

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGIA Y PEDIATRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**Caracterización de la neoplasia  
intraepitelial cervical (NIC) inducida por  
el virus del papiloma humano (VPH), en  
pacientes seropositivas a virus de la  
inmunodeficiencia humana**

**Tesis Doctoral**

**Tomás Carlos Rodríguez Bravo**

Salamanca, Marzo de 2013



La insistencia de mi esposa fue clave en la decisión de emprender esta aventura intelectual.

Si Esther no hubiera aparecido en mi vida, yo no sería Doctor en Medicina.



El Profesor **Dr. Ángel García Sánchez**, Director del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA:

*“Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Caracterización de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) inducida por el virus del papiloma humano (VPH), en pacientes seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana”, realizada por D. Tomás Carlos Rodríguez Bravo, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador”.*

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 21 de Marzo de 2013.

Fdo. Prof. D. Ángel García Sánchez





**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA,  
GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA.**

Avd<sup>a</sup> Alfonso X El Sabio s/n 1 37007 - Salamanca  
Tel. (34) 923 294540 Ext. 1851 Fax. (34) 923 294724  
dpto.ogyp@usal.es

El **Dr. Ángel García Iglesias**, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Salamanca, el **Dr. Miguel Cordero Sánchez**, Prof. Titular de Medicina Interna de la Universidad de Salamanca, y el **Dr. David Ángel Beltrán Vaquero**, Ginecólogo del Instituto Madrileño de Salud Pública.

CERTIFICAN que:

La presente Tesis Doctoral, titulada "*Caracterización de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) inducida por el virus del papiloma humano (VPH), en pacientes seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana*", realizada por D. Tomás Carlos Rodríguez Bravo, Licenciado en Medicina y Cirugía, se ha realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, méritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico para que su autor pueda optar con ella al título de Doctor.

Por ello, autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.

Fd<sup>o</sup>

**Dr. Ángel García Iglesias**

Fd<sup>o</sup>

**Dr. Miguel Cordero Sánchez**

Fd<sup>o</sup>

**David Ángel Beltrán Vaquero**

En Salamanca, a 21 de Marzo de 2013





## **AGRADECIMIENTOS**

---

Hace veinte años los Doctores en Farmacia Dña. María Jesús Monte Río y D. José Juan García Marín dirigieron mi Trabajo de Grado. En la actualidad ambos son Catedráticos de la Universidad de Salamanca. Todo el rigor científico y la meticulosidad en la ordenación de datos que aprendí bajo su tutela he vuelto a ponerlos en juego.

El tercer Director de mi Tesina fue Jefe de Servicio durante mi formación como médico interno residente. D. Antonio López Salvá me enseñó ginecología, pero también buenas maneras y elegancia en el trato con los demás.

El Dr. D. Ángel García Iglesias ha resultado un Director de Tesis cercano, accesible, atento y animoso. Como experto docente me ha intentado inculcar el gusanillo de la docencia, pero cada cosa tiene su edad y eso lo veo difícil. Desde hace dos años hablamos casi a diario en el intento de dar forma a este proyecto tan importante para mí.

El Dr. D. Miguel Cordero Sánchez es tan reconocido infectólogo como referente en el Hospital Universitario de Salamanca. Me facilitó el acceso a las bases de datos y me alentó en la consecución de esta Tesis.

El Dr. D. David Ángel Beltrán Vaquero es ginecólogo de la Comunidad de Madrid. Admiro su facilidad de palabra cuando le veo enfrentado a un público numeroso, discutiendo en inglés y explicando los últimos avances de la especialidad. Hemos trabajado arduamente hasta conseguir diseñar y modelar este trabajo de investigación.

A mis compañeros Ginecólogos del Hospital Universitario de Salamanca, por su colaboración para mantenerme actualizado en la especialidad.

Mi hija Patricia participó en la corrección final de esta Tesis. Cuenta conmigo si un día decides realizar la tuya.

A todos los anteriormente mencionados, Gracias.





**ÍNDICE**

AGRADECIMIENTOS .....	9
INTRODUCCION.....	26
1. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA) .....	26
1.1 Descubrimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	26
1.2 Clasificación de los retrovirus.....	27
1.3. Clasificación del VIH.....	28
1.3.1. VIH tipo 1.....	28
1.3.2. VIH tipo 2.....	29
1.4. Estructura del Virus .....	30
1.4.1. VIH tipo 1.....	30
1.4.2. VIH tipo 2.....	33
1.5. Ciclo biológico del VIH.....	34
1.7. El sistema inmune.....	36
1.8.1. Origen de la infección .....	38
1.8.2. Datos epidemiológicos en España .....	38
1.8.3. Estado actual en España .....	40
1.8. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Historia natural de la enfermedad.....	42
1.9. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA: Clasificación CDC-87 .....	46
1.10. Diagnóstico.....	47
1.10.1 Métodos indirectos .....	47
1.10.1.1. Pruebas de screening.....	48
1. MÉTODOS INDIRECTOS.....	48
2. MÉTODOS DIRECTOS.....	49
1.10.1.2. Pruebas confirmatorias.....	49
1.10.2. Métodos directos .....	49
1.10.3. Métodos diagnósticos utilizados en el Hospital de Salamanca.....	50
1.11. Tratamiento del SIDA.....	50
1.11.1 Inicio del tratamiento .....	51

1.11.2. Clasificación de los fármacos antirretrovirales .....	53
2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	55
2.1. Introducción.....	55
2.2. Virus del papiloma humano: Biología y oncogénesis.....	57
2.2.1. Estructura del Virus del Papiloma Humano .....	57
2.2.2. Ciclo biológico.....	59
2.3. Respuesta inmune al VPH.....	60
2.4. Historia natural de la Infección por VPH y Carcinogénesis .....	61
2.4.1. Infección por VPH y oncogénesis .....	61
2.4.2. Co-factores implicados en la carcinogénesis del VPH.....	63
2.4.2.1. Cofactores medioambientales o exógenos .....	64
2.4.2.2. Cofactores virales:.....	65
2.4.2.3. Cofactores del huésped:.....	66
2.5. Epidemiología.....	67
2.5.1. Impacto numérico de las infecciones por VPH .....	67
2.5.2. Epidemiología del cáncer de cérvix.....	67
2.5.3. Epidemiología de las neoplasia cervicales intraepiteliales (CIN).....	68
2.5.3.1. CIN I.....	68
2.5.3.2. CIN II – III .....	69
2.6. Signos y síntomas.....	69
2.6.1. Cáncer .....	69
2.6.2. Verrugas cutáneas: .....	70
2.6.3. Verrugas genitales: .....	70
2.6.4. Papilomatosis respiratoria:.....	71
2.6.5. VPH en pacientes los inmunocomprometidos:.....	71
2.7. Transmisión del VPH .....	71
2.7.1. Vertical .....	71
2.7.2. Contacto sexual .....	71
2.7.3. Vectores .....	72
2.8. Manejo de las displasias .....	72
2.9. Tratamiento.....	74
2.9.1 Destructivos o Ablativos.....	74

2.9.2. Escisionales .....	74
2.8.3. Tratamientos preventivos .....	74
2.8.3.1. Vacunación VPH.....	74
2.8.3.2. Preservativos .....	76
2.8.3.3. Microbicidas .....	76
2.8.3.4. Tratamiento de las infecciones orales.....	76
3. VIH/TARGA, INMUNIDAD Y VPH .....	76
OBJETIVOS.....	78
MATERIAL Y MÉTODOS .....	80
1. Diseño del estudio.....	80
2. Cálculo del tamaño muestral .....	81
3. Obtención y características generales de la muestra.....	82
3.1. Criterios de inclusión de la muestra .....	82
3.2. Criterios de exclusión de la muestra .....	82
4. Variables del estudio.....	83
5. Procedimiento .....	84
6. Técnicas .....	84
6.1. Citología cérvico vaginal.....	84
6.1.1. Técnica.....	84
6.2. Colposcopia. ....	85
6.2.1. Técnica.....	86
6.3. Biopsia de cérvix.....	86
6.4. Contaje de linfocitos T.....	87
6.5. Virus de la Hepatitis .....	87
6.5.1. Análisis de VHB. ....	88
6.5.1.1. Serología .....	88
6.5.1.2. Carga viral. ....	88
6.5.1.3. Genotipado.....	88
6.5.2. Análisis del VHC. ....	89
6.5.2.1. Serología .....	89
6.5.2.2. Carga vírica .....	89
6.5.2.3. Genotipado.....	89

6.6. Análisis y valoración del VIH .....	90
6.6.1. Serología .....	90
6.6.2. Carga vírica .....	90
7. Análisis estadístico .....	90
7.1. Estadística descriptiva .....	90
7.2. Contraste de hipótesis.....	90
7.3. Desarrollo del análisis estadístico .....	91
Resultados .....	93
1. Perfil demográfico.....	93
1.1 Población de referencia .....	93
1.2. Perfil demográfico.....	93
1.2.1. Edad.....	94
1.2.2. Gestaciones.....	95
1.2.3. Abortos.....	95
1.2.4. Partos.....	96
1.2.5. Uso de métodos anticonceptivos.....	97
2. Visita inicial .....	98
2.1. Análisis citológico y del exudado vaginal al inicio del estudio .....	98
2.1.1 Candidiasis.....	98
2.1.2. Tricomoniasis .....	98
2.1.3. Presencia de <i>Streptococcus agalactiae</i> .....	99
2.1.4. Presencia de <i>Escherichia coli</i> .....	99
2.1.5. Citología .....	100
2.1.5.1. Resultado negativo. ....	100
2.1.5.2. Hiperqueratosis. ....	100
2.1.5.3. Paraqueratosis. ....	101
2.1.5.4. Colpitis.....	101
2.1.5.5. Atrofia .....	102
2.1.5.6. Citología: L-SIL .....	102
2.1.5.7. Citología: H-SIL.....	103
2.1.5.8. Citología: Atipia de significado indeterminado (ASCUS) .....	103
2.1.5.9. Citología: presencia de coilocitos.....	104

2.2. Tratamientos antirretrovirales de las pacientes incluidas en el estudio. ....	104
2.3. Análisis de tóxicos.....	106
2.3.1. Heroína.....	106
2.3.2. Cocaína. ....	106
2.3.3. Alcohol.....	107
2.3.4. Tabaco. ....	107
2.3.5. Hachis. ....	108
2.4. Resultados la colposcopia al Inicio del Estudio.....	109
2.4.1. Colposcopia normal.....	109
2.4.2. Colposcopia con resultado de punteado. ....	109
2.4.3. Colpitis.....	110
2.4.4. Mosaico ....	110
2.4.5. Vasos atípicos ....	111
2.5. Valoración y análisis de VPH .....	111
2.5.1. VPH basal.....	111
2.5.2. VPH 6.....	112
2.5.3. VPH 11 .....	112
2.5.4. VPH 16.....	113
2.5.5. VPH 18.....	113
2.5.6. VPH 20.....	114
2.5.7. VPH 22 .....	114
2.5.8. VPH 32.....	114
2.5.9. VPH 35 .....	115
2.5.10. VPH 39 .....	115
2.5.11. VPH 42 .....	115
2.5.12. VPH 43 .....	116
2.5.13. VPH 44 .....	117
2.5.14. VPH 45 .....	117
2.5.15. VPH 51 .....	118
2.5.16. VPH 52 .....	118
2.5.17. VPH 53 .....	118
2.5.18. VPH 61 .....	119



2.5.19. VPH 64 .....	119
2.5.20. VPH 70 .....	120
2.5.21. VPH 82 .....	120
2.5.22. VPH 84 .....	120
2.6. Valoración y análisis del VIH .....	121
2.6.1. Número de copias de VIH al inicio del estudio. ....	121
2.6.2. Contaje linfocitos CD4 .....	122
2.7. Análisis del Virus de la hepatitis B al inicio del estudio .....	123
3. Análisis de los resultados en la visita intermedia: 6 meses.....	124
3.1. Citología .....	124
3.1.1 Citología negativa.....	124
3.1.2. Citología con signos de inflamación.....	124
3.1.3. Hiperqueratosis. ....	125
3.1.4. Paraqueratosis .....	125
3.1.5. Presencia de L-SIL.....	126
3.1.6. Presencia de H-SIL.....	126
3.2. Valoración y análisis de VPH tras 6 meses .....	127
3.2.1. VPH negativo.....	127
3.2.2. VPH 6.....	128
3.2.3. VPH 11 .....	128
3.2.4. VPH 16.....	129
3.2.5. VPH 18.....	129
3.2.6. VPH 20.....	130
3.2.7. VPH 22 .....	130
3.2.8. VPH 32.....	130
3.2.9. VPH 35 .....	131
3.2.10. VPH-39.....	131
3.2.11. VPH 42 .....	131
3.2.12. VPH 43 .....	132
3.2.13. VPH 44 .....	132
3.2.14. VPH 45 .....	132
3.2.15. VPH 51 .....	133

3.2.16. VPH 52 .....	133
3.2.17. VPH 53 .....	134
3.2.18. VPH 61 .....	134
3.2.19. VPH 64 .....	135
3.2.20 VPH 70 .....	135
3.2.21. VPH 82 .....	135
3.2.22. VPH 84 .....	135
3.3. Valoración y análisis del VIH .....	136
3.3.1. Número de copias de VIH a los 6 meses del estudio.....	136
3.3.2. Contaje de linfocitos CD4 a los 6 meses.....	137
3.4. Análisis del Virus de la hepatitis B a los 6 meses del inicio del estudio.....	138
4. Análisis de los resultados en la visita Final: 12 meses .....	139
4.1. Citología .....	139
4.1.1 Citología: Resultado negativo.....	139
4.1.2 Citología con signos de inflamación.....	139
4.1.3 Hiperqueratosis .....	140
4.1.4. Paraqueratosis.....	140
4.1.5. Atrofia.....	141
4.1.6. Metaplasia .....	141
4.1.6. Citología: L-SIL .....	142
4.1.7. Citología: H-SIL.....	142
4.2. Valoración y análisis de VPH tras 12 meses .....	143
4.2.1. VPH negativo.....	143
4.2.2. VPH 6.....	143
4.2.3. VPH 11 .....	144
4.2.4. VPH 16.....	144
4.2.5. VPH 18.....	145
4.2.6. VPH 20.....	146
4.2.7. VPH 22 .....	146
4.2.8. VPH 32.....	146
4.2.9. VPH 35.....	146
4.2.10. VPH-39.....	147

4.2.11. VPH 42 .....	147
4.2.12. VPH 43 .....	148
4.2.13. VPH 44 .....	148
4.2.14. VPH 45 .....	148
4.2.15. VPH 51 .....	149
4.2.16. VPH 52 .....	149
4.2.17. VPH 53 .....	149
4.2.18. VPH 61 .....	150
4.2.19. VPH 64 .....	150
4.2.20. VPH 70 .....	151
4.2.21. VPH 82 .....	151
4.2.22. VPH 84 .....	151
4.3. Valoración y análisis del VIH .....	151
4.3.1. Número de copias de VIH a los 12 meses del estudio .....	151
4.3.2. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses .....	152
4.4. Análisis del Virus de la hepatitis B a los 6 meses del inicio del estudio.....	153
5. Comportamiento de las lesiones producidas por VPH en las pacientes infectadas también por el VIH a lo largo del estudio .....	154
5.1. Influencia en la mucosa vaginal - citología.....	154
5.1.1. Citología VPH negativa.....	154
5.1.2. Hiperqueratosis .....	155
5.1.3. Paraqueratosis .....	156
5.2. Evolución de los distintos genotipos del VPH a lo largo del estudio.....	156
5.3 Relación entre la ausencia de VPH y la carga viral de HIV .....	160
5.4. Relación entre el número de linfocitos CD4 y VPH negativo.....	162
DISCUSIÓN.....	167
VIH y lesiones preinvasivas.....	167
VIH y lesiones invasivas.....	169
Tratamiento .....	170
Lesiones preinvasoras.....	170
Lesiones invasoras.....	171
CONCLUSIONES .....	175

BIBLIOGRAFÍA .....	177
--------------------	-----

## INDICE DE TABLAS y FIGURAS

### TABLAS

Tabla I. Genes y proteínas del VIH-1. ....	32
Tabla II. Diferencias existentes entre el VIH-1 y el VIH-2.....	34
Tabla III. Estimaciones sobre el VIH y el SIDA en España (ONUSIDA - 2011)(31)...	41
Tabla IV. Sintomatología asociada al SIDA.....	44
Tabla V. Enfermedades oportunistas definitorias de SIDA .....	45
Tabla VI. Controladores de la Infección VIH.....	46
Tabla VII. Clasificación de la infección por VIH / SIDA – CDC - 87 .....	47
Tabla VIII. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH .....	48
Tabla IX. Antirretrovirales de uso más frecuente (55) .....	52
Tabla X. Estimación Poblacional .....	82
Tabla XI. Características del ensayo VERSANT HBV bDNA 3.0 (Siemens healthcare) .....	88
Tabla XII. Descripción general de los resultados de las pruebas originales y los resultados después de repetir la prueba en un estudio de exactitud clínica del Versant Hepatitis C Virus Genotype Assay (Siemens Healthcare). Adaptado de Verbeeck y cols (2008) (147). .....	89
Tabla XIII. Edad de las participantes en el estudio .....	94
Tabla XIV. Número de embarazos .....	95
Tabla XV. Datos de abortos en las participantes en el estudio.....	96
Tabla XVI. Estadísticos descriptivos para la variable número de copias de VIH ...	121
Tabla XVII. Estadísticos descriptivos para la variable Contaje de linfocitos CD4..	122
Tabla XVIII. Estadísticos descriptivos para la variable número de copias de VIH a los 6 meses. ....	136
Tabla XIX. Contaje linfocitos CD4 a los 6 meses.....	137
Tabla XX. Contaje de copias del VIH a los 12 meses .....	151
Tabla XXI. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses. ....	152
Tabla XXII . Tabla de contingencia Citología VPH negativo basal x Citología VPH negativo a los 6 meses – Frecuencia.....	154
Tabla XXIII - Tabla de contingencia Citología VPH negativo basal x Citología VPH negativo a los 12 meses – Frecuencia .....	155
Tabla XXIV – Relación entre VPH-Negativo y N <sup>o</sup> de copias del VIH al inicio del estudio.....	160
Tabla XXV- Relación entre VPH-Negativo y N <sup>o</sup> de copias del VIH a los 6 meses....	161
Tabla XXVI- Relación entre VPH-Negativo y N <sup>o</sup> de copias del VIH a los 12 m .....	161

Tabla XXVII – Relación entre los niveles de linfocitos CD4 al inicio del estudio y VPH negativo basal.....	163
Tabla XXVIII - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal.....	163
Tabla XXIX - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal.....	164
Tabla XXX - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal.....	164
Tabla XXXI - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo 12 meses .....	165

## FIGURAS

Figura 1. De izquierda a derecha: Montagnier, Barré-Sinoussi y Zur Hausen. Premios Nobel de Medicina en 2008.....	27
Figura 2. Estructura del VIH.....	30
Figura 3. Estructura genómica y procesamiento de las proteínas virales. ....	31
Figura 4. Estructura genómica del VIH-2 y sus diferencias con la del VIH-1.....	34
Figura 5. Ciclo biológico del VIH simplificado. ....	35
Figura 6. Evolución de la epidemia de VIH. España, 1982-2004 (30). ....	39
Figura 7. Casos nuevos de SIDA anuales por sexo y categoría de transmisión. España, 1981-2006 (30).....	40
Figura 8. Evolución de la incidencia de SIDA. España, 1981-2006 (30).....	40
Figura 9. Etapas de la infección por VIH y desarrollo de SIDA.....	43
Figura 10. Genoma del VPH 16.....	58
Figura 11. Ciclo de vida del VPH. Ciclo de replicación del VPH de humano en el epitelio diferenciado. ....	60
Figura 12. Secuencia temporal Infección viral-SIL-Carcinoma .....	62
Figura 13. Citología cérvico vaginal.....	85
Figura 14. Colposcopia.....	86
Figura 15. Área de influencia del Hospital de Salamanca. ....	93
Figura 16. Distribución por grupos de edad de las participantes en el estudio. ....	94
Figura 17. Distribución (%) del número de embarazos en las participantes del estudio .....	95
Figura 18. Distribución (%) del número de abortos en las participantes del estudio .....	96
Figura 19. Número de partos de las pacientes incluidas en el estudio.....	97
Figura 20. Métodos anticonceptivos utilizados por las pacientes del estudio.....	97
Figura 21. Presencia de candidiasis al inicio en las pacientes incluidas en el estudio.....	98

Figura 22. Presencia de <i>Trichomonas vaginalis</i> en las pacientes al inicio del estudio	98
Figura 23. Presencia de <i>S. agalactiae</i> en las pacientes al inicio del estudio.	99
Figura 24. Presencia de <i>E.coli</i> en las pacientes al inicio del estudio.	99
Figura 25. Resultado negativo en la citología en las pacientes al inicio del estudio	100
Figura 26- Pacientes con hiperqueratosis al inicio del estudio.	100
Figura 27. Pacientes con paraqueratosis al inicio del estudio.	101
Figura 28. Pacientes con colpitis al inicio del estudio.	101
Figura 29. Pacientes con atrofia celular detectada en la citología al inicio del estudio.	102
Figura 30. Pacientes con L-SIL en citología al inicio del estudio.	102
Figura 31. Pacientes con H-SIL en citología al inicio del estudio.	103
Figura 32. Pacientes con ASCUS al inicio del estudio.	103
Figura 33. Pacientes con presencia de coilocitos al inicio del estudio.	104
Figura 34. Tratamiento anti-VIH administrados a las pacientes incluidas en el estudio	105
Figura 35. Consumo de heroína	106
Figura 36. Consumidoras de cocaína.	107
Figura 37. Consumo de alcohol	107
Figura 38. Consumo de tabaco.	108
Figura 39. Consumo de hachís.	108
Figura 40. Colposcopia normal en las pacientes incluidas en el estudio.	109
Figura 41. Pacientes con resultado de punteado en la colposcopia.	109
Figura 42. Pacientes con colpitis.	110
Figura 43. Pacientes con cérvix en mosaico.	110
Figura 44. Cérvix con vasos atípicos.	111
Figura 45. Resultados de pruebas para genotipo VPH basal negativo	111
Figura 46. Resultados de pruebas para genotipo VPH 6.	112
Figura 47. Resultados de pruebas para genotipo VPH 11	112
Figura 48. Resultados de pruebas para genotipo VPH 16	113
Figura 49. Resultados para el genotipo VPH 18	113
Figura 50. Resultados de pruebas para genotipo VPH 20	114
Figura 51. Resultados de pruebas para genotipo VPH 32	114
Figura 52. Resultados de pruebas para genotipo VPH 35	115
Figura 53. Resultados de las pruebas para VPH 42.	116
Figura 54. Resultados de las pruebas para VPH 43.	116
Figura 55. Resultados para la prueba VPH 44	117
Figura 56. Resultados para la prueba del VPH 45	117
Figura 57. Resultados para la prueba VPH 52	118

Figura 58. Resultados para la prueba del VPH 53 .....	118
Figura 59. Resultados para la prueba VPH 61 .....	119
Figura 60. Resultados para la prueba VPH .....	119
Figura 61. Resultado de la prueba para VPH 82 .....	120
Figura 62. Resultados para la prueba del VPH 84 .....	121
Figura 63. Distribución del número de copias del VIH al inicio del estudio .....	122
Figura 64. Contaje de linfocitos CD4 al inicio del estudio.....	123
Figura 65. Análisis del VHB al inicio del estudio .....	123
Figura 66. Citología negativa a los 6 meses .....	124
Figura 67. Citología a los 6 meses con signos de inflamación .....	125
Figura 68. Pacientes con hiperqueratosis tras 6 meses.....	125
Figura 69. Pacientes con paraqueratosis tras 6 meses. ....	126
Figura 70. Pacientes con L-SIL tras 6 meses.....	126
Figura 71. Pacientes con H-SIL tras 6 meses .....	127
Figura 72. Pacientes con VPH negativo a los 6 meses del estudio .....	127
Figura 73. Distribución del VPH-6 a los 6 meses.....	128
Figura 74. Distribución del VPH-11 en las pacientes del estudio. ....	128
Figura 75. Análisis del genotipo 16 del VPH en las pacientes a los 6 meses.....	129
Figura 76. Análisis del VPH 18 a los 6 meses.....	129
Figura 77. Análisis del VPH 20 a los 6 meses.....	130
Figura 78. Análisis del VPH 32 a los 6 meses.....	130
Figura 79. Análisis del VPH 35 a los 6 meses.....	131
Figura 80. Análisis del VPH 42 a los 6 meses .....	132
Figura 81. Análisis del VPH 45 a los 6 meses.....	132
Figura 82. Análisis del VPH 51 a los 6 meses.....	133
Figura 83. Análisis del VPH 52 a los 6 meses del estudio .....	133
Figura 84. Análisis del VPH 53 a los 6 meses.....	134
Figura 85. Análisis del VPH 61 a los 6 meses.....	134
Figura 86. Análisis del VPH 70 a los 6 meses del estudio. ....	135
Figura 87. Análisis del VPH 84 a los 6 meses.....	136
Figura 88. Distribución del número de copias del VIH a los 6 meses del estudio. ....	137
Figura 89. Contaje linfocitos CD4 a los 6 meses .....	138
Figura 90. Pacientes con VHB a los 6 meses .....	138
Figura 91. Citología normal a los 12 meses .....	139
Figura 92. Citología con signos de inflamación en las pacientes a los 12 meses. .	140
Figura 93. Pacientes con hiperqueratosis a los 12 meses.....	140
Figura 94. Pacientes con paraqueratosis a los 12 meses.....	141
Figura 95. Pacientes con atrofia a los 12 meses del estudio.....	141
Figura 96. Pacientes con metaplasia a los 12 meses.....	142
Figura 97. Pacientes con L-SIL a los 12 meses.....	142

Figura 98. Pacientes con H-SIL a los 12 meses del estudio. ....	143
Figura 99. Pacientes con VPH negativo a los 12 meses.....	143
Figura 100. Pacientes con VPH 6 a los 12 meses.....	144
Figura 101. Pacientes con VPH 11 a los 12 meses.....	144
Figura 102. Pacientes con VPH 16 a los 12 meses.....	145
Figura 103. Pacientes con VPH 18 a los 12 meses.....	145
Figura 104. Pacientes con VPH 22 a los 12 meses.....	146
Figura 105. Pacientes con VPH 35 a los 12 meses.....	147
Figura 106. Pacientes con VPH 39 a los 12 meses.....	147
Figura 107. Pacientes con VPH 42 a los 12 meses.....	148
Figura 108. Pacientes con VPH 45 a los 12 meses.....	148
Figura 109. Pacientes con VPH 51 a los 12 meses.....	149
Figura 110. Pacientes con VPH 53 a los 12 meses.....	150
Figura 111. Pacientes con VPH 61 a los 12 meses.....	150
Figura 112. Pacientes con VPH 70 a los 12 meses.....	151
Figura 113. Contaje de copias del VIH en las pacientes a los 12 meses .....	152
Figura 114. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses.....	153
Figura 115. VHB a los 12 meses. ....	153
Figura 116. Evolución de los resultados de citología VPH negativo en las pacientes del estudio (* p<0,05). ....	154
Figura 117. Evolución de la hiperqueratosis a lo largo del estudio.....	155
Figura 118. Evolución de la paraqueratosis a lo largo del estudio. ....	156
Figura 119. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-negativo, VPH-6, VPH-11 y VPH-16. ....	157
Figura 120. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-18, VPH-20, VPH-22 y VPH-32. ....	158
Figura 121. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-35, VPH-39, VPH-42 y VPH-43. ....	158
Figura 122. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-44, VPH-45, VPH-51 y VPH-52. ....	159
Figura 123. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-53, VPH-61, VPH-64, VPH-70 y VPH-82, VPH-84. ....	159
Figura 124. Evolución de la carga viral del VIH a lo largo del estudio (*p<0.05). ....	160
Figura 125. Evolución del estado inmunológico – número de linfocitos CD4, a lo largo del estudio.....	162





## INTRODUCCION

---

### 1. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

---

#### 1.1 Descubrimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

En el año 1981 se identifican en Nueva York y Los Ángeles cinco casos llamativos de neumonía causada por el hongo *Pneumocystis jirovecii* (en aquel momento denominado *Pneumocystis carinii*), y otros 26 de sarcoma de Kaposi, todos ellos en varones jóvenes homosexuales, asociados ocasionalmente a infecciones por citomegalovirus y candidiasis (1). En pocos meses la enfermedad comienza a describirse también en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral, en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos, presentando todos ellos en común un déficit inmunitario caracterizado por una disminución de linfocitos T CD4 + (2;3).

