



Reporte de infecciones cervicovaginales asociadas a pacientes con VIH

Sánchez-Hernández José Antonio,* Rivera-Tapia José Antonio,† Meléndez-García Iván,* Huerta-Romano José Fernando,* Muñoz-Zurita Guillermo§

Palabras clave:

VIH, VPH,
flora cocoide.

Key words:

HIV, HPV,
cocoid flora.

* Laboratorio de
Biología Celular,
Facultad de Medicina.

† Centro de
Investigaciones
en Ciencias
Microbiológicas del
Instituto de Ciencias.

§ Departamento de
Farmacología, Facultad
de Medicina.

Benemérita
Universidad Autónoma
de Puebla.

Correspondencia:
Dr. José Antonio
Sánchez Hernández
Departamento
de Biología
Celular, Facultad
de Medicina,
Benemérita
Universidad
Autónoma de
Puebla. 13 sur
2702, Col. Volcanes,
72410. Puebla,
México.
E-mail: jart70@
yahoo.com

Recibido:
14/07/2017

Aceptado:
16/11/2017

RESUMEN

Se estima que alrededor de 2.5 millones de personas son infectadas al año por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La inmunodeficiencia causada por la infección crónica de VIH incrementa el riesgo de coinfecciones con patógenos que normalmente son controlados por el sistema inmunológico. Dentro de estos patógenos existen cuatro que son causantes de las infecciones cervicovaginales más comunes: virus del papiloma humano (VPH), *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Candida spp.* Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo y observacional en el que se estudiaron 41 pacientes VIH positivas confirmadas por Western blot que acudieron para realizarse citología exfoliativa (Papanicolaou), dichas muestras fueron procesadas y teñidas por el tren de tinción de Papanicolaou modificado para su posterior diagnóstico al microscopio. Se observó una incidencia de infección cervicovaginal en 97.56% de la población; el agente patógeno más frecuente fue VPH confirmado por PCR en 75.60%, seguido de la presencia de cocos, candidiasis y *trichomoniasis*.

ABSTRACT

An estimated 2.5 million people are infected with human immunodeficiency virus (HIV) in a year. Immunodeficiency caused by chronic HIV infection increases the risk of co-infection with pathogens that are usually controlled by the immune systems; within these pathogens are four that are causing the most common cervical-vaginal infections: human papillomavirus (HPV), *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* and *Candida spp.* A cross-sectional, descriptive and observational study in which 41 patients were HIV positive confirmed by Western blot exfoliative cytology (Pap) performed, the samples were processed and stained by the Papanicolaou stain modified for subsequent microscopic diagnosis. An incidence of cervicovaginal infection was found in 97.56% of the population; the pathogen was found most frequently HPV PCR confirmed a 75.60% followed by the presence of cocci, candidiasis and trichomoniasis.

INTRODUCCIÓN

Se estima que alrededor de 2.5 millones de personas son infectadas al año por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En 2010, cerca de 1.5 millones de muertes se atribuyeron a VIH. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la expresión clínica final de la infección por VIH.¹⁻³

Existen dos variedades de VIH, tipo 1 y tipo 2 con una similitud entre ambos de 60%. El tipo 1 (VIH-1) de VIH posee la información genética en forma de ARN, pertenece a los *Retroviridae-Lentivirus*. Se han encontrado tres genotipos del tipo 1; VIH-1: M (*main*, principal), O (*outlier*, atípico) y N (*new*, nuevo) con predominio del grupo M, el cual se ha dividido en 11 subtipos (de la A a la K, siendo el subtipo

B el más común en América y Europa, mientras que el más detectado a nivel mundial es el subtipo C) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF; se describen más de 30 CRF, lo que es un medio de defensa para responder rápidamente a la acción de fármacos o del sistema inmunológico.⁴

VIH puede transmitirse por cinco diferentes vías: 1) contacto sexual sin protección, 2) exposición a sangre infectada, por compartir agujas y jeringas contaminadas con sangre de un portador de VIH, 3) recepción de tejidos trasplantados, 4) transmisión vertical (perinatal) durante el embarazo o el parto, de la madre al producto y 5) exposición laboral.³

La infección por VIH debe diagnosticarse mediante una prueba rápida de VIH o una prueba convencional de ensayo por inmunoab-

sorción ligada a enzima (ELISA) y confirmada mediante ensayo Western blot o por inmunofluorescencia indirecta.³

