



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO VICTOR ALZAMORA CASTRO

FACTORES ASOCIADOS A UN
RESULTADO DE CITOLOGÍA
ANORMAL DE CUELLO UTERINO EN
MUJERES CON LA INFECCIÓN POR EL
VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH) EN UN HOSPITAL
NACIONAL DE TERCER NIVEL EN
LIMA-PERÚ, DURANTE LOS AÑOS
2012-2015

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CONTROL DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES

OMAYRA JANNET CHINCHA LINO

LIMA-PERÚ
2019

Asesora:
Magister Frine Samalvides Cuba

Dedicatoria:

A Don Teófilo, mi padre, que siempre confió en que acabaría este proyecto, convencido siempre que la educación es la mejor herencia que me podía dejar y que ahora en el cielo él será magister conmigo.

A Doña Domitila, mi madre, ese motor que me ha impulsado a continuar mis sueños, a alentarme en mis momentos más oscuros con su ejemplo y a enseñarme que la vida debe continuar siempre con una sonrisa.

A Martín, mi hermano, cuya inteligencia no herede, pero si algunos genes por lo cual sigo en esta locura llamada medicina que él me enseñó a quererla y no dejarla, aun en mis peores momentos.

A Iris y Sara, mis hermanas, que siempre me han demostrado lo orgullosas que están de mí y aunque diferentes, tenemos en común amar a nuestros padres.

A Yoli y Eli, mis tías, las que me han engraido toda una vida.

Agradecimiento:

A Frine, por brindarme su apoyo intelectual en todo este largo trayecto de tesis y su valiosa amistad en los momentos más difíciles en mi vida que me ha tocado caminar, sin su paciencia y tiempo, este trabajo no se hubiera elaborado.

Fuente de Financiamiento:

Becaria del Proyecto ICOHRTA-Perú (Perú ICOHRTA Perú Network for AIDS/TB Research Training)

Tabla de Contenidos

	Paginas
I. Introducción	1-4
II. Objetivo	5
III. Material y método	6-10
IV. Resultados	11-13
V. Discusión	14-22
VI. Bibliografía	23-27

RESUMEN

Introducción:

En el 2018, mundialmente se reportaron 18.8 millones de mujeres con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), las cuales tienen un mayor riesgo de lesiones anormales del cuello uterino. Entre los factores asociados para el desarrollo de lesiones premalignas a malignas del cuello uterino se reportan: el uso de anticonceptivos orales, el número de contactos sexuales, el recuento de CD4 bajo, carga viral alta y el trastorno por consumo de alcohol, entre otros. El objetivo principal fue determinar los factores asociados a un resultado de citología anormal de cuello uterino en mujeres con la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en el Hospital Cayetano Heredia en Lima, durante los años 2012-2015.

Metodología:

Se realizó un estudio caso-control, se incluyeron mujeres con la infección por el VIH mayores de 18 años y se definió como caso a toda paciente con la infección por el VIH con un resultado Papanicolaou (Pap) anormal y control a toda paciente con la infección por el VIH con un resultado Pap normal. La muestra calculada fue de 141 casos y 227 controles, con un intervalo de confianza (IC) de 95%, alcanzando un poder del 80%. Se realizó la estadística descriptiva y de frecuencias, luego un análisis bivariado de los factores asociados y con las variables significativas se hizo un análisis de regresión logística, se calculó el Odds Ratio (OR) con su IC al 95% y un $p < 0.05$ como significativo.

Resultados:

Se incluyeron 368 pacientes, la media de edad fue 36.83 años DS 9.81, el 22.83% (n=86) tiene trastorno por consumo de alcohol, el 67.64% (n=186) tiene un recuento de CD4 > 200 ce/mL y el 28.67% (n=80) tuvieron falla virológica. El 30.5 % (n=40) de los casos y el 18.1% (n=40) de los controles tuvieron un trastorno por consumo de alcohol, el 75.2 % (n=106) de los casos y el 85.1% (n=193) de los controles tomaban tratamiento antirretroviral, además el 37.7 % de los casos (n=40) y el 23.1% de los controles (n=40) tuvieron falla virológica. En el análisis bivariado el trastorno por el consumo de alcohol [OR 1.99 (1.21-3.25)], la falla virológica [OR 2.01 (1.18-3.41)] y el tratamiento antirretroviral [OR 0.53 (0.31-0.90)] resultaron ser significativas. Para el análisis multivariado las variables asociadas de riesgo fueron: el trastorno por el consumo de alcohol [OR 1.77 (1.06-2.95)] y estar en falla virológica [OR 2.41 (1.55-3.74)], mientras que estar en tratamiento antirretroviral fue un factor protector [OR 0.07 (0.02-0.23)].

Conclusión:

Se demostró que los principales factores asociados de riesgo para un resultado citológico anormal en las mujeres con la infección por el VIH fueron el trastorno por el consumo de alcohol y el tener falla virológica, así mismo un factor asociado a protección para un resultado citológico anormal es el estar con medicación antirretroviral, por lo cual recomendamos que se realicen estrategias de intervención específicas para cada una de estas variables significativas.

Palabras claves: VIH, Papanicolaou, citología anormal, mujeres, falla virológica

ABSTRACT

Introduction:

Worldwide in 2018, 18.8 million women were reported with human immunodeficiency virus infection (HIV), which has an increase risk of abnormal cervix lesions. Among associated factors for development of cervix's premalignant to malignant lesions, are listed: use of oral contraceptives, number of sexual partners, low CD4 count and high viral charge, alcohol consumption disorder, among others. The principal objective of this study was to determine the associated factors to anormal citology result in women with human immunodeficiency virus (HIV) infection, in Cayetano Heredia Hospital in Lima, between 2012-2015.