Los estudios epidemiológicos postulan un microorganismo capaz de transmitirse de la misma manera que la hepatitis B. Esto es por sangre, contacto sexual, uso de drogas intravenosas o verticalmente de la madre al hijo.

En 1983, investigadores del Instituto Pasteur de París liderados por Montagnier, dedicados al estudio de los retrovirus y su relación con el cáncer, aíslan uno de ellos a partir de los ganglios de un paciente con linfadenopatía, y le denominan virus asociado a la linfadenopatía (Lymphadenopathy-associated virus, LAV) (4). Meses después, Gallo et al (5) y Levy et al (Levy, 1984), denominan virus linfotrópico humano tipo III (human T lymphotropic virus type III, HTLV-III), al retrovirus que aíslan de las muestras recibidas de los franceses. Finalmente se decide denominar al retrovirus que causa la inmunosupresión *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH).

Durante varios años se mantiene una fuerte disputa entre Montagnier y Gallo sobre la autoría del descubrimiento del virus. Se reconoce hoy en día que, aunque Montagnier fue el primero en aislar el virus, el grupo de Gallo demostró que era el causante del SIDA. (6).

Otro tipo de virus causante de SIDA es aislado dos años más tarde(7), el VIH-2. Las similitudes que ambos comparten son del 60% aproximadamente.

En la actualidad denominamos VIH-1 a los virus prevalentes en Asia, Europa, Oceanía, América y ciertas regiones de África, y VIH-2 a los virus circulantes por África Central y Occidental.



Figura 1. De izquierda a derecha: Montagnier, Barré-Sinoussi y Zur Hausen. Premios Nobel de Medicina en 2008.

## 1.2 Clasificación de los retrovirus

Los Retrovirus (RV) han cambiado la visión clásica de la biología molecular, que dogmatizaba un sentido único de dirección para la transmisión de la información genética, desde el ácido desoxirribonucleico (ADN) al ácido ribonucleico (ARN), y de éste a la proteína. En los RV, el ARN es el que lleva codificada la información, que transcribe a DNA en la célula hospedada.

Desde hace más de 12.000 años, unos virus emparentados filogenéticamente con el VIH infectaban a primates no-humanos en Camerún (8). Estos son los virus de la inmunodeficiencia de simio (VIS), que pertenecen a los RV o familia Retroviridae, que a su vez comprende tres géneros:

- 1- *Oncovirinae (Oncovirus)*, cuyo miembro más importante para los humanos, es el virus linfotrópico de células T humanas (human T cell lymphotropic virus, HTLV) de tipo I; otros Oncovirus afectan también a animales: virus del sarcoma de Rous (leucemia en aves), virus de la leucemia de Abelson, virus del tumor mamario murino, y virus de Mason-Pfizer o Virus de la inmunodeficiencia de simio (VIS).
- 2- *Lentivirinae (Lentivirus)*, de los cuales el VIH 1 y 2 son los más representativos, junto con el Virus Visna, y el Virus de la inmunodeficiencia felina.
- 3- *Spumavirinae (Espumavirus)*, llamados así por las lesiones citopáticas espumosas que producen, aunque no se asocian a enfermedad conocida.

### 1.3. Clasificación del VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos. Es un virus RNA incluido dentro de la familia *Retroviridae*, y a su vez perteneciente al género *Lentivirus* (4). El VIH tiene como célula diana el linfocito T y es un virus citopático, con alta tasa de replicación, que presenta viremia libre y una alta variabilidad, lo que le permite escapar de la respuesta inmune.

Se han identificado dos tipos de VIH:

- VIH-1
- VIH-2.

En el año 1985 se demuestra la presencia de un patrón atípico de respuesta de anticuerpos frente al VIS en un grupo de senegaleses y, posteriormente, Clavel caracteriza un nuevo virus al que denominan virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) (7).

Aunque tanto el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) como el VIH-2 pertenecen a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*, y tienen una organización genómica similar, el VIH-2 presenta sólo un 40% de similitud en sus secuencias con el VIH-1 y un 75% con el SIV. Ambos pueden dar lugar al SIDA, pero presentan algunas diferencias en sus características clínicas y biológicas. En general, podemos decir que el VIH-2 es un retrovirus originado en África Occidental, con propiedades inmunosupresoras y con más relación con el SIV que con el VIH-1.

#### 1.3.1. VIH tipo 1

El VIH-1 es el más extendido, y es el responsable de la mayor parte de los casos de infección por VIH en el mundo, mientras que el VIH-2 parece ser menos patógeno y menos transmisible. Dentro del VIH-1, las cepas se han clasificado en tres grandes grupos según la homología genética de sus secuencias: grupo M (del inglés main o principal), grupo O (del inglés outlier o atípico) y grupo N (no M, no O). Recientemente se ha descrito un posible nuevo grupo al que se propone llamar grupo P (9).

La mayoría de cepas circulantes en el mundo pertenecen al grupo M, estando el resto de grupos limitado principalmente al África subsahariana occidental (10). Los virus del grupo M, responsables de más del 97% de todas las infecciones a nivel mundial, han sido subdivididos en varios subtipos denominados por letras (A-D, F-H, J, K), e incluso se encuentran virus recombinantes entre subtipos

denominados CRF (formas recombinantes circulantes) (10;11). Los subtipos no B dan cuenta del 95% de las infecciones en el mundo. Aun así, aunque con la gran movilidad de la población los límites geográficos entre subtipos van desapareciendo, el subtipo B sigue siendo el más predominante en Europa y América del Norte (12)).

Resumiendo, el estudio de la secuencia de nucleótidos de los distintos virus ha permitido clasificar el VIH-1 en los siguientes grupos: M, N, O y P. Por otro lado el grupo M se divide en 11 subtipos no recombinantes (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K), y en 48 formas recombinantes entre dichos subtipos.

El análisis filogenético demuestra que el paso a los seres humanos ha ocurrido a principios del siglo XX, y al menos tres veces, siendo el grupo M el responsable de la pandemia actual. Los grupos O y N aparecen con preferencia en África Occidental ecuatorial, y el grupo N está presente sólo en Camerún.

### **1.3.2. VIH tipo 2**

La distribución geográfica del VIH-2 está restringida prácticamente al continente africano, y parece ser que la patología producida es mucho más leve y lenta que la causada por el VIH-1. El mecanismo de transmisión es igual que el VIH-1 (10;13)

En contra de lo que ocurre con VIH-1, sólo se han caracterizado genéticamente unas pocas cepas del VIH-2. Basándose en las diferentes secuencias de las regiones pol, env y gag, el VIH-2 se ha clasificado en 8 subtipos denominados de la A a la G y el recombinante AB, con diferentes tendencias geográficas y clínicas. En nuestro país, el subtipo más frecuente es el A, aunque se pueden encontrar algunas cepas del B en pacientes que proceden de determinadas zonas de África, preferentemente de Guinea, Costa de Marfil, Nigeria, etc. Los subtipos C, D, E y F proceden casi siempre de Liberia o Sierra Leona. Algunos autores atribuyen diferentes propiedades biológicas clínicas y epidemiológicas a cada uno de estos subtipos, aunque este aspecto es discutido. El conocimiento del subtipo sí parece tener importancia a la hora del diagnóstico serológico. En este sentido, se han descrito reacciones cruzadas entre antígenos de las cepas subtipo B del VIH-2 y ciertas glucoproteínas de VIH-1. Así, el análisis de la gp36 del VIH-2 subtipo B ha demostrado una estructura muy parecida a la del VIH-1 y a la de todas las cepas del SIV. Esta puede ser una explicación a la doble reactividad, e incrementa la importancia de definir criterios que discriminen bien entre una infección por los dos virus y una simple infección por el VIH-2. Además, debido a esta alta reactividad cruzada, puede que se esté subestimando la verdadera dimensión de la infección por este virus.

## 1.4. Estructura del Virus

### 1.4.1. VIH tipo 1

El VIH-1 es un retrovirus esférico con un tamaño aproximado de 100 nm de diámetro (Figura 2). La estructura y organización genómica del VIH se muestran en la Figura 2 y Figura 3. El VIH-1 está constituido por una envuelta externa (bicapa lipídica) en la cual se insertan la glicoproteína de superficie gp120 y la proteína transmembrana gp41. Esta cubierta porta, además, diversas proteínas celulares arrastradas por el virus en el proceso de gemación, que le confieren una mayor capacidad infectiva. Más adentro se encuentran las proteínas de la matriz (p17), cápside (p24) y nucleocápside (p7). En el interior de la cápside viral se localiza el material genético del virus, constituido por dos cadenas sencillas de ARN de polaridad positiva de aproximadamente 9,8 Kd, asociadas a las proteínas de la nucleocápside, las enzimas esenciales para la replicación del virus (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y las proteínas reguladoras y accesorias (14;15).

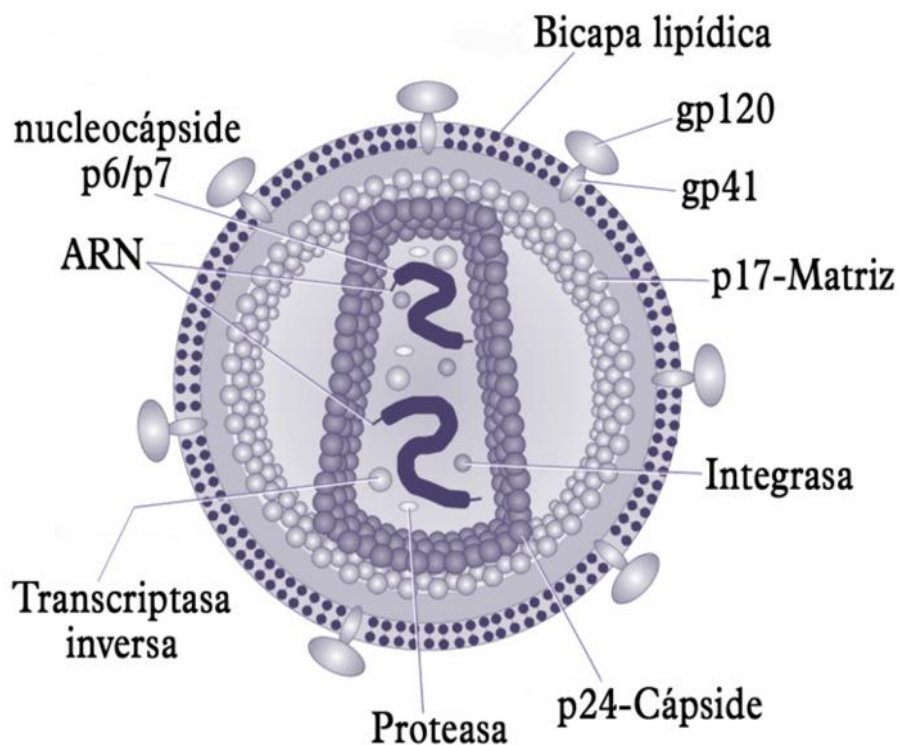


Figura 2. Estructura del VIH.

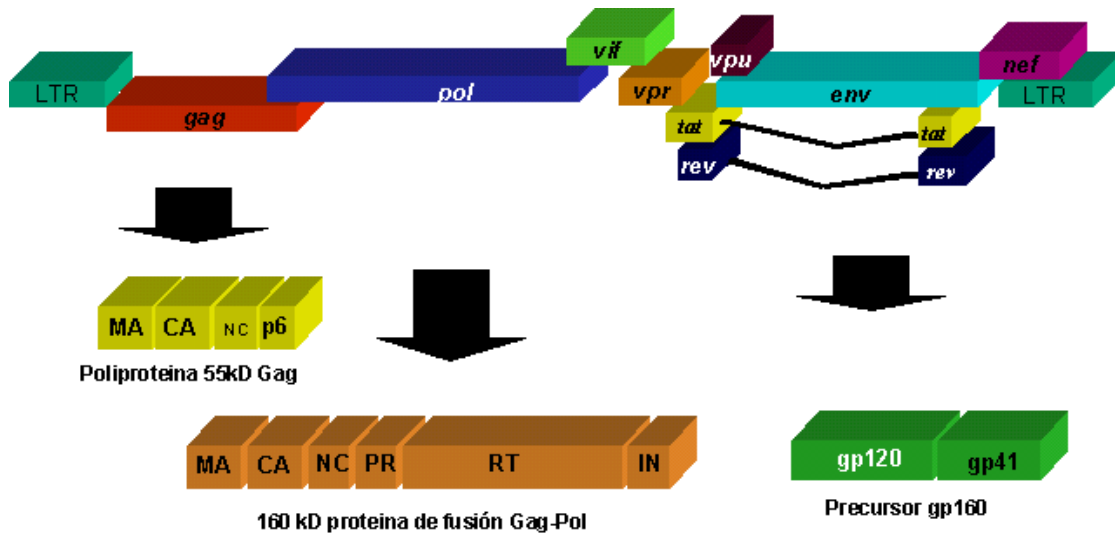


Figura 3. Estructura genómica y procesamiento de las proteínas virales.

La poliproteína meristilada de 55 kD Gag está compuesta de los dominios MA (matriz), CA (cápside), NC (nucleocápside) y p6 (con actividad facilitadora durante la liberación de la partícula y responsable de la incorporación de la proteína Vpr). Por acción de un corrimiento en el cuadro de lectura (frameshift) se produce una proteína de fusión (Gag-Pol) de unos 160 kD que provee de las actividades enzimáticas, tales como transcriptasa inversa, RNAasa y proteasa. Las glicoproteínas de superficie (gp120 y gp41) son producidas a partir de un precursor poliproteico de 160 kD y traducido a partir del gen env. El genoma de VIH codifica a su vez para varias proteínas accesorias denominadas Nef, Tat, Rev, Vif, Vpr y Vpu.

El ARN del virus se compone de diez genes que codifican proteínas estructurales, reguladoras y accesorias (Figura 3 y Tabla I). El VIH pertenece al grupo de retrovirus con genoma complejo, el cual consiste en 2 moléculas de ARN de cadena simple (+) que incluyen desde el extremo 5' al 3': un grupo "cap", un ARN de transferencia, las regiones codificantes y una secuencia equivalente a una cola poli-A. Las 2 moléculas de ARN están físicamente unidas mediante puentes de hidrógeno en sus extremos 5', lo que dificulta la encapsidación de más de dos moléculas en un mismo virus. Está considerado un virus diploide y su organización genética siempre es la misma: 5'-gag-pol-env-3'. Además, en el VIH-1 hay seis genes adicionales que solapan con los genes principales, dos de ellos reguladores (Tat y Rev), y cuatro accesorios (Nef, Vif, Vpr y Vpu) (Figura I.1b). Estos genes adicionales regulan y coordinan la expresión de genes virales (Tabla I.1). En ambos extremos del genoma ARN se encuentran regiones no codificantes flanqueantes de los genes provirales del VIH que darán lugar a las regiones LTR (del inglés long terminal repeats) donde se incluyen zonas reguladoras de la transcripción.

**Tabla I. Genes y proteínas del VIH-1.**

<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>	<b>Función</b>
<b>gag</b>	P24 (CA)	Proteína estructural que forma la cápside
	P17 (MA)	Proteína estructural que forma la matriz
	P7 (NC)	Proteína estructural que forma la nucleocápside
<b>pol</b>	PR	Enzima proteasa. Implicada en la maduración del virión
	RT	Enzima transcriptasa inversa. Cataliza el paso de ARN a ADN.
	IN	Enzima integrasa. Implicada en la integración del ADNds (ADN proviral) sintetizado en el genoma del huésped.
<b>env</b>	Gp120	Proteína estructural que forma la envuelta. Se une al receptor CD4.
	Gp41	Proteína estructural que forma la envuelta. Implicada en la fusión de membranas.
<b>tat</b>	Tat	Factor viral de transactivación transcripcional. Proteína reguladora esencial para la replicación del virus.
<b>rev</b>	Rev	Segunda proteína reguladora esencial para el virus. Es una fosfoproteína que promueve el transporte y estabilización del ARNm entre núcleo y citoplasma.
<b>nef</b>	Nef	Regulador negativo de la presencia del receptor CD4, CD3 TCR y moléculas MHC de clase I en la membrana celular.
<b>vif</b>	Vif	Factor de infectividad viral. Inhibe la acción antiviral de proteínas celulares (APOBEC) sobre el ARN viral.
<b>vpr</b>	Vpr	Proteína implicada en el transporte de complejos de preintegración, transactivación de genes celulares, parada del ciclo celular.
<b>vpu</b>	Vpu	Proteína única al VIH-1 implicada en la degradación de CD4 en el retículo endoplasmático y liberación de viriones.

Las proteínas estructurales del VIH están codificadas por distintos genes:

- *Gen gag*: es traducido a una proteína precursora, la p55.
- *Gen pol*: codifica los enzimas virales transcriptasa inversa, RNAasa, integrasa y proteasa. Esta última corta la p55 durante la maduración del virión en cuatro proteínas que se incorporan a sus lugares respectivos:
  - La proteína p24 forma la cápside.
  - La proteína p17 constituye la matriz, situada bajo la envoltura.
  - Proteínas p6 y p7, que forman la nucleocápside.
- *Gen env*: induce la formación de gp 160, precursora del complejo gp120-gp41.



Las proteínas reguladoras son esenciales para la propagación del virus, y actúan modulando los procesos de transcripción y postranscripción de la expresión génica de las proteínas virales. Estas proteínas están codificadas por 2 genes:

- *Gen tat*: codifica proteínas p14 y p16.
- *Gen rev*: codifica la proteína p19.

Las proteínas accesorias no son estrictamente necesarias para la propagación viral in vitro, aunque in vivo parecen tener mayor importancia, aún por determinar. Están codificadas por:

- *Gen vpu*: codifica la p16, que facilita el desprendimiento de viriones de la célula infectada.
- *Gen nef*: p25 y p27. Aumentan la infectividad.
- *Gen vpr*: p10-p15. Facilitan la entrada al núcleo del complejo de preintegración y detiene las células infectadas en G2M.
- *Gen vpx*: codifica las proteínas accesorias p12 y p16, con las mismas funciones que vpr.
- *Gen vif*: p23, que promueve la maduración e infectividad del virión.

#### **1.4.2. VIH tipo 2**

La organización genética del VIH-2 presenta una serie de regiones: 5' LTR, gag, pol, región central, env- 3' LTR, tal como se refleja en la figura 4 (13). La región central contiene cinco genes reguladores muy relacionados con el VIH-1 (vif, nef, rev, tat y vpr) y un sexto denominado vpx, específico del VIH-2, que interviene en la replicación vírica. Entre los genes gag y pol del VIH-1 y del VIH-2 hay un grado elevado de homología de secuencias (60%), siendo más baja para el gen env (40%). Esto explica el que la mayor reactividad cruzada entre ambos virus se produzca, sobre todo, entre anticuerpos frente al antígeno core (13;16). En la tabla II aparecen reflejadas las principales diferencias existentes entre el VIH-1 y el VIH-2.

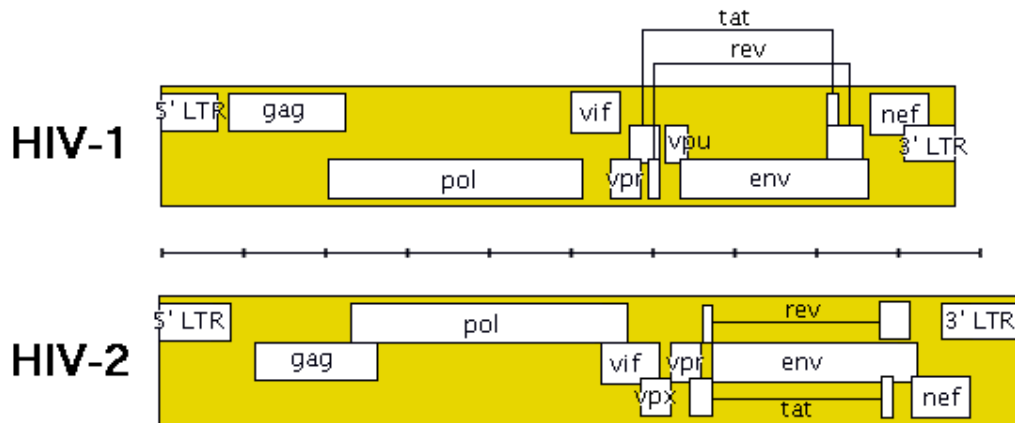


Figura 4. Estructura genómica del VIH-2 y sus diferencias con la del VIH-1.

Tabla II. Diferencias existentes entre el VIH-1 y el VIH-2.

	VIH-1	VIH-2
<b>Número de bases</b>	9200	9671
<b>Longitud de LTR</b>	Menor	Mayor
<b>Diferencia en genes</b>	<i>vpr</i>	<i>vpx</i>
<b>Proteínas de <i>env</i></b>	<u>gp160</u> <u>gp120</u> <u>gp 41</u>	<u>gp 140</u> <u>gp 105</u> <u>gp 36</u>
<b>3Proteínas de <i>gag</i></b>	<u>p55</u> <u>p24</u> <u>p17</u>	<u>p55</u> <u>p26</u> <u>p15</u>
<b>Proteínas de <i>pol</i></b>	<u>p68</u> <u>p34</u> <u>p12</u>	<u>p64</u> <u>p34</u> <u>p11</u>

### 1.5. Ciclo biológico del VIH

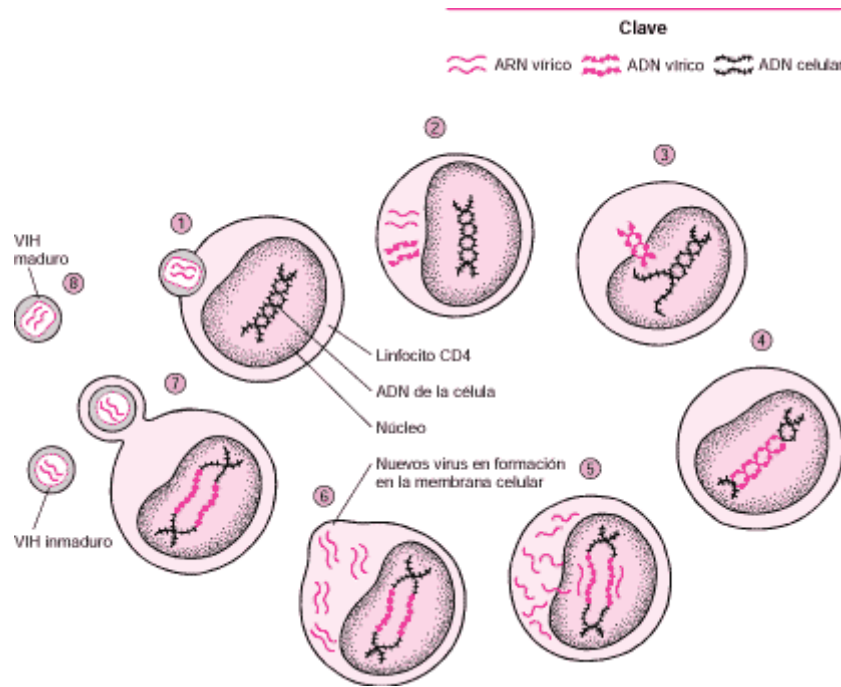
En la figura 3 se simplifica el ciclo biológico del VIH

Las distintas fases del ciclo vital del VIH son:

#### 1- Unión y fusión:

El VIH tiene tropismo por células de estirpe mononuclear-macrofágica. En una fase temprana el virus penetra en la célula gracias a la interacción de sus glicoproteínas de la envoltura gp120 (extracelular) y gp41 (transmembrana) con los receptores CD4 y correceptores CCR5 y CXCR4 de la superficie del linfocito. Sin estos correceptores el virus no es capaz de penetrar en la célula (17).

Tras el acoplamiento se produce un cambio conformacional en gp120, por lo que gp41 se despliega e inserta sus terminales hidrofóbicas en la membrana del linfocito T. La proteína transmembrana gp120 vuelve a plegarse sobre sí misma, con lo que virus y célula se aproximan y funden sus membranas.



**Figura 5. Ciclo biológico del VIH simplificado.**

## 2- Liberación

La cápside penetra en la célula y se disgrega, liberando dos hebras de ARN y las tres enzimas necesarias para la replicación: transcriptasa inversa, integrasa y proteasa.

## 3- Transcripción

Una única hebra de ARN viral, por acción de la transcriptasa inversa, se transforma en ADN de doble hélice. Para que este proceso de retrotranscripción tenga lugar la célula ha de estar activada. De lo contrario las ADNasas celulares degradarán el ADN en un periodo de tiempo que oscila entre 3 y 15 días (18).

## 4- Integración en el genoma

La integrasa corta los nucleótidos 3' del ADN creando dos extremos cohesivos, y lo transfiere al núcleo de la célula, acomodándolo en el genoma (integración viral).

#### 5- *Replicación del ARN viral*

Cuando el virus se activa, usurpa la maquinaria celular y se inicia la producción de copias ARN viral.

#### 6- *Síntesis de proteínas*

La célula produce proteínas víricas que son cortadas por la proteasa.

#### 7- *Ensamblaje y liberación*

Dos hebras de ARN viral y los enzimas de replicación se agrupan. Las proteínas Core se ensamblan, formándose el virión. Éste, por un proceso de gemación abandona la célula y adquiere la doble envoltura lipídica cuando es exocitado (GEMACIÓN).

El ciclo vital del VIH-2 es muy similar al del VIH-1; algunas cepas han sido capaces de infectar células que carecen de receptores CD4, y parece ser más flexible en la utilización de diferentes correceptores CXCR4, CXCR5, CCR1, CCR2b, CCR3, CCR4, CCR8, etc, que el VIH 1 (16). Los correceptores CCR5 y CXCR4 son los más utilizados por el virus, siendo las variaciones individuales a este nivel las que explican las diferencias en la virulencia, capacidad de inducir sincitios, etc.

Las características del ciclo infeccioso del VIH muestran varios puntos clave y que han sido elegidos para el diseño de fármacos antirretrovirales que bloqueen la replicación del virus. Las enzimas fundamentales que intervienen en el mismo son la transcriptasa inversa y la proteasa, por lo que desde el primer momento se eligieron como dianas moleculares idóneas para la terapia antirretroviral. A las familias de inhibidores de la retrotranscriptasa y proteasa, ampliamente utilizados en la actualidad, les han seguido las de los fármacos inhibidores de la entrada y los inhibidores de la integrasa.

### **1.7. El sistema inmune**

Está diseñado para proteger al ser vivo de los agentes extraños, externos, y para evitar una respuesta a los componentes propios. La enfermedad autoinmune supone una respuesta inadecuada contra propio cuerpo y el fracaso en esta discriminación.

La respuesta a noxas externas se lleva a cabo a través de un sistema de reconocimiento específico que compete a los linfocitos B y T. La respuesta inmune también posee mecanismos efectores no específicos que generalmente sirven para ampliar estas funciones, e incluyen fagocitos mononucleares, leucocitos polimorfonucleares y el sistema del Complemento.

Las bases estructurales del sistema inmune asientan en órganos y tejidos linfoides, que se agrupan en órganos primarios (timo y médula ósea) y órganos secundarios (bazo, ganglios linfáticos, conducto torácico, sistemas linfoides regionales, tejidos linfoides difusos de las submucosas, tejido linfoide cutáneo y sangre periférica). (19). Los órganos primarios tienen su máxima importancia durante los primeros años de vida, en el proceso de reconocimiento de lo propio-extraño, mientras que los órganos secundarios cumplen su función durante toda la vida, participando del deterioro progresivo, como otros órganos y sistemas, en el proceso de envejecimiento fisiológico.

El sistema inmune tiene cuatro propiedades fundamentales (20):

- 1- Especificidad: Le permite distinguir entre Ag diferentes a través de receptores específicos.
- 2- Memoria: Le permite recordar lo acontecido para proporcionar una respuesta rápida y amplificada frente a un nuevo contacto.
- 3- Movilidad: Los elementos específicos y no específicos del sistema inmune tienen la capacidad de circular, ofreciendo la posibilidad de desarrollar una respuesta a distancia.
- 4- Replicabilidad: Los componentes del sistema inmune están dotados de capacidad de replicación, lo que permite una amplificación controlada de la respuesta inmune.

