

Artículo original

Nivel de evidencia III

Ectropión cervical: factor de riesgo para lesiones precursoras y cáncer cervico uterino.

Oscar Augusto Trejo Solórzano*. José Manuel Solórzano Camacho**. Jose Luis Lopez Velásquez**. Diana Graciela Silva Ruiz**. María Del Carmen García Martínez**. José Adrian Tolentino López**. Miguel Ángel Bedoya Osorio**.

*Ginecólogo y Obstetra, Colposcopista. Profesor Titular Curso de Alta Especialidad Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. "Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE

**Ginecólogo y Obstetra. Servicio de Colposcopia. "Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE

Correspondencia: oscarcolpotre@hotmail.com

Av. Universidad 1321, Florida, Álvaro Obregón, 01030 Ciudad de México, Distrito Federal.

Resumen

El ectropión o eversión glandular en el cérvix, es un proceso normal y fisiológico, se presenta en un alto porcentaje entre los 14 y 37 años, mas frecuente en mujeres en edad reproductiva, en las embarazadas, en paciente con uso prolongado de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo. Su presencia esta asociada a la presencia de estrógenos, por lo que es raro observarla en la etapa posterior a la menopausia. Esta eversión es productora de moco y sangrado al tacto. Ya esta bien reconocido que el epitelio glandular expuesto, tiene una inmunidad celular abatida o disminuida, por lo que presenta una mayor predisposición a replicar infecciones por agentes externos como Herpes, Virus del Papiloma Humano (VPH), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Chlamydia y Neisseria entre otros. Así mismo, esta exposición del epitelio glandular junto con los múltiples agentes infectantes de manera activa, son factores que van a favorecer la historia natural de las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) y el cáncer cervico uterino. Las pruebas moleculares nos permiten determinar en la actualidad con muy alta sensibilidad a los VPH de alto riesgo para cáncer, esto a través de pruebas como de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Otros exámenes de laboratorio que son innovaciones en la biología molecular son los utilizados en cultivo para virus, bacterias, parásitos y hongos, a base de sistemas robotizados con técnicas de PCR. La colposcopia es un elemento de observación microscópica de gran apoyo para el diagnostico de todos los cambios locales normales y anormales que ocurren en el ectocervix, sitio de localización más frecuente de la eversión glandular y de la sensible zona de transformación, sitio en donde ocurren todos los cambio iniciales que pueden terminar en una lesión invasora. Esta propuesta de etapificación (etapa I, II, III y IV más cinco grados de severidad: a, b, c, d, e) reúne todos los factores de riesgo antes mencionados, que sumados, nos permitirán determinar y evaluar cada una de las etapas de acuerdo a su severidad, teniendo la posibilidad de llevar a cabo una planeación de los diferentes tipos de tratamiento conservadores, todos estos de mínima invasión, como son la crioterapia de oxido nitroso, el rayo LASER de bióxido carbono, la radioesferolisis con radiofrecuencia de bajo poder y la utilización de micro-ondas a través de una sonda de contacto, todos ellos con resultados satisfactorios.

Palabras clave: ectropión, virus del papiloma, inmunosupresión, cáncer.

Summary

Ectropion or glandular eversion of the cervix is a normal physiological process occurs in a high percentage between 14 and 37 years old, more common in women of reproductive age, pregnant women, in patients with prolonged use of contraceptives and therapy hormonal replacement. Its presence is associated with the presence of estrogen, so that is rare to observe it in the post-menopause. This eversion is producing mucus and bleeding on touch. Already well recognized that the glandular epithelium exposed, has a depressed cellular immunity or decreased, so has a greater predisposition to infections replicate external agents such as Herpes,

Human Papilloma Virus (HPV), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Chlamydia and Neisseria and others. Also, these exhibitions of glandular epithelium with multiple infectious agents actively, are factors that will encourage the natural history of squamous intraepithelial lesions and cervical uterine cancer. Molecular tests allow us to determine at present with very high sensitivity to high-risk HPV to cancer it through testing and polymerase chain reaction (PCR). Other laboratory tests that are innovations in molecular biology are used in culture to virus, bacteria, parasites and fungi, based techniques in PCR. Colposcopy is an element of microscopic observation of strong support for the diagnosis of all normal and abnormal local changes occurring in the ectocervix, more frequent site location glandular eversion and sensitive transformation zone, site where they occur all initial change that can lead to an invasive lesion. This proposed estadificación (stage I, II, III and IV more five severity grades: a, b, c, d) meets all the above mentioned risk factors, which together allow us to identify and evaluate each of the stages of risk according to their severity, with the possibility of carrying out a planning different types of conservative treatment, all of them minimally invasive, such as cryotherapy with nitrous oxide, the LASER beam of carbon dioxide, the radioesferolisis with low power radiofrequencies and the use of microwaves through a contact probe, all with satisfactory results.