Methodology:

A case-control study was designed, all women older than 18 years with HIV infection and every patient with HIV infection with abnormal pap smear was defined as case and case control was patient with HIV with normal pap smear. The sample size was costituted by 141 cases and 227 controls, using a 95% confidence interval (CI) and a power of 80%. Descriptive and frequency statistics were performed, then a bivariate analysis of associated factors and finally a logistic regression analysis was performed with the significant variables, Odds Ratio (OR) was calculated using a 95% CI and considering $p < 0.05$ as significant.

Results:

386 patients were included, where the average age was 36.83 years old SD 9.81, the alcohol consumption was 22.83% (n=86), CD4>200mm/cel count was 67.64% (n=186) and with virological failure 28.67% (n=80). 30.5 % (n=40) of cases and 18.1% (n=41) of control had alcohol consumption disorder, 75.2 % (n=106) of cases and 85.1% (n=193) of controls take antirretroviral treatment, additionally the 37.7% of cases (n=40) and the 23.1 % of controls (n=40) had virologic failure. In the bivariate analysis the alcohol consumption disorder [OR 1.99 (1.21-3.25)], the virological failure [OR 2.01 (1.18-3.41)] and antirretroviral treatment [OR 0.53 (0.31-0.90)] were significant. For the multivariate analysis the associated variables were the alcohol consumption disorder [OR 1.77 (1.06-2.95)] and been in virological failure [OR 2.41 (1.55-3.74)], whereas that the antiretroviral treatment was a protective factor [OR 0.07 (0.02-0.23)].

Conclusion:

It was shown that the main associated risk factors to an abnormal citology result in women with HIV infection are the alcohol consumption disorder and having virological failure, likewise a protective factor associated to an abnormal citology result was being on antiretroviral medication, for which we recommend that specific intervention strategies be carried out for each variable found it.

Key points: HIV, Papanicolau, abnormal citology, women, virological failure

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial durante el año 2018, se reportaron 18.8 millones de mujeres mayores de 15 años con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (1) y en el Perú para ese mismo año se reportaron 19,000 mil mujeres mayores de 15 años viviendo con la infección por el VIH (2).

Las inequidades de género, la desigualdad económica, la violencia del hombre contra la mujer para lograr relaciones sexuales no consentidas, colocan a la mujer en desventaja frente a los hombres por la vulnerabilidad para adquirir infecciones de transmisión sexual (entre ellas el VIH) y luego al contraer la infección por el VIH existen limitaciones para acceder a los servicios de salud (3), dentro de esta diferencia entre hombres y mujeres es importante resaltar que en el Perú la epidemia del VIH es de tipo concentrada, la cual se define por una prevalencia estimada de VIH mayor al 5% en poblaciones vulnerables (gestantes, hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero) (20), a diferencia de lo que ocurre en países con una epidemia generalizada que se sostiene por si sola a través de la transmisión heterosexual (31).

El riesgo del avance de la infección por el VIH se mide por el aumento de la carga viral y la disminución de las células CD4 que organizan la respuesta inmunitaria frente a las infecciones oportunistas y cánceres (4), dentro de este contexto el tratamiento antirretroviral de inicio temprano disminuye la carga viral con lo cual evita las muertes relacionadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),

previniendo infecciones oportunistas relacionadas al VIH y disminuyendo costos en salud (5).

Las mujeres con infección por el VIH tienen una incidencia seis veces mayor de cáncer de cuello uterino que las mujeres sin infección, esto debido a un progreso más rápido de las lesiones anormales del cuello uterino hacia el cáncer (6). El examen de Papanicolaou (Pap), que es un examen citológico, es la prueba tradicional de tamizaje para detectar lesiones premalignas de cuello uterino y su resultado se clasifica con el sistema de Bethesda (7); esta prueba debe realizarse a toda mujer con un diagnóstico reciente de infección por el VIH y luego cada 6 meses como parte de su control médico (8).

Getinet *et al.* comparó mujeres con infección por el VIH y sin infección, a cada grupo se le realizó un Pap demostrando un mayor porcentaje de tener un resultado anormal en el grupo con infección por el VIH (17,8% vs 10,3% respectivamente) (9) sin embargo la tasa de frecuencia de Pap anormal varía de acuerdo a la prevalencia de la infección por el VIH de cada país, así por ejemplo en Tailandia (ONUSIDA: tasa de prevalencia 1.1) se realizó un estudio de cohorte en 821 mujeres con infección por el VIH que acudían a controles ginecológicos demostrando que el 15,4% tuvo un Pap anormal (23), mientras que en otro estudio de cohorte con 731 mujeres con la infección por el VIH realizado en Brasil (ONUSIDA: tasa de prevalencia 0.5) durante los controles médicos se encontró que el 6% tuvieron una citología anormal en su primer control de Pap (10).

El virus del papiloma humano (VPH) considerado un agente de transmisión sexual tiene una prevalencia en mujeres con la infección por el VIH del 44% en países europeos y hasta del 68% en países Latinoamericanos, su importancia se debe a la persistencia de virus en el tejido del cuello uterino por periodos prolongados de forma latente, el cual resulta siendo necesario, pero no es el único factor que incrementa el riesgo de la progresión de lesiones premalignas a malignas (11).

En un estudio retrospectivo en Nigeria que comparó factores asociados a un resultado de Pap anormal en mujeres con infección por el VIH, encontró que el recuento de CD4 menor de 200 células/mm, la carga viral mayor de 10,000 copias/mL y la edad mayor a 36 años ± 7 , eran factores asociados a displasia de cuello uterino (12).

El riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino existe entre las mujeres con la infección por el VIH, pero al iniciar el tratamiento antirretroviral el riesgo se reduce por una restauración del sistema inmune, por ello podemos inferir su efecto protector para el desarrollo de lesiones anormales en cuello uterino, así mismo los continuos controles médicos que siguen las mujeres bajo tratamiento permite el seguimiento adecuado de los resultados de Pap (13).

En pacientes con la infección por el VIH sin tratamiento antirretroviral, desarrollan cánceres asociados a inmunosupresión y al agregarle el diagnóstico de trastorno por el consumo de alcohol, se ha observado que se acelera la progresión de la infección por el VIH, por un efecto sobre la disminución de la inmunidad

celular dependiente de las células CD4, por lo cual las mujeres con estas condiciones tienen mayor riesgo de aparición de lesiones pre malignas en cuello uterino y luego la progresión de estas lesiones en el cuello uterino (14).

La falta de conocimiento sobre la importancia de la realización de la prueba del Pap asociado a una educación básica y un bajo ingreso económico (15), al igual que un estado civil “sin relación” que condicionaría tener varias parejas, son factores asociados a una lesión anormal de cuello uterino (3).

Los estudios de cohorte de mujeres con infección por el VIH reconocen como factores de riesgo para las lesiones anormales de cuello uterino: el uso de anticonceptivos hormonales, las infecciones de transmisión sexual, el mayor número de contactos sexuales y tener más de 2 gestaciones (7,16,20), estos factores han demostrado producir alteración, inflamación y daño permanente en el cuello uterino que unido a las condiciones sociales de la población, producen un riesgo incrementado para el desarrollo de cáncer (17).

Los factores asociados al resultado de una citología anormal de cuello uterino en mujeres con infección por el VIH en el Perú no han sido estudiados, por lo cual planteamos el presente estudio, en el Hospital Cayetano Heredia, en Lima-Perú entre los años 2012-2015.

II. OBJETIVO

Determinar los factores asociados a un resultado de citología anormal de cuello uterino en mujeres portadoras de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en el Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú, entre los años 2012-2015.

III. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Estudio analítico observacional de tipo caso-control.

Población:

El universo fueron todas las mujeres mayores de 18 años con Infección por VIH atendidas en el Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Cayetano Heredia. Se asignaron los siguientes grupos:

- Caso: mujeres con infección por VIH y resultado de Pap anormal
- Control: mujeres con infección por VIH y resultado de Pap normal.

Criterios de selección:

- Casos, criterios de inclusión:

Mujeres entre 18 y 60 años con infección por VIH, diagnosticadas por ELISA y confirmadas con Western Blot (WB) y/o Inmunofluorencia indirecta (IFI) y con un Pap con resultados anormales en la clasificación de Bethesda, según:

Pap anormal:

- Atipia Epitelial de significado no determinado
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado: incluye el virus del papiloma humano y displasia leve.
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado incluye displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ.
- Lesiones invasivas

- Controles, criterios de inclusión:

Mujeres entre 18 y 60 años con infección por VIH, diagnosticadas por ELISA y confirmadas por Western Blot y/o Inmunofluorencia indirecta (IFI) y pacientes con un Pap con resultados según la clasificación de Bethesda las cuales consisten en:

Pap normal: sin cambios epiteliales.

- Casos y Controles criterio de exclusión

Pacientes cuya historia clínica, no tenían los datos a estudiar completos.

Procedimiento y Técnica:

Previa aprobación de los Comités Institucionales de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, se procedió a revisar los datos (epidemiológicos, antecedentes personales y ginecológicos) de todas las pacientes con infección por VIH que acudieron a la consulta de la Estrategia Sanitaria Institucional de Prevención y Control de ITS-VIH/SIDA de este mismo hospital, que se realizan como parte de la evaluación médica por un equipo multidisciplinario. Se revisaron las historias clínicas y el registro nacional de resultados de laboratorio, desde enero del 2012 a abril del 2015.

Definición operacional de variables

Variable dependiente

- Papanicolaou normal, sin cambios epiteliales, según clasificación de Bethesda.
- Papanicolaou anormal, resultados según clasificación de Bethesda

Variable Independiente

- *Estado civil:* Identificar “con una relación estable” (casada y conviviente) y “sin una relación” (mujeres solteras, viudas o divorciadas)
- *Lugar de procedencia:* Lima o fuera de Lima
- *Grado de Instrucción:* primaria, secundaria y superior.
- *Ocupación:* sin salario (sin ocupación que genere un sueldo) y con salario (ocupación que genere un sueldo).
- *Trastorno por consumo de alcohol:* Diagnóstico realizado por el Departamento de Psicología (realizada por una entrevista), de acuerdo al DSM V como parte de la evaluación para el inicio del tratamiento antirretroviral. La evaluación consiste en determinar el tipo de bebedor: social (consumo de alcohol con cautela para no embriagarse) o no social (consumo de alcohol irresponsable con fines embriagantes); luego se evalúa la frecuencia del consumo de alcohol en cantidades superiores o en un tiempo más prolongado del previsto (mayor a 3-4 veces/ semana) y finalmente se evalúo el consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes diarios y que se presentan con problemas en el entorno social, que se representa con un indicador dicotómico (si/no) y finalmente es evaluado por un psicólogo de adicciones con buena correlación.
- *Anticonceptivos hormonales:* uso de anticonceptivos hormonales (pastillas y/o inyectables), representado por el indicador dicotómico (si/no).
- *Número de contactos sexuales:* Es el número de contactos sexuales desde el inicio de la actividad sexual, referidas por el paciente y registradas en la historia.
- *Gestante:* si al momento de la toma de Pap se registró gestación activa.

