comprensión matizada de las interacciones.

### **13. Bibliografía.**

Santos-Burgoa C, Alatorre Eden Wynter-R, Carrillo T, et al. Una evaluación del nuevo programa de Maestría de Ciencias en Salud Ambiental. *Salud Pública Mex.* 1993, 35:202-13.

Carlos-Júnior LA, Barbosa NP, Moulton TP, et al. Modelo ecológico de nicho utilizado para examinar la distribución de un coral invasor no indígena. *Mar Environ Res.* 2015;103:115-24.

Fernando F. Rojero, *Salud y Medio Ambiente*, 4ª. Edición, 2013

Reboratti, Carlos, 1999 *Ambiente y sociedad: conceptos y relaciones* Bs. As, Ariel.

Acheson, D., *Independent Inquiry into Inequalities in Health Report*. London, The Stationery Office Ltd, 1998.

Ávila-Agüero ML. *Hacia una nueva Salud Pública: Determinantes de la Salud*. Acta Médica Costarricense, 2009

Niemeyer JC, Moreira-Santos M, Ribeiro R, et al. Ecological Risk Assessment of a Metal-Contaminated Area in the Tropics. Tier II: Detailed Assessment. *PLoS One.* 2015; 10: e0141772.

Tríada ecológica. Leavell y Clark, 1958.

Olivero I. *Manual Básico de Salud, Alimentación, Nutrición Pública*.

*Historia natural de la enfermedad* Leavell y Clark, 1965.

Breilh J. La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva). *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2013; 31(supl 1): S13-S27.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), 2011

Rahman S, Pierce Campbell CM, Rollison DE, et al. Seroprevalence and Associated Factors of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Types among Men in the Multinational HIM Study. *PLoS One* 2016; 11:e0167173.

Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Una vacuna contra el VPH de 9 valencias contra la infección y la neoplasia intraepitelial en mujeres. *N Engl J Med.* 2015; 372: 711 - 23

Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann RheumDis.* 2013; 72: 659-664

Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14:697-712.

Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, et al. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Pública de México,* 2009; 51:1-15.

Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9: 347-356.

Jing L, Zhong X, Zhong Z, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong Province, China: a population-based survey of 78,355 women. *Sex Transm Dis.* 2014; 41:732-8

Amaral JL, Araújo MV, Dias GA, et al. Clinical and epidemiological study of human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus in eastern Brazilian Amazon. *Acta Reumatol Port.* 2017; 42: 47-54.

Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Eccancermedicalscience* 2015; 9:526.

Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 133:1271-85.

Adler D, Wallace M, Bennie T, et al. High Risk Human Papillomavirus Persistence Among HIV-infected Young Women in South Africa. *Int J Infect Dis.* 2015; 33:219-21.

Baldo V, Cocchio S, Buja A, et al. Hospitalization for diseases attributable to human papillomavirus in the Veneto Region (North-East Italy). *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:462.

Santana IU, Gomes AN, Lyrio LD, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011; 30:665–672.

Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortes-Gutierrez EI, et al. Human papillomavirus Infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections. *J. Med. Virol.* 2015; 871-84.

Mongelos P, Mendoza LP, Rodriguez-Riveros I, et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial 3 vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous. *Int J Infect Dis* 2015; 39:44-9.

Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Eccancer medical science* 2015; 9:526.

Ingabire C, Lim MK, Won YJ, et al. HPV Genotype-Specific Persistence and Potential Risk Factors Among Korean Women: Results from a 2-Year Follow-up Study. *Cancer Res Treat.* 2017;17.

Muñoz N, Bosch FX, de San José S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992; 52:743–9.

Fu TC, Fu Xi L, Hulbert A, et al. Short-term natural history of high-risk human papillomavirus infection in mid-adult women sampled monthly. *Int J Cancer* 2015; 137; 2432-42.

Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased Prevalence of Squamous Intraepithelial Lesions in Systemic Lupus Erythematosus. Association With Human Papillomavirus Infection. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50:3619–3625.

Tam LS, Chan PK, Ho SC, et al. Natural history of cervical papilloma virus infection in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *J Rheumatol.* 2010; 37:330-40.

Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, et al. La asociación del uso de anticonceptivos hormonales y la prevalencia del VPH. *Int J Cancer.* 2011;128: 2962-70.

Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol.* 2010; 163:863-5.

Scheinfeld N, Deleo VA. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 272–279,

Fenton L, Dawe R , S Ibbotson , Ferguson J , Silburn S , H Moseley. Impact assessment of energy-efficient lighting in patients with lupus erythematosus: a pilot study. *Br J Dermatol.* 2014; 170 :694-8.

Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23 :588-95

Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, et al. Factors associated with type-specific persistence of high risk human papillomavirus infection: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016; 138:361-8.