Parece ser que el principal reservorio de VIH se encuentra en las células dendríticas de Langerans de la submucosa, que poseen unas lectinas de tipo C denominadas DC-SIGN y L-SIGN, cuya función es unir integrinas como ICAM-3 situadas en la superficie de los linfocitos. La unión del VIH a estas lectinas facilita e incrementa la infección de los linfocitos circundantes. En esta sinapsis inmunológica es donde se producen los fenómenos de infección de los linfocitos CD4 que entran en contacto con las células dendríticas.

## **1.8. Epidemiología de la infección por VIH (SIDA)**

### **1.8.1. Origen de la infección**

Los Lentivirus son capaces de infectar crónicamente a primates, ungulados y félidos. El VIH es muy parecido al VIS, aunque éste no suele causar inmunodeficiencia en los primates, a lo sumo una discreta reducción en la cifra linfocitos CD4+. La baja longevidad y el largo periodo de incubación, dan lugar a que la inmunodeficiencia originada sea un resultado excepcional en la infección por monos (21), aunque en un ejemplar de mangabey tiznado se produjo un sida típico, después de 18 años de incubación. El hecho de que los chimpancés ingieran monos de poca edad, y que algunas cepas de VIS puedan transmitirse por vía sexual (22), ha producido recombinaciones entre cepas víricas diferentes. Por fin, la caza y el consumo de carne de simio, debieron ser los promotores que iniciaron el salto de los VIS al humano.

Se debe tener en cuenta que en el caso del VIH-1, mientras que los grupos M y N procederían de la transmisión hace 100 años de un VIS que infectaba a poblaciones de una subespecie centroafricana del chimpancé común (*Pan troglodytes troglodytes*) (23), los grupos O y P procederían de un gorila (*Gorilla gorilla*) de la misma zona (9). Parece ser que sólo tienen capacidad de infectar a los humanos los linajes M y O del VIH-1, y los grupos A y B del VIH-2 (24).

En el caso del VIH-2, este se originaría a partir de un VIS que parasitaba un mangabey tiznado hacia 1940 (*Cercocerbus atys*), en África occidental (24;25).

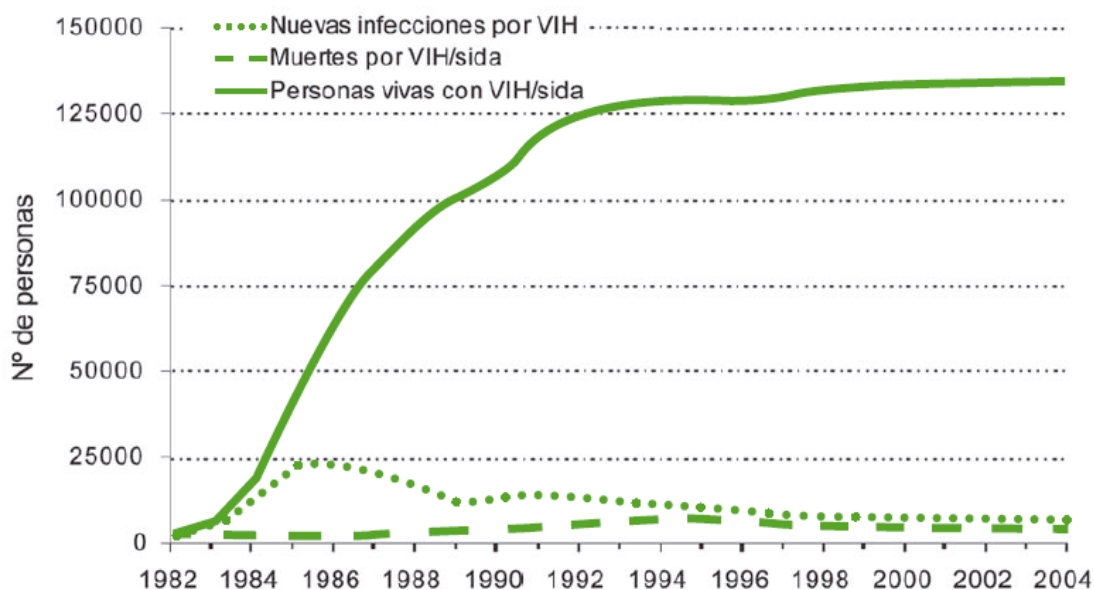
El chimpancé común es el reservorio desde el que se han producido los repetidos saltos a la especie humana por los virus, de cuya evolución procede el VIH 1. El virus ha estado silente hasta mediados del siglo XX, momento en el que comienza su expansión (26;27). Entre los motivos de esta eclosión, figuran las campañas de vacunación que las potencias coloniales fomentaron en África, la migración de los campesinos a las ciudades y la alta incidencia de úlceras genitales en la población (28).

### **1.8.2. Datos epidemiológicos en España**

El VIH se ha expandido por el mundo generando una pandemia de grandes proporciones que ha afectado gravemente a la demografía y la economía de numerosos países. Se estima que en 2007 había en el mundo 33,2 (30,6 - 36,1) millones de personas vivas con VIH, muchas de ellas infectadas hace años y sin acceso a tratamiento, por lo que los fallecimientos siguen aumentando. La

propagación del virus continúa, y en ese mismo año se infectaron 2,5 (1,8 - 4,1) millones de personas (29).

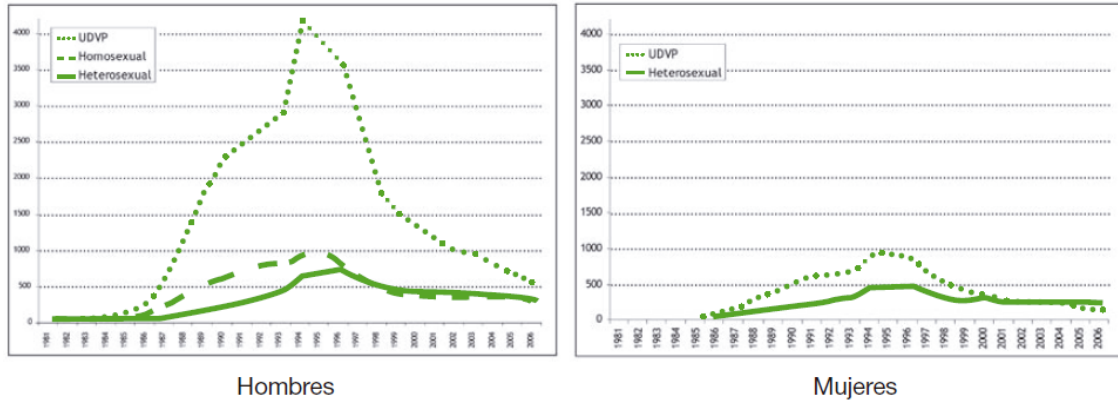
La coincidencia en el tiempo del inicio de la epidemia del VIH con la del uso parenteral de drogas ilegales, marcó la expansión del virus en España (Figura 6) y el patrón epidemiológico observado, ya que en nuestro país la introducción del virus se produjo sobre todo por el uso compartido de jeringuillas y, en menor medida, en hombres que tenían sexo con hombres (HSH).



**Figura 6. Evolución de la epidemia de VIH. España, 1982-2004 (30).**

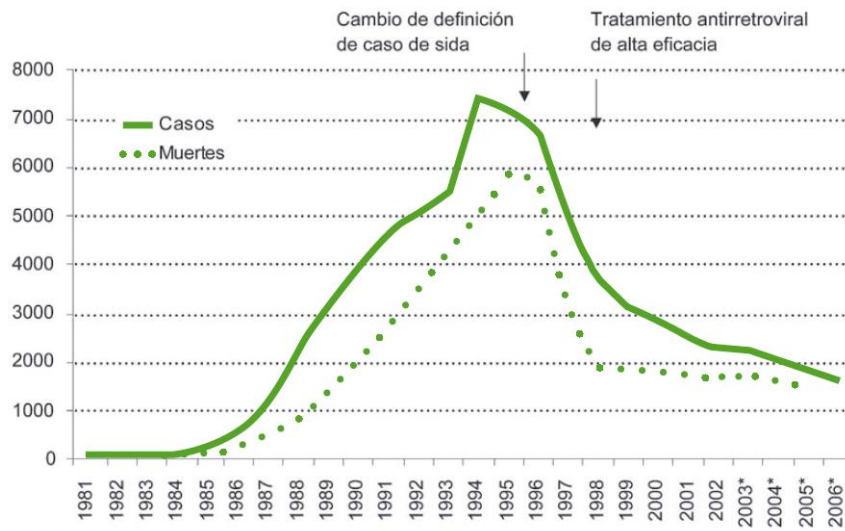
Al ser la parenteral una vía muy eficiente de transmisión, el VIH se propagó rápidamente entre los usuarios de drogas inyectadas (UDI) y esto repercutió también en la transmisión perinatal y heterosexual. Al inicio de la década de 1990 se estimaba que ya se habían producido más de 100.000 infecciones en España, y durante años se registraron aquí las tasas de sida más altas de Europa. En esta época, las dos terceras partes de los casos de SIDA eran UDI, en contraste con lo que sucedía en la mayoría de países desarrollados donde, entre los casos autóctonos, predominaban los HSH (30) (Figura 7).

La respuesta de las autoridades sanitarias y la sociedad civil ante la epidemia logró mejoras en el control de la transmisión, que a partir de 1993-1994 comenzaron a reflejarse en los datos de nuevos diagnósticos de VIH y de los sistemas de vigilancia centinela (30). Por otra parte, la expansión del TARGA en 1996-1997 produjo una mejoría en la situación inmunológica de las personas con VIH; en consecuencia, la morbi-mortalidad por SIDA disminuyó enormemente (Figura 8) y la calidad de vida de los afectados mejoró.



**Figura 7. Casos nuevos de SIDA anuales por sexo y categoría de transmisión. España, 1981-2006 (30)**

El abandono de la vía parenteral por parte de los usuarios de drogas, los programas de reducción de daños y el resto de medidas de prevención adoptadas propiciaron un descenso progresivo de la transmisión del VIH en España, especialmente notorio entre los UDI. En consecuencia, en los últimos años el patrón epidemiológico de transmisión del VIH ha cambiado: la transmisión parenteral ha dejado de ser la predominante para ser sustituida por la sexual, tanto homosexual como heterosexual. A este cambio también ha contribuido la llegada a España de inmigrantes procedentes de países donde esta última es la forma más común de infectarse con el VIH.



**Figura 8. Evolución de la incidencia de SIDA. España, 1981-2006 (30)**

### 1.8.3. Estado actual en España

Actualmente, en España viven 47.021.031 de personas según los datos del padrón publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) del 2010. Según ONUSIDA



(2009), al menos 130.000 personas viven con el VIH en nuestro país, de las cuales se considera que un 30% desconocen su estado serológico (tabla III) (31).

**Tabla III. Estimaciones sobre el VIH y el SIDA en España (ONUSIDA - 2011)(31)**

Número de personas que viven con el VIH	150,000 [130,000 - 160,000]
Prevalencia en adultos de entre 15 y 49 años	0.40% [0.40% - 0.50%]
Personas adultas de al menos 15 años que viven con el VIH	150,000 [130,000 - 160,000]
Mujeres de al menos 15 años que viven con el VIH	35,000 [31,000 - 39,000]
Niños de 0 a 14 años de edad que viven con el VIH	N/A
Fallecimientos por el sida	<1000 [<1000 - <1000]
Huérfanos por el sida de 0 a 17 años de edad	4,300 [3,800 - 4,800]

Según los últimos datos publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con fecha de junio de 2012, durante el año 2011 (32) se notificaron 2.763 nuevos diagnósticos de VIH en este año, lo que supone una tasa de 84,1/millón de habitantes. De esto casos el 83% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. La transmisión entre varones homosexuales fue la más frecuente, 54%, seguida de la heterosexual, 31%, y la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas (UDI), 5%. El 37% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 46% del global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío.

Con respecto a la evolución epidemiológica de la enfermedad, en el periodo 2007-2011 se aprecian diferentes tendencias en la incidencia en los nuevos diagnósticos de VIH, según el mecanismo de transmisión implicado en el contagio: la tendencia es descendente en UDI (10,2/millón de habitantes en 2007 frente a 4,5/millón en 2011); en la transmisión heterosexual las tasas tienden a estabilizarse, sobre todo teniendo en cuenta el retraso en la notificación; y aumentan claramente los nuevos diagnósticos en HSH (93,1/millón población masculina en 2007 frente a 109,4 en 2011). Dado el peso creciente que esta última categoría de transmisión tiene en el conjunto de los nuevos diagnósticos, el incremento en sus tasas repercute sobre las globales. A lo largo del periodo, tanto el número de personas extranjeras (973 en 2007 frente a 875 en 2011) como el porcentaje que representan, permanece estable. El diagnóstico tardío disminuye en el grupo de HSH desde 41% en 2007 hasta 37% en 2011, lo que repercute sobre los datos globales (32).

### ***1.8. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA): Historia natural de la enfermedad***

La evolución de la infección VIH es un proceso dinámico, siendo sus manifestaciones clínicas reflejo del deterioro progresivo del sistema inmune. (33).

En 1984 se estableció que el VIH era el agente causal de la enfermedad (34). Se trata de un lento proceso que lleva a una inmunodeficiencia global, aunque de predominio celular, y que se complica con tumores e infecciones oportunistas. En su historia natural, transcurren 7-10 años silentemente o con complicaciones menores. Después se manifiesta en grado severo, sobreviviendo la muerte entre 1-2 años más tarde (35).

La mayor parte de las transmisiones se producen por vía sexual, ya sea vaginal o anal (36), por vía sanguínea (transfusiones, tejidos de trasplante, uso compartido de jeringuillas), o de la madre al hijo durante el parto y por leche materna (37).

El periodo de incubación de la infección es variable, y en muchos casos probablemente el VIH permanece en estado latente durante años sin seroconversión detectable. (38).

La infección por VIH presenta tres fases (Figura 9). La primera de ellas denominada **primoinfección** o **infección aguda**, se caracteriza por la detección de una alta viremia además de algunos síntomas clínicos inespecíficos. Además, se observa una disminución del número de linfocitos T CD4+. Una vez resuelto este periodo de entre 2-6 semanas, y coincidiendo con la aparición de inmunidad humoral y celular, la carga viral disminuye hasta alcanzar un valor que se mantendrá estable durante la mayor parte del curso de la infección.

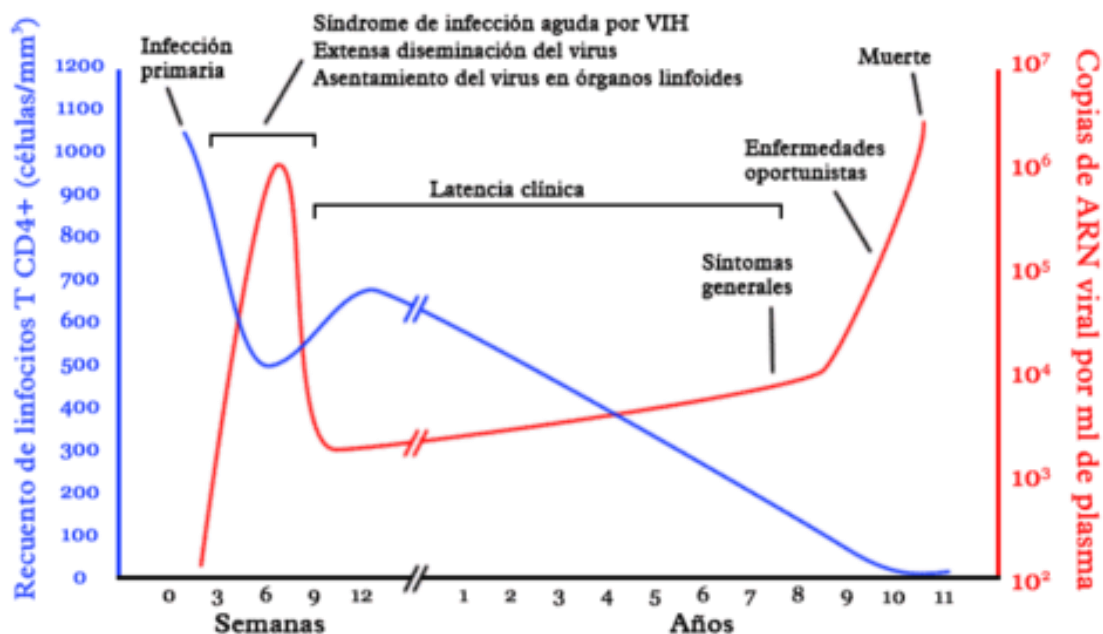
Este evento agudo conlleva citolisis de los linfocitos T CD4+ situados en la lámina propia intestinal, por efecto directo del VIH, causando depleción irreversible de éstos en el sistema linfoide difuso asociado a mucosas (GALT) (39). Por un fenómeno de muerte celular programada (apoptosis) las células epiteliales sufren también destrucción, con rotura de la barrera mucosa y permisividad para la entrada de más virus.

La estimulación antigénica del VIH induce una hiperactivación crónica del sistema inmune, que es lo que mejor se correlaciona con la progresión de la enfermedad (40;41).

La infección aguda se presenta como una mononucleosis-like, síndrome gripal y rash cutáneo (70%), o asintomática (30%) (42).

Se ha descrito un cuadro clínico de primoinfección caracterizado por fiebre, astenia, trastornos mentales y meningitis linfocitaria, asociado a picos de antigenemia aislados (Ag p24), que precede en varios meses la seroconversión completa. (43).

Durante la **segunda fase** denominada periodo de latencia, generalmente se produce una gradual y paulatina disminución del número de linfocitos T CD4+. Esta caída conduce a la fase final de SIDA. En este momento la cifra de linfocitos T CD4+ es muy baja y hay un incremento de la viremia circulante. Es entonces cuando el paciente infectado puede desarrollar las infecciones oportunistas y otras patologías que definen el SIDA.



**Figura 9. Etapas de la infección por VIH y desarrollo de SIDA**

Actualmente, mediante la administración del tratamiento antirretroviral se ha conseguido alargar la fase de latencia evitando llegar a la fase de SIDA. Las últimas guías de tratamiento proponen la administración de la TARGA cuando existan niveles de células T CD4+ por debajo de 350 células/ $\mu$ l o aparezcan síntomas definitorios la enfermedad (44). De manera natural y en ausencia de tratamiento antirretroviral, el periodo de latencia es muy variable en los pacientes. Así el 90% de las personas infectadas desarrollan el SIDA en un periodo entre 5-10 años mientras que existe un 5% de personas que lo hacen antes, denominados *Progresores Rápidos*. El resto, son los llamados LTNP (del inglés long-term-non-progressors) o *Progresores Lentos* y se definen como personas VIH+ infectadas por un periodo igual o superior a 10 años y que, en ausencia de tratamiento antirretroviral, mantienen el nivel de linfocitos T CD4+ estable por encima de 500

células por microlitro. Este grupo ha sido sometido a un gran número de estudios con el fin de determinar la causa del control de la infección y la posible aplicación a una vacuna o un tratamiento más eficaz de la enfermedad. De esta manera, existen un gran número de cohortes a nivel mundial establecidas para el estudio y seguimiento de la progresión.

Cuando la primoinfección produce sintomatología (Tabla IV) (45).

**Tabla IV. Sintomatología asociada al SIDA**

<b>Sintoma</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Fiebre</b>	97%
<b>Sudoración</b>	97%
<b>Linfadenopatías</b>	77%
<b>Odinofagia</b>	73%
<b>Rash cutáneo</b>	70%
<b>Artralgias</b>	58%
<b>Mialgias</b>	58%
<b>Trombopenia</b>	51%
<b>Leucopenia</b>	38%
<b>Diarrea</b>	33%
<b>Cefalea</b>	30%
<b>Hipertransaminasemia</b>	23%
<b>Anorexia, náuseas, vómitos</b>	20%
<b>Hepatomegalia o esplenomegalia</b>	17%
<b>Candidiasis oral y esofágica</b>	10%
<b>Meningoencefalitis.</b>	8%
<b>Mielopatía aguda</b>	8%
<b>Otros síntomas: vasculitis, nefritis, rabdomiólisis, anemia aplásica e infección diseminada por citomegalovirus</b>	6 %

La activación crónica de los linfocitos CD4+ se relaciona con su depleción y con la carga viral, mientras que la activación crónica de los linfocitos CD8+ se relaciona exclusivamente con la carga viral (46).

La progresiva disminución del recuento de linfocitos CD4+ se relaciona directamente con citologías anormales cervicales, vaginales, anales y vulvares, que casi siempre van vinculadas al virus del papiloma humano (47;48), y una progresión más rápida de la anomalía displásica a carcinoma (49).

A medida que los linfocitos CD4+ disminuyen, aumenta la incidencia de infecciones y neoplasias oportunistas definitorias de sida (Tabla V):

**Tabla V. Enfermedades oportunistas definatorias de SIDA**

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.	Candidiasis esofágica.
Carcinoma invasivo de cérvix (CCI).	Coccidiomicosis diseminada.
Criptococosis extrapulmonar.	Criptosporidiasis.
Infección por Citomegalovirus (no en hígado, bazo o linfáticos).	Retinitis por Citomegalovirus (con pérdida de visión).
Encefalopatía por VIH.	Infección por virus del herpes simple, con lesión mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis
Histoplasmosis diseminada.	Isosporidiasis crónica
Sarcoma de Kaposi.	Linfoma de Burkitt.
Linfoma inmunoblástico	Linfoma cerebral primario
Infección por <i>avium-intracellulare</i> o <i>M. Kansassii</i> .	Tuberculosis pulmonar
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.	Infección por otras micobacterias
Neumonía por <i>P. jirovenci</i> .	Neumonía recurrente
Leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Sepsis por Salmonella (no tiphy).
Toxoplasmosis cerebral.	Wasting syndrome.

El SIDA es más un estado de riesgo que un estado continuo de enfermedad, traduciendo una fisiopatología dinámica entre el huésped y el VIH. El paciente sufre episodios de infección severa recuperándose si se actúa precoz y eficazmente, falleciendo en el contexto de algún proceso infeccioso, neoplásico o en una situación de afectación generalizada con caquexia severa (wasting syndrome) o demencia asociada.

Recientemente, se ha empezado a hablar de otro grupo de pacientes definidos de manera diferente a los anteriores pero que parcialmente pueden coincidir. Son los denominados *Controladores de élite*. La descripción de este grupo no está tan bien establecida como la de LTNP, pero en general se definen principalmente por los niveles de carga viral, variando la descripción según si se tienen en cuenta o no los niveles de CD4 o el tiempo de infección. Actualmente se han establecido 2 grandes cohortes de controladores, el Consorcio de Controladores de VIH (50) y el grupo de estudio de controladores del VIH ANRS EP36 (51;52) (Tabla VI). En la primera solamente se tienen en cuenta los niveles de viremia plasmática de los pacientes independientemente del resto de parámetros. Además distingue dos grupos de pacientes según la carga viral, denominando *Controladores virémicos* los que mantienen carga viral detectable pero por debajo de 2000 copias/ml a lo largo del último año de seguimiento y en ausencia de TARGA; y *Controladores de élite*, que se mantienen indetectables durante más de un año en ausencia de tratamiento. La

segunda cohorte es más restrictiva ya que incluye como requisito que los pacientes mantengan una viremia indetectable sin TARGA durante más de 10 años. Por tanto, este último grupo de pacientes se corresponde con un subgrupo dentro de los LTNP que además controla la viremia.

Todas estas cohortes se han utilizado en numerosos estudios con el fin dilucidar la razón de la no progresión en estos grupos de pacientes, obteniendo diversos factores tanto por parte del virus como del huésped, que están fuertemente relacionados con el retraso de la aparición del SIDA (resumido en Tabla VI). Además de estos, los estudios más recientes que utilizan nuevas técnicas de análisis de alto rendimiento permiten una búsqueda amplia de posibles factores celulares del hospedador aún no relacionados con la infección.

**Tabla VI. Controladores de la Infección VIH**

<b>Controladores élite - Consorcio de Controladores de VIH (50)</b>	<b>Controladores élite - grupo de estudio de controladores del VIH ANRS EP36 (51;52)</b>
<b>ARN VIH &lt;50 copias/mL</b>	<b>ARN VIH &lt;50 copias/mL</b>
<b>No TARGA en el último año o antes</b>	<b>No TARGA</b>
<b>Episodios de viremia son aceptables mientras no haya episodios consecutivos.</b>	<b>Infectados hace 10 años o más (LTNP con CV&lt;50 copias/mL)</b>

### **1.9. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA: Clasificación CDC-87**

En 1981 los CDC ya manifiestan una definición conceptual, que se establece con las primeras descripciones de la entidad como síndrome agrupado. El estadiaje de los CDC-87 clasifica a los pacientes VIH en cuatro grupos mutuamente excluyentes, designados por números romanos (I-IV) (Tabla VII); en una agrupación jerárquica, sin poder reclasificar en un grupo precedente a los pacientes cuando se resuelve la situación clínica que indujo a su clasificación en un grupo superior.

Las manifestaciones clínicas de los grupos I-IVA son expresión de la acción directa del VIH sobre el organismo, mientras que los grupos restantes reflejan la acción del virus sobre el sistema nervioso e inmunológico

**Tabla VII. Clasificación de la infección por VIH / SIDA – CDC - 87**

<b>Grupo</b>	<b>Descripción</b>
<b>Grupo I</b>	Infección aguda
<b>Grupo II</b>	Infección asintomática
<b>Grupo III</b>	Linfadenopatía generalizada persistente
<b>Grupo IV</b>	Otras enfermedades asociadas a la infección VIH
<b>Subgrupo A</b>	Síndrome constitucional
<b>Subgrupo B</b>	Enfermedad neurológica
<b>Subgrupo C</b>	Enfermedades infecciosas secundarias
<b>Categoría C1</b>	Enfermedades definitorias de SIDA
<b>Categoría C2</b>	Otras enfermedades infecciosas
<b>Subgrupo D</b>	Neoplasias secundarias
<b>Subgrupo E</b>	Otras condiciones

### **1.10. Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por **métodos de laboratorio**, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica (Tabla VII). La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.

#### **1.10.1 Métodos indirectos**

La detección de anticuerpos específicos anti-VIH es la forma habitual de diagnosticar una infección por VIH. Los métodos se dividen en: a) pruebas de screening, diseñadas con un máximo de sensibilidad para detectar todas las muestras positivas, y b) pruebas confirmatorias, caracterizadas por su especificidad y que permiten asegurar la positividad de una muestra previamente reactiva con un test de screening. Ambos ensayos realizados de forma secuencial obtienen resultados excelentes en cuanto a exactitud y reproducibilidad y tienen más del 99% y 95% de sensibilidad y especificidad respectivamente (53).

**1.10.1.1. Pruebas de screening**

Las técnicas inmunoenzimáticas (EIA) (Tabla VIII) son las más empleadas debido a su metodología relativamente simple, alta sensibilidad, nivel de automatización y diseño para realizar un gran número de pruebas de forma simultánea. En principio se basaron en la utilización de lisados víricos (ensayos de primera generación), y fueron de enorme utilidad para conocer el alcance de la epidemia de SIDA en los primeros años y establecer las primeras medidas preventivas. Posteriormente fueron sustituidas por EIA, que utilizaban antígenos más específicos obtenidos por recombinación genética o mediante síntesis (ensayos de segunda generación) utilizando EIA indirectos o competitivos.

Existen otras pruebas de screening caracterizadas por la obtención de resultados en menos de 30 minutos. Son muy útiles aplicados en situaciones que requieren un resultado inmediato, como trasplantes, accidentes laborales o antes del parto en una embarazada que no ha sido controlada con respecto a la infección por el VIH (5). Suele tratarse de técnicas en dot blot que, realizadas correctamente, ofrecen una gran seguridad en el resultado (6). En el caso de las técnicas inmunocromatográficas, se requiere simplemente la adición de la muestra que reaccionará con los distintos reactivos, al ser arrastrada por una solución tamponada en una tira de papel. Aunque estas técnicas son simples de ejecución y no requieren instrumentación, su coste no es adecuado para países en desarrollo, y en estos casos resulta más convenientes utilizar técnicas simples como la aglutinación (con hematíes, látex o partículas de gelatina), que muestran también una excelente sensibilidad y especificidad (7).