Key words: ectropion, papilloma virus, inmunosupresion, cancer.

INTRODUCCIÓN

El ectropión se define como la eversión del epitelio cilíndrico endocervical hacia el exocérnix, presentándose generalmente como una alteración que rodea el orificio cervical externo. La eversión del epitelio cilíndrico se caracteriza por ser más pronunciada en los bordes anterior y posterior del exocérnix y menor en sus porciones laterales. Es un proceso normal y fisiológico. Generalmente en el ectropión observamos el desplazamiento de toda la mucosa, con inclusión de las criptas y el estroma subyacente. (1) La prevalencia del ectropión cervical en edad reproductiva es variable, con un mayor porcentaje entre los 14 y 37 años. Es raro en pacientes postmenopáusicas, esto como resultado de la disminución de los niveles estrogenicos y secundariamentela atrofia e inversión del cérvix. La presencia de ectropión es influenciada por los estrógenos, siendo frecuente después de la menarca, en embarazadas y en pacientes con tratamiento hormonal combinado. (2, 3,4) La manifestación clínica de la ectopia, sobre todo cuando es extensa, es la presencia de leucorrea mucosa que aumenta a la mitad del ciclo con el aumento de estrógenos y la ovulación. Esto es debido a la hipersecreción del epitelio ectópico produciendo aumento del moco. Los síntomas comúnmente presentes en el ectropión son: sangrado poscoital y por contacto. (3,4) Se ha documentado que el epitelio columnar expuesto, tiene una respuesta de inmunidad celular menor, en comparación con el epitelio escamoso. Mostrando por esto una mayor predisposición de las pacientes con ectropión a enfermedades como HIVy la infección por el virus del papiloma humano. (3,4) El principal origen del ectropión cervical es infeccioso así como factores mecánicos y congénitos; alrededor del 50% de las mujeres con leucorrea crónica presentan dicha alteración. (2, 3,4)

La etapificación del ectropión en cuatro etapas, se basa principalmente en la extensión de la afectación sobre el ectocervix y se clasifica de la siguiente manera: etapa 1 lesiones menores a 1.0 cm; etapa 2 mayores de 1.1 cm pero menores de 2.0 cm; etapa 3 mayores de 2.1 cm pero menores de 3.0 cm y por último etapa 4 aquellas mayores de 3.1 cm. (ver tabla 3)

Las lesiones inflamatorias de origen infeccioso, son la principal causa de eversión glandular, caracterizadas por cuadros de secreción mucopurulenta, seropurulenta, blanca o serosa. La ectopia cervical es común en adolescentes, embarazadas y personas que toman altas dosis de anticonceptivos combinados. La mayoría de los casos tienen regresión espontánea, pero algunos casos pueden ser persistentes. (5,6)

Los microorganismos infecciosos comunes causantes de tales lesiones incluyen: protozoos (*Trichomonas vaginalis*), hongos (*Candida albicans*), crecimiento excesivo de bacterias anaerobias (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, etc.) otras bacterias (*Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis* y *Escherichia coli*). (3, 4,5, 8).

Vaginosis bacteriana

Este síndrome clínico frecuente y complejo refleja la presencia de flora vaginal anormal. Por razones desconocidas, la relación simbiótica de la flora vaginal cambia y aparece un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias como *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, con una reducción considerable o ausencia de *Lactobacillus* que producen peróxido de hidrógeno. (9)

No se considera que este trastorno sea una enfermedad de transmisión sexual, ya que se observa en mujeres que no han tenido relaciones sexuales. (9)

Candidiasis

Es una vaginitis causada casi siempre por *Candida albicans*, que puede encontrarse en vagina de pacientes asintomáticas. Es más frecuente en los climas cálidos y en pacientes obesas. Además, la inmunodepresión, la Diabetes Mellitus, el embarazo y el uso reciente de antibióticos de amplio espectro predisponen a la infección. Se puede transmitir por vía sexual y muchos estudios han reportado una asociación entre la candidiasis y sexo orogenital. Algunos de los síntomas de candidiasis son prurito, dolor y edema. A menudo se acompañan de eritema y edema vulvar con excoriaciones. (9,10)