Sammarco ML, Del Riccio I, Tamburro M, et al. Type-specific persistence and associated risk factor of human papillomavirus infections in women living in central Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 168: 222-6.

Velázquez-Márquez N, Paredes-Tello MA, Pérez-Terrón H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural region of Puebla, Mexico. *Int J Infect Dis.* 2009; 13:690-5.

Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Vallejo-Ruiz V, et al. The impact of glucocorticoids and anti-cd20 therapy on cervical human papillomavirus infection risk in women with systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68:1475-80.

Rose NR. Autoimmunity, infection and adjuvants. *Lupus*2010; 19:354-8.

Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34:279-82.

Zard E, Arnaud L, Mathiana A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 730–735.

Fonseca-Moutinho JA. Smoking y Cervical Cancer. *Obstet Gynecol.* 2011; 847-684

Gosvig CF, Huusom LD, Andersen KK, et al. Persistence and reappearance of high-risk human papillomavirus after conization. *Gynecol Oncol.* 2013; 131:661-6.

Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al; IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008; 37 :536-46

Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008; 29:114-22.

Harris TG, Kulasingam SL, Kiviat NB, et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004; 159:834-42.

Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:3490-6.

Gunnell AS, Tran TN, Torráng A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15:2141-7.

Louvanto K, Rautava J, Syrjänen K, et al. The clearance of oral high-risk human papillomavirus infection is impaired by long-term persistence of cervical human papillomavirus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:1167-72

Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* 2015; 33:3444-9

Lee YH, Choe JY, Park SH, et al. Prevalence of human virus infection and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic Lupus erythematosus. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 1431-1437.

Zonana-Nacach A, Rodríguez-Guzmán LM, Jiménez-Balderas FJ, et al. Risk factors associated with systemic lupus erythematosus in a Mexican population. *Salud Publica Mex* 2002; 44:213-8.

Agmon- Levin N, Blank M, Paz Z, et al. Molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18:1181-5.

McElhone K, Abbott, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts. A quality study. *Lupus* 2010.

Molokhia, M, McKeigue, P. Systemic lupus erythematosus: genes versus environment in high risk populations. *Lupus.* 2006; 15; 827–832

Tolozá SM, Jolly M, Alarcón GS. Quality-of-life measurements in multiethnic patients with systemic lupus erythematosus: cross-cultural issues. *CurrRheumatol Rep.* 2010; 12:237

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725

Abud-Mendoza C, Cuevas-Orta E, Santillán-Guerrero EN, et al. Decreased blood levels of B lymphocytes and NK cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) infected with papillomavirus (HPV). *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 117-23.

Rojo-Contreras W, Olivar-Flores EM, Gamez-Nava JI, et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2012; 21:365-72.

Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013; 33:335-40.

Ortega-Cervantes L, Aguilar-Lemarroy A, Rojas-García AE, et al. Human papilloma virus genotypes in women from Nayarit, Mexico, with squamous intraepithelial lesions and cervical cancer. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016 ;10:327-38.

Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician*. 2003; 68: 1992–1998. 19.

Stevens MP, Rudland E, Garland SM, et al. Assessment of MagNA pure LC extraction system for detection of human papillomavirus (HPV) DNA in PreservCyt samples by the Roche AMPLICOR and LINEAR ARRAY HPV tests. *J Clin Microbiol*. 2006; 44:2428–433

Koshiol J, Dunn ST, Walker JL, et al. Reproducibility of linear array for human papillomavirus genotyping. *J Clin Microbiol*. 2013; 51:625–28.

Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, et al. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics.

*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:13481-6.

Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150:300-8.

Halfon P, Lindemann ML, Raimondo A, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia using the digene HPV genotyping LQ test. *Arch Virol*. 2013; 158: 1143–1149.

Klumb EM, Araújo ML, Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression?. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16:153-7.

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1386-9.

Barnes TC, Bucknall RC. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; 43: 393–394.

Thudi A, Yin S, Wandstrad AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2008; 335: 99–1.

Dhar JP, Gregoire L, Lancaster W, et al. Risk for cervical Intraepithelial Neoplasia in Systemic Lupus Erythematosus is not related to Disease Severity. *Curr Rheumatol Rev*. 2013; 9:301-4.

García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican patients with systemic lupus erythematosus: Prevalence and relationship with disease activity. *Reumatol Clin*. 2016; 13:97-101.

Taheri M, Baheiraei A, Foroushani AR, et al. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res*. 2015;141:799-806.

Turner AN, Carr Reese P, Fields KS, et al. A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211:479.

Prata TT, Bonin CM, Ferreira AM, et al. Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interleukin-10 in cervical neoplastic lesions. *Immunology*. 2015; 146:113-21.

De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, et al. Prevalencia mundial y distribución del genotipo del ADN del virus del papiloma humano cervical en mujeres con citología normal: un metanálisis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 453-9.

Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al: Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3619-3625.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol*. 2005; 105:905-18.

Tan EM, Cohen, Papas JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7.

Hua Li Z, Shi-Chao X, De-Shen T, et al. Seasonal distribution of active systemic lupus erythematosus and its correlation with meteorological factors. *CLINICS* 2011;66:1009-1013

Yang J, Lu YW, Pan HF, et al. Distribución estacional de la actividad sistémica del lupus eritematoso y su correlación con factores climáticos. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 2393-9.

Tam LS, Chan PK, Ho SC, et al: Risk factors for squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:269-276.

Ye J, Cheng X, Chen X, et al. Prevalence and risk profile of cervical Human papillomavirus infection in Zhejiang Province, southeast China: a population-based study. *Virology*. 2010; 7: 66.

Adebamowo SN, Ma B, Zella D, et al. *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in the Vaginal Microbiota and Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Front Public Health*. 2017; 5:140.

Camporiondo MP, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR. *Infez. Med*. 24, 12-17, 2016.

Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1733-33.

Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992; 1:1551-8.

Yu SL, Chan PK, Wong CK, et al. Antagonist-mediated down-regulation of Toll-like receptors increases the prevalence of human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012 ;14: R80.

Mitchell CM, Srinivasan S, Zhan X, et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: a cross-sectional analysis. *Menopause*. 2017; 24:1160-1166.

Murray RP, Connett JE, Zapawa LM. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. *Nicotine Tob Res*. 2009 ;11 :1076-82.

Velázquez-Márquez N, Paredes-Tello MA, Pérez-Terrón H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women from a rural region of Puebla, Mexico. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: 690-5.

Cutolo M, Plebani M, Schoenfeld Y, et al. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam Horm.* 2011; 86:327-51.

Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.* 2009; 139:1157-61.

ANEXOS. Hoja de recolección de datos

Fecha de nacimiento

Numero de afiliación

Fecha actual

- Edad del huésped. \_\_\_\_\_ Peso. \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_.
- Escolaridad \_\_\_\_\_

Calificación de Graffar

Antecedentes gineco-obstétricos: Gesta \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_ Prácticas sexuales \_\_\_\_\_

Inicio temprano de la actividad sexual (IVSA) \_\_\_\_\_

Número de parejas sexuales

Método de anticoncepción.

Niveles de vitamina D

Presencia de algún genotipo de VPH

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Tipo de genotipo de VPH. \_\_\_\_\_

Coinfección. SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Coinfección por micoplasma. SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

- Duración de la enfermedad del LES en años \_\_\_\_\_
- Actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI) \_\_\_\_\_

Dosis de inmunosupresores:

Prednisona \_\_\_\_\_ dosis acumulada

Metotrexato dosis por kilo/día \_\_\_\_\_ tiempo \_\_. Micofenolato de mofetilo \_\_\_\_\_

Leflunomida dosis por kilo/día \_\_\_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_. Azatioprina dosis por kilo/día \_\_\_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_

## 1. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD LÚPICA.

### MEXSLEDAI

puntuación	Descriptor	Definición
8	Trastornos Neurológicos	<p><i>Psicosis</i>: Incapacidad para realizar una actividad normal por alteraciones graves de la percepción de la realidad. Incluye: alucinaciones, incoherencia, asociaciones marcadamente dispersas, deficiencia del contenido del pensamiento, pensamiento ilógico, conducta grotesca, desorganizada. Excluir uremia o fármacos. ACV, aterosclerosis</p> <p><i>Convulsiones</i>: Inicio reciente. Excluir causas metabólicas, infecciosas o farmacológicas.</p> <p><i>Síndrome orgánico cerebral</i>: afección de la función mental con alteración de la orientación, memoria u otras funciones intelectuales, de inicio rápido y datos clínicos fluctuantes</p>
6	Renal	<p>Cilindros hemáticos granulados o eritrocíticos</p> <p>Hematuria &gt;5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas.</p> <p>Proteinuria: de inicio reciente &gt; 0.5g/dl en cualquier muestra</p> <p>Incremento de creatinina &gt; 5mg/100ml</p>
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
3	Hemólisis	<p>Corroborado por anemia y aumento de BI</p> <p>Trombocitopenia: &lt; 100000</p>
3	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
2	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
2	Afección mucocutánea	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2	Serositis	<p>Pleuritis: Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.</p> <p>Pericarditis: Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.</p>
1	Fiebre o fatiga	<p>&gt;38 excluir infección</p> <p>fatiga que le impida realizar actividades cotidianas</p>
1	Leuco-Linfopenia	<p>&lt;3000 leucocitos, descartar fármacos</p> <p>&lt;1500 linfocitos, descartar fármacos</p>