Las pruebas de screening también pueden ser realizados a partir de muestras de saliva y orina, para lo cual existen métodos adaptados, con la ventaja que supone sobre la muestra de suero en cuanto a facilidad en la obtención, menor riesgo de contagio accidental y coste económico (8).

**Tabla VIII. Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH**

<b>1. MÉTODOS INDIRECTOS</b>
<b>a. Pruebas de screening serológicas</b>
I. Técnicas inmunoenzimáticas (EIA)
• EIA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (primera generación)
• EIA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (segunda generación)
• EIA de tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG, IgM e IgA (tercera generación)
• Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta



generación)
II. Otras técnicas
• Aglutinación
• Dot blot
• Inmunocromatografía
<b>b. Pruebas confirmatorias</b>
I. Western blot
II. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
III. Radioinmunoprecipitación (RIPA)
IV. Inmunoensayo lineal (LIA)
<b>2. MÉTODOS DIRECTOS</b>
<b>a. Cultivo vírico</b>
<b>b. Detección de antigenemia (antígeno p24)</b>
<b>c. Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico</b>
I. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
II. ADN ramificado (bDNA)
III. Amplificación basada en la transcripción o TMA (NASBA)

#### **1.10.1.2. Pruebas confirmatorias**

Las muestras positivas en la prueba de screening requieren ser confirmadas con un test muy específico, empleándose el Western blot (WB), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA). El WB es el método recomendado y permite discriminar, por la aparición de bandas reactivas, frente a qué antígenos víricos se dirigen los anticuerpos presentes en la muestra. La interpretación del WB se puede realizar según diversos criterios aunque el más aceptado es el de la OMS, que exige la presencia de al menos dos bandas de la envoltura. La muestra negativa implica una ausencia de bandas reactivas y cualquier situación intermedia se interpreta como reacción indeterminada (9)

Una alternativa al WB es el inmunoensayo lineal, consistente en pegar a una tira de nitrocelulosa diversos antígenos del VIH. Su sensibilidad es similar al WB y presenta menos reacciones cruzadas por la presencia de productos celulares propios del proceso de fabricación de WB.

Las técnicas de IFI y RIPA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, respectivamente, no se consideran adecuadas para el uso rutinario como método confirmatorio.

#### **1.10.2. Métodos directos**

Están basados en la detección del virus o alguno de sus componentes. Incluye el cultivo vírico, la determinación de antígeno p24 en plasma o suero y la demostración de genoma vírico mediante técnicas moleculares (Tabla VIII).

### **1.10.3. Métodos diagnósticos utilizados en el Hospital de Salamanca**

El enzimoimmunoanálisis (EIA) de cuarta generación permite detectar antígenos y anticuerpos simultáneamente, y es el método empleado en primera instancia en el Hospital Universitario de Salamanca.

La positividad de éste obliga a realizar una prueba confirmatoria de inmunoensayo (INNO-LIA). Con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,7% , se trata de un sistema basado en tiras con antígenos (proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos), específicos para la detección de anticuerpos. El resultado está disponible en 3 horas, y discierne entre los tipos I y II de VIH.

La cuantificación de ARN (carga viral) por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) sirve para el seguimiento, y no se utiliza como medida diagnóstica.

### **1.11. Tratamiento del SIDA**

El SIDA es la enfermedad que más rápidamente se ha estudiado. El primer antivírico utilizado fue la zidovudina (ZDV), momento en que cayeron muchos tabúes que existían sobre la enfermedad al ver una posible solución a una enfermedad incurable.

Desde que en 1996 se introdujo la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de SIDA en España ha disminuido un 72%, si bien nuestro país sigue siendo uno de los de mayor prevalencia en la Europa Occidental.

La mejora de los resultados hizo que en pocos años se aplicara a la mujer gestante. En un estudio longitudinal iniciado en EEUU en 1990, la tasa de transmisión vertical del VIH pasó del 20% en la era del pretratamiento, al 10,4% en las mujeres que sólo recibieron ZDV, al 3,8% cuando se combinó terapia sin inhibidores de las proteasas, y al 1,2% en pautas que incluían inhibidores de las proteasas. (54).

En el último Documento de consenso del Grupo de Estudio de Sida/Plan Nacional sobre el SIDA, respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, se concluye que el tratamiento antirretroviral (TARV) con combinaciones de 3 fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH (Tabla .IX ) (55).

Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, o bien 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, aunque son posibles otras combinaciones.

Así se recomienda iniciar el TARV en los pacientes con infección por el VIH sintomática. En los pacientes asintomáticos, el inicio del TARV se basará en los resultados de determinación de linfocitos CD4 (CD4/ml), en la carga viral plasmática (CVP) y en las comorbilidades del paciente: 1) si la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 350 células/ml, se recomienda iniciar el TARV; 2) en caso de que la cifra de linfocitos CD4 se encuentre entre 350–500 células/ml, se recomienda el tratamiento en los pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por el virus C, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía asociada al VIH, CVP superior a 100.000 copias/ml, proporción de linfocitos CD4 inferior al 14% o en pacientes mayores de 55 años, y 3) si la cifra de linfocitos CD4 es superior a 500 células/ml, en general se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse si se da cualquiera de las circunstancias citadas antes.

También se recomienda iniciar el tratamiento en caso de hepatitis B con criterios de tratamiento y se puede considerar en caso de riesgo de transmisión sexual. El objetivo del TARV es lograr una CVP indetectable. La adherencia al TARV desempeña un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. Las opciones terapéuticas tras los fracasos del TARV son limitadas, pero los nuevos fármacos posibilitan la consecución de una CVP indetectable en pacientes multitratados. Los estudios genotípicos son de utilidad. La toxicidad es un factor cada vez menos limitante del TARV, cuyos beneficios superan los posibles perjuicios. También se comentan los criterios del TARV en la infección aguda, el embarazo y la profilaxis postexposición, así como el protocolo terapéutico en la coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis C y B.

### **1.11.1 Inicio del tratamiento**

Es sumamente importante la disposición del paciente a someterse a un tratamiento que será de por vida, y que en ocasiones, conllevará efectos secundarios más o menos llevaderos y ocasionalmente graves. La decisión de iniciar el tratamiento se basa en tres pilares: la sintomatología, el número de linfocitos CD4+ y la carga viral (55).

El tratamiento está indicado en los siguientes casos:

- Con infección primaria sintomática, ya que estos progresan más rápidamente que los que no presentan síntomas (55;56).
- Los asintomáticos con recuento de linfocitos CD4 igual o inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con linfocitos CD4+ entre 200-350 células/mm<sup>3</sup>: se recomienda iniciar tratamiento, aunque puede diferirse si la cifra se mantiene próxima a

los 350 células/mm<sup>3</sup> de forma estable y tiene una carga viral baja (<20.000 copias).

- Embarazadas a partir del segundo trimestre.
- Pacientes mayores de 65 años, independientemente del conteo de linfocitos

**Tabla IX. Antirretrovirales de uso más frecuente (55)**

<b>Nombre genérico</b>	<b>Pauta</b>
<b><i>Análogos de nucleósido y nucleótido</i></b>	
Abacavir	ABC 300mg/12h
Didanosina	ddI 400mg/24h
Emtricitabina	FTC 200mg/24h
Estavudina	d4T 40mg/12h
Lamivudina	3TC 300mg/24h
Tenofovir	TDF 300mg/24h
Zidovudina	ZDV 300mg/12h
<b><i>Análogos de nucleósido y nucleótido en combinación</i></b>	
Abacavir+lamivudina	Kivexa® 1c/24h
Emtricitabina+tenofovir	Truvada® 1c/24h
Zidovudina+LAMIVUDINA	Combivir® 1c/12h
Zidovudina+lamivudina+abacavir	TZV 1c/12h
<b><i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos</i></b>	
Efavirenz	EFV 600mg/24h
Nevirapina	NVP 200mg/12h
Etravirina	ETR 200 MG/12 H
<b><i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos en combinación con análogos de nucleósidos y nucleótidos</i></b>	
Efavirenz +emtricitabina+tenofovir	Atripla® 1c/24h
<b><i>Inhibidores de la proteasa</i></b>	
Atazanavir	ATV 400mg/24h
Atazanavir	ATV/r 300/100mg/24h
Darunavir	DRV/r 800/100mg/24h
Fosamprenavir	FPV/r 700/100mg/12h
Indinavir	IDV/r 800/100mg/12vh
Lopinavir+ritonavir comp	LPV/r 2 comp/12h
Nelfinavir	NFV 1250mg/12h
Saquinavir	SQV/r 1000/100mg/12h
Ritonavir	RTV 100mg/12h
Tipranavir	TPV/r 500/200mg/12h
Enfuvirtida	T20 90mg/12h
<b><i>Inhibidores de la unión</i></b>	
Maraviroc	MVC 300 (o 150)mg/12h
<b><i>Inhibidores de la integrasa</i></b>	
Raltegravir	RAL 400mg/12h

### 1.11.2. Clasificación de los fármacos antirretrovirales

Actualmente disponemos de, al menos, 19 fármacos con actividad antiVIH.

Dependiendo de su lugar de actuación y haciendo alguna reseña a sus particularidades y efectos secundarios:

- Bloqueantes del correceptor CCR5:

Maraviroc.

- Inhibidor de la fusión:

Enfuvirtida.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN):

Los incluidos en esta categoría muestran afinidad por la DNA-polimerasa mitocondrial, pudiendo producir disfunciones celulares que se pueden manifestar como cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica, pancreatitis o esteatosis hepática.

Zidovudina (AZT o ZDV): Al comienzo de la comercialización del AZT, su uso se restringía a pacientes sintomáticos con recuentos de CD4 inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup>. En 1990 la FDA admite una indicación adicional para el uso de AZT, en aquellos pacientes VIH asintomáticos con linfocitos CD4 inferiores a 500 cel/mm<sup>3</sup>.

En 1994 se demuestra su eficacia en la disminución de la transmisión vertical, cuando se utiliza durante embarazo y parto (en madre) y postparto (en recién nacido), reduciéndose la tasa de transmisión del 25,5% al 8,3%. (57). Un estudio no aleatorizado fechado en 2001 evalúa la eficacia de la adición de lamivudina a la zidovudina (3TC+ZDV), encontrando unas tasas de transmisión de sólo el 1,6% (58). En la actualidad es el preparado recomendado en el embarazo

Entre sus efectos secundarios característicos destacan las penias sanguíneas (neutropenia, anemia) y la miopatía.

Didanosina (ddl): el segundo fármaco que la FDA autorizó como tratamiento del SIDA. Puede causar pancreatitis.

Zalcitabina (ddc): El tercero de los autorizados por la FDA. Presenta como efecto secundario neurotoxicidad.

Estavudina (d4T): el cuarto aprobado por la FDA, puede causar neuropatía periférica, y muerte materna por acidosis láctica cuando se asocia a ddi durante la gestación de forma prolongada (58).

Emtricitabina (FTC): bien tolerado en general.

Lamivudina (3TC): toxicidad mínima.

Tenofovir: Osteoporosis y reducción del filtrado glomerular.

Abacavir: Efecto indeseable: Infarto agudo de miocardio (IAM).

- *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos:*

Tenofovir: buena tolerancia.

- *Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN):*

Pueden producir rash cutáneo y síndrome de Stevens Johnson.

Nevirapina: Se recomienda no iniciar el tratamiento en hombres con  $CD4 > 400$  o en mujeres con  $CD4 > 250$ . Puede presentar como efecto adverso hepatitis aguda grave.

Efavirenz: Interacciona con metadona.

Etravirina: toxicidad mínima.

Rilvipirina: toxicidad mínima.

- *Inhibidores de la proteasa:*

Se asocian a síndromes lipodistróficos, en forma de pérdida de grasa subcutánea (por efecto directo o cuando se asocian a los ITIAN) y obesidad central (cuando se asocian al potenciador Ritonavir). También pueden producir episodios de sangrado en pacientes hemofílicos.

Atazanavir: Hiperbilirrubinemia indirecta.

Saquinavir: buena tolerancia.

Lopinavir: Se comercializa asociado a Ritonavir (potente inhibidor del isoenzima CYP3A) en una proporción 4/1. El aumento de los triglicéridos y la intolerancia gastrointestinal figuran entre sus efectos indeseables.

Fosamprenavir: diarreas y rash cutáneo.

Tipranavir: intolerancia gastrointestinal.

Darunavir: Rash cutáneo leve.

▪ Inhibidores de la integrasa:

Raltegravir: bien tolerado.

El beneficio de la terapia antiVIH es evidente: disminuye la viremia, desciende la frecuencia y severidad de infecciones oportunistas, aumenta los linfocitos CD4 y CD8, mejora las funciones neurológicas, produce aumento ponderal y mejora la supervivencia en pacientes con SIDA establecido.

En la práctica clínica los fármacos antivíricos se combinan entre ellos. Comercialmente ya existen asociaciones a dosis fijas:

- Doble: ZDV y 3TC .
- Doble: tenofovir + FTC.
- Doble: abacavir + 3TC.
- Triple: ZDV+ 3TC + abacavir.
- Triple: tenofovir + emtricitabina + efavirenz.

## **2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

### **2.1. Introducción**

En 1972, la polaca Stephania Jablonska propone la asociación entre el virus papiloma humano (VPH) y el cáncer de piel en las epidermodisplasias verruciformes. Seis años después descubre el VPH-5 junto a Gerard Orth (del instituto Pasteur) en el cáncer de piel (59). Posteriormente, en 1976 el virólogo alemán Zur Hausen publica la hipótesis de que el papillomavirus juega un importante papel en la producción de cáncer cervicouterino, y en 1983 identifica el VPH16 y 18. Recibe el Premio Nobel de medicina en 2008, junto a Francois Barré-Sinoussi y Luc Montagnier.

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación oncológica de estos últimos 25 años, ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino

está promovido por la infección persistente de ciertos genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH-AR).

La evidencia científica ante numerosos e irrefutables estudios ha permitido demostrar y describir pormenorizadamente que el cáncer de cuello uterino es, en realidad, una secuela a largo plazo de una infección de transmisión sexual (I.T.S.) no resuelta y provocada por ciertos genotipos del VPH (59).

Las asociaciones observadas entre la infección por el VPH y el cáncer cervical son las más fuertes, dentro de la oncología humana actual, existiendo prácticamente consenso mundial en calificar al VPH como la causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) aunque insuficiente, debido al gran número de infecciones que se resuelven espontáneamente, de cáncer de cuello uterino (60).

Los virus que se han vinculado a la producción tumores específicos son varios: adenovirus, herpesvirus, poliomavirus, retrovirus, etc. Se estima que aproximadamente el 20% de las neoplasias en humanos están producidos por virus. En este sentido los papilomavirus causan más del 5% de todos los tumores malignos en el humano, siendo el cáncer de cérvix uterino el tumor más típico y paradigmático al que se le asocia. Quinientos mil casos de cáncer cervicouterino se diagnostican al año en el mundo, provocando un cuarto de millón de fallecimientos, la mayoría (80%) en países en vías de desarrollo. En España supone la segunda neoplasia más frecuente entre mujeres jóvenes (de 15 a 44 años), por detrás del cáncer de mama. Los gastos médicos derivados del contagio VPH son superponibles a los del VIH (61).

El virus papiloma humano pertenece a la familia de los papilomavirus y, como tal, es capaz de infectar solamente los queratinocitos de la piel y las mucosas. La mayoría no inducen síntomas, y algunos producen verrugas, mientras que otros (en la minoría de los casos) progresan a cánceres de cérvix, vulva, vagina, pene, orofaringe y ano. Investigaciones recientes revelan cierta asociación entre HPV y un incremento del riesgo cardiovascular (62).

Más de treinta a cuarenta tipos de VPH son transmitidos por contacto sexual e infectan la región anogenital. Algunos de ellos causan verrugas genitales y otros virus llamados de “alto riesgo”, cuando causan infecciones persistentes, pueden progresar a lesiones desde precancerosas hasta cáncer invasivo. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por estos tipos de “alto riesgo” no causan enfermedad.

La mayoría de las infecciones por VPH en mujeres jóvenes son temporales y no tienen significancia a largo plazo. Al año regresan el 70% de las infecciones, y un



90% lo hace a los dos años (63). Sin embargo, cuando persiste la infección (en un 5 a 10% de las mujeres infectadas) hay un riesgo alto de desarrollar lesiones precancerosas del cérvix que pueden progresar a cáncer cervicouterino. Este proceso tarda, por lo general, entre diez a quince años, proporcionando muchas oportunidades para detectar y tratar las lesiones precancerosas. Es así como podemos prevenir el cáncer invasivo, aplicando las medidas de prevención adecuadas.

## **2.2. Virus del papiloma humano: Biología y oncogénesis**

El virus del papiloma humano (VPH) ha convivido con la especie humana durante milenios, sufriendo relativamente pocos cambios en su composición genética.

La familia del VPH son pequeños virus (55 nm) compuestos por una cápside icosaédrica de 72 capsómeros que envuelve a una doble cadena de ADN circular de 8000 pares de bases.

En función de su tropismo se clasifican en (64):

- **VPHs cutaneotrópicos:** se aíslan frecuentemente en verrugas cutáneas, en enfermos con epidermodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos post-transplante y en algunos tumores epiteliales (VPHs 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65).
- **VPHs mucosotrópicos:** se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital de ambos sexos. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y lesiones de la cavidad oral, orofaringe, laringe y en menor grado esófago, conjuntiva y lecho ungueal (VPHs 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73 ).
- Finalmente, un último grupo de VPHs se aíslan **indistintamente** en tejidos y lesiones cutáneas o mucosas ( VPHs 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y su asociación con lesiones malignas está menos establecida.

La expresión clínica más conocida de la infección viral la constituyen los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en aproximadamente un 90 % a infecciones por los genotipos de VPHs 6 y 11.

### **2.2.1. Estructura del Virus del Papiloma Humano**

Taxonómicamente los VPHs pertenecen a la familia Papillomaviridae. Son virus muy estables, con capacidad de infección duradera y resistencia a numerosos agentes terapéuticos.

Su genoma tipo lo comparten los 200 genotipos secuenciados hasta la fecha, y consta de 3 partes (Figura 10) (65):

- **Región temprana (E: early):** representa el 45% del genoma. Tiene hasta ocho regiones de lectura abierta (E1-E8) que codifican las proteínas no estructurales, cuya función es controlar la replicación del ADN viral:
  - **Proteínas E1-E2:** pueden actuar como activadoras de la transcripción.
  - **Proteínas E4:** maduración y replicación.
  - **Proteínas E5:** estimula la proliferación.
  - **Proteínas E6-E7:** son oncoproteínas transformantes.
- **Región tardía (L: late):** corresponde al 40% del genoma. Consta de dos genes (L1-L2) cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside.
- **Región larga de control (LCR):** constituye el 15% del genoma viral. Controla la expresión de los genes E6 y E7.

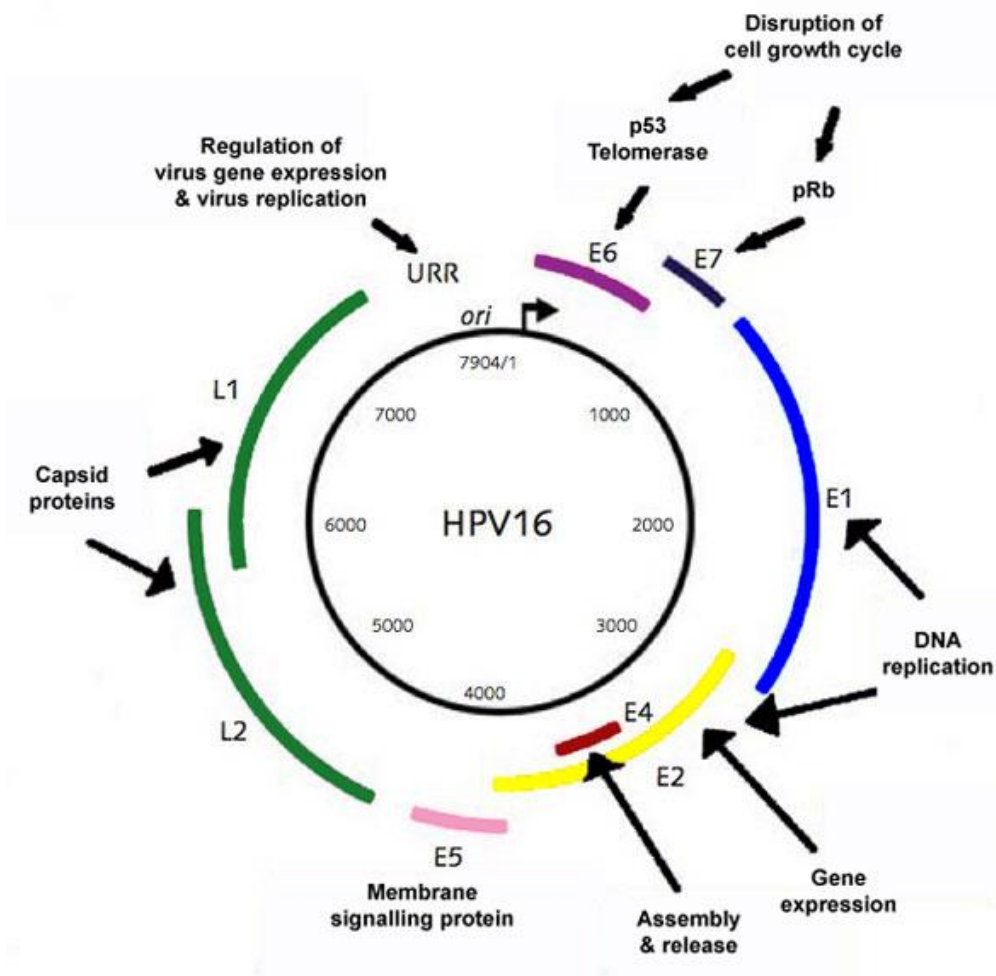


Figura 10. Genoma del VPH - 16

Los genes de expresión temprana (E) difieren en su secuencia entre los diferentes tipos de VPHs. Los genes de expresión tardía (L), presentan notables similitudes entre ellos

Los genes de expresión temprana difieren en su secuencia entre los diferentes VPHs, por lo que son utilizados para la detección “tipo específica” de virus. Los genes de expresión tardía presentan muchas similitudes entre los diferentes tipos, y por ello se utiliza L1 en la detección de ADNs virales por métodos de “consenso”.

### **2.2.2. Ciclo biológico**

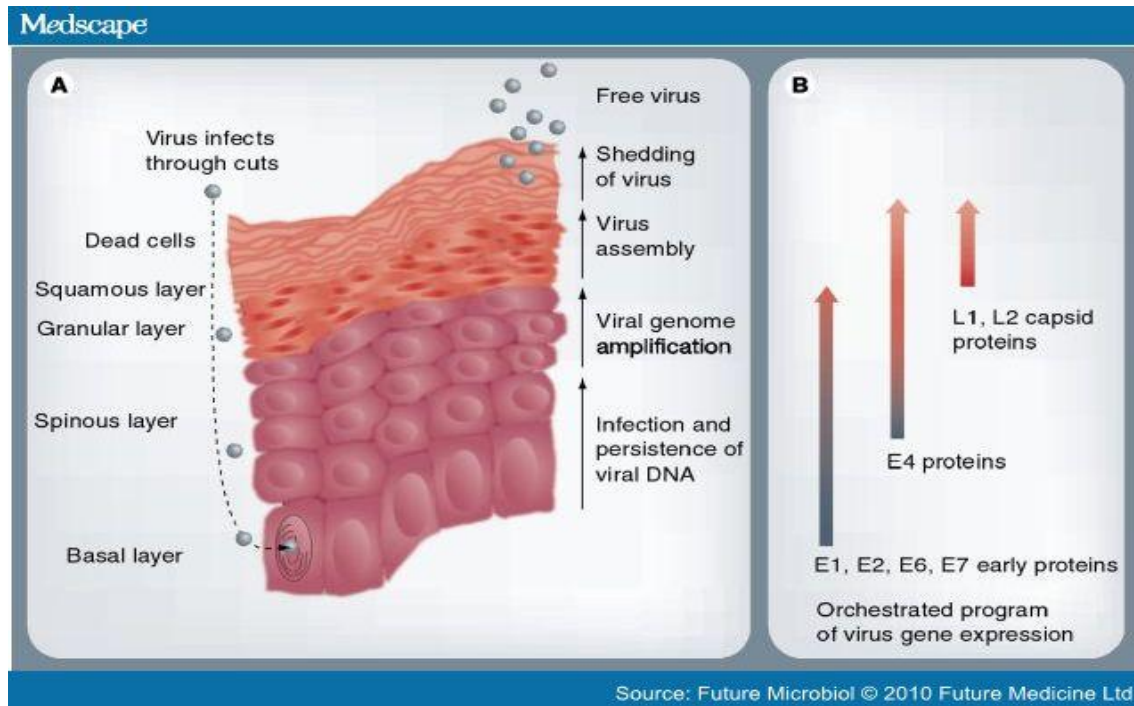
Los VPHs pertenecen a la familia Papillomaviridae, un grupo de virus que ha evolucionado a lo largo de millones de años e infecta a pájaros y mamíferos (66). Se agrupan en varios géneros: Alpha, Beta, Gamma y Mu. Los Alphapillomavirus se han especializado en infectar el aparato reproductor del ser humano (67).

El VPH infecta las células de la capa basal del cérvix, normalmente en la zona transicional que separa geográficamente el epitelio plano estratificado no queratinizado (exocérvix) y el cúbico (endo cérvix) (Figura 11). La delgadez tisular de esta zona junto con microtraumatismos y la exposición a un pH vaginal ácido, propician que esa superficie anatómica sea de especial riesgo.

El VPH se internaliza en el citoplasma de las células basales por un mecanismo de endocitosis, el cual está mediado por complejos de proteínas que actúan a modo de receptor. El VPH 16 y el VPH 18 lo hacen a través de la clatrina, en tanto que el VPH 31 lo realiza mediante la caveolina.

El ADN viral es transportado al núcleo, se fragmenta entre E1 y E2, y se integra en el código genético de la célula epitelial, que produce viriones, que son excitados. Las lesiones citopáticas producidas por el VPH se concretan en aberraciones cromosómicas (numéricas, estructurales y funcionales): aneuploidías, deleciones en el brazo corto del cromosoma 11 y en el largo del 18 (68). Mediante hibridación genómica comparada se han detectado en el CIN I la aparición repetida y precoz de anomalías en el cromosoma 3.

En el estrato basal la replicación del ADN es escasa (unas 40 copias por célula infectada), estrategia utilizada para eludir la respuesta inmune. A medida que las células migran a los estratos superiores (parabasal y espinoso), se produce ADN en cantidades ingentes (cientos de copias por célula), apareciendo los típicos coilocitos (fase proliferante o productiva). La maduración y diferenciación celular hacia la superficie del epitelio se concreta en las células granulares, donde los ácidos nucleicos se envuelven por la cápside, conformando los viriones, que son expulsados de las células escamosas maduras al exterior e inician el ciclo infectivo.



**Figura 11. Ciclo de vida del VPH. Ciclo de replicación del VPH de humano en el epitelio diferenciado. (A) Las diferentes epiteliales se indican en el lado izquierdo del gráfico. El VPH se muestra como pequeños círculos grises. El núcleo de las células epiteliales en división se indica con líneas curvas que representan cromosomas condensados. La capa granular se muestra en color naranja. Los eventos clave en el ciclo de replicación del virus se indican en el lado derecho del epitelio. (B) Expresión génica del VPH en el epitelio infectado. El sombreado en las flechas representa la cantidad de expresión de cada subconjunto proteína durante el ciclo de replicación del virus en el epitelio infectado.**

Algunos virus apenas estimulan la respuesta del huésped, siendo el VPH 16 muy eficaz en la tarea de eludir el sistema inmune. Este hecho se traduce en una mayor persistencia en el tiempo, tanto de la infección como de las lesiones que produce. Los estados de inmunosupresión (VIH, por ejemplo) producen alteraciones en la respuesta inmune humoral y celular, propiciando la aparición de tipos virales no habituales en pacientes sanas, en detrimento de la frecuencia de VPH 16 (69;70).

### **2.3. Respuesta inmune al VPH**

La capacidad de responder a la infección vírica es de dos tipos:

- 1- Inmunidad innata o inespecífica.
- 2- Inmunidad adquirida, específica o adaptativa.