Tricomoniasis

Esta infección es una enfermedad de transmisión sexual muy frecuente. Se diagnostica principalmente en mujeres, la mayoría de los hombres permanecen asintomáticos. Sin embargo, hasta 70% de las parejas masculinas de mujeres con tricomoniasis vaginal alberga *trichomonas* en vías urinarias. Este parásito, tiene cierta predilección por el epitelio escamoso y las lesiones facilitan el acceso a otros microorganismos que se transmiten por vía sexual. (9) La tricomoniasis se diagnostica actualmente por medio de pruebas de biología molecular con alta sensibilidad. (9, 10, 11,14)

Neisseria gonorrhoeae

Esta afección a menudo es asintomática. Los factores de riesgo de las portadoras son la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, antecedentes de infección gonocócica, parejas sexuales nuevas o múltiples, falta de uso de condón, uso de drogas y el sexo comercial. La gonorrea sintomática se manifiesta como cervicitis o vaginitis, se acompaña de secreción vaginal abundante, inodora no irritante, y de color blanco o amarillento. *Neisseria gonorrhoeae* invade las células del epitelio cilíndrico y de transición, tornándose intracelular. Por esta razón, el epitelio vaginal no se infecta. Para identificar al gonococo también las pruebas moleculares son ideales para confirmación del diagnóstico y la muestra adecuada debe de provenir del endocervix. (9, 10,11)

Chlamydia trachomatis.

Este microorganismo es la segunda causa más frecuente de enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos y predomina en mujeres menores de 25 años. Muchas mujeres se encuentran asintomáticas. Este parásito intracelular obligado depende de células del hospedero para su supervivencia. Provoca infección del epitelio cilíndrico y los síntomas reflejan la infección

glandular endocervical, con secreción mucopurulenta o secreciones endocervicales; el tejido endocervical se encuentra edematoso e hiperémico. La inspección microscópica de las secreciones preparadas con solución salina revela 20 o más leucocitos por campo. (9, 10, 15)

Por lo tanto podemos comentar que las infecciones más comunes son causadas por *Candida sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Chlamydia trachomatis*, cuya frecuencia varían entre las mujeres no embarazadas de 7 a 20,5%, del 2 al 58%, de 9 a 12% y el 8% a 40 respectivamente. (10,11) Estos microorganismos patógenos son capaces de producir cambios inflamatorios en los tejidos del cuello uterino y la vagina, además de la región vulvar y anal. La mucosa cervical y vaginal responde a la infección con una reacción inflamatoria que se caracteriza por daño a las células superficiales. Este daño conduce a la descamación y ulceración, que causa una reducción del espesor epitelial debido a la pérdida de células de la capa superficial y de parte de la capa intermedia. En las capas más profundas, las células sufren tumefacción con infiltración de neutrófilos en el espacio intercelular. La superficie del epitelio esta cubierta por desechos celulares y secreciones inflamatorias mucopurulentas. Existe congestión del tejido conjuntivo subyacente con dilatación de los vasos superficiales y papilas estrómicas hipertróficas y dilatadas. (10,11, 15,16)

Herpes virus.

El herpes genital es la enfermedad ulcerosa genital más frecuente y es una infección vírica crónica. El virus penetra en las terminaciones nerviosas sensitivas y se transporta por vía axonal retrógrada hasta el ganglio de la raíz dorsal, donde permanece latente por el resto de la vida. Se supone que ciertos mecanismos inmunitarios regulan la latencia y la reactivación. (9) Existen dos tipos de virus del herpes simple, HSV-1 y HSV-2. El HSV-1 es la causa más frecuente de las lesiones orales. El HSV-2 es más típico de las lesiones genitales, aunque ambos pueden causar herpes genital. Se calcula que el 26% de las mujeres estadounidenses de 12 años y más, ha padecido alguna infección por HSV-2 y 40% son seropositivos para HSV-1. (9) El periodo de incubación es de una semana. Hasta 90% de las personas asintomáticas con infección inicial manifestará otro episodio en el primer año. Las lesiones vesiculares iniciales se acompañan de dolor urente e intenso y síntomas urinarios como polaquiuria, disuria o ambas, cuando las lesiones se encuentran en vulva. El virus infecta a las

células epidérmicas viables y su respuesta consiste en eritema y formación de pápulas. Cuando las células mueren y la pared celular se desintegra, aparecen flictenas. Posteriormente la cubierta se rompe dejando una úlcera por lo general dolorosa. Las tres fases de la lesión son vesícula, úlcera y costra. (9, 11,12)

Virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hebra icosaédrica y sin envoltura de aproximadamente 55nm de diámetro. Todas las proteínas están codificadas en una de las dos hebras de ADN. Todos los virus del papiloma humano comparten una organización genómica similar que consta de una región genética precoz (E), una región genética tardía (L) y una región reguladora. Las cinco proteínas «precoces» (E1, E2, E5, E6 y E7) son necesarias para la replicación viral y/o la transformación celular. La traslación de las transcripciones de las L1 y L2 estructurales «tardías» y de la copia de la unión E1^E4, se limitan al epitelio diferenciado, donde sucede el ensamblaje viral. Se han identificado y secuenciado por completo más de 100 tipos diferentes de VPH y al menos otros E50 a 100 tipos putativos se han caracterizado parcialmente. Todos los tipos de VPH son epiteliotropos y se requiere un epitelio escamoso totalmente diferenciado para que se complete el ciclo vital del VPH. Aproximadamente 40 tipos de VPH infectan el tracto genital. La infección por VPH de los genitales humanos produce una variedad de estados clínicos incluyendo la infección asintomática, las verrugas genitales, las alteraciones citológicas del cuello uterino y el carcinoma cervical invasivo. Los diferentes tipos de VPH pueden subdividirse en dos categorías, de «alto riesgo» (VPH-AR) y de «bajo riesgo» (VPH-BR) asignadas originalmente en función de si el tipo de VPH podía encontrarse en especímenes de carcinoma. Los tipos de VPH-BR, como el VPH 6 y el VPH 11, se asocian con lesiones benignas hiperproliferativas a las que nos referimos normalmente como verrugas genitales o condilomas acuminados y también producen lesiones cervicales displásicas de bajo riesgo. Los tipos de VPH-AR, como los VPH 16 y 18, producen lesiones displásicas de grado bajo y alto en el cuello uterino incluyendo cáncer invasivo. Se han identificado seis características distintivas del cáncer, que incluyen autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anticrecimiento, escapar de la apoptosis, potencial ilimitado de replicación, angiogenia mantenida e invasión tisular y metástasis. Los productos de los

genes del VPH-AR contribuyen, ya sea directa o indirectamente, a todos estos atributos. (12, 16,17)

Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) apareció por primera vez en los Estados Unidos y desde entonces ha infectado a más de 60 millones de personas causando la muerte de 25 millones. El agente etiológico es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) provocando un estado de inmunosupresión que afecta todos los aparatos y sistemas del organismo y eventualmente conduce a la muerte. En mujeres VIH+, el ADN del VPH es dos a tres veces más abundante en exudados cervico vaginales en comparación con pacientes seronegativos y existen tasas más altas de infección cervical y anal por el VPH. Tan solo el 5 a 10% de aquellas mujeres que adquieren el VPH desarrollarán una lesión intraepitelial de alto grado y 90 a 95% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna de la infección después de 12 a 36 meses. (12) En pacientes inmunocomprometidas, específicamente por HIV, se han observado índices más altos de infección por el VPH y se ha relacionado con una historia natural diferente al ser mayor la tasa de pacientes en quienes la infección se vuelve persistente y con mayor tendencia hacia el cáncer cervico uterino. (12) El estado inmunológico de una paciente con la co-infección VPH/VIH influye en la historia natural de la enfermedad al volverse la infección persistente, además de que la inmunosupresión está relacionada con la progresión de lesiones intraepiteliales de bajo grado a alto grado y donde las cuentas $CD4 < 200/mm^3$ están asociadas tanto con la incidencia como con la persistencia de la infección (no hay aclaramiento). (12,13)

OBJETIVO DEL ESTUDIO.

La gran diversidad de planteamientos en relación al origen, la fisiopatología, el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la eversión glandular en el cuello uterino, nos lleva a proponer diferentes opciones de manejo de acuerdo a su etapificación, aunado con los agentes externos y sistémicos que son capaces de modificar la anatomía exocervical, que influye básicamente para la promoción desde lesiones locales incipientes hasta procesos biológicos de inmunosupresión confirmados, que nos puede llevar desde una lesión premaligna sobre la zona de transformación, hasta una lesión invasora que no fue tratada oportunamente y con toda

seguridad será difícil y costosa de manejar, todo esto repercutirá seguramente en la calidad de vida de las mujeres portadoras de esta grave enfermedad. Tomando como premisa que un número importante de las enfermedades que ocurren en el tracto genital inferior en la mujer son multifactoriales, en esta propuesta de etapificación de riesgo de la eversión glandular, tomamos como factor de riesgo predisponente para la promoción de procesos infectocontagiosos agudos y crónicos a la eversión glandular como partícipe en la historia natural de las lesiones que preceden al cáncer cervicouterino.