- *Numero de gestaciones:* Gestaciones vivas a término, pretérmino y abortos registradas en la historia.
- *Infección de Transmisión Sexual:* Antecedente de infección de transmisión sexual reportado por el paciente.
- *Tiempo de diagnóstico:* es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por el VIH hasta el momento que se realiza la prueba del Pap, expresado en años. Se dividió en mayor o menor a 5 años.
- *Recuento del CD4:* el último valor registrado al momento de la realización de la prueba de Pap.
- *Falla Viroológica:* si el nivel plasmático de carga viral no está indetectable (menos de 40 copias/mL) a los seis meses de tratamiento antirretroviral
- *Tratamiento antirretroviral:* Se consideró si recibía o no recibía tratamiento antirretroviral al momento de realizarse la prueba de Pap.

Tamaño de la muestra:

Se utilizó el total de mujeres con la infección por el VIH en el periodo de estudio, que correspondió a 141 casos y 227 controles. Para definir el poder del estudio se hizo el cálculo con el software Epi 6.1, con un intervalo de confianza del 95%, un tamaño de la muestra de 141 casos y 227 controles, utilizando como factor asociado a tener un Pap anormal la edad mayor a 30 años con una frecuencia de exposición de 40% y a un Pap normal la edad mayor a 30 años con una frecuencia de exposición de 26% (11,17), obteniéndose un poder del 80%.

Plan de análisis estadístico:

Se calculó la estadística descriptiva y se presentan tablas de distribución de frecuencias y medidas de tendencia central. Las variables categóricas fueron evaluadas con la prueba del chi cuadrado y las variables continuas se evaluaron con la prueba t-student. El factor de asociación de las variables independientes se explica con el odds ratio y su respectivo intervalo de confianza. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística múltiple para datos binarios y se evaluaron los factores asociados a la variable dependiente, se consideró un resultado estadísticamente significativo si $p < 0.05$ y para el análisis estadístico se utilizó el software Epi Info versión 6.1.

IV. RESULTADOS

Se evaluaron las historias clínicas de 368 pacientes que constituyeron el total del universo. La media de edad fue de 36.8 DS 9.8 años, así mismo el 64.9% (n=239) nació en Lima y el 65.2% (n=240) tenía un grado de instrucción secundaria; el estado civil “sin una relación estable” fue del 42.9% (n=158) y el 71.4% (n=263) tenían una ocupación no asalariada, el trastorno por consumo de alcohol estuvo presente en el 22.8% (n=84) de las pacientes.

En cuanto a la historia obstétrica estuvieron gestando el 7.3% (n=27) y el 50.2% (n=183) reporto más de 2 gestaciones; otros antecedentes importantes fueron: historia de infección de transmisión sexual en el 16.3% (n=60), más de 4 parejas sexuales en el 22.5% (n=83) y 13.5% (n=50) refirió tomar anticonceptivos orales.

La media del tiempo de diagnóstico de infección por el VIH fue de 4.6 años y el 66% (n=243) tuvieron un tiempo de diagnóstico mayor a 5 años, el 81.2% (n=299) tomaban tratamiento antirretroviral, la mediana del recuento de CD4 fue de 440 células/mL DS 275.60 y las que tenían un recuento de CD4 mayor a 200 células/mL fueron el 67.6% (n=186), la mediana de la carga viral fue de 22 858 copias/mL y el 31.8% (n=80) tenían falla virológica.

Al comparar los casos (n=141) y los controles (n=227), la media de edad fue 37.43 años y 36.71 años, respectivamente sin diferencia entre ambos grupos (p=0.53). El nacer fuera de Lima, el tener un grado de instrucción de secundaria, el estado civil “sin relación”, el tener una ocupación no asalariada, no mostraron diferencias entre los casos y los controles.

El trastorno por consumo de alcohol se presentó en el 30.5% (n=43) de los casos y en el 18.1% (n=41) de los controles (p<0.01), en cuanto al tratamiento antirretroviral el 75.2% (n=106) de los casos y en el 85.1% (n=193) de los controles estaban en tratamiento (p=0.01).

Para el análisis de falla virológica no se consideraron 89 pacientes (casos: 35 y controles: 54) porque solo tuvieron una carga viral inicial y no se tuvo una carga control para la definición operacional, por lo cual no afecta el poder del estudio; así la falla virológica se encontró en el 37.7% (n=40) de los casos y en el 23.1% (n=40) de los controles (p<0.01). Otras variables como: el uso de anticonceptivos orales, las mujeres que estuvieron gestando, el número de gestaciones mayor a 2, el número de parejas sexuales mayor o igual a 4, el antecedente de infección de transmisión sexual, el recuento de CD4 y el tiempo de diagnóstico de la infección por el VIH, no tuvieron diferencias significativas entre los casos y los controles, como se observa en la tabla 1.

Del análisis bivariado se obtuvo que el trastorno por consumo de alcohol [OR 1.99 (1.21-3.25) y la falla virológica [OR 2.01 (1.18- 3.41)] se asocian un Pap anormal mientras que un factor protector es el tratamiento antirretroviral [OR 0.53 (0.31-0.90)]. Con las variables significativas resultantes del análisis bivariado se realizó el análisis multivariado donde se evidenció que los factores asociados fueron el trastorno por consumo de alcohol [OR 1.77 (1.06-2.95)] y la falla virológica [OR 2.41 (1.55-3.74)] y el tratamiento antirretroviral [OR 0.07 (0.02-0.23)] fue un factor protector, ver tabla 2.

V. DISCUSIÓN

A nivel mundial en el año 2018, 18. 8 millones de mujeres mayores de 15 años vivían con la infección por el VIH (1) y en el mismo año, el Perú se reportaron alrededor de 19,000 mujeres mayores de 15 años con la infección por el VIH (2).