El daño tisular desencadena mecanismos inflamatorios como primera línea de defensa. En horas se reclutarán en el foco macrófagos, neutrófilos y células asesinas (NK o natural killer), que secretarán Interferón, Complemento y Citocinas.

El virus es fagocitado por las células dendríticas o de Langherans, que presentan el antígeno en su superficie. El péptido viral junto con el HLA de clase II será reconocido por el receptor de células T (TCR), presente en el linfocito CD4.

Para que el linfocito se active, debe además conectar sus receptores CD-40 ligando y CD 28 respectivamente, con los péptidos CD 40 y B7 situados en la superficie de la célula de Langherans. Se convierte así en linfocito T helper de tipo1 (Th1) o de tipo 2 (Th2).

Los linfocitos T helper (colaboradores) generan señales solubles (citocinas) y de membrana, que estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos, a los macrófagos a destruir los virus fagocitados, y a los linfocitos T CD8 y NK a lisar las células infectadas.

## ***2.4. Historia natural de la Infección por VPH y Carcinogénesis***

### **2.4.1. Infección por VPH y oncogénesis**

El curso habitual de la infección por el VPH tiende hacia la curación espontánea. Si la infección inicial no se resuelve y se hace persistente, puede iniciarse un proceso de carcinogénesis que induce lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, CIN). Son consecuencia de sucesivas alteraciones genéticas, derivadas de la infección por virus del papiloma de alto riesgo oncogénico (VPHs-AR).

Los estudios citopatológicos clasifican las Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL, siglas en inglés de Squamous Intraepithelial Lesion) en dos grados, basándose en las recomendaciones realizadas en las reuniones de Bethesda del 1988, 1991 y 2001 (71):

- SIL de bajo grado (LSIL)
- SIL de alto grado (HSIL)

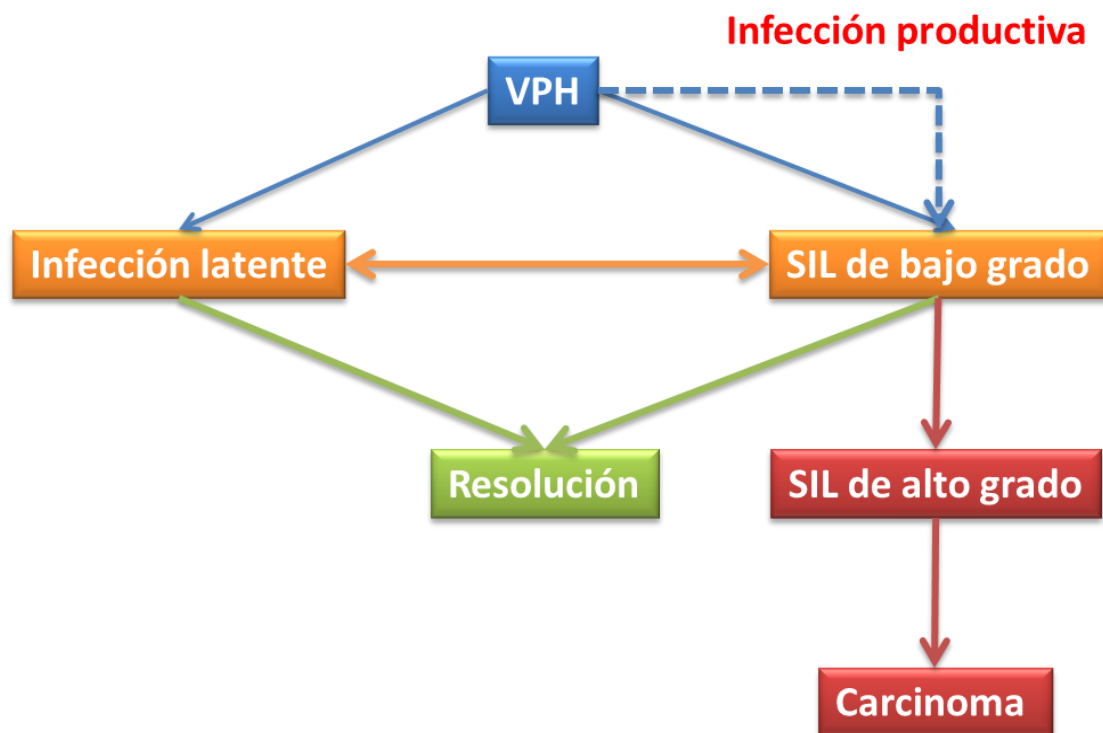
Los estudios histopatológicos, siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2003 (34) clasifican las lesiones como Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN, siglas en inglés) en tres grados:

- CIN 1
- CIN 2
- CIN 3.

En la siguiente figura 12 se puede observar la secuencia temporal de la infección por el VPH.

El proceso de carcinogénesis del VPH es lento, con etapas bien definidas, y este hecho ha sido la base del éxito de los programas de detección precoz o screening. La lesión escamosa de bajo grado (LSIL) es consecuencia de la infección aguda por VPH. Un 25% de las mujeres infectadas por el VPH presentan LSIL. En ausencia de tratamiento, esta lesión en pacientes jóvenes evoluciona a la curación espontánea a los 12 meses en un 61% y en el 91% a los 36 meses (72). La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas (73).

En este sentido Ostor A.G. (1993) (74) realiza una revisión de la literatura de la infección por el VPH, donde se muestra que las lesiones CIN 1 remiten en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a CIN 3 en el 10% y a la invasión 1%.



**Figura 12. Secuencia temporal Infección viral-SIL-Carcinoma**

La persistencia en el tiempo de la infección por VPH es un factor de riesgo demostrado y necesario para la transformación celular (75).

La duración media de la infección por VPH es variable, y según los distintos estudios pueden oscilar desde 6 a 12 meses (76) y 24 meses (77;78). Por lo general, los virus de alto riesgo persisten más que los de bajo riesgo (79).

La persistencia viral se define como detección del virus en dos o más determinaciones realizadas en un periodo de tiempo que oscila entre uno y dos años. Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares han evidenciado que la persistencia de la infección por tipos de VPH-AR es imprescindible para el

desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado con fenotipo neoplásico (HSIL citológico, CIN2 y CIN3 histológico) y cáncer invasivo (42). La persistencia de infección cervical por un VPH oncogénico durante un año multiplica por 3 el riesgo relativo de desarrollar una lesión de alto grado.

En condiciones normales, las aberraciones genéticas que sufre una célula epitelial son reparadas por la mediación de dos proteínas (p53 y Rb), que regulan negativamente el ciclo e inducen apoptosis (muerte celular programada). Dos regiones del genoma del VPH de alto riesgo (VPH-AR) E6 y E7, producen sendas proteínas degradantes del mismo nombre, capaces de bloquear a P53 y Rb.

La oncoproteína E7, al degradar a Rb (proteína supresora de tumores del retinoblastoma), libera el factor de transcripción E2F, con lo que se bloquea la represión del ciclo celular G1/S y se inicia un ciclo aberrante. La oncoproteína E6 degrada la P53, perpetuando la inmortalización celular; además, para evitar la erosión de los telómeros resultante de la división descontrolada, activa la hTERT (transcriptasa en reverso de la telomerasa humana) (80).

Por este mecanismo de “transregulación” el VPH-AR es responsable de la disminución de la vigilancia y capacidad reparativa de la célula, pudiéndose iniciar así un proceso neoplásico. (81).

La transformación tumoral requiere la evasión de la respuesta inmune, lo que conduce a la persistencia de la infección. La incapacidad del sistema inmune para resolver la infección en un plazo de tiempo corto o medio, generalmente menor de dos años, aumenta las posibilidades de que exista un daño celular continuado y como consecuencia un proceso susceptible a la neoplasia.

La infección viral es causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cuello uterino. La infección por VPH es muy frecuente en la población, la mayoría la aclaran y no progresan a cáncer de cérvix. Por tanto es necesario que intervengan co-factores en el proceso de carcinogénesis cervical, que modulan el riesgo de progresión de la infección por VPH a cáncer (82).

#### **2.4.2. Co-factores implicados en la carcinogénesis del VPH**

El VPH induce proliferación celular (lesiones verrucosas, papilomas), pero también los tipos oncogénicos pueden producir cáncer. Las células infectadas disminuyen su capacidad para reparar mutaciones y acumulan pequeñas anomalías a medida que se multiplican.

Tienen dificultad para responder a estímulos reguladores y diferenciadores (como ácido retinoico y calcio), y son más susceptibles a las noxas externas.

Una serie de cofactores actúan facilitando la infección, favoreciendo su persistencia y promoviendo la progresión de las lesiones intraepiteliales, dificultando su regresión o produciendo el paso a cáncer invasor. Epidemiológicamente se observa que, en general, incrementan hasta tres veces el riesgo cuando se asocian a VPH.

#### **2.4.2.1. Cofactores medioambientales o exógenos**

Dentro de los factores exógenos podemos destacar:

- **Hábito tabáquico:** en mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de 2-4 veces frente a las no fumadoras (83). El tabaco tiene un efecto carcinogénico directo y además produce alteración de la inmunidad local en el cuello uterino, esto contribuye a cronificar la infección.
- **Anticonceptivos hormonales:** el consumo de contraceptivos hormonales durante cinco o más años actúa como co-factor para padecer cáncer cervical, pues aumentan la expresión de E6 y E7 del VPH. Los estrógenos favorecen la proliferación de las lesiones ya establecidas. Los gestágenos pueden estimular la expresión viral. Los estrógenos y gestágenos de los contraceptivos inhiben la apoptosis a nivel cervical y modifican la respuesta inmunitaria local, lo que facilitaría la carcinogénesis, sobre todo si el consumo es superior a 10 años. El riesgo disminuye 8 años después de haberlos suspendido (82-84).
- **Número de partos:** estudios caso-control relacionan la alta paridad con CIN 3 y carcinoma de cérvix. Las modificaciones hormonales del embarazo y las modificaciones cervicales del parto podrían explicar esta asociación (83;85).
- **Otras infecciones de transmisión sexual** las infecciones de transmisión sexual (Chlamydia, herpes, VIH) actúan como cofactores en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino.  
La infección por chlamydia trachomatis parece ser un cofactor en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer del cuello uterino, cuyo mecanismo de acción es por inducción de inflamación crónica y metabolitos mutagénicos (86;87).  
Se ha demostrado la asociación de la seropositividad del Virus Herpes Simple tipo 2 (VHS-2) con un riesgo aumentado de cáncer de cuello de útero (88). Las pacientes con VIH positivas tienen mayor riesgo de infección por VPH y de padecer cáncer cervical.
- **Factores nutricionales:** aunque la evidencia es muy limitada para establecer conclusiones firmes, se considera que la ingestión de alimentos antioxidantes, como frutas y vegetales se relacionan con la disminución del



riesgo de padecer cáncer de cuello de útero. La asociación es más consistente sobre todo con la ingestión de vitaminas C, E, A y carotenos. La ingestión en la dieta de folatos, vitamina B6 y B12 pueden estar también implicados en la carcinogénesis cervical. No obstante, no existen conclusiones definitivas que relacionen dieta, VPH y riesgo de cáncer de cuello de útero (89).

#### **2.4.2.2. Cofactores virales:**

Dentro de los factores asociados al VPH tenemos:

- **Genotipo viral:** es el factor de riesgo más importante de persistencia viral y de progresión hacia una lesión preinvasiva, siendo los genotipos 16 y 18 los que presentan un mayor riesgo de progresión (82). Los genotipos 16, 18 y 45, tienen una integración más efectiva en el genoma humano que otros genotipos, por lo que pueden desarrollar de forma más rápida lesiones de alto grado (90)
- **Variantes del VPH:** el reconocimiento de mínimas variaciones en la secuencia de bases del ADN del VPH ha permitido identificar los genotipos. Las variantes del VPH16 muestran diferencias geográficas que se han relacionado con distintos riesgos de cáncer, y los tipos no europeos están asociadas con un mayor riesgo (91). Se sugiere que las variantes pueden influir en la historia natural de la infección por 2 mecanismos: diferencias en su capacidad funcional o evasión del sistema inmunitario del huésped. Dadas las diferencias geográficas, es posible que su papel en la persistencia y progresión esté relacionado con polimorfismos inmunogenéticos (92).
- **Carga viral.** La carga viral es un marcador de infección persistente. Se ha sugerido que una carga viral elevada indica una mayor posibilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped. Sin embargo, es discutible la utilidad de medir la carga viral para pronosticar la progresión a cáncer. En mujeres con infección por el VPH 16 o 18 y citología normal, una carga viral elevada, determinada por PCR en tiempo real, se asocia con mayor riesgo de progresión a CIN y cáncer (93;94). La carga viral medida mediante HC2 muestra un incremento progresivo paralelo a la gravedad de la lesión (95). La presencia de cifras superiores a 100 URL se asocia con una lesión cervical en más del 90% de los casos, y esta asociación es prácticamente constante para cifras superiores a 1.000 URL. Por el contrario, un elevado porcentaje de casos con determinaciones inferiores a 10 URL no presentan lesión cervical. Sin embargo, la presencia de una baja carga viral no debe ser excluyente de una lesión grave (96).
- **Integración viral:** el riesgo de que se produzca, aumenta con una elevada carga viral. Sin embargo, algunos autores apoyan la idea de que el VPH16 es

capaz de inducir la transformación maligna sin que haya integración, lo que indica que seguramente intervienen otros factores para que ocurra la transformación (97).

- **Coinfección:** es discutible si la coinfección aumentaría con varios tipos virales el riesgo de progresión. Algunos autores han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes (98). La evidencia más reciente apunta a que los genotipos que coinfectan el cérvix actúan de forma independiente en el desarrollo de las lesiones cervicales, y que la vacunación frente a los tipos 16 y 18 no resultará en un cambio del potencial oncogénico de los VPH no incluidos en la vacuna. Son diversos los factores asociados a un mayor riesgo de adquirir una infección múltiple por VPH:
  - Las mujeres jóvenes, menores de 30 años, tienen mayor riesgo de infección por varios tipos virales.
  - El comportamiento sexual es otro factor importante; la edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales y el comportamiento sexual de la pareja están asociados a un mayor riesgo de infección múltiple.
  - El estado inmunológico de la paciente también es relevante, pues el riesgo de coinfección por varios tipos virales es mayor en pacientes VIH.
  - El hábito tabáquico es otro factor influyente.

#### **2.4.2.3. Cofactores del huésped:**

En este apartado podemos destacar:

- **Inmunosupresión:** La respuesta inmune está considerada como un potente mecanismo de resistencia frente al desarrollo de carcinomas, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos. La regresión de las lesiones inducidas por VPH están acompañadas de una reacción característica de hipersensibilidad retardada dependiente de linfocitos T auxiliares (Th), de acuerdo con lo publicado por la Agencia Internacional para Investigaciones sobre el Cáncer, 1997. Las mujeres con inmunosupresión secundaria a la infección por VIH o trasplantadas con tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas anogenitales asociados a VPH (99). En estas pacientes se ha comprobado a nivel cervical la disminución de linfocitos CD4 y la inversión CD4/CD8, así como la disminución de linfocitos natural killer. Dicha

alteración de la inmunidad facilitaría la integración de ADN viral del VPH (84).

- **Hormonas endógenas**
- **Factores genéticos**

## ***2.5. Epidemiología***

### **2.5.1. Impacto numérico de las infecciones por VPH**

Es difícil establecer estimaciones en torno al volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y al espectro de lesiones asociadas.

Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (por ejemplo, la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica de tipo), puede considerarse que la prevalencia del ADN de VPH en la población femenina es inferior al 10% en los países desarrollados y ligeramente superior al 15% en los países en vías de desarrollo (100;101)

### **2.5.2. Epidemiología del cáncer de cérvix**

El cáncer de cérvix es uno de los más importantes problemas de salud en el mundo, ya que es el segundo tumor maligno más frecuente en las mujeres a nivel mundial, detrás del mamario, con estimaciones de 585.278 nuevos casos en 2010, de los que un 85.5% se produjeron en países subdesarrollados (102).

La incidencia del cáncer de cuello uterino es muy variable de unas regiones a otras y está íntimamente relacionada con el nivel socioeconómico de una población.

Aproximadamente el 83 % de ellos se producen en países en vías de desarrollo, principalmente en Asia, África y Sudamérica, donde el cáncer cervical representa el 15% del total de los cánceres femeninos. Sin embargo, en los países industrializados el cáncer de cuello de útero supone alrededor del 3,6% de los nuevos casos de cáncer (103-105).

En Europa se observan tasas muy elevadas en los países del Este de Europa y tasas bajas en los países del Sur de Europa, así como en algunos nórdicos. España está incluida dentro de las poblaciones de riesgo moderado/ bajo de cáncer de cuello uterino. La incidencia de cáncer de cuello uterino en España es de 7,6 casos por 100.000 mujeres/año, se estima que en España se diagnostican aproximadamente unos 2.103 casos de cáncer de cuello uterino por año (106). Representa el séptimo tumor maligno más frecuente a nivel global, y el segundo cáncer más frecuente en mujeres de entre 15 y 44 años. No obstante existen notables diferencias de unas regiones a otras.

Con respecto a la mortalidad, el cáncer de cuello uterino es la causa de 227.899 casos de muerte a nivel mundial, de las cuales el 88% tienen lugar en países en desarrollo (79;102)). En Europa el cáncer de cérvix es la séptima causa de mortalidad por cáncer, pero en la mujer joven de 18 a 45 años es la segunda (106). Existen diferencias geográficas, en Europa la supervivencia a los 5 años es del 63% (107) y en Zimbabue del 30,5% (108). Se calcula que en España mueren aproximadamente 2 mujeres/día por cáncer cervicouterino (106)).

### **2.5.3. Epidemiología de las neoplasia cervicales intraepiteliales (CIN)**

El pico de incidencia del CIN II-III ocurre entre los 25-29 años, edad en que el deseo genésico es la norma. El impacto sobre la fertilidad de los métodos utilizados para tratar la displasia es pequeño pero significativo, incluso siendo estos poco agresivos. (109;110).

#### **2.5.3.1. CIN I**

La displasia leve rara vez progresa a moderada-severa durante los dos años que siguen al diagnóstico, y presenta una elevada tasa de regresión espontánea. En la mayoría de los casos la observación sin tratamiento es la opción aconsejada.

El riesgo de progresión es del 13%, similar al de las mujeres con colposcopia y biopsia negativa en el estudio ALTS (111). Pero existe una baja reproductibilidad entre patólogos cuando diagnostican de displasia leve una pieza de biopsia.

El problema de no tratar una CIN I es discernir si una displasia moderada-severa, diagnosticada en su seguimiento es una progresión de una CIN I o estaba oculta desde el inicio. Se han propuesto unos criterios para orientar la conducta terapéutica en LSIL-CIN I, considerando tratar la lesión en los siguientes supuestos: si es extensa, central, con extensión a endocérvix, si hay discordancia entre citología y biopsia, edad superior a 35 años o persistencia durante más de dos años. Abordemos el manejo de este tipo de lesiones:

- a) *Adolescentes*. La prevalencia de la infección VPH llega al 54% al inicio de las relaciones sexuales (112), con una resolución espontánea en dos años del 90%. Como el cribado debe iniciarse a los tres años de la primera relación sexual, en jóvenes con CIN I se hará citología a los 12 y 24 meses. Si tienen citología de HSIL a los 12 meses o ASCUS a los 24 meses, se practicará una colposcopia. La ASCCP no recomienda realizar test VPH por la elevada prevalencia.
- b) *Gestantes*. Citología y colposcopia sin tratamiento.
- c) *CIN I precedida de ASCUS, ASC-H o L-SIL*. Citología y colposcopia cada 6 meses y/o test VPH-AR cada 12 meses.

- d) *CIN I precedida de HSIL o AGC*. La discordancia entre citología y biopsia es un criterio de riesgo que hace aconsejable el tratamiento, aunque en el último consenso de la ASCCP, en el año 2006, se considera factible repetir citología y colposcopia a los 6 meses.

### **2.5.3.2. CIN II - III**

Estas lesiones tienen más riesgo de persistir o progresar que de regresar, pues la mayoría son proliferaciones monoclonales con inestabilidad genética. Sin tratamiento, las tasas de regresión, persistencia y progresión son respectivamente (43%, 35% y 22% para CIN II) y (32%, 56% y 14% para CIN III).

Los métodos escisionales reducen la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, y para ser efectivos deben abarcar completamente la ZT (zona de transformación). Más del 7% de mujeres con colposcopia insatisfactoria y CIN II-III, tienen un carcinoma oculto en la pieza de conización (113-115).

La histerectomía no es aceptable como tratamiento de entrada en una CIN II-III. Si la colposcopia es satisfactoria y la paciente es muy joven, puede optarse por métodos ablativos. En caso de colposcopia no satisfactoria o displasia de alto grado recurrente el método será escisional.

El *adenocarcinoma in situ* (AIS) a menudo es multifocal y penetrante en el canal endocervical. No es garantía de curación el que los márgenes de la resección no estén afectados, por lo que la histerectomía total es el tratamiento de elección.

## **2.6. Signos y síntomas**

### **2.6.1. Cáncer**

Aproximadamente una docena de VPH (incluyendo los tipos 16, 18, 31 y 45), son conocidos como de "alto riesgo" dado que pueden progresar a cáncer cervicouterino, cáncer anal, vulvar, vaginal y de pene (116). Algunos tipos, particularmente el 16, se asocia a cáncer orofaríngeo asociado a VPH, englobado en los cánceres de cabeza y cuello (117), el cual es independiente del uso del alcohol y el tabaco.

La mayoría de las infecciones por VPH son eliminadas por el sistema inmune rápidamente y no progresan. Pero las infecciones persistentes, sí pueden terminar en cáncer cervicouterino en un periodo de aproximadamente una década (118).

La transmisión sexual del VPH causa la mayor parte de los cánceres anales y un 25% de la patología maligna de boca y orofaringe, que comúnmente se desarrollan

en las amígdalas. Esto ha provocado un aumento de cánceres orales en los no fumadores (119).

También se conoce la conexión del VPH con el cáncer anal. Éste es de 17 a 31 veces más frecuente en hombres homosexuales y bisexuales que en heterosexuales. Incluso se ha propuesto un screening del cáncer anal mediante técnica de PAP en poblaciones de alto riesgo, no obstante no existe consenso en la conveniencia de este cribaje. (120).

### **2.6.2. Verrugas cutáneas:**

Algunas infecciones por VPH pueden producir verrugas, que son lesiones cutáneas proliferativas, no cancerosas. La infección produce el rápido crecimiento de las células superficiales de la piel. Los tipos de verrugas incluyen (121-123):

- Verrugas comunes: Son frecuentes en las manos y pies, pudiendo presentarse en otras áreas, como codos y rodillas. Las verrugas comunes tienen una superficie característica similar a una “coliflor”. Los VPH cutáneos también pueden producir verrugas genitales, que no están asociadas con el cáncer cervicouterino.
- Verrugas plantares: Se pueden encontrar en las plantas y crecen hacia dentro causando dolor al andar.
- Verrugas subungueales o periungueales que pueden ser de más difícil tratamiento que las de otras localizaciones.
- Verrugas planas: que se encuentran habitualmente en los brazos, cara o frente. Se presentan principalmente en los niños y adolescentes. En personas con un buen funcionamiento del sistema inmune y no se asocian a cáncer.

### **2.6.3. Verrugas genitales:**

Las verrugas anales o genitales (condilomas acuminados) son el signo más reconocido de la infección por VPH. A pesar de que una gran variedad de tipos pueden causarlas, el tipo 6 y 11 son los responsables de más del 90% de los casos (79;101;124).

La mayoría de los pacientes que adquieren la enfermedad la eliminan con rapidez, no llegando a presentar verrugas u otros síntomas nuevamente, pero sí pueden transmitir la enfermedad a otros aunque aparentemente estén asintomáticos.

Los tipos de VPH que producen las verrugas genitales no tienen relación con el cáncer cervicouterino, pero esto no excluye la presencia de los tipos de “alto riesgo” en el mismo paciente, pudiendo desarrollarse la enfermedad.

Además, los tipos de VPH que producen verrugas genitales no son los mismos que producen verrugas en otras localizaciones del cuerpo, como manos o muslos.

#### **2.6.4. Papilomatosis respiratoria:**

Los tipos 6 y 11 pueden producir una condición clínica denominada papilomatosis respiratoria recurrente, en la que se forman verrugas en la laringe y otras localizaciones del árbol bronquial (125).

Estas verrugas pueden recurrir con frecuencia, requerir cirugías repetidamente, interferir con la respiración y en casos excepcionales progresar a cáncer (125).

#### **2.6.5. VPH en pacientes los inmunocomprometidos:**

En casos muy excepcionales, el VPH pueden causar epidermodisplasia verruciforme en pacientes inmunocomprometidos. El virus produce sobreproducción de queratina en las células epiteliales, produciéndose en el paciente lesiones cutáneas generalizadas en forma de verrugas o cuernos cutáneos (126;127).

### **2.7. Transmisión del VPH**

#### **2.7.1. Vertical**

En muy raras ocasiones se produce una transmisión vertical del VPH de madre a hijo en el paso por el canal del parto. La transmisión perinatal de los tipos 6 y 11 pueden resultar en el desarrollo de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil.

Aunque excepcional, en Estados Unidos se describen 2 casos por cada 100.000 niños (125). Este riesgo es sustancialmente mayor en mujeres que presentan verrugas genitales en el momento del parto, pero el riesgo de contagio es menor al 1%.

#### **2.7.2. Contacto sexual**

Es la vía de contagio más estudiada por el riesgo de progresión a cáncer cervicouterino. Al menos se han identificado 40 tipos de VPH que pueden infectar la zona genital.

Si una mujer presenta una pareja sexual por año, durante cuatro años, la probabilidad de contagiarse con el VPH es mayor al 85%. Los preservativos no

protegen del contagio, ya que hay exposición de la zona perineal con la piel de la pareja, y los virus pueden permanecer silentes en el folículo pilosebáceo del vello púbico.

### **2.7.3. Vectores**

El intercambio de productos contaminados con el VPH puede ser otra fuente de contagio mucho menos significativa (128). Aunque es posible, la transmisión por otras vías diferentes al contacto sexual es mucho más infrecuente (129).

## **2.8. Manejo de las displasias**

En la infección cervical por VPH no ocurre como en la vulva, donde las lesiones son clínicamente manifiestas (condilomas, verrugas). Esta afección subclínica está infraestimada, ya que sólo puede detectarse mediante citología, identificación molecular del ADN viral, colposcopia y biopsia.

La citología como método de cribado ha logrado disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (130), si bien con las limitaciones que supone la interpretación subjetiva interobservador, la insuficiente cobertura de la población (131), y su baja sensibilidad, aunque ésta queda suplida en parte por la reiteración de la prueba.

Actualmente se utiliza la citología líquida (CL), en detrimento de la extensión en porta del frotis cérvico-vaginal. Se ha conseguido una mayor sensibilidad diagnóstica de las SIL sin aumentar la proporción de ASCUS, con la posibilidad de poder realizar el test de detección VPH (Captura de Híbridos o HC-II). En un estudio aleatorizado se concluye que las pruebas que detectan reflejos de ADN del VPH tienen mayor sensibilidad y menor especificidad que la citología para detectar la displasia. Además, con la citología en medio líquido se aumentó la sensibilidad muy levemente pero también aumentaron los falsos negativos (disminución de la especificidad) (132).

Aunque hay una alta correlación entre citología e histología, una citología única puede no detectar la mitad de las displasias severas o invasivas confirmadas histológicamente. Un estudio aleatorizado y dos metaanálisis han confirmado una baja sensibilidad (30%) y elevada especificidad (90%) de la citología para la detección de lesiones escamosas de cérvix, limitaciones más acusadas para las displasias de estirpe glandular, donde el cribado citológico ha sido incapaz de disminuir las tasas de incidencia y mortalidad por adenocarcinoma.

Los VPH de alto riesgo oncogénico (AR), están presentes en el 99% de los cánceres de cérvix y en la mayoría de lesiones CIN II / III. El test conjunto (citología más HC-



II) confiere una mayor capacidad diagnóstica, con una sensibilidad para CIN II o CIN III del 95%, y un valor predictivo positivo del 27%. (133).