PROPUESTA

La historia natural del cáncer cervicouterino, tiene en la persistencia de la infección, en los factores de riesgo junto con el sistema inmunológico de la mujer, la base de la promoción de las lesiones que progresan localmente hacia el cáncer cervicouterino y sus etapas precursoras. Para esta propuesta se llevó a cabo un consenso con el propósito de determinar cuáles son estos factores de riesgo promotores que hacen de la eversión del epitelio cilíndrico endocervical un precedente indudable de múltiples alteraciones que pueden generar una enfermedad extrema, difícil de tratar oportunamente, llegando a los siguientes acuerdos en relación a los factores de riesgo más importantes. En el proceso utilizado para determinar si la eversión glandular como factor de riesgo intervino para la progresión a una infección local o hacia una enfermedad preinvasora junto con la validación de la colposcopia, la positividad de la prueba de PCR para virus de alto

riesgo y un factor de inmunosupresión agregado positivo sumados todos llevamos a cabo la estadificación. La información obtenida en el proceso de estadificación determina el estadio de la enfermedad. Es importante conocer la etapa de la enfermedad para planificar el tratamiento. La estadificación antes del tratamiento es el método más preciso para determinar la afectación en tamaño y extensión. Esta estadificación de la eversión generalmente se deberá realizar sólo como parte de una prueba clínica. Este es un proceso importante porque la etapa de ectopia es el factor más relevante para seleccionar el plan de tratamiento más adecuado y con la menor morbilidad. La etapa de eversión no cambia con el paso del tiempo, incluso si esta progresa. Una persona mantiene la misma etapa de diagnóstico, pero se agrega más información al diagnóstico para explicar la condición actual de la enfermedad. Nuevamente comentaremos que en el proceso de estadificación, se pueden utilizar las siguientes pruebas y procedimientos: 1.- La eversión glandular. 2.- Las enfermedades de transmisión sexual con confirmación del agente causal a través de pruebas de laboratorio y/o pruebas de biología molecular. 3.- El estudio colposcópico por la adecuada sensibilidad y especificidad para observar los cambios locales anormales del tracto genital. 4.- La genotipificación de los virus del papiloma humano de alto riesgo y la positividad o no de la prueba del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, lupus, diabetes, etc. Con todos estos parámetros sumados a las diferentes etapas de eversión glandular nos dan un amplio panorama diagnóstico clínico, lo que conlleva hacia un tratamiento temprano, conservador y probablemente definitivo.

Tabla 1. Etapificación de la eversión glandular

	Ectocervix, borde anterior, posterior o ambos	Ectocervix, borde anterior, posterior o ambos	Ectocervix, borde anterior, posterior o ambos	Ectocervix, borde anterior, posterior o ambos
Eversión total menor a 1 cm	Etapa I			
Eversión total de 1.1 a 2cm		Etapa II		
Eversión total de 2.1 a 3cm			Etapa III	
Eversión total mayor de 3 cm				Etapa IV

Tabla 2. Factores de riesgo más eversión glandular

	Inflamación leve* (*Colposcopia).	Inflamación leve* (*Colposcopia) +Cultivo positivo.	Inflamación moderada.* (*Colposcopia) Cultivo positivo.	Inflamación severa * (*Colposcopia) Cultivo positivo + VPH/ ARpositivo.	Inflamación severa* (*Colposcopia) Cultivo positivo + VPH-AR positivo + Diagnostico + de inmunosupresión.
Eversión Etapa I	a	b	c	d	e
Eversión Etapa II	a	b	c	d	e
Eversión Etapa III	a	b	c	d	e
Eversión Etapa IV	a	b	c	d	e

Inflamación leve: epitelio coloración>

* Inflamación moderada: epitelio coloración > + superficie irregular.

* Inflamación severa: epitelio coloración >+ superficie irregular + sangrado al tacto + fisuras.

* Inflamación severa: epitelio coloración >+ superficie irregular + sangrado espontaneo + fisuras + formaciones polipoides.