La inmunodeficiencia causada por la infección crónica de VIH incrementa el riesgo de coinfecciones con patógenos que normalmente son controlados por el sistema inmunológico innato y adaptativo y algunos por anticuerpos. A la vez existen microorganismos que se han relacionado con el aumento del riesgo de infección por VIH, dentro de estos patógenos hay tres que son causantes de las infecciones cervicovaginales más comunes: virus del papiloma humano (VPH), *Gardnerella vaginalis* y *Trichomonas vaginalis*. *Candida spp.* se encuentra dentro de los patógenos oportunistas y es uno de los causantes más frecuentes de infecciones en el tracto urogenital femenino.²

En las mujeres en edad fértil, la vaginosis bacteriana (VB) es la causa más común de infecciones cervicovaginales, originada en su mayoría por *Gardnerella vaginalis*, la cual es una bacteria anaerobia facultativa de la familia *Bifidobacteriaceae*. En 1953 Leopold llamó a esta bacteria *Haemophilus vaginalis*. En 1955 Gardner y Dukes describieron este microorganismo y su relación con la VB y en años posteriores esta bacteria recibió su nombre actual.⁵⁻⁷

Trichomonas vaginalis fue descubierto en 1836 por Alfred Donné, es un parásito flagelado, anaerobio, que se reproduce por fisión binaria, reside en el tracto genitourinario del que se abastece de los carbohidratos que necesita para obtener energía.^{8,9}

Candida albicans es un hongo dimórfico y pertenece a la flora normal del hombre; sin embargo, es igualmente un patógeno oportunista cuando el sistema inmunológico no es capaz de controlar su proliferación, siendo el causante de candidiasis vulvovaginal en el tracto genital femenino.^{10,11}

VPH se relaciona con la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo, es el agente etiológico vinculado con el cáncer de cuello de útero, el segundo tipo de cáncer más común entre las mujeres. Se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales unos 20 son llamados tipos de alto riesgo debido a su propensión a interrumpir el control de los ciclos celulares normales y fomentar el desarrollo de tumores malignos del cuello uterino.¹²

Dado que VIH facilita la infección de diversos agentes patógenos, el objetivo de la presente investigación es identificar cuáles son los microorganismos que con más frecuencia se asocian a VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo y observacional en el que se revisó un banco de 41 pacientes VIH positivas

confirmadas por Western blot que acudieron al Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y a quienes se les realizó citología exfoliativa cervicovaginal (Papanicolaou), las muestras fueron procesadas en el tren de tinción de Papanicolaou y observadas al microscopio, paralelamente se hizo una búsqueda intencionada de VPH tomando muestras con *citobrush* para realizar PCR y determinar qué especies de VPH coexistían con VIH. El material obtenido fue transportado en una solución tampón TE (Tris-HCl y ácido etilendiaminotetraacético en pH de 8), la identificación de genotipos de VPH se efectuó mediante PCR utilizando los siguientes *primers*: MY09/11 y GP5 + /GP6 y se usaron *primers* para el gen de la actina como control interno. Los productos de PCR se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 2% y se visualizaron bajo luz ultravioleta, los productos de PCR se analizaron en un secuenciador AbiPrism 310 (Applied Biosystems) utilizando GP5+ como *primer* en todas las reacciones de secuenciación. Las secuencias obtenidas fueron alineadas y comparadas con la base de datos GenBank: http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&BLAST_P_R_O_G_R_A_M_S=m_e_g_a_B_l_a_s_t_&P_A_G_E_TYPE=BlastSearch&SHOW_DEFAULTS=on&LINK_LOC=blasthome. Los datos se analizaron con el software SPSS, versión 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL E.U.A.). El genotipaje se realizó en las instalaciones del laboratorio de BIMO-DI, Querétaro, México (biología molecular diagnóstica).

RESULTADOS

De las 41 pacientes incluidas en este estudio 40 (97.5%) presentaron infección cervicovaginal agregada a VIH con manifestación de patología microbiana y sólo una paciente (2.5%) no mostró ninguna infección cervicovaginal.