La probabilidad de no tener enfermedad cuando el test es negativo (valor predictivo negativo o VPN) para el test VPH se acerca al 99%, por lo que el riesgo de contraer cáncer cervical en los próximos 5-8 años es insignificante. Las mujeres con negatividad en la citología y en el test VPH, tienen un riesgo inferior a 1 entre mil de tener un CIN II o CIN III no detectado.

En 2005 la IARC (International Agency for Research on Cancer) confirma la utilidad del test VPH en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical, al tratarse de un método fiable y reproducible, con una sensibilidad y VPN superior a la citología.

Si la citología y el test VPH son negativos es factible demorar el intervalo de cribado hasta 5 años, ya que la incidencia acumulada de CIN III o carcinoma es del 0,16% a los 45 meses y del 0,33% a los 10 años.

En 2006 se establece un Documento de Consenso para el cribado primario del cáncer de cérvix respaldado por la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), la SEC (Sociedad Española de Citología), la AEPCC (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia) y la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica). (134).

El algoritmo comienza con una primera citología a los 3 años del primer coito o a los 25 (con relaciones sexuales), proponiendo una citología bienal hasta los 35, que si es normal se sigue realizando cada dos años hasta los 65, donde finaliza el cribado. Si hay disponibilidad, a los 35 realizaremos citología más test VPH. Si ambos son normales, repetir cada 5 años. Si la citología es (-) y VPH (+), los repetiremos al año. Si la citología es (+), pasaremos al protocolo de citología anormal.

La positividad de VPH-AR en los países desarrollados para mujeres mayores de 30 años es del 10%, por lo que el más del 80% muestran citología y test negativos. Se ha propuesto el test de VPH como cribado primario único a partir de esta edad, reservando la citología para las VPH-positivas, o bien realizar directamente el test VPH-AR, teniendo en consideración que los genotipos 16 y 18 provocan respectivamente, el 70% de los cánceres escamosos y el 80% de los adenocarcinomas. De hecho, la infección persistente por VPH 16 representa un riesgo acumulado (RA) de CIN II o más a los 10 años del 22%, y la infección por VPH 18 del 17%. Si se trata de otros virus el RA es de 2%, y si no hay virus tiende a ser cero.

Se ha sugerido la realización de colposcopia inmediata a las pacientes positivas para VPH 16 y 18, con repetición cada 6 meses, dado el elevado riesgo de displasia severa. Las mujeres VPH positivas, pero negativas para 16 y 18, la colposcopia se haría cada uno o dos años.

Siguiendo en esta línea, la ASCPC (American Society for Cervical Pathology and Colposcopy), modifica en 2009 sus guías clínicas considerando el genotipo del virus cuando la citología es normal. Si se trata del VPH 16 y 18 la colposcopia será inmediata, y si son el resto de virus se realizará citología y test VPH al año.

El 15% de pacientes con ASCUS tienen lesiones de CIN II o más. La prevalencia de la infección VPH entre mujeres con citología normal se sitúa en el 16,2%.

## **2.9. Tratamiento**

Son ambulatorios, fáciles de aplicar, bajo anestesia local, baratos y eficaces (tasas de curación superiores al 90%).

### **2.9.1 Destructivos o Ablativos**

Destruyen el epitelio de la zona de transformación.

- Criocoagulación
- Láser de CO<sub>2</sub>
- Electrocoagulación
- Termocoagulación

### **2.9.2. Escisionales**

No hay diferencias significativas en cuanto a la eficacia del tratamiento entre las diferentes técnicas escisionales (109).

- Asa diatérmica (LLETZ)
- Láser (conización)
- Bisturí frío (conización)
- Histerectomía

### **2.8.3. Tratamientos preventivos**

#### **2.8.3.1. Vacunación VPH**

Las vacunas VPH inducen una intensa y sostenida respuesta inmune, frente a la pobre respuesta humoral de la infección natural. Si bien carecen de eficacia

terapéutica, pueden proteger frente a la reinfección por las mismas variedades y otros tipos de virus.

Se dispone de dos vacunas recombinantes frente al VPH que utilizan como inmunógeno la proteína mayor de la cápside L1, que forma partículas semejantes a virus (virus like particles o VLP) (135). Se administran por vía intramuscular, usualmente en el deltoides. Tenemos 2 tipos:

- *Bivalente*, frente a VPH 16 y 18 Se administra a los 0, 1 y 6 meses.

El título de anticuerpos frente al VPH alcanza un “plateau” hasta 11 veces superior al alcanzado tras la infección natural, y en la mayoría de las mujeres se detectan (en un 99%) anticuerpos frente al VPH a los 9 años tras la vacunación.

- *Tetravalente*, frente a VPH 6, 11, 16 y 18. Se inocular a los 0, 2 y 6 meses.

El porcentaje de mujeres con anticuerpos detectables a los 44 meses es del 60%. Este descenso del título de anticuerpos no se ha correlacionado con una pérdida de eficacia, ya que hasta el momento no existe un correlato inmunológico de protección capaz de determinar un dintel mínimo de anticuerpos necesario para asegurar la eficacia.

Incluir varios antígenos en la misma vacuna no provoca interferencia inmunológica, y se supone que la protección frente a los VPHs sea de por vida, sin necesidad de recurrir a revacunaciones. Cuando se aplicó una cuarta dosis a los 60 meses se observó un incremento del título de anticuerpos de 21,4 y 16,6 veces, para VPH 16 y VPH 18 respectivamente, confirmándose también un aumento del título de anticuerpos para los tipos no vacunales (VPH 31 y 45). Se desconoce si las infecciones cervicales repetidas por VPH inducirán idéntico efecto Booster (reactivación de la respuesta inmune cuando esta empieza a decaer, que se observa como respuesta a la revacunación).

Parece claro que cualquiera de las dos vacunas confieren una protección frente a CIN del 100% a los 9 años. Se ha demostrado el paso transplacentario de anticuerpos, lo que sugiere una posible protección neonatal, especialmente relevante en el caso de papilomatosis laríngea.

Se ha evaluado la inmunogenicidad en niños infectados por VIH, a los que se administró la vacuna tetravalente. La tasa de seroconversión fue del 100% para el VPH 6, 11 y 16, y del 97% para el VPH 18. El título de anticuerpos respecto a niños sanos de la misma edad fue similar para el VPH 11 y 16, e inferior para el VPH 6 y 18.

### **2.8.3.2. Preservativos**

Los preservativos pueden reducir el riesgo de infección genital por VPH, pero proveen una menor protección que para otras enfermedades de transmisión sexual, ya que el virus se pueden contagiar por la exposición a otras áreas infectadas (como piel o mucosas), que no están cubiertas por el preservativo (136).

Los métodos de barrera femeninos proveen mayor protección que los masculinos, ya que hay un menor contacto mucocutáneo. Pero sí se sugiere que el uso regular del preservativo puede reducir el riesgo de infecciones persistentes y la propagación del VPH a otras localizaciones genitales en individuos infectados (137).

### **2.8.3.3. Microbicidas**

Determinados químicos aplicados antes de la relación sexual pueden servir para bloquear la transmisión del VPH (138).

Sustancias como la carragenina, usada por algunas marcas de lubricantes, previene la infección por VPH en estudios realizados en animales (139). Es así como se están diseñando lubricantes personales como Carraguard®, Divine n°9® y Oceanus®, que contienen este compuesto, capaz de evitar la infección en mujeres.

### **2.8.3.4. Tratamiento de las infecciones orales**

Aproximadamente un 3,5% de los sujetos sanos poseen VPH carcinogénicos y un 1,3% poseen el tipo 16 en la mucosa oral (139). Este porcentaje es mayor en hombres que en mujeres.

Esta positividad está relacionada con el cáncer orofaríngeo VPH positivo, el cual aumenta según el número de parejas con las que se ha practicado sexo oral, o según la cantidad de parejas con las que se ha intercambiado saliva por contacto oral, que también sería una fuente de contagio aunque en mucho menor grado.

## **3. VIH/TARGA, INMUNIDAD Y VPH**

La inmunodepresión por el VIH produce un mayor grado de replicación del VPH, una mayor carga viral del VPH y un aumento de las lesiones epiteliales de alto y bajo grado. Opuestamente, el TARGA aumenta las cifras de los CD4 y favorece la reconstitución del estado inmunológico. Sin embargo, parece que la recuperación de la capacidad inmunológica tiene un pobre efecto en la inmunidad específica contra el VPH, es decir, la regresión de las displasias de alto grado causada por la

infección por el VPH y la progresión hacia cáncer parecen no estar asociadas con el estado inmunitario.

Sirva de ejemplos: los pacientes VIH presentan muy frecuentemente verrugas vulgares (entre el 2,9 y 27% de las lesiones cutáneas), que con frecuencia son extensas, recalcitrantes y con gran dificultad terapéutica, a pesar de la reconstitución inmunológica (140). El TARGA ha contribuido a la disminución de la prevalencia de enfermedades oportunistas de la cavidad oral como la leucoplasia y la candidiasis en pacientes VIH+; en cambio, estos pacientes tienen una mayor incidencia de condilomas en la cavidad oral (141).

Una vez que la displasia de alto grado se desarrolla, otros factores, como los cambios cromosómicos que provocan las proteínas E6 y E7 del VPH, desempeñan el papel más importante en la progresión hacia el cáncer. El impacto del tratamiento TARGA, con la consecuente mejora del sistema inmunitario en la historia natural de la infección cervical por el VPH, no es del todo concluyente: algunos estudios describen un beneficio franco y otros no (142;143). Las discrepancias observadas entre los diferentes estudios pueden explicarse parcialmente por diferencias metodológicas en el diseño de los estudios, por los criterios usados para evaluar el efecto del TARGA, y por la adherencia al tratamiento antirretroviral (143). Tampoco se ha observado que un buen control del VIH con el TARGA tenga un efecto beneficioso (regresión) en la displasia anal, al menos en el primer año de tratamiento. Asimismo, algunos estudios en pacientes homosexuales describen que se mantiene una alta prevalencia de CIN a pesar del TARGA.

## OBJETIVOS

---

Los objetivos del presente trabajo de investigación son:

- **Primero:** Se pretende valorar cómo se comportan las lesiones producidas por VPH en las pacientes infectadas también por el VIH.

De este objetivo se desprenden dos hipótesis:

- La progresión / regresión de la CIN se relaciona con la evolución del VIH.
  - El estadio clínico del VIH estaría relacionado con el tipo de VPH.
- **Segundo:** Valorar la respuesta al tratamiento de las lesiones producidas por el VPH, en sus vertientes clínica, citológica y colposcópica en relación con el VIH.

Desde este objetivo se plantean dos hipótesis:

- La progresión, regresión y estabilidad de la neoplasia cervical intraepitelial está relacionado con el tratamiento del VIH.
- El tratamiento del VIH influiría sobre el VPH.

*Para el primer objetivo, en el primer supuesto, se relaciona la progresión o regresión de la CIN con la evolución del VIH. Para ello se valoran las variables CD4 y copias VIH, como marcadores de evolución de VIH . Y como regresión de la CIN, usaremos: citología realizada desde el inicio del estudio y a los 6 y 12 meses, así como las imágenes colposcópicas.*

*Para el segundo objetivo, en el segundo supuesto, analizamos si el tratamiento del VIH influye en la identificación de los diferentes tipos del virus del papiloma humano. Para ello se seleccionan las variables de los diferentes tratamientos, y las relacionamos con las variables de los diferentes tipos de VPH, y a su vez también con la variable VPH negativo basal, 6 meses y 12 meses.*



## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

---

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, en el que todas las pacientes incluidas están infectadas por el VIH.

La selección de la muestra procede del Servicio de Enfermedades infecciosas del Complejo Hospitalario de Salamanca. Las pacientes fueron remitidas, para control ginecológico e identificación del virus del papiloma humano y detección de patología cérvico-vaginal y vulvar, durante el periodo comprendido desde Mayo de 2008 hasta Abril de 2011.

La población estudiada se analiza a través del tiempo. El seguimiento se realiza en condiciones basales y a los 6 y 12 meses. En los plazos determinados se registran los datos mediante la aplicación de cuestionarios, exámenes clínicos periódicos (analítica, citología y colposcopia), seguimiento de registros especiales y rutinarios que, en nuestro estudio se hacen a través de la cita programada, en la consulta de ginecología especializada en patología del tracto genital inferior.

La mayor utilidad de estos estudios radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades, permitiendo además evaluar múltiples variables con la finalidad de estimar, el riesgo que representa cada una de ellas en la génesis de la enfermedad, contribuyendo a medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar determinadas complicaciones, aunque en nuestro caso se trata de comprobar principalmente cómo se comportan las lesiones cervicales tras administrar el tratamiento antirretroviral.

Podemos distinguir dos tipos de estudios prospectivos:

- Concurrentes. Los grupos expuestos se obtienen tanto de la población general como de grupos selectos dentro de una determinada población, es decir, se incluyen grupos expuestos no solo de colectivos seleccionados dentro de una población, sino también de la población general.
- No concurrentes. En estos la cohorte de seguimiento es histórica. La evaluación se realiza hacia atrás. Se pueden realizar en poblaciones de censos tomados del pasado, así como de registros tanto oficiales como no oficiales. También se utilizan grupos selectos de poblaciones expuestos y no expuestos a un determinado factor.



## 2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

---

Para el cálculo del tamaño muestral se deben tener en cuenta una serie de elementos:

- El error alfa, que indica la probabilidad de que los hallazgos de interés, pudieran ser justificados por variaciones explicables por el azar.
- El error beta, que determina la probabilidad de no detectar un hallazgo como importante y atribuirlo al azar.
- Diferencia clínicamente significativa. Para cualquier estadígrafo, al realizar una investigación, se deberá definir el valor que el clínico considere importante: diferencia, sea de proporciones o promedios, así como razón de ventaja o riesgo relativo comparados con la unidad, índice kappa o coeficiente de correlación comparados con cero, etc.
- Hipótesis uni o bilateral. En los estudios clínicos corresponde casi siempre a plantear una hipótesis bilateral.
- Posible pérdida de casos dentro del estudio. Es importante tener presente la necesidad, de evitar hasta donde sea posible, la pérdida de casos, puesto que si esta alcanza una gran magnitud el estudio puede quedar invalidado.

Salvo que se indique expresamente otra cosa, el nivel de significancia empleado en el análisis es  $\alpha = 0,05$  (nivel de confianza  $[1 - \alpha] = 95\%$ ):

Así pues, en los parámetros de la hipótesis se rechaza la nula ( $H_0$ ) si el error de tipo I ( $\alpha$ ) es menor de 0,05. Se admite como estadísticamente significativa un valor de la p igual o inferior a 0,05.

Los intervalos de confianza (IC) que acompañan al cálculo de los *Odds Ratio* (OR), se estiman igualmente al 95% de nivel de confianza, conforme a lo que es habitual en este tipo de estudios.

El análisis estadístico se realiza con el paquete estadístico SPSS versión 15 implementado para PC.

Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra, la fidelidad de los datos y la ausencia de sesgo muestral, las pruebas de asociación e independencia se llevan a cabo mediante pruebas asintóticas.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha tenido en cuenta la incidencia y prevalencia de la enfermedad de base en España, la infección por VIH, y como población de referencia la población de la provincia de Salamanca según el censo de 2011 (180402)

**Tabla X. Estimación Poblacional**

<b>Nivel de confianza:</b>	0.95
<b>Población de referencia (Se asume una población infinita):</b>	180402
<b>Estimación de la proporción en la población:</b>	0.4
<b>Precisión de la estimación para el nivel de confianza seleccionado:</b>	0.10
<b>Proporción estimada de reposiciones necesarias:</b>	0.01
<b>Tamaño mínimo de la muestra</b>	<b>94</b>

Así, aceptando un riesgo alfa de 0.95 para una precisión de +/- 0.1 unidades en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0.4, se precisa una muestra aleatoria poblacional de **94 pacientes**, asumiendo que la población es de 180402 sujetos. Se ha estimado una tasa de reposición del 1%, finalmente se incluyeron **129 pacientes** que cumplían los criterios de inclusión en el estudio.

### **3. OBTENCIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA**

La muestra se extrajo del registro clínico disponible en los archivos de los Servicios de Enfermedades Infecciosas y Ginecología del Complejo Hospitalario de Salamanca. La información se obtuvo a partir de las Historias Clínicas de ambos Departamentos, y de las bases de datos de los Servicios de Anatomía Patológica y Microbiología de dicho Complejo Asistencial. El Servicio de Farmacia Hospitalaria prestó su colaboración respecto a la información sobre la dispensación de fármacos a los portadores VIH. Se reportaron 474 pacientes en total, 332 varones y 142 mujeres (aproximadamente, 70% versus 30%).

#### **3.1. Criterios de inclusión de la muestra**

- Pacientes seropositivas a VIH, que están recibiendo tratamiento antirretroviral.
- Mujeres con edad superior a los 16 años.
- No gestantes.
- No histerectomizadas.
- Activas sexualmente.
- No diagnosticadas de procesos neoplásicos graves.
- Mujeres con determinación analítica seriada de linfocitos CD4 y número de copias HIV.

#### **3.2. Criterios de exclusión de la muestra**

- Edad inferior a 16 años.
- Gestantes.
- Histerectomizadas.

- Pacientes VIH positivas que no reciben tratamiento antirretroviral.

No fueron incluidas en la muestra las pacientes con historia clínica confusa (pocas, afortunadamente) o con datos incompletos (sin determinación de CD4 y/o carga viral).

El principio de “intención de tratar” es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos incluidos en el estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no haya cumplido con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.

Este tipo de estudios se ve dificultado, cuando no todas las pacientes incluidas en la muestra se adhieren al tratamiento asignado, no acudiendo a las consultas o incumpliendo el tratamiento antirretroviral.

Algunas pacientes del Servicio de Ginecología no habían sido historiadas aún en el Servicio de Enfermedades Infecciosas y viceversa, por lo que no fueron consideradas. Tampoco las transeúntes o las fallecidas que no llegaron a cumplir el año de seguimiento fueron incluidas en este estudio.

#### **4. VARIABLES DEL ESTUDIO**

---

Los registros considerados fueron:

- Edad.
- Gestaciones previas (abortos y nacimientos).
- Consumo de Tóxicos (alcohol, tabaco, hachís, heroína o cocaína)
- Anticoncepción (preservativo, hormonas y dispositivo intrauterino).
- Bacteriología de flujo (negativa, o positiva para: *Cándida albicans*, *Trichomona vaginalis*, *Streptococo Agalactiae* y *Escherichia coli*).
- Tratamientos antivíricos: Tenofovir, Efavirenz, Lopinavir, Ritonavir, Lamivudina, Abacavir, Atazanavir, Saquinavir, Nevirapina, FTC, 3TC, D4T, DDI, Fosamprenavir y Didanosina.

Realización al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses:

- Citología cérvicovaginal y biopsia cervical.
- Hallazgos colposcópicos.
- Contaje de linfocitos CD4.
- Genotipos de Virus del papiloma humano (VPH).
- Copias de Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).

- Determinación analítica de Hepatitis B y C.

## 5. PROCEDIMIENTO

---

A las pacientes seleccionadas como VIH se les realizó una triple toma citológica cérvicovaginal, que se fijó en medio líquido. La misma muestra sirvió para solicitar la detección de virus del papiloma humano (Laboratorio de Anatomía Patológica), o bien la recogimos previamente, a la toma citológica mediante hisopo para muestra exo-endocervical para ser procesada en el Laboratorio de Microbiología.

Las que obtuvieron resultados patológicos, fueron sometidas a un estudio colposcópico completo y biopsia dirigida mediante LLETZ (asa de diatermia). En los casos de lesiones de alto grado se les realizó conización mediante LASER CO2.

Los datos obtenidos en estos procedimientos, junto a los procedentes de la historia clínica, fueron incluidos en un protocolo de recogida de datos. También se consideraron los procedentes de su proceso infeccioso VIH, con la finalidad de realizar los estudios comparativos.

## 6. TÉCNICAS

---

### 6.1. *Citología cérvico vaginal.*

La citología Cérvico-vaginal es una técnica de exploración del cuello uterino, muy importante, básica y fundamental en el estudio de la patología del cérvix. Históricamente fue PAPANICOLAU, nombre por el que también es conocida la técnica, quien en 1942, experimentando en ratonas el contenido vaginal, observó las variaciones celulares que se producían según el momento del ciclo menstrual en el que se encontrara la ratona. Ya sólo le quedaba averiguar si estas variaciones se producían en las mujeres, para lo que cuentas las malas lenguas, usó en sus estudios de investigación a su amante. Así pues, tras conocer la estructura normal de las células en las diferentes etapas del ciclo se podía distinguir una citología patológica de una que no lo era. En 1943 junto con la ayuda de STOKAR, patólogo, se publica el primer Atlas de Citología vaginal normal y patológica.

#### 6.1.1. Técnica

Previa visión del cuello uterino se recogió mediante raspado con espátula de Ayre, células de vagina y exocérvix, y muestra de endocérvix con cepillo citobrush (Figura 13).

Tras fijación en medio líquido se tiñeron por el método de Papanicolau

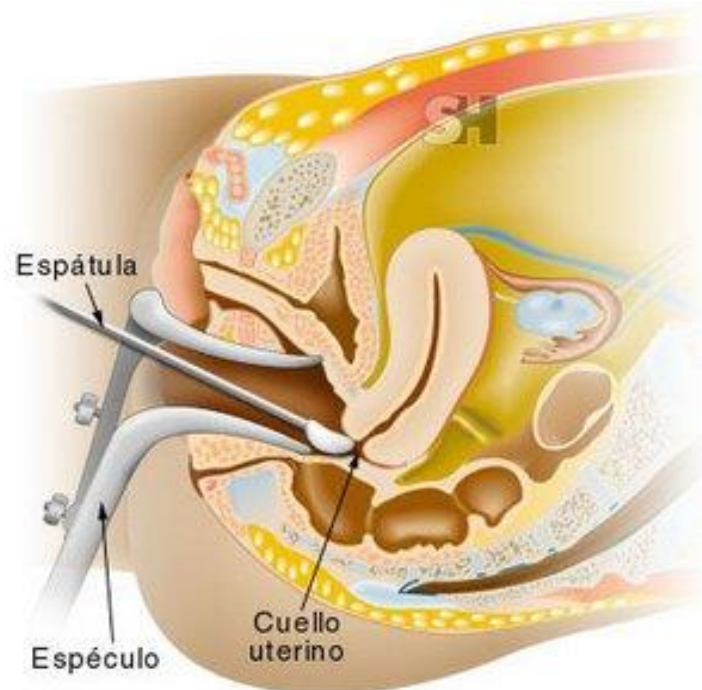


Figura 13. Citología cérvico vaginal

## 6.2. Colposcopia.

La colposcopia es una técnica de diagnóstico que permite la observación del cérvix, la vagina y la vulva con una visión iluminada y aumentada. Permite identificar ciertos cambios no visibles por inspección visual directa y permite tomar una biopsia (dirigida) de cualquier área sospechosa, siendo así de ayuda para diagnosticar el cáncer de cérvix en sus primeras etapas (lesiones precancerosas o preclínicas no invasoras) cuya capacidad de progresión hacia el cáncer es conocida.

Se trata de un método bien establecido desde la década de los años setenta, utilizado para la evaluación histológica de pacientes con citologías anormales; en España es utilizada por el 80% de los ginecólogos.

Sus indicaciones actuales son la evaluación de las pacientes con citología anormal (segundo nivel de cribado), la confirmación del diagnóstico de las pacientes sintomáticas, el diagnóstico de lesiones benignas, la selección y seguimiento de las pacientes con neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) que deben tratarse y finalmente, para controlar una lesión de bajo grado (L-SIL) durante el embarazo (144-146).

### 6.2.1. Técnica

La colposcopia es una técnica que consiste en explorar el cérvix uterino bajo una lente de aumento para buscar lesiones displásicas o cáncer de cérvix (Figura 14).

Tras la visión del cérvix sin preparar, se aplicó suero fisiológico para limpiar el cérvix de las secreciones, y posterior pincelado con ácido acético al 5%, aplicándose después solución de lugol.

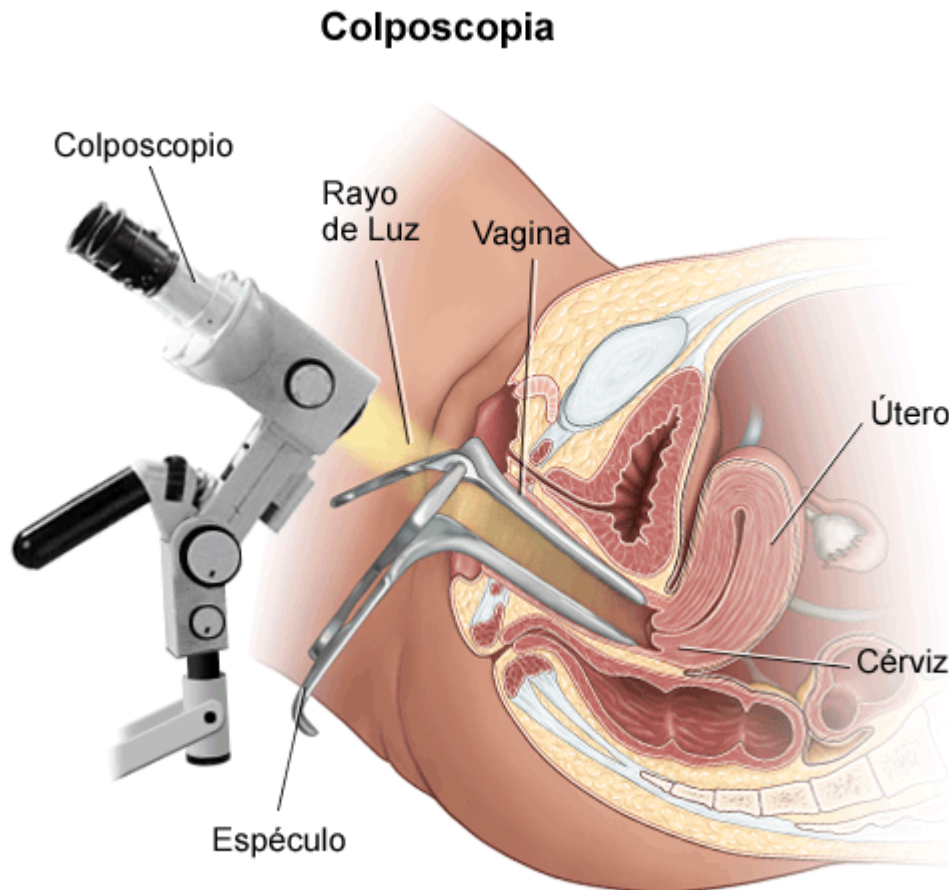


Figura 14. Colposcopia.

### 6.3. Biopsia de cérvix.

La biopsia cérvix se realizó en el quirófano y administrando a la paciente un anestésico local.

Para los procedimientos eléctricos aplicamos una potencia de 75 watos para el corte y de 170 watos para la coagulación. En los casos de utilización del LASER, se utilizó con 20 watos de salida, y la cantidad total emitida se calculó mediante la fórmula: Watos de salida multiplicado por tiempo y por superficie.

El tamaño de la muestra de cérvix oscila entre 3 mm y 3 cm, dependiendo si realizamos una biopsia con punch o una biopsia LLETZ (escisión ampliada de la zona de transformación).

La pieza es fijada en fomaldehído al 10 % durante un periodo de tiempo que oscila entre 4 y 10 horas, dependiendo del tamaño del tejido. Tras tallar la pieza se procede a seleccionar la zona a estudiar, la cual es introducida en una cápsula de plástico, identificada de forma numérica con la paciente. La cápsula se introduce en el procesador automático de tejidos LEICA TP 1050®, donde es deshidratado mediante alcoholes y xiloles, para ser finalmente incluido en parafina líquida, la cual a temperatura ambiente se transforma en sólida, con el tejido incluido en su interior. Posteriormente se secciona la pieza en láminas de 3 micras de grosor mediante el micrótopo MICRON HM 325®. Acto seguido se procede a la tinción de las láminas mediante el teñidor automático TERMOSCIENTIFIC VARISTAIN GEMINIS®, practicando la tinción del tejido con hematoxilina-eosina. Finalmente utilizando el montador automático TERMOSCIENTIFIC CLEARUVE® se coloca la lámina de tejido teñido en un porta al cual se le aplica un cubre.