Tabla 3. Etapificación de riesgo de la eversión glandular

Eversión Etapa I	I a	I b	I c	I d	I e
Eversión Etapa II	II a	II b	II c	II d	II e
Eversión Etapa III	III a	III b	III c	III d	III e*
Eversión Etapa IV	IV a	IV b	IV c	IV d	IV e*

*Evaluación multidisciplinaria de las etapas de riesgo con inmunosupresión.

- **Hallazgoscolposcópicos (exploración por colposcopia):** procedimiento mediante el cual se toma una serie de imágenes detalladas de los epitelios, mucosa y piel del tracto genital. Las imágenes son recreadas por un colposcopio binocular, tridimensional que esta conectado aun sistema de video y de recolección de imágenes.
- **Pruebasmoleculares (tipificación del virus del papiloma humano de alto riesgo):** es un procedimiento para la detección del VPH que está reconocido como instrumento útil para la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino. Esta prueba tiene una gran sensibilidad y especificidad para la detección del VPH. Los métodos de PCR basados en la amplificación de ADN de VPH poseen una alta sensibilidad para la detección del virus en muestras cervico vaginales. Las técnicas basadas en PCR permiten conocer el tipo específico y las infecciones múltiples, lo que posibilita el seguimiento particular de la persistencia de la infección.
- **Cultivo vaginal y pruebas moleculares (pruebas para la identificación de los agentes bacterianos, parasitarios y virales)** Los métodos tradicionales para la identificación y tipificación aislada de *Candida.sp* incluye análisis morfológico y bioquímico, morfotipificación de colonias, gram, serotipificación. Un método alternativo de identificación sería una función de las propiedades genotípicas. Métodos de genotipificación se han utilizado ampliamente para la detección y tipificación de cepas de *Cándida* pero se han utilizado con menos frecuencia para la diferenciación de las especies. Recientemente, una combinación de técnicas moleculares se utilizó para analizar aislamientos solo de ocho especies de *Cándida*, lo que permitió la identificación de cuatro especies. Además, la identificación de *Cándida Albicans*, *Cándida Stellatoidea*, *Candida Tropicalis* y *Candida Guilliermondii* también se ha logrado por el polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del ADN ribosomal (ADNr) (los genes que codifican ARNr) la repetición de las especies de *Candida*

Pruebas de laboratorio para cuantificación de linfocitos CD4(cuantificación de linfocitos CD4

para valorar el estado inmune en pacientes con HIV)

Los linfocitos son las células responsables de las respuestas inmunitarias. Se desarrollan a partir de progenitores linfoides inmaduros y se dividen en dos grandes grupos, linfocitos B y linfocitos T, según que estos progenitores linfoides maduren en la médula ósea (B) o en el timo (T), respectivamente. Las cifras de leucocitos y de linfocitos son variables a distintas horas del día, de día a día y están influenciadas por numerosos factores. La determinación de las cifras por procedimientos automatizados puede presentar una variabilidad entre el 2 y el 5% mientras que por procedimientos manuales puede ser de hasta un 12-25%. La determinación del porcentaje de linfocitos CD4 suele realizarse por citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína. La cifra absoluta de linfocitos CD4 se obtiene multiplicando la cifra absoluta de leucocitos por microlitro (ml) por el porcentaje de linfocitos y por el porcentaje de linfocitos CD4. La cifras absoluta y porcentaje normales de linfocitos CD4 oscilan entre 600-1200/m l y $51 \pm 5\%$ respectivamente. Existe una buena relación entre el número absoluto y el porcentaje de CD4 en los pacientes con infección VIH/SIDA; los que tienen menos del 14% de CD4 tienen menos de 200 CD4/ml; entre el 14-28% tienen entre 200 y 500 y los que tienen más del 28% tienen más de 500 linfocitos CD4/ml. La monitorización de las cifras absolutas de linfocitos CD4 es en la actualidad uno de los marcadores biológicos de referencia en el control de la infección VIH/SIDA: sirve como marcador inmunológico para establecer profilaxis de infecciones oportunistas como el VPH.

Factores pronósticos

Existen variables de diversa índole que determinarán un mejor o peor pronóstico para cada paciente de forma individual; inherente a la propia paciente o determinadas por la enfermedad. De este modo, asociado al diagnóstico que es eminentemente objetivo (anatomopatológico), el clínico debe además conocer estos factores que frecuentemente condicionarán sus conductas terapéuticas.