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

**Nombre del estudio:**

**FACTORES DE LA TRIADA ECOLÓGICA QUE INFLUYEN EN LA PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN CERVICAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**

**Patrocinador externo (si aplica):**

**Lugar y fecha:**

18 de Abril 2014

**Número de registro:**

**Justificación y objetivo del estudio:**

El cáncer cervical es un problema mundial y prevenible en la mujer. La persistencia de virus del papiloma humano podría influir para la presencia de cáncer en la matriz. En las mujeres que viven con la enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (LES), la detección cervical es importante. Investigar sobre algunos factores que se encuentran en el medio ambiente como el tabaquismo, su práctica sexual, la presencia de otras infecciones, medicamentos que puedan agravar la enfermedad y conducir a la afección de su salud. Siendo el objetivo de este estudio determinar los factores que influyen para la persistencia de un virus.

**Procedimientos:**

Estimada señora le realizaremos una encuesta, toma de sangre y la realización de papanicolau.

**Posibles riesgos y molestias:**

No queremos causarle ningún daño moral por invadir su persona ni hacerlo sentir incómodo con algunas de las preguntas, por lo que, si esto llegara a pasar esto, tenga la confianza de expresar a una servidora a fin de orientarlo para tomar la mejor decisión.

Estimada señora en la toma de muestra de papanicolau es molesta en algunas ocasiones puede causar dolor local durante la toma de la muestra.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:**

Al permitir su participación en el estudio, usted obtendrá información sobre si usted es portadora de algún tipo del papiloma humano o tiene alguna lesión cervical, los resultados de las encuestas nos apoyaran para poder hacer recomendaciones a la institución, a los médicos tratantes de consulta externa y

	<p>en un momento dado la podemos derivar con profesionales especializados, a fin de brindarles la mayor asesoría y esclarecer todas sus dudas.</p>
<p><b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:</b></p>	<p>Al contar con los resultados obtenidos nosotros reforzaremos las áreas donde usted puede mejorar su salud.</p>
<p><b>Participación o retiro:</b></p>	<p>Su participación en este estudio es completamente voluntaria y libre de decidir si acepta a participar o no. Si usted decide no participar seguirá recibiendo atención médica, brindada por el Instituto Mexicano del Seguro Social. Se le ofrecerán los procedimientos (tratamientos médico y rehabilitación) establecidos de atención médica.</p> <p>Se podrá retirar del estudio en cualquier momento de que usted decida, sin que tenga repercusión alguna en el trato o la atención que usted solicite en la unidad, sin ser presionado para continuar con su participación. Se dará respuesta a las dudas que se tengan en relación al estudio. En ningún momento modificaremos nada en relación con su atención.</p>
<p><b>Privacidad y confidencialidad:</b></p>	<p>La información que nos proporcione y que pudiera identificarlo(a) como nombre, teléfono o dirección será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios, mismos que no se divulgarán, ni serán expuestos o publicados garantizando su privacidad.</p> <p>Los investigadores involucrados en este proyecto de investigación, sabrán que usted está participando en este estudio y nadie más tendrá acceso a la información, a menos que usted así lo desee.</p> <p>Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias no se dará información que pudiera revelar su identidad. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos y este número será usado en nuestras bases de datos.</p>
<p><b>En caso de colección de material biológico (si aplica):</b></p>	<p><input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
<p><b>Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):</b></p>	
<p><b>Beneficios al término del estudio:</b></p>	<p>Usted podrá detectarse a tiempo si es portadora del virus papiploma humano, con el compromiso de realizarle el seguimiento, por ginecología y obstetricia.</p>
<p><b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b></p>	

**Investigador Responsable:** D.C. Mario García Carrasco. Médico Reumatólogo adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Adscrito al Hospital General Regional 36 IMSS, Puebla.

**Colaboradores:** D.C. Claudia Mendoza Pinto. Médico Reumatólogo adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Adscrito al Hospital General Regional 36 IMSS Puebla.  
M.C. Socorro Méndez Martínez. Pediatra-Neonatólogo Médico, adscrito al Hospital General Regional No. 36 IMSS

**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 4º 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: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)**

Testigo 1

Testigo 2

Clave: 2810-009-013

## 12. Cronograma de actividades.

<b>Actividades</b>	<b>Semestre</b>	<b>Productos entregables</b>
Recolección de la segunda muestra de datos	3er. semestre	Avances del protocolo
Análisis de la información	4°. semestre	Conclusión de la segunda parte del trabajo
Redacción de la segunda parte del proyecto de investigación. Envío a publicación	5° semestres	Manuscrito a la lengua inglesa
Recolección de la tercera muestra de datos	6°. semestre	Avances del protocolo
Análisis de la información Redacción del proyecto de investigación.	7° semestre	Conclusión de la tercera parte del trabajo
Publicación.	8. semestre	Manuscrito a la lengua inglesa