#### **6.4. Contaje de linfocitos T**

El análisis de las poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo se realizó en sangre total, anticoagulada con EDTA, con técnicas de inmunofluorescencia directa mediante marcajes triple siguiendo métodos ya descritos, empleando la combinación CD3-FITC/CD4-PE/CD8-PerCP-Cy5.5. La adquisición se realizó en un citómetro FACSCalibur™ (BD Biosciences [BDB], San José, CA), empleando el software CellQUEST (BDB), adquiriendo un mínimo de  $2 \times 10^4$  células de la celularidad global de la SP. El análisis de los datos se realizó mediante el programa informático Paint-a-Gate (BDB) o Infinicyt (Cytognos).

#### **6.5. Virus de la Hepatitis**

En el estudio se ha incluido el análisis del Virus de la Hepatitis B (VHB) y del virus de la Hepatitis C (VHC).

En ambos casos se realizó un análisis serológico, genotipado y de carga viral en sangre venosa.

### 6.5.1. Análisis de VHB.

#### 6.5.1.1. Serología

El análisis serológico se realizó mediante una técnica de Enzimoimmunoanálisis de micropartículas automatizado para detección de HBsAg, HBsAc, HBcAc, HBeAg y HBeAc. (Architect, Abbott Diagnostics, USA).

#### 6.5.1.2. Carga viral.

La cuantificación de la carga viral (viremia) se realizó mediante estudio de amplificación de señal por branched-DNA. (Límite inferior de detección: 2.000 copias/mL. Versant bDNA, Siemens Healthcare, Alemania.)

Las características del método se resumen en la tabla XI

**Tabla XI. Características del ensayo VERSANT HBV bDNA 3.0 (Siemens healthcare)**

<b>Característica</b>	<b>Especificaciones</b>
<b>Sensibilidad</b>	2,000 copias/mL
<b>Especificidad</b>	98.2%
<b>Límite de detección inferior</b>	2,000 copias/mL
<b>Rango dinámico</b>	2,000 - 100,000,000 copias/mL
<b>Linealidad</b>	<.08 log diferencias entre los resultados esperados y obtenidos dentro del rango dinámico
<b>Precisión</b>	15% CV en el límite superior del rango dinámico 30% CV en el límite inferior del rango dinámico
<b>Detección de genotipo</b>	Todos los genotipos dentro de <.13 log

#### 6.5.1.3. Genotipado

Para el genotipado del VBH se ha utilizado la técnica de Amplificación/hibridación lineal en fase sólida, con amplificación genérica de ADN de virus de hepatitis B e hibridación con sondas de AN específicas para los diferentes genotipos (InnoLIPA HBV, Innogenetics, Bélgica).



## 6.5.2. Análisis del VHC.

### 6.5.2.1. Serología

Enzimoinmunoanálisis de micropartículas automatizado para detección de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C. Architect, Abbott Diagnostics, USA.

Estudio confirmatorio de anticuerpos. Inmunoensayo lineal en fase sólida para diferenciación de anticuerpos frente a proteínas estructurales y no estructurales del virus. InnoLIA HCV, Innogenetics, Bélgica.

### 6.5.2.2. Carga vírica

Cuantificación de viremia mediante estudio de amplificación de señal por transcripción reversa y PCR en tiempo real. Límite inferior de detección: 20 copias/mL. (COBAS Taqman HCV, Roche Diagnostics, Suiza).

### 6.5.2.3. Genotipado

Amplificación/hibridación lineal en fase sólida, con transcripción reversa, amplificación genérica e hibridación con sondas de específicas para los diferentes genotipos. (Versant HCV Genotyping, Siemens Healthcare, Alemania).

**Tabla XII. Descripción general de los resultados de las pruebas originales y los resultados después de repetir la prueba en un estudio de exactitud clínica del Versant Hepatitis C Virus Genotype Assay (Siemens Healthcare).**

**Adaptado de Verbeeck y cols (2008) (147).**

Resultado del test	N ° de muestras (%) con el acuerdo entre el resultado de la prueba de referencia y método	
	Resultado de la prueba original	Resultados de la prueba tras 1 repetición
<b>Genotipo correcto</b>	302 (92.6)	311 (95.4)
<b>Genotipo incorrecto</b>	2 (0.6)	2 <sup>a</sup> (0.6)
<b>No-Interpretable</b>	15 (4.6)	12 (3.5)
<b>No-amplificación</b>	7 (2.1)	1 (0.3)
<b>Total</b>	326 (100)	326 (100)

<sup>a</sup>Si se obtuvo resultado de genotipo de la prueba original, los resultados de la de la prueba de repetición no están incluidos.

## **6.6. Análisis y valoración del VIH**

### **6.6.1. Serología**

Para el análisis serológico se ha utilizado una técnica de enzimoimmunoanálisis de micropartículas automatizado para detección simultánea de antígeno p24 y de anticuerpos frente al VIH. (Architect, Abbott Diagnostics, USA).

Por otro lado para el estudio de confirmación de anticuerpos se ha escogido la técnica de inmunoensayo lineal en fase sólida para diferenciación de anticuerpos frente a proteínas estructurales y no estructurales del virus. (InnoLIA HIV, Innogenetics, Bélgica).

### **6.6.2. Carga vírica**

Cuantificación de viremia mediante estudio de amplificación de señal por transcripción reversa y PCR en tiempo real. Límite inferior de detección: 20 copias/mL. (COBAS Taqman HIV, Roche Diagnostics, Suiza).

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---

### **7.1. Estadística descriptiva**

El análisis estadístico incluye datos descriptivos. Los datos cuantitativos se presentan mediante la media y la desviación estándar. Por su parte, las variables absolutas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas

Se lleva a cabo un análisis descriptivo con el fin de caracterizar las pacientes: edad en el momento de la inclusión, paridad, hábitos tóxicos y métodos anticonceptivos.

### **7.2. Contraste de hipótesis**

- La relación de alteraciones citológicas, biópsicas y colposcópicas con el tipo de VPH.
- La respuesta al tratamiento antirretroviral, cuantificada por la progresión o regresión de sus lesiones detectadas.
- Determinación del estado clínico del VIH en base al número de copias del retrovirus y conteo de linfocitos CD4.

Cuando los contrastes de hipótesis arrojan diferencias estadísticamente significativas, se procede a reevaluar la asociación y estimar tanto la fuerza de asociación, como el valor predictivo de los marcadores o variables independientes, respecto a la condición objeto de estudio.

La fuerza de la asociación se evalúa mediante un análisis bivariante simple de *Chi cuadrado* y la estimación del *Odds Ratio* (OR). Esta razón nos dará una medida de la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la condición:

- El factor de riesgo o exposición lo constituye presentar un valor de la variable independiente (tipos de VPH que la paciente presenta al inicio, contaje de CD4 como cuantificación del número de copias VIH).
- La condición será la evolución de las lesiones cervicales según los tratamientos administrados.

Se tomará en consideración la siguiente escala, a la hora de valorar la importancia de la fuerza de la asociación medida por la OR:

- OR > 10, asociación muy fuerte.
- OR entre 5 y 10, asociación fuerte.
- OR entre 2 y 5, asociación moderada.
- OR >1 a <2, asociación débil.

### **7.3. Desarrollo del análisis estadístico**

En primer lugar realizamos un estudio descriptivo de las distintas variables en cada uno de los grupos considerados. Se han determinado para cada una de ellas los siguientes estadísticos descriptivos:

1. N = número de datos válidos.
2. Media.
3. DT = Desviación típica.
4. Mediana.

Junto a estadísticos descriptivos más conocidos, como son la media y la desviación típica, hemos facilitado otros como la mediana, y valores mínimo y máximo, más acordes con los métodos estadísticos (no paramétricos, en general) que usaremos en el análisis de los datos. El uso de métodos no paramétricos concretamente el de Kruskal-Wallis, queda justificado en algunas ocasiones, por el reducido número de datos por grupo, junto a las diferencias en la dispersión de las diferentes variables en los mismos y la no normalidad de los datos, y, como hemos dicho, más útiles como estadísticos descriptivos pueden resultar en ese caso la mediana (como medida de centralización alternativa a la media), los valores mínimo y máximo (cuya diferencia, llamada rango, constituye también una medida de variabilidad).

Los test realizados se considerarán significativos para valores  $p < 0,05$ , muy significativos si  $p < 0,01$  y altamente significativos si  $p < 0,001$ . El resto de las

comparaciones se han realizado con el T de Student para muestras independientes, y el test del Chi cuadrado.

## RESULTADOS

### 1. PERFIL DEMOGRÁFICO

#### 1.1 Población de referencia

El presente estudio se ha realizado tomando como población de referencia el área de influencia del hospital de salamanca (Figura 15)



Figura 15. Área de influencia del Hospital de Salamanca.

#### 1.2. Perfil demográfico

En el año 1960 alcanza su número máximo de habitantes cifrado 415.893. Durante la segunda mitad del siglo XX, hemos asistido a una disminución de la población, de tal modo que según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2011 contaba con 352.986 habitantes, de los cuales 153.472 residían en la capital. De los 362 municipios actuales, nueve de ellos cuentan con más de 5000 habitantes.

En el estudio se han analizado los datos 129 mujeres que cumplían los criterios de inclusión. La edad de las pacientes oscila entre 16 y 77 años, predominando el grupo de edad entre los 40 y 45 años, seguido del comprendido entre 46 y 50 años (Tabla XIII – Figura 16).

### 1.2.1. Edad

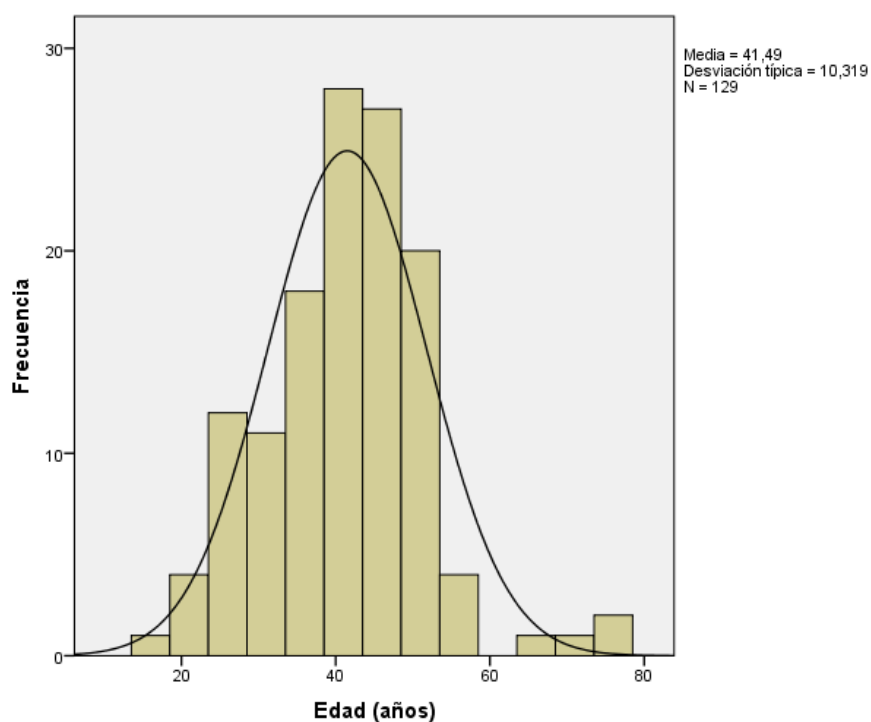
El menor rango corresponde a las pacientes de 16 años. La media de edad de las pacientes fue de 41,49 años (Tabla XIII).

**Tabla XIII. Edad de las participantes en el estudio**

<b>N</b>	<b>129</b>
Media	41,49
Mediana	43,00
Moda	43
Desv. típ.	10,319
Asimetría	,387
Error típ. de asimetría	,213
Curtosis	1,432
Error típ. de curtosis	,423
Mínimo	16
Máximo	77

La edad de las pacientes oscila entre 16 y 77 años, predominando el grupo de edad entre los 40 y 45 años, seguido del comprendido entre 46 y 50 años.

El menor rango corresponde a las pacientes de 16 años. La media de edad de las pacientes fue de 41,49 años (Figura 16).



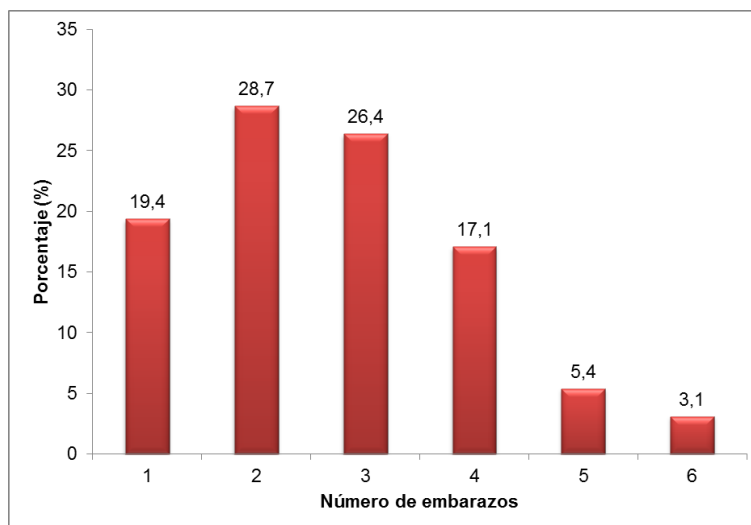
**Figura 16. Distribución por grupos de edad de las participantes en el estudio.**

### 1.2.2. Gestaciones

De todas las pacientes incluidas, el número de embarazos se distribuye de la siguiente manera: las primigestas representan un 28,7%, seguido de las secundigestas con un 26,4%, siendo mínimo el porcentaje de las que presentaron cuatro o más embarazos (Tabla XIV – Figura 17).

**Tabla XIV. Número de embarazos**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	25	19,4
<b>1</b>	37	28,7
<b>2</b>	34	26,4
<b>3</b>	22	17,1
<b>4</b>	7	5,4
<b>5</b>	4	3,1
<b>Total</b>	129	100,0



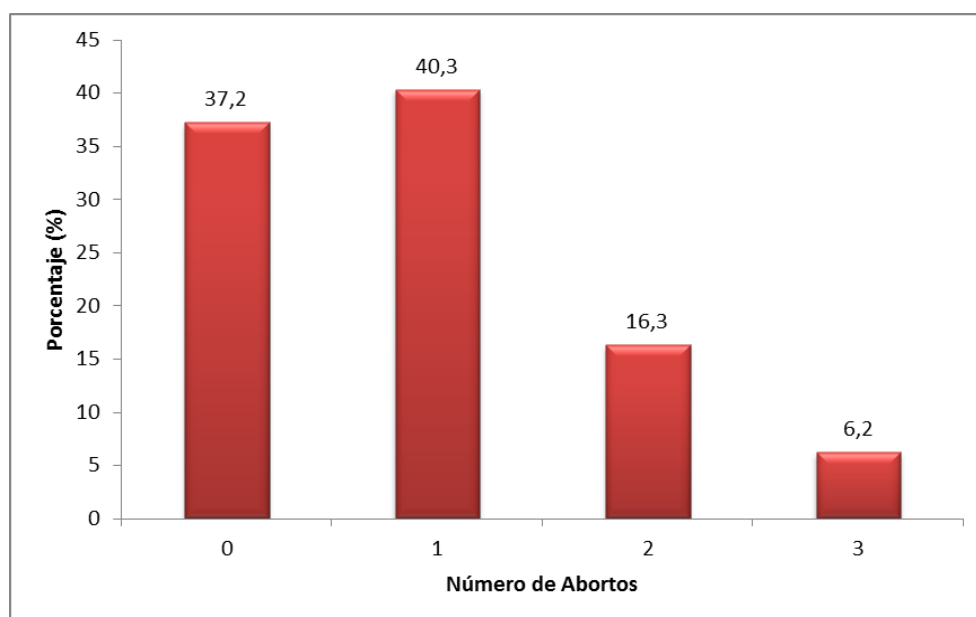
**Figura 17. Distribución (%) del número de embarazos en las participantes del estudio**

### 1.2.3. Abortos

Con relación al número de abortos, se pudo observar que las pacientes con un aborto representan un 40,3%, siendo pequeño el porcentaje de las que tuvieron tres (6,2%) (Tabla XV – Figura 18).

**Tabla XV. Datos de abortos en las participantes en el estudio**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
0	48	37,2
1	52	40,3
2	21	16,3
3	8	6,2
Total	129	100,0

**Figura 18. Distribución (%) del número de abortos en las participantes del estudio**

#### 1.2.4. Partos.

La paridad de las pacientes incluidas en el grupo de estudio está representada las que tuvieron un parto (42,6%), seguido de las nulíparas (41,9%). El menor grupo corresponde a las que tuvieron tres o más partos (Figura 19).



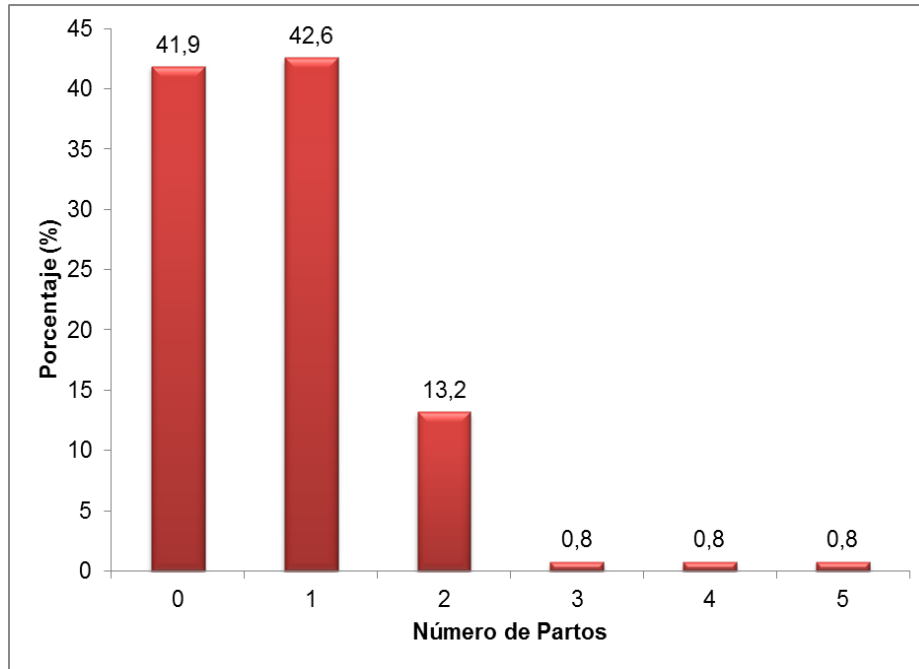


Figura 19. Número de partos de las pacientes incluidas en el estudio.

### 1.2.5. Uso de métodos anticonceptivos

El método anticonceptivo más utilizado por las mujeres portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana fue el preservativo ( 48,1% de las pacientes ), seguido de los tratamientos hormonales ( 22,5% ) y del dispositivo intrauterino (18,6%). El 10,9 % no utilizó método.

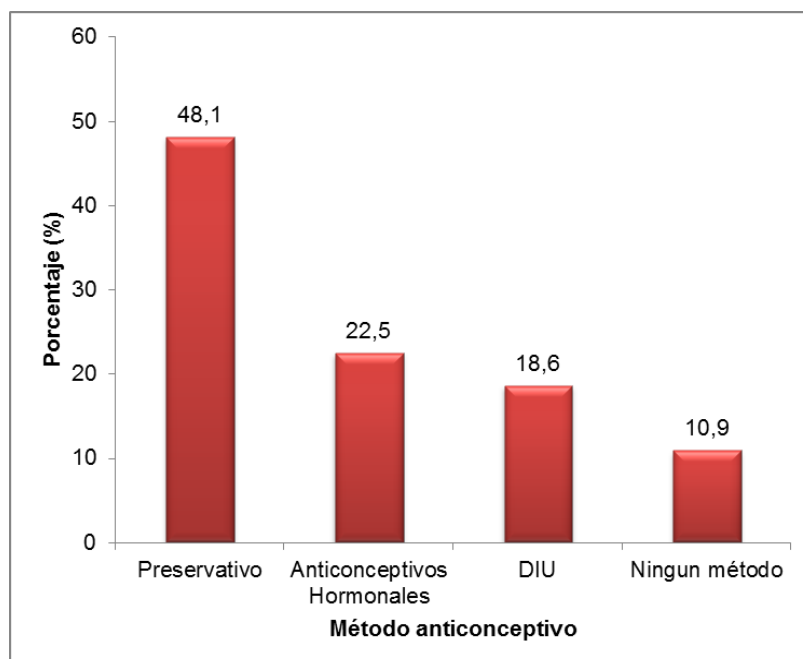


Figura 20. Métodos anticonceptivos utilizados por las pacientes del estudio

## 2. VISITA INICIAL

### 2.1. Análisis citológico y del exudado vaginal al inicio del estudio

#### 2.1.1 Candidiasis

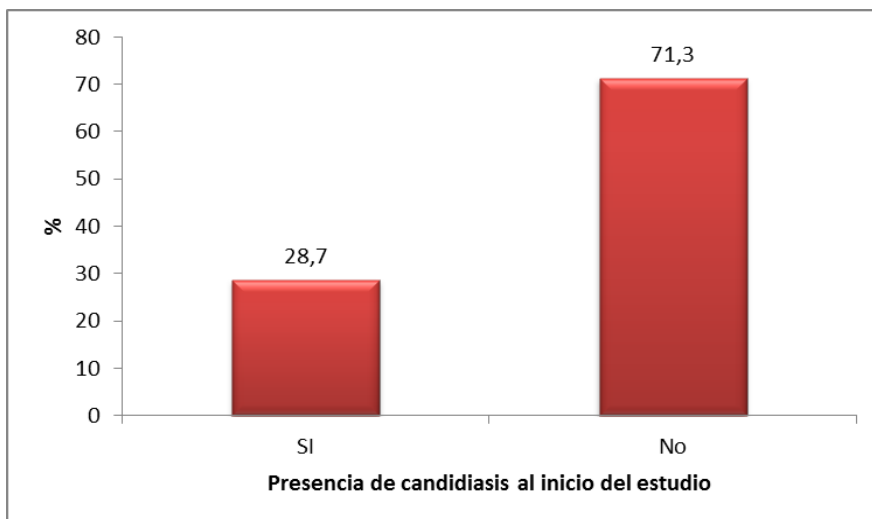


Figura 21. Presencia de candidiasis al inicio en las pacientes incluidas en el estudio.

Con relación a las infecciones vaginales se pudo observar que el cultivo del exudado vaginal fue positivo para *Candida albicans* en el 28,7% de los casos. El resto, 71,3 % arrojó un resultado negativo (Figura 21).

#### 2.1.2. Tricomoniasis

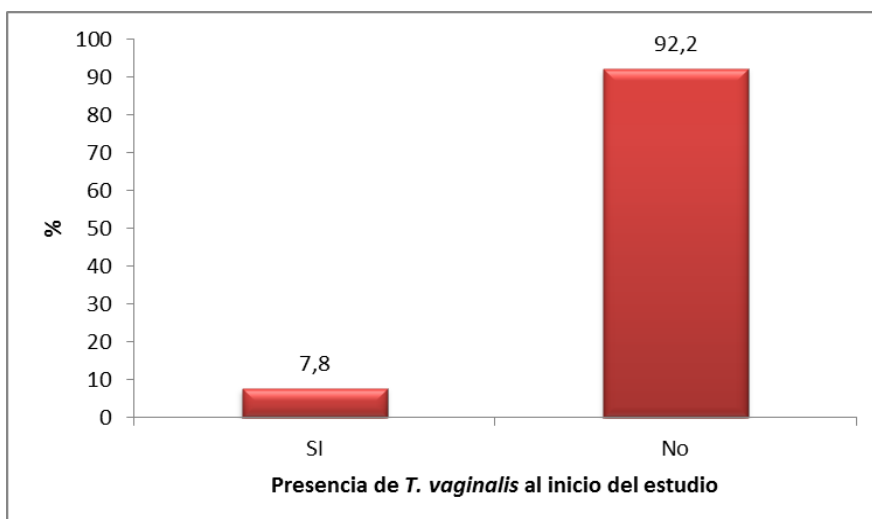


Figura 22. Presencia de *Trichomonas vaginalis* en las pacientes al inicio del estudio

Aunque las infecciones de transmisión sexual suelen acompañar frecuentemente al virus del papiloma humano, solamente en 10 pacientes VIH se identificó *Trichomona vaginalis* ( 7,8 %) (Figura 22).

### 2.1.3. Presencia de *Streptococcus agalactiae*

El *S. agalactiae* se aisló en el 12,4% de los cultivos de exudado vaginal, resultando negativo en el 87,6% restante (Figura 23).

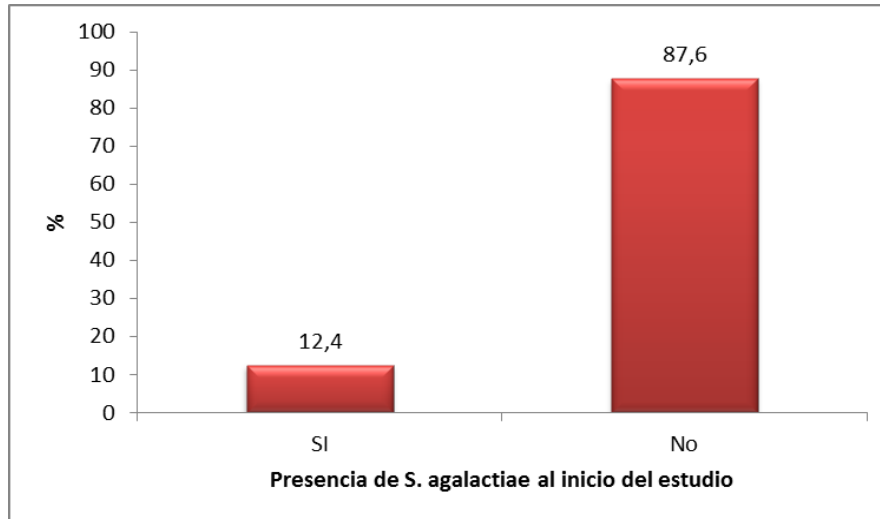


Figura 23. Presencia de *S. agalactiae* en las pacientes al inicio del estudio.

### 2.1.4. Presencia de *Escherichia coli*

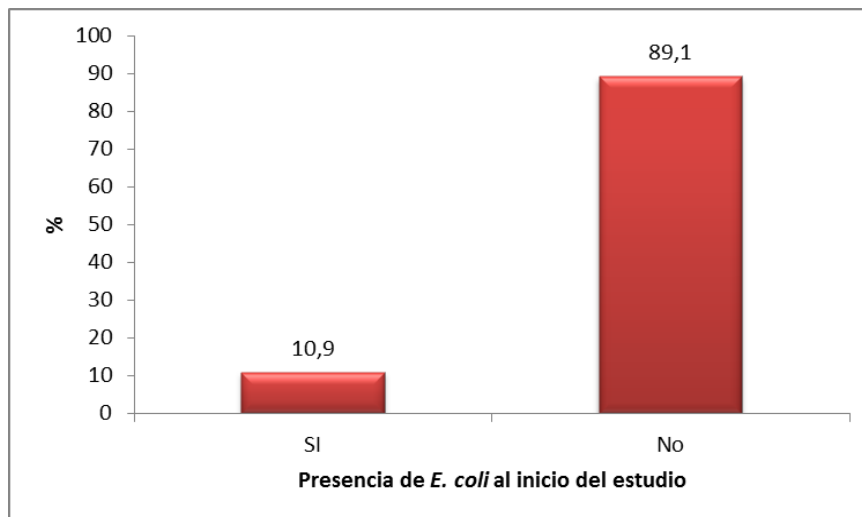


Figura 24. Presencia de *E.coli* en las pacientes al inicio del estudio.

En la mayoría de las pacientes estudiadas no se identificó *Escherichia coli* en el cultivo de exudado vaginal (89,1%) estando presente en el 10,9% (Figura 24).