En nuestro estudio la media de edad de la población fue de 36 años DS +/- 9.8, esto también fue observado en el estudio de Basse et al. en Nigeria en una población de mujeres que acudían a controles ginecológicos de rutina, reportando una media de edad de 33.3 años DS +/- 7.9 (7) en mujeres con el VIH, esta similitud es probable porque se trata de poblaciones con un diagnóstico confirmado de la infección que acuden por controles médicos de rutina.

Un estudio realizado en distintos hospitales del Perú muestra que el perfil de la mujer con la infección por el VIH es tener grado de instrucción secundaria, el estado civil no casada y una ocupación no asalariada (3), a diferencia de lo observado por Delgado et al (19), en mujeres con la infección que acuden a la organización no gubernamental Vía Libre para recibir tratamiento antirretroviral donde se evidencia una población con educación superior, estado civil soltera y ocupación asalariada, esta última clínica de atención privada tiene una población no comparable a la población atendida en el hospital.

El trastorno por el consumo de alcohol en nuestro estudio se presentó en el 22.8%, a diferencia de lo observado en un estudio realizado en 391 mujeres que acudían a controles ginecológicos en Etiopia donde se demuestra que el 53.2% de las mujeres con la infección por el VIH consumen alcohol (9), esto debido a las diferentes condiciones culturales de cada país; estudios en mujeres determinan que el consumo de alcohol es un factor de riesgo para comportamientos sexuales de riesgo como relaciones sexuales no consentidas, múltiples parejas y el no usar preservativo, entre otros. claramente se evidencia un factor de riesgo para tener relaciones luego del consumo de alcohol (28).

En nuestro estudio encontramos que el número de contactos sexuales varía de 1 hasta 4 contactos sexuales desde el inicio de la actividad sexual, esto indicaría que con una sola o pocas parejas la transmisión por vía sexual ocurre por tener en el Perú una epidemia concentrada y una población puente (bisexuales) que son los que transmiten el VIH a las mujeres y éstas a sus hijos, a diferencia de países como Brasil que al tener una epidemia generalizada, la media del número de contactos sexuales en mujeres con la infección por el VIH es de 8.3 DS \pm 13.4, esto origina mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual con el consiguiente daño en el cuello uterino condicionando la aparición de lesiones premalignas y malignas (21).

En la población el 7.3% estaba gestando al momento de realizarse la prueba del Pap semejante a lo registrado en el trabajo de García *et al*, en diferentes hospitales del país en mujeres que acudían a control ginecológico de rutina siendo el 4.4% mujeres gestantes y con infección por VIH (3), sin embargo en ambos estudios no

se obtuvo el dato si es que las mujeres gestantes tuvieron un diagnóstico previo o reciente de la infección por el VIH; los resultados similares es a razón de la vigilancia centinela en gestantes desde el 2002 que acuden a la atención prenatal en hospitales, centros y puestos de salud del MINSA, los cuales deben reportar coberturas en atención prenatal mayores a 90% (22).

El recuento de CD4 y de carga viral en la población de estudio tuvo una mediana de 431 células/mL y 22 858 copias/mL respectivamente, indicadores de una población que está bajo tratamiento antirretroviral, sin embargo el 21.7% estaba en falla virológica esto podría deberse a diferentes factores como lo reportado por Alave *et al*, en una cohorte de 1478 pacientes en el mismo hospital entre los años 2004-2009, donde el 24% de pacientes tenían falla virológica asociada al uso de tratamiento antirretroviral previo, adherencia inadecuada, infecciones oportunistas y cambio de terapia por toxicidad, así como un CD4 menor a 100 células/mL, variables que no sea podido identificar en el estudio desarrollado (24).

La Sociedad Americana de Cáncer reconoce la infección por el VIH como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, el cual puede detectarse con una prueba de tamizaje como el Papanicolaou, que tiene una sensibilidad del 30-87% y una especificidad del 86%-100 % para detectar lesiones anormales de cuello uterino (18,30).

En Tailandia, la media de edad de mujeres con lesión anormal de cuello uterino es de 30,9 años, comparado con la media de 29,8 años de las mujeres sin lesión de cuello uterino (24), en nuestro estudio la media de edad fue de 36 años sin asociación entre los casos y controles, esta diferencia de edades entre las mujeres de ambos países es por una mayor prevalencia de casos de VIH en mujeres, en el contexto de un país con una epidemia generalizada, como ocurre en Tailandia

Wigfall *et al*, evaluaron a 106 mujeres con la infección por el VIH sobre su conocimiento acerca del cáncer de cuello uterino y la prueba de Papanicolaou como medida de prevención y encontró que la ausencia de una educación superior, el no contar con una ocupación asalariada y el estado civil sin compromiso, son condiciones sociales y culturales que se relacionan con un resultado de Pap anormal y a no realizarse la prueba periódicamente (15). En el presente estudio no se encuentra asociaciones en la población estudiada entre educación, estado civil y ocupación con el resultado de un Pap anormal, debido probablemente a que las mujeres que acuden a un hospital nacional tienen una similitud de condiciones sociales.

Los estudios de cohortes en mujeres con infección por el VIH, reconocen como factores de riesgo para lesiones anormales de cuello uterino: el uso de anticonceptivos hormonales, las infecciones de transmisión sexual, el número de parejas sexuales y un número mayor de gestaciones (9,16), sin embargo en el estudio de Bailey *et al*, realizado en Ucrania con una muestra de 1120 mujeres con la infección por el VIH, estos antecedentes no se asocian a un resultado de Pap

anormal como si lo es la infección por el virus del papiloma humano (17). En el grupo de mujeres estudiadas no existe asociación entre una lesión anormal de cuello uterino y los factores mencionados, se debe enfatizar que, como parte del tamizaje de lesiones pre malignas de cuello uterino en las mujeres con el VIH en el Perú no se realiza el estudio para el virus del papiloma humano.