El estudio microbiológico reveló las siguientes asociaciones: flora cocoide 16 pacientes (39.02%), flora cocoide-VPH dos pacientes (4.87%), flora cocoide-*Candida spp.* una paciente (2.43%), flora cocoide-*Candida spp.*-VPH dos pacientes (4.87%), flora cocoide-*Trichomona vaginalis* una paciente (2.43%), *Trichomona vaginalis* una paciente (2.43%), *Candida spp.* cinco pacientes (12.19%), *Candida spp.*-VPH cuatro pacientes (9.75%), VPH ocho pacientes (19.51%) y sin infección una paciente (2.43%).

La distribución del número de pacientes con VPH positivo fue de 31 casos (75.60%) con la prueba de PCR y el número de pacientes con serotipos de alto riesgo fue de 48.4 y 51.6% serotipos de bajo riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino.

Por medio de la prueba de PCR se encontraron los serotipos 52, 66, 33, 56, 16, 58 y 51, siendo el serotipo

51 el más frecuente con siete casos (46.66%) que representan a los de alto riesgo, mientras que los serotipos de bajo riesgo fueron el 81 y 6, cada uno con tres casos.

DISCUSIÓN

Las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana se enfrentan a mayor riesgo de infección por VPH, con la posibilidad de desarrollar atipias celulares, incluso CaCu, en especial los serotipos VPH-16 y VPH-18 que son los más frecuentes, representan aproximadamente 70% de los casos en todo el mundo. Es posible que VIH afecte la transmisibilidad de VPH y viceversa debido al incremento de reclutamiento de CD4+ y células dendríticas que elevan la susceptibilidad a la adquisición de VIH. La interacción entre VIH y la infección por VPH son influenciados por factores como la edad, las prácticas sexuales y las características socioeconómicas de las mujeres. La vacuna contra VPH, incluyendo los tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18, es eficaz en la reducción de la infección por VPH y las enfermedades relacionadas con VPH en las mujeres y potencialmente en los hombres.¹²⁻¹⁶

El agente causal principal de la vaginosis bacteriana es *G. vaginalis*, esta vaginosis es mediada por el reemplazo de lactobacilos por microorganismos anaerobios, esta infección afecta de 10 a 40% de mujeres en edad reproductiva; algunos microorganismos involucrados en esta infección son: *Mycoplasma hominis*, especies *mobiluncus* y bacilos gramnegativos anaerobios. La vaginosis bacteriana se ha asociado a parto prematuro, corioamnionitis, infecciones postaborto y enfermedad inflamatoria pélvica. Igualmente se asocia a un aumento en el riesgo de infección por VIH, esto trata de explicarse debido a que las bacterias anaerobias causantes de vaginosis bacteriana también se han encontrado en la uretra y pene de las parejas de mujeres con esta patología, en donde causan inflamación mediante la activación de las células de Langerhans y las células T CD4+, ocasionando que las células diana de VIH y la susceptibilidad a la infección por VIH se eleven.¹⁷⁻¹⁹

Trichomonas vaginalis habita en la vagina y cérvix, mientras que en el hombre se ha encontrado en el tracto urogenital y en próstata. Anualmente se reportan alrededor de 170 millones de casos de *trichomoniasis*. *T. vaginalis*, la cual se ha vinculado con cáncer cervical, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y aumento en el riesgo de contraer VIH, debido al reclutamiento de células diana de VIH, el cambio en el medio inmunológico de las secreciones genitales puede elevar la susceptibilidad a VIH.²⁰⁻²²

El riesgo de enfermedades oportunistas se incrementa en sujetos con una cuenta de linfocitos T CD4+ < 200

CD4+. Existen cinco enfermedades que siguen causando que la morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH aumenten: tuberculosis (que afecta aproximadamente a 14 millones de personas), criptococosis, virus de la hepatitis B (en 10% de las personas con VIH), virus de la hepatitis C (coinfectando de 20 a 30% de pacientes con VIH) y malaria.²³⁻²⁵

CONCLUSIÓN

Las pacientes con VIH deben ser tratadas de forma multidisciplinaria, ya que conllevan el riesgo de coinfecciones por virus, hongos, bacterias y/o protozoarios. Debe tomarse en cuenta el seguimiento de pruebas que permitan el diagnóstico de algunas patologías que elevan el riesgo de contraer esta infección como las causadas por los microorganismos *G. vaginalis*, *T. vaginalis*, *Candida spp.* y por VPH. Debido a su estado de inmunodeficiencia pueden tener secuelas importantes, por lo cual el tratamiento oportuno y la prevención de estas enfermedades deben encaminarse no solamente en las pacientes infectadas con VIH, sino en la población en general.