Tabla 4. Tratamiento de la eversión glandular

	Crioterapia	Sonda de Microondas	Esferolisis (Radiofrecuencia)	Laser Vaporización
Etapa I*	Si	Si	Si	No
Etapa II*	Si	Si	Si	No
Etapa III*	Si	Si	Si	Si
Etapa IV*	Si	Si	Si	Si

(*Nunca escisión)

DISCUSIÓN

En la actualidad y de acuerdo a los conocimientos multidisciplinarios, ha quedado bien documentado que los cambios fisiológicos e inmunológicos del epitelio glandular que ocurren en su forma de eversión durante la pubertad y el periodo reproductivo de la mujer, predisponen a un incremento del riesgo de infección por VPH y su progresión latente.(15,16) Las mujeres entre las edades de 19 y 35 están en riesgo de un gran número de infecciones de transmisión sexual (ITS), incluyendo la clamidia, gonorrea, la inmunodeficiencia humana virus (HIV), y el virus herpes simple (VHS). El virus del papiloma humano (VPH) es la ITS más común entre las mujeres en este grupo de edad. La tasa de infección es alto en el entre estas jóvenes y adultas jóvenes debido a su comportamientos sexual en la adolescencia. Por lo que algunos servicio preventivos recomiendan que todas las mujeres sexualmente activas de 25 años o más deben someterse a las pruebas anuales para detectar la clamidia y la gonorrea. (17,18) De acuerdo con las directrices internacionales, la detección de la clamidia se debe realizar mediante el uso de amplificación de ácidos nucleicos que es una prueba basada en el análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN). Debido a la creciente resistencia a los antibióticos de Neisseria gonorrhoeae, el agente causante de la gonorrea, se debe determinar adecuadamente para un tratamiento definitivo. Muchos médicos prefieren la

comodidad de la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el cribado tanto para la clamidia y la gonorrea, así como en pruebas de reflejo para las cepas oncogénicas de VPH. Los expertos recomienda que las poblaciones de alto riesgo que son las mujeres de 25 años de edad o más, reciban el beneficio de las pruebas serológicas anuales incluyendo principalmente la prueba de sífilis. También se ha informado que mujeres infectadas por los múltiples agentes, con enfermedades inmunosupresoras y el VPH, muestran mayor persistencia y progresión de la infección durante el periodo reproductivo y después de este; sin embargo, no se encuentran bien reconocidos los mecanismos por medio de los cuales la eversión modifica el riesgo de la infección, la persistencia y progresión a lesiones clínicas. (17,18) Como ya se ha señalado, el estado de depresión inmunológica es un factor determinante para la aparición de lesiones cervicales. Las pacientes HIV positivas con cuentas de CD4+ menores de 200 cel/mm3 la prevalencia de lesiones intraepiteliales es mas frecuente. (17-18) En este estudio se toma en cuenta el efecto promotor carcinogénico del las enfermedades autoinmunes, que pueden afectar la respuesta del epitelio cervical, se acepta que también está relacionado con estilos de vida. Respecto a la técnica de laboratorio que se empleó, la prueba de PCR par determinar el ADN

de los 14 subtipos del virus del papiloma de alto riesgo mediante una prueba automatizada muestra mayor sensibilidad que los estudios tradicionales.(18) Como ya lo señalamos previamente las mujeres en plenitud de la actividad sexual están en riesgo de un gran número de infecciones de transmisión sexual (ITS). Se ha señalado que la transmisión heterosexual de VIH es responsable de un aumento rápido de número de casos en los grupos de riesgo como el afroamericano e inmigrantes latino-americanos. Por lo tanto, detección de VIH se debe ofrecer a todas mujeres con todos los factores de riesgo antes mencionados. En todos los protocolos clínicos institucionales para enfermedades de transmisión sexual, deben de considerarse la prueba de clamidia, de gonorrea, las pruebas del VIH y la de hepatitis B. Sin embargo, la detección de la hepatitis C no está indicado a menos que las mujeres estén inmunodeprimidas.(18) Algunas pruebas en las secreciones cervicales de pacientes de sexo femenino para HSV y otros agentes infecciosos más, ya se están utilizando pruebas con una alta sensibilidad con la tecnología de PCR. Este tipo de pruebas se deben de hacer para identificar a las mujeres que se encuentran de forma asintomática transmitiendo entre el HSV, todo esto con el propósito de aplicar una terapia antiviral oportuna. (18)

La colposcopia se basa en la evaluación de todos los hallazgos, como son las características de las

zonas acetoblancas, las imágenes vasculares, el cambio de coloración después de la aplicación de lugol, las características superficiales como la ulceración y los signos de otro tipo, como sangrado al tacto, naturaleza del exudado cervical y vaginal.