Sansone et al, en un estudio retrospectivo observacional en Italia, demostró que las mujeres con un recuento de $CD4 < 200$ células/mL, tenían una asociación 5 veces mayor de desarrollar lesiones anormales de cuello uterino en comparación con las mujeres con $CD4 > 500$ células/mL (16), al igual que en el estudio transversal retrospectivo de Davies et al. realizado en mujeres inglesas que acuden a controles ginecológicos, en el cual agruparon mujeres con un recuento de $CD4 \leq 350$ células/mm³ y $CD4 > 350$ células/mL, se observó una prueba de pap anormal en el 42.1% y 6.3% respectivamente(25), por el contrario en la población evaluada no se mostró asociación entre el $CD4 \leq 200$ células/mL y el resultado de un pap anormal, esto podría explicarse porque existen otros factores no relacionados a la inmunidad dependiente de células T, como por ejemplo la inmunidad local del cuello uterino la cual se ve afectada por la disminución de células dendríticas propias de dicho tejido que hacen posible la progresión de lesiones anormales a cáncer en este grupo de mujeres con la infección por el VIH y $CD4$ mayor de 200 cel/mL (21)

Chalermchockcharoenkit et al. en un estudio de cohortes en una clínica de atención de pacientes con la infección por el VIH, encontró que las mujeres con una lesión de cuello uterino tienen 6.1 años de infección y las mujeres sin lesión de

cuello uterino tienen 5.9 años de infección (23), al igual que nuestro estudio donde comparamos el tiempo de infección por el VIH (>5 años y ≤ 5 años) con el resultado de una prueba de Pap sin encontrar diferencias, esto último al igual que los estudios previos demuestran que la incidencia de una lesión anormal se incrementa con el tiempo, especialmente en los primeros 3.5 años, para luego mantenerse estable u observarse la regresión de la lesión detectada, lo cual dependerá del sistema inmune de la persona, de un adecuado seguimiento con controles periódicos médicos y el iniciar el tratamiento antirretroviral de forma temprana, esto podría suceder en la población de estudio la cual tiene mayoritariamente un tiempo mayor a 5 años del diagnóstico inicial.

El abuso de alcohol altera la funcionalidad cognitiva y puede incrementar los comportamientos sexuales de riesgo como el no usar condón, tener relaciones sexuales sin consentimiento, especialmente en las mujeres (26), luego cuando se adquiere la infección por el VIH, se acelera la progresión de la enfermedad mediante un efecto directo del alcohol sobre la inmunidad del individuo, lo cual se refleja en el número de CD4, particularmente entre los individuos que no están en tratamiento antirretroviral, esto se ha observado en individuos con consumo exagerado de alcohol que tienen cuatro veces menos posibilidad de tener carga viral indetectable y dos veces más posibilidad de tener un recuento bajo de CD4 en comparación a los individuos con consumo moderado o abstinencia de alcohol (14). No existen estudios sobre el trastorno por consumo de alcohol y su asociación con lesiones pre malignas o malignas de cuello uterino en mujeres con la infección por el VIH, por lo cual el estudio realizado al encontrar el trastorno por el consumo de

alcohol como un factor de riesgo para tener lesiones anormales de cuello uterino, es de importancia en el desarrollo de medidas preventivas en mujeres con estas características.

La carga viral es un factor determinante en el riesgo del desarrollo de cáncer de cuello uterino (6) así Swende et al. en una cohorte de mujeres con la infección por el VIH que acuden a controles médicos en Nigeria, encontraron que los niveles de carga viral mayor de 10,000 copias/mL correlaciona con un alto riesgo de una lesión anormal de cuello uterino (12), esto evidenciaría que la carga viral detectable (con cargas mayores a 10,000) en mujeres con la infección por el VIH, sean más propensas a sufrir cambios pre malignos y malignos en el cuello uterino, explicado además por la permanencia del virus del papiloma humano (VPH) en las células del cuello uterino las cuales no pueden eliminarse por un sistema inmune debilitado y posteriormente contribuyen a desarrollar displasia o cáncer (11).

En cuanto al tratamiento antirretroviral el estudio de Kim S et al. durante los años 1991-2011, en una cohorte de 245 mujeres americanas con la infección por el VIH, evaluaron los resultados de Pap entre las mujeres con y sin tratamiento antirretroviral, demostrando que aquellas que tuvieron tratamiento redujeron su riesgo de desarrollar una lesión intraepitelial de cuello uterino (27).

Al igual que Bekolo et al, en un estudio trasversal donde evaluaron mujeres que acudían a realizarse una prueba de Pap, encontraron que las mujeres con la infección por el VIH que recibían tratamiento antirretroviral tuvieron un Pap anormal en el

11.5%, mientras que las mujeres de la población general tuvieron un Pap anormal en el 21.1% , por lo cual se establece que el tratamiento antirretroviral restaura parcialmente el sistema inmune, lo cual reduce el riesgo de cáncer de cuello uterino además de conferir cierta protección contra el virus del papiloma humano en mujeres con la infección por el VIH (13).

La fortaleza del estudio es el diseño metodológico y el tamaño de la muestra, que permite establecer asociación de riesgo o protección.

Una limitación del estudio es la recolección de datos de forma retrospectiva con la dificultad en obtener la información completa de las historias clínicas y no obtener los resultados histopatológicos de las lesiones anormales.

Se concluye que la población evaluada, tiene como factores asociados de riesgo para desarrollar un resultado citológico anormal de cuello uterino: el trastorno por consumo de alcohol y estar en falla virológica mientras que tomar tratamiento antirretroviral es un factor asociado de protección para un resultado citológico normal.