REFERENCIAS

1. Bekker LG, Beyrer C, Quinn TC. Behavioral and biomedical combination strategies for HIV prevention. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2 (8). pii: a007435.
2. Chang CC, Crane M, Zhou J, Mina M, Post JJ, Cameron BA et al. HIV and co-infections. Immunol Rev. 2013; 254 (1): 114-142.
3. Guía de práctica clínica para la atención del paciente con infección por el VIH en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2008.
4. Rosas-Escareño AN, Hernández-Madrigal PG, Nájjar-Guerrero I, Guzmán-Pérez CR, Castañeda-Achutiguí FD. Características estructurales y funcionales del virus de la inmunodeficiencia humana. Enf Inf Microbiol. 2013; 33 (4): 163-173.
5. Sha BE, Chen HY, Wang QJ, Zariffard MR, Cohen MH, Spear GT. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Lactobacillus spp.* for diagnosis of bacterial vaginosis in human immunodeficiency virus-infected women. J Clin Microbiol. 2005; 43 (9): 4607-4612.
6. Yeoman CJ, Yildirim S, Thomas SM, Durkin AS, Torralba M, Sutton G et al. Comparative genomics of *Gardnerella vaginalis* strains reveals substantial differences in metabolic and virulence potential. PLoS One. 2010; 5 (8): e12411.
7. Turovskiy Y, Sutyak Noll K, Chikindas ML. The aetiology of bacterial vaginosis. J Appl Microbiol. 2011; 110 (5): 1105-1128.
8. Coleman JS, Gaydos CA, Witter F. *Trichomonas vaginalis* vaginitis in obstetrics and gynecology practice: new concepts and controversies. Obstet Gynecol Surv. 2013; 68 (1): 43-50.
9. Lustig G, Ryan CM, Secor WE, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis* contact-dependent cytolysis of epithelial cells. Infect Immun. 2013; 81 (5): 1411-149.
10. Tournu H, Van Dijck P. *Candida* biofilms and the host: models and new concepts for eradication. Int J Microbiol. 2012; 2012: 845352.

11. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (2): 253-273.
12. Luchters SM, Vanden-Broeck D, Chersich MF, Nel A, Delva W, Mandaliya K et al. Association of HIV infection with distribution and viral load of HPV types in Kenya: a survey with 820 female sex workers. BMC Infect Dis. 2010; 10: 18.
13. Tratamiento antirretroviral del paciente adulto con infección por el VIH. México: Secretaría de Salud, Guía elaborada en 2008, actualizada en 2011.
14. Massad LS, Xie X, Darragh T, Minkoff H, Levine AM, Watts DH et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. Obstet Gynecol. 2011; 118 (4): 831-839.
15. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. PLoS One. 2013; 8 (11): e79260.
16. Odida M, Sandin S, Mirembe F, Kleter B, Quint W, Weiderpass E. HPV types, HIV and invasive cervical carcinoma risk in Kampala, Uganda: a case-control study. Infect Agent Cancer. 2011; 6 (1): 8.
17. Ahmed A, Earl J, Retchless A, Hillier SL, Rabe LK, Cherpes TL et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. J Bacteriol. 2012; 194 (15): 3922-3937.
18. Diagnóstico y tratamiento de la vaginitis infecciosa en mujeres en edad reproductiva, en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009.
19. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, Ngayo MO, Spiegel CA, Hong T et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med. 2012; 9 (6): e1001251.
20. Taff HT, Mitchell KF, Edward JA, Andes DR. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. Future Microbiol. 2013; 8 (10): 1325-1337.
21. Junqueira JC, Fuchs BB, Muhammed M, Coleman JJ, Suleiman JM, Vilela SF et al. Oral *Candida albicans* isolates from HIV-positive individuals have similar *in vitro* biofilm-forming ability and pathogenicity as invasive *Candida* isolates. BMC Microbiol. 2011; 11: 247.
22. Gupta P. Hepatitis C virus and HIV type 1 co-infection. Infect Dis Rep. 2013; 5 (Suppl 1): e7.
23. Day TA, Kublin JG. Lessons learned from HIV vaccine clinical efficacy trials. Curr HIV Res. 2013; 11 (6): 441-449.
24. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014; 11 (2): e1001608.
25. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Bärnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A et al. HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. PLoS Med. 2012; 9 (7): e1001245.