Con todos estos antecedentes bien reconocidos, sumados a la eversión glandular del cérvix, se justifica una etapificación de riesgo para neoplasia intraepitelial, en la que conjuntando todos estos elementos que favorecen la progresión de la enfermedad, se puede fundamentar esta evaluación, que nos permitirá etapificar su estado clínico y así planear un tratamiento conservador oportuno y que con toda seguridad tendrá un pronóstico favorable.

CONCLUSIÓN

Los tratamientos actuales de mínima invasión para la eversión glandular y la neoplasia intraepitelial cervical en su etapa de bajo riesgo, son las etapas clínicas mas recomendable para llevar a cabo un procedimiento ambulatorio, el cual se puede llevar a cabo en un consultorio medico bien equipado, con todas las medidas de seguridad y con personal medico capacitado. Toda esta logística tiene como consecuencia una baja morbilidad y una respuesta al tratamiento oportuno con un índice de curación alto en porcentaje. (Tabla 4.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Sellors J, Sankaranarayanan R, Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial Neoplasia. *Beginners manual*, 2003.
2. Joseph A, Jordán, A. Singer, *Decidual ectopy of the uterine cervix*. 2da edición, año 2006, paginas 122-135.
3. De Palo G, S. Dexeus, W. Chanen, *patología y tratamiento del tracto genital inferior*, 2da Edición, Masson 2007
4. Matiluko D, *Cervical Ectropion. Parte 1. Trends in urology gynaecology and sexual health Mayo-junio 2009*.
5. Junior JE, Giraldo PC, *Ectropion Cervical Uterino en mujeres en edad reproductiva. Citología y hallazgos microbiológicos*, Mayo 2014, Universidad Federal de Ceará.
6. Hernández M, O. Rodríguez, et, al. *Factores de riesgo asociados a alteraciones histológicas del aparato genital en pacientes del primer nivel de atención*, Volumen 77, 2009, Estado de México, pág. 451 – 454.
7. Trejo OS, López J, et.al, *Etapificación de riesgo de la eversión glandular de cuello uterino, artículo original*. Rev. Fac. Med. UNAM 25-27.2007
8. Silva H, et, al. *Lesiones premalignas en cérvix en pacientes con ectopia cervical y citología negativa para malignidad en el centro de patología cervical del hospital Susana López de*

- Valencia en Popayán-Cauca, Octubre 2008, Colombia.
9. Schorge O, et.al. Williams de Ginecología, Infecciones ginecológicas, Mc Graw Hill, 2009, páginas 49 – 83.
 10. Gazi H, S. Surucuoglu, et, al. Prevalencia de C. Trachomatis/N. Gonorrhoeae y el virus del papiloma humano entre las mujeres de riesgo y sus conocimientos sobre el VIH/SIDA, en la región egea de Turquía, West Indian Med 2008, Turquía, pág. 398 – 402
 11. Zhao Y, X. Cao, et, al. Relación entre enfermedad cervical e infección por virus del papiloma humano tipo 16, 18 y herpes virus tipo 1, 2. Journal of medical virology 2012, Whuan, China, pág. 1920 – 1927.
 12. Herrera J, H. Orea MD, Et, al. Factores de riesgo para la infección cervical por VPH en pacientes VIH+, atendidas en el CAPASITS del hospital General de Puebla, México, Universidad Autónoma de Puebla, Diciembre 2009.
 13. Ostegren P, F. Nwaokorie, et, al. The Burden, distribution and risk factors for cervical oncogenic human papilloma virus infection in HIV positive Nigerian Women, Virology Journal 2014, pag. 3 – 24.
 14. Huppert J. Trichomoniasis in teens: an update. CurrOpinObs Gynecol. Año 2009, páginas371–8.
 15. Zbroch T, Knapp P, Bloriska E, et.al, Estilo de vida, infección por chlamydia Trachomatis, vaginosis bacteriana y su impacto en la frecuencia de lesiones cervicales. Julio 2004.
 16. León G, O. de Jesús. infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino bosques diego Rev. cubana obstetricia y ginecología, 2005.
 17. Barba S. Apgar, Gregory L. Brodzman, et.al, Colposcopia principios y prácticas, Segunda edición, España 2009, Pág. 21 – 22.
 18. Paul M. Krueger, Screening for sexually transmitted infection and cervical cancer en young women, Women and Wellness, New Jersey, Pág. 1 – 9.



Hospital Regional Lic. "Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE, Cd. De México.