En base a estos resultados se recomienda realizar estrategias de intervención específica en mujeres con infección por VIH, como continuar con el inicio temprano del tratamiento antirretroviral, mejorar la adherencia al tratamiento que evite la falla virológica y realizar terapias (psicológicas y psiquiátricas) dirigidas al trastorno del consumo de alcohol, además se deben implementar la realización del tamizaje para el virus del papiloma virus humano y el seguimiento del resultado histopatológico de las muestras obtenidas.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS DATA 2017 [Internet]. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS); 2017 [Consultado Julio 2017].
Disponible: <http://www.unaids.org>
2. Programa Conjunto de la Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. [Internet]. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). [Consultado julio 2017].
Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru>.
3. García P, Nureña, C, Bayer A, Cárcamo C, Lazo M, La Rosa S, et al. Nunca pensé que me iba a pasar a mí. VIH y vulnerabilidad de la mujer en el Perú: evidencias y recomendaciones para la acción. Primera Edición. Facultad de Salud Pública y Administración – UPCH. Centro de publicaciones de la UPCH; 2012.
4. Hoffmann C, Rockstroch J. HIV 2012/2013. Second Edition. Hamburg. Medizin Fokus Verlag; 2012.
Disponible en: www.hivbook.com
5. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS. October, 2014.
6. Peterson-Dryden S, Nsingo-Byochora Suneja G, Efstathiou J, Grover S, Chiyapo S, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016; (34): 3749-3757.
7. Bassegy G, Jeremiah I, Ikimalo J, Fiebai P, Athanasius B. Abnormal cervical cytology among HIV-positive women in Nigeria. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2014; 125 (1): 103–106.

8. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Infectious Diseases Society of América. August 2016.
9. Getinet M, Gelaw B, Sisay A, Mahmoud E, Assefa A. Prevalence and predictors of Pap smear cervical epithelial cell abnormality among HIV-positive and negative women attending gynecological examination in cervical cancer screening center at Debre Markos referral hospital, East Gojjam, Northwest Ethiopia. *BMC Clinical Pathology*. 2015. Doi 10.1186/s12907-015-0016-2.
10. De Andrade A, Luz P, Velasque L, Veloso V, Moreira R, Russomano F, et al. Factors Associated with colposcopy-histopathology confirmed cervical intraepithelial neoplasia among HIV infected women from Rio de Janeiro, Brasil. *Plos One*; 2011. Doi: 10.1371/journal.pone.0018297
11. Camargo M, Soto-De León S, Muñoz M, Sánchez R, Peña-Herrera D, Pineda-Peña A, et al. Human papillomavirus detection in women with and without human immunodeficiency virus infection in Colombia. *BMC Cancer*. 2014; 451(14):1-10.
12. Swende T, Ngwan S, Swende L. Prevalence and risk factors for cervical squamous intraepithelial lesions among women infected with HIV-1 in Makurdi, Nigeria. *International Journal of Women's Health*. 2012. Doi: 10.2147/IJWH.S21205
13. Bekolo C, Bryan G, Tchago F, Nangue C, Bekoule P, Kollo B. Integrating Cervical Cancer Screening with HIV Care in Cameroon: Comparative Risk Analysis of Cervical Disease in HIV-Infected Women Receiving Antiretroviral Therapy to Women in the General Population. *Plos One*. 2016. Doi: 10.1371/journal.pone.0149152.

14. Neuman MG, Schneider M, Nanau RM, Parry C. Alcohol Consumption, Progression of Disease and Other Comorbidities, and Responses to Antiretroviral Medication in People Living with HIV. *AIDS Research and Treatment*; 2012. Doi:10.1155/2012/751827.
15. Wigfall L, Bynum S, Brandt H, Friedman D, Bond S, Lazenby G, et al. Cervical cancer prevention knowledge and abnormal Pap test experiences among women living with HIV/AIDS. *J Cancer Educ.* 2015; 30(2):213-9.
16. Sansone M, Saccone G, Migliuccil A, Saviano R, Capone A, Maruottil G, et al. Screening for cervical carcinoma in HIV-infected women: Analysis of main risk factors for cervical cytologic abnormalities. *Journal of Obstetric Gynaecology Research* 2016. Doi:10.1111/jog.13225.
17. Bailey H, Thorne C, Semenko I, Malyuta R, Tereschenko I, Kulakovskayas E, et al. Cervical Screening within HIV care: Findings from an HIV-Positive Cohort in Ukraine. *Plos One.* 2012. Doi.org/10.1371/journal.pone.0034706.
18. Prabha Devi Kodey, Bindhu Priya Narigapalli. Conventional Pap Smear Screening in HIV Seropositive Women in South India. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2013; 63(1):55-58.
19. Delgado J, Menacho L, Segura E, Roman F, Cabello R. Cervical cancer screening practices, knowledge of screening and risk, and highly active antiretroviral therapy adherence among women living with human immunodeficiency virus in Lima, Perú. *International Journal of STD & AIDS*, 2016; 1: 1–4.
20. Resumen de la Situación de la Epidemia del VIH/SIDA, sito en: <https://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2015/vih/matcom/Situacion-Epidemiologica-VIH-2015>.
[Consultado el 30 de marzo 2017].

21. Oliveira P, Oliveira R, Travessa I, Gomes M, Santos M, Grassi M. Prevalence and risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in Salvador, Bahía, Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128(4):197-201.
22. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú. Dirección General de Epidemiología, noviembre 2013. Lima-Perú.
23. Chalermchockcharoenkit A, Chayachinda Ch, Thamkhantho M, Komoltri. Prevalence and cumulative incidence of abnormal cervical cytology among HIV-infected Thai women: a 5.5- year retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2011. Doi: 10.1186/1471-2334-11-8.
24. Alave J, Paz J, Gonzalez E, Campos M, Rodriguez M, Willing J, et al. Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Revista Chilena de Infectología,* 2013; 30 (1): 42-48.
25. Davies O, Rajamanoharan S, Balachandran T. Cervical screening in HIV-positive women in the East of England: recent CD4 as the predictive risk factor. *International Journal of STD & AIDS,* 2015; 26(13):945–950.
26. McCabe B, Schaefer N, Peragallo N, Mitrani V. Alcohol misuse, depressive symptoms, and HIV/STI risk of Hispanic women. *Ethnicity & Health.* Octubre 2016. Doi.org/10.1080/13557858.2016.1244738.
27. Kim S, Messing S, Shah K, Luque A. Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Menopause on Risk of Progression of Cervical Dysplasia in Human Immune-Deficiency Virus (HIV) Infected Women. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology,* 2013. Doi.org/10.1155/2013/784718.

28. McCabe B, Solle N, Montano P, Mitrani V. Alcohol misuse, depressive symptoms and HIV/STI risks of US Hispanic women. *Ethnicity & Health*. Doi: 10.1080/13557858.2016.1244738
29. Jaquet A, Horo A, Ekouevi D, Toure B, Coffie B, Lenadu S, Messou E, Sasco A, Dabis F. Risk Factors for cervical intraepithelial neoplasia in HIV infected women on Antiretroviral Treatment in Cote d'Ivoire, West Africa. *Plos One*. 2014. Doi: 10.1371/journal.pone.0090625.
30. Kituncharoen S, Tantbirojn P, Niruthisard S. Comparison of unsatisfactory rates and detection of abnormal cervical cytology between conventional Papanicolau smear and Liquid-Based cytology (Sure Path). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015; 16 (18), 8491-8494.
31. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS N° 097 - MINSA/DGSP-V.02, 2014.
32. Firnhaber C, Mayisela N, Mao L, Williams S, Swarts A, Faesen M, et al. Validation of Cervical Cancer Screening Methods in HIV Positive Women from Johannesburg South Africa. *Plos One*, 2013; 8(1): e53494.
33. Orientaciones Terminológicas de ONUSIDA. Octubre 2011.

ANEXOS

Tabla 1: Características sociodemográficas, antecedentes ginecológicos y de la infección por el VIH de las pacientes estudiadas.

	Casos (n=141)	Controles (n=223)	p
Edad (media)	37.43 DS+/- 9.84	36.71 DS+/-9.81	0.53
Edad			
≥35 años	81 (57.4%)	149 (65.6%)	<u>0.05</u>
<35 años	60 (42.5%)	78 (34.3%)	
Estado Civil			
Sin una relación	66 (46.8 %)	92 (40.5%)	0.11
Con una relación estable	75 (53.2%)	135 (59.5%)	
Lugar de Nacimiento			
Fuera de Lima	45 (39.9%)	84 (37%)	0.16
Lima	96 (60,1%)	143 (63%)	
Grado de Instrucción			
Primaria	26 (18.4%)	33(14.5%)	0.46
Secundaria	92 (65.2%)	148 (65.2%)	
Superior	23 (16. 3%)	46 (20.3%)	
Ocupación			
Sin Salario	96 (68.1%)	167 (73.6%)	0.13
Con Salario	45 (31.9 %)	60 (26.4 %)	
Trastorno por consumo de alcohol			
Si	43 (30.5%)	41 (18.1%)	<u><0.01</u>
No	98 (69.5%)	186 (81.9%)	
Anticonceptivos hormonales			
Si	18 (12.7%)	32 (14.1%)	0.36
No	123 (87.2 %)	195 (85.9%)	
Gestante			
Si	7 (4,9%)	20 (8.8 %)	0.08
No	134 (95.1%)	207 (91.2 %)	
Infección de transmisión sexual			
Si	22 (15,6%)	38 (16.7%)	0.39
No	119 (84,4%)	189 (83.3%)	
Numero contactos sexuales			
≥4 parejas	28 (19.9 %)	55 (24.2%)	0.16
1-3 parejas	113 (80.1 %)	172 (75.7%)	
Numero de Gestaciones			
Más de 2	72 (57.5 %)	111 (52.9 %)	0,68
Solo 1	37 (21.9 %)	62 (24.7 %)	
ninguna	30 (20.6 %)	52 (22.5 %)	
Tratamiento antirretroviral			
Si	106 (75,2%)	193 (85.1%)	<u>0,01</u>
No	35 (24.8 %)	34 (14.9%)	
CD4			
≤200	35 (24.7 %)	54 (23.8 %)	0,38
>200	71 (50.3 %)	132 (58.2 %)	
Tiempo de Diagnostico			
≤5 años	44 (31,2%)	81 (36.5%)	0,30
>5 años	97 (68,8%)	146 (65,5%)	
*Falla Viroológica			
Si	40 (37.7 %)	40 (23.1%)	<u><0.01</u>
No	66 (62.3 %)	133 (76,9%)	

*no se consideraron 89 pacientes, que no cumplían el criterio de falla virológica

Tabla 2: Análisis bivariado y multivariado de las principales características asociadas a una prueba de Pap anormal en mujeres con la infección por el VIH.

	Bivariado HR95%	Multivariado HR95%
Edad		
≥35 años	1	
<35 años	0.70 (0.45-1.08)	
Trastorno por el Consumo de Alcohol		
Si	1	1
No	1.99 (1.21-3.25)	1.77 (1.06-2.95)
Falla Viroológica		
Si	1	1
No	2.01(1.18-3.41)	2.41 (1.55-3.74)
Tratamiento Antirretroviral		
Si	1	1
No	0.53 (0.31-0.90)	0.07 (0.02-0.23)