### 2.1.5. Citología

#### 2.1.5.1. Resultado negativo.

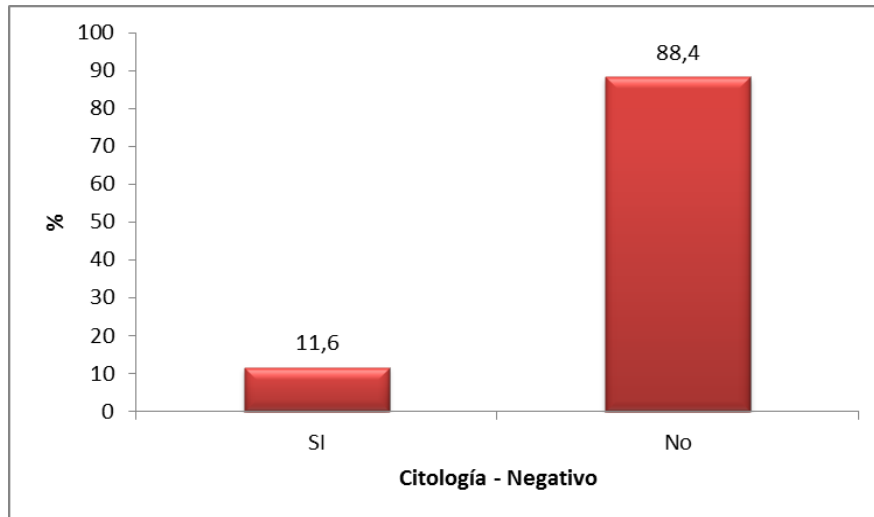


Figura 25. Resultado negativo en la citología en las pacientes al inicio del estudio

Con relación al estudio citológico realizado al inicio del estudio, se pudo comprobar que en el 11,6% de las mujeres la citología fue negativa, mientras que el resto (88,4%) presentaron alteraciones celulares de distintos tipos.

#### 2.1.5.2. Hiperqueratosis.

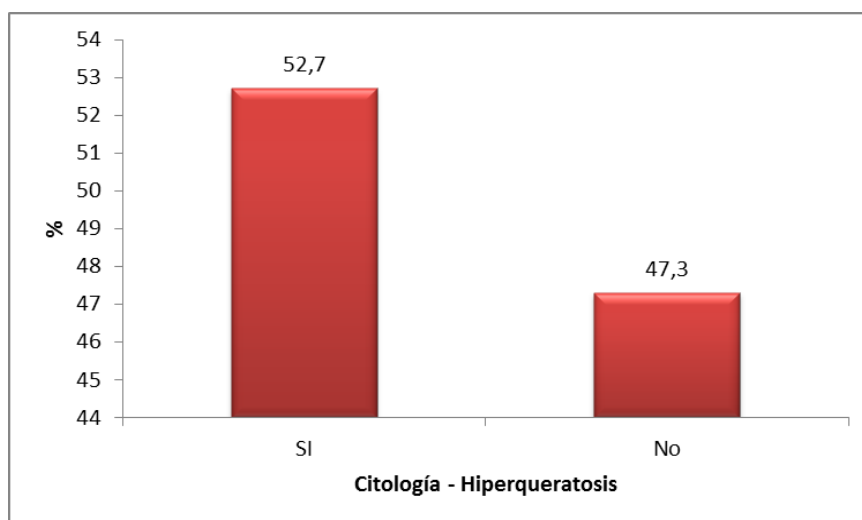


Figura 26- Pacientes con hiperqueratosis al inicio del estudio.

Dentro de los hallazgos citológicos, la Hiperqueratosis estuvo presente en el 52,71% de las muestras estudiadas al inicio del estudio. Un 47,29% de las 129 pacientes no la presentaron. Estos resultados, así como la presencia de paraqueratosis –que se describe a continuación- pueden considerarse como factores indirectos de la presencia del virus del papiloma (Figura 26).

### 2.1.5.3. Paraqueratosis.

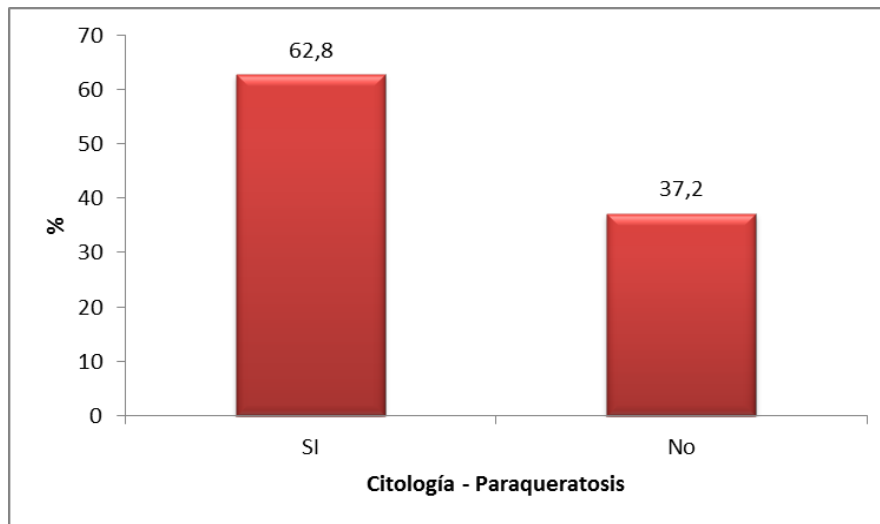


Figura 27. Pacientes con paraqueratosis al inicio del estudio.

La paraqueratosis citológica estuvo presente en el 62,8% de las pacientes estudiadas al inicio. No se detectaron estas alteraciones celulares en el 37,2% restante.

### 2.1.5.4. Colpitis

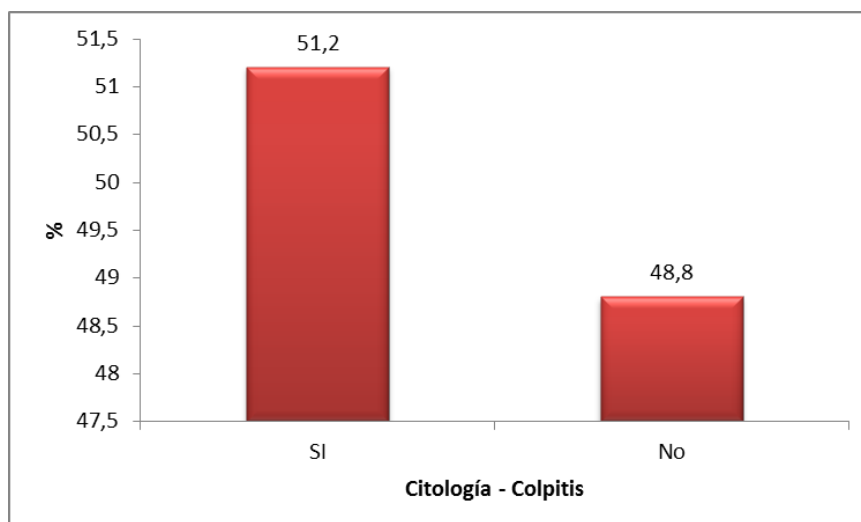


Figura 28. Pacientes con colpitis al inicio del estudio.

La citología fue inflamatoria inespecífica en el 51,16% de los casos, no presentando estas alteraciones el 48,84% restante (Figura 28).

#### 2.1.5.5. Atrofia

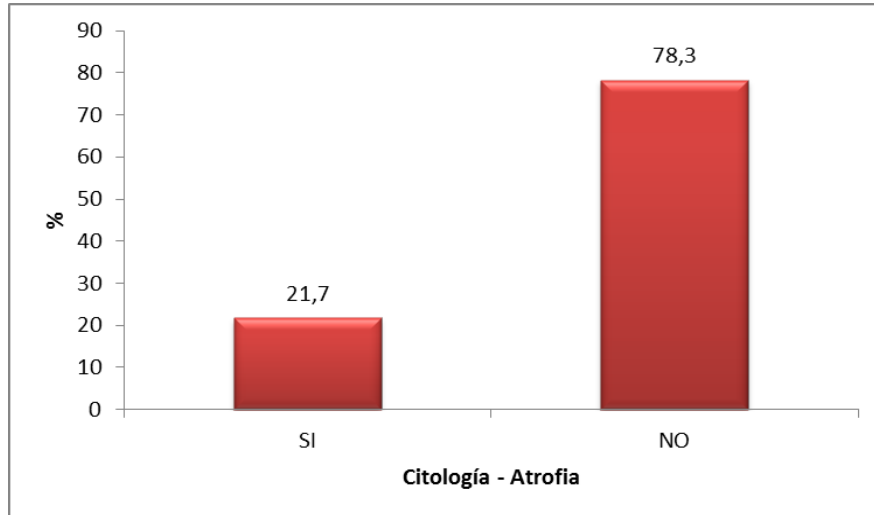


Figura 29. Pacientes con atrofia celular detectada en la citología al inicio del estudio.

La atrofia celular detectada en la citología, con un índice de maduración superior al 80% de células basales y parabasales, alcanzó el 21,7% de las pacientes incluidas en el estudio; en el resto no se observó componente atrófico en las células (78,3%) (Figura 29).

#### 2.1.5.6. Citología: L-SIL

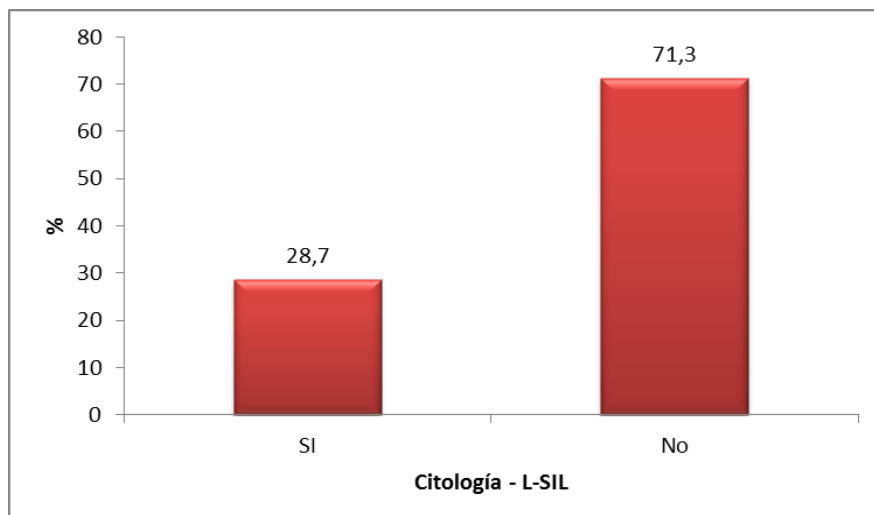


Figura 30. Pacientes con L-SIL en citología al inicio del estudio.

La lesión intraepitelial de bajo grado estuvo presente en el 28,7% de las pacientes al inicio del estudio, mientras que en el 71,3% no se diagnosticó esta alteración celular (Figura 30).

#### 2.1.5.7. Citología: H-SIL

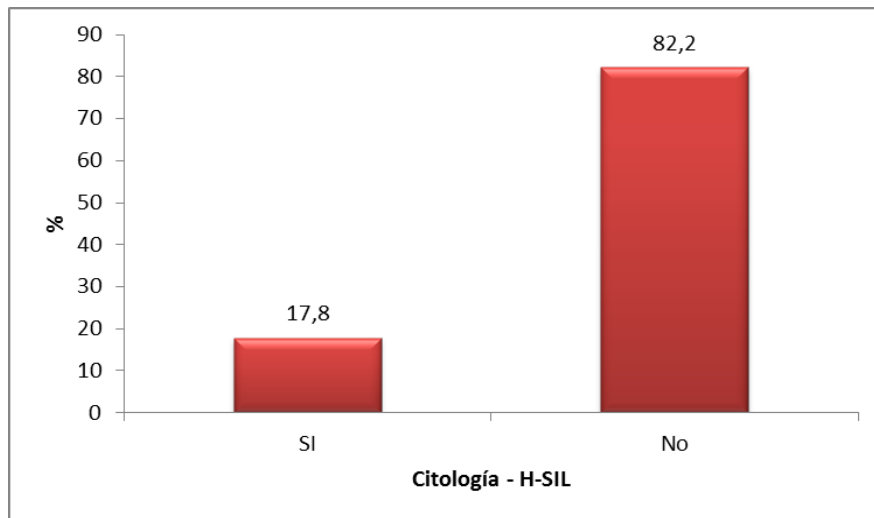


Figura 31. Pacientes con L-SIL en citología al inicio del estudio.

Las alteraciones citológicas precursoras de carcinoma, como la lesión intraepitelial de alto grado, se detectaron en el 17,8% de las 129 pacientes estudiadas, no estando presentes en el 82,2% (Figura 31).

#### 2.1.5.8. Citología: Atipia de significado indeterminado (ASCUS)

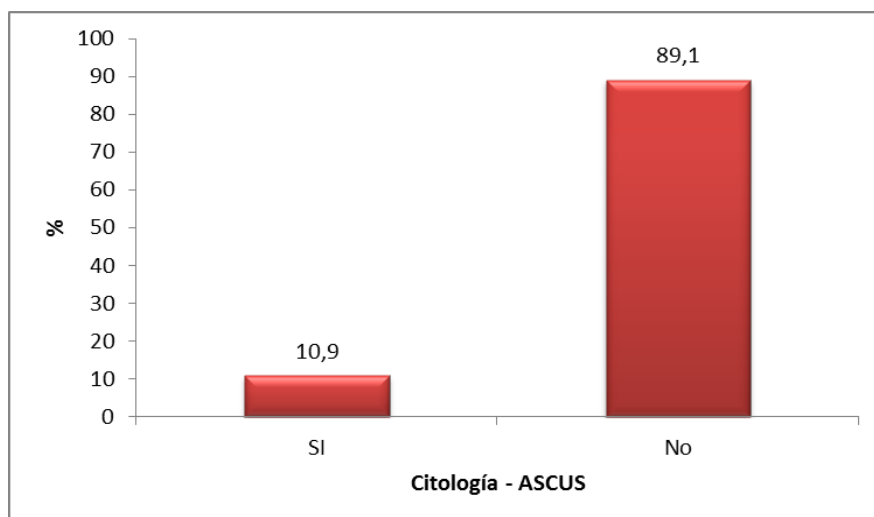
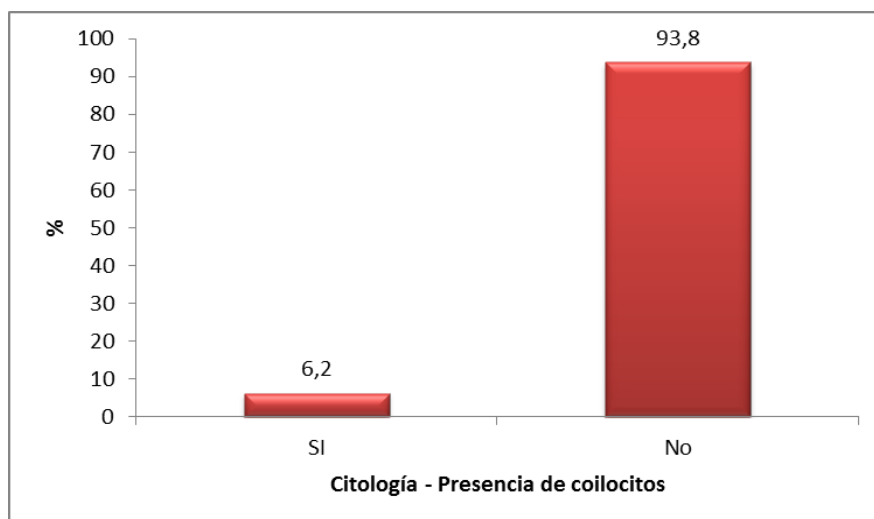


Figura 32. Pacientes con ASCUS al inicio del estudio.

La atipia escamosa de significado incierto (ASCUS) se identificó en el 10,9% de las pacientes. Las restantes (89,1%) estuvieron libres de dicha alteración celular (Figura 32).

#### **2.1.5.9. Citología: presencia de coilocitos.**



**Figura 33. Pacientes con presencia de coilocitos al inicio del estudio.**

Se detectó en el 6,2% la presencia de coilocitos en los extendidos citológicos dentro del grupo de pacientes portadoras de VIH, estando ausente dicha alteración en el 93,8% restante (Figura 33).

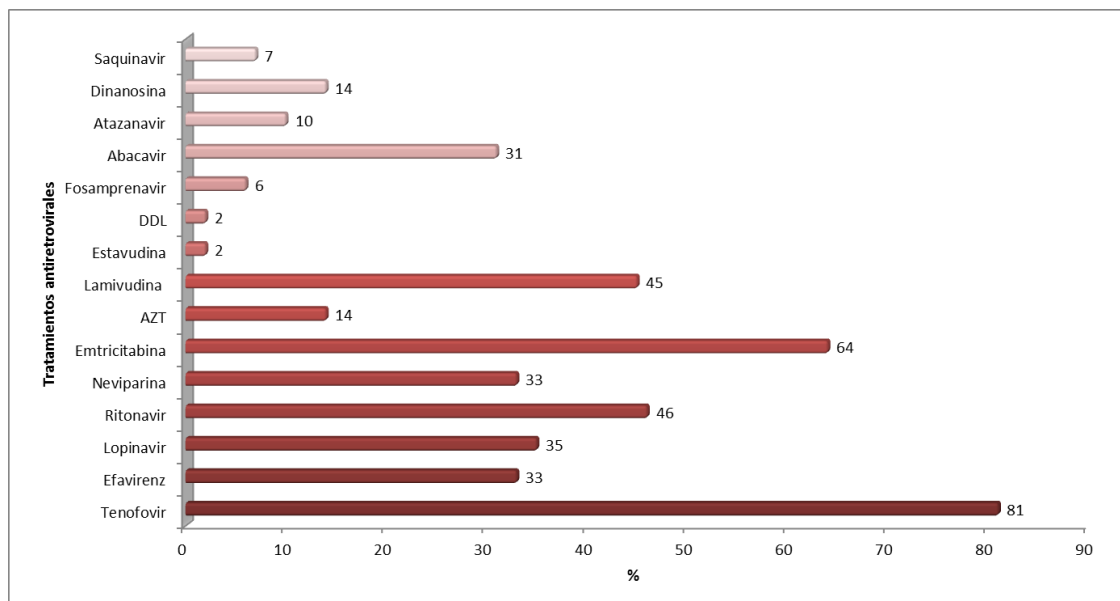
#### **2.2. Tratamientos antirretrovirales de las pacientes incluidas en el estudio.**

En la figura 34 se resumen todos los tratamientos antirretrovirales que estaban recibiendo, solos o en combinación, las pacientes incluidas en el estudio.

Así Dentro del grupo de tratamientos utilizados en las seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana, el Tenofovir fue administrado al 62,8% de las pacientes, no siendo aplicado al 37,2%. Por otro lado en el 25,6% de las 129 pacientes incluidas en el estudio (33 en total), se utilizó el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo a nucleósido Efavirenz como fármaco antirretroviral, mientras que no se hizo en el 74,4% (las 96 restantes).

Lopinavir se administró al 27,1% de las pacientes consideradas en el estudio, mientras que el 72,9% de ellas no fueron medicadas con este inhibidor de la proteasa (35 frente a 94), mientras que El inhibidor del isoenzima CYP3A, Ritonavir, se administró en el 35,7% de las pacientes, mayormente asociado a Lopinavir, al que potencia. No se indicó en el 64,3%.





**Figura 34. Tratamiento anti-VIH administrados a las pacientes incluidas en el estudio**

Con respecto a la neviraparina, recibieron este inhibidor de la transcriptasa inversa el 25,6% de las sometidas al estudio (33 mujeres), mientras que no lo recibieron el 74,4% (las 96 restantes). El 49,6% de las enfermas sometidas al estudio recibieron Emtricitabina (ITIAN), y no les fue administrado al 50,3% de las pacientes (64 versus 65).

Un 10,9% de enfermas recibieron AZT, primer fármaco autorizado por la FDA, para tratar el virus de la inmunodeficiencia adquirida, y no lo recibieron el 89,1% restante. Así mismo el antivírico lamivudina fue utilizado en el 34,9% de las portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana, mientras que no se administró al 65,1% restante (45 versus 84).

Sólo un 1,6% de las 129 pacientes afectas de SIDA recibieron Estavudina o D4T, cuarto fármaco aprobado por la FDA, frente al 98,4% a las que no le fue indicado.

Por otro lado, solamente el 1,6% de las enfermas recibió el segundo fármaco antirretroviral autorizado por la FDA, la Didanosina o ddl, y no lo recibió el 98,4%.

Se administró el inhibidor de la proteasa Fosamprenavir al 4,7% de las pacientes incluidas en el estudio (seis), y no lo recibieron el 95,3% (las ciento veintitrés restantes) y, al 24% de las pacientes incluidas se administró Abacavir, mientras que no se trató con este antirretroviral ITIAN al 76% restante (31 contra 98).

Atazanavir fue utilizado en el 7,8% de las pacientes, y no lo fue en el 92,2%, y la Didanosina fue prescrita al 10,9% de las 129 pacientes sometidas al estudio, y no lo fue en el 89,1%.

Por último, Un 5,4% de las mujeres incluidas en la muestra fueron tratadas con Saquinavir, en tanto que el 94,6% no lo fueron.

## 2.3. Análisis de tóxicos

### 2.3.1. Heroína.

La presencia de consumo de tóxicos está representado por la heroína, en la que se manifestó adicción en un 18,6 % de las 129 pacientes VIH que fueron consideradas en nuestro estudio. El resto (81,4%) afirmó no consumirla (Figura 35).

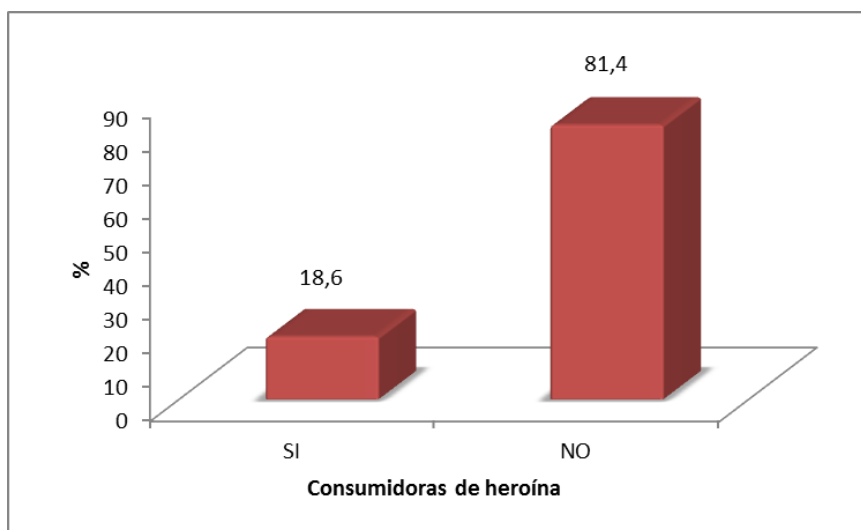
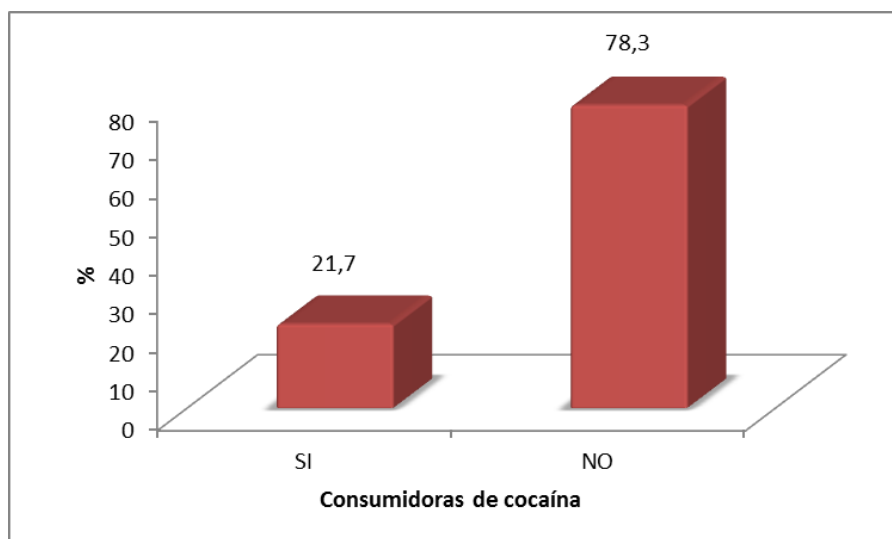


Figura 35. Consumo de heroína

### 2.3.2. Cocaína.

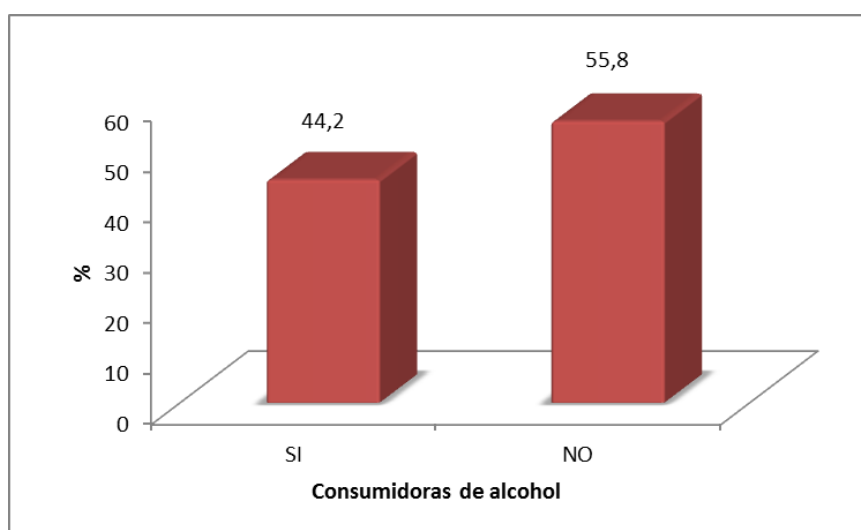
Para el consumo de cocaína se contabilizaron un 21,7% de usuarias habituales de esta droga. El 78,3% no manifestaron esta adicción (Figura 36).



**Figura 36. Consumidoras de cocaína.**

### 2.3.3. Alcohol

Las bebidas alcohólicas eran consumidas de forma habitual en el 44,19% de las 129 pacientes consideradas, frente al 55,81% que no presentaban este hábito (Figura 37).



**Figura 37. Consumo de alcohol**

### 2.3.4. Tabaco.

Con relación al tabaco refieren ser consumidoras habituales un 62%, mientras que el restante el 38% no fumaban. Aunque no se ha cuantificado la cantidad exacta de cigarrillos / días consumidos (Figura 38).

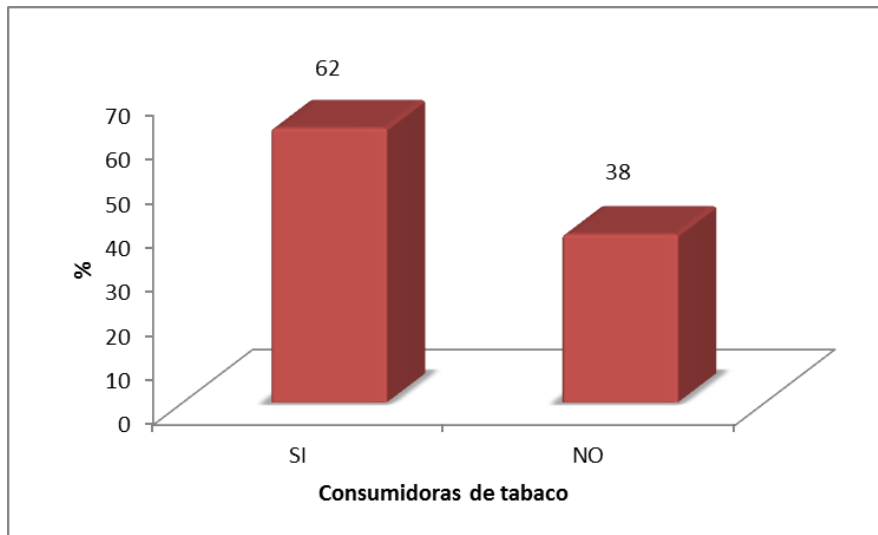


Figura 38. Consumo de tabaco.

### 2.3.5. Hachís.

El consumo de hachís alcanzó cifras del 37,2% en mujeres que reconocieron consumirla de forma habitual, mientras que el 62,8% no eran consumidoras. Tenemos que considerar que, con relación al consumo de drogas, se hace referencia a consumidoras que lo son habitualmente (Figura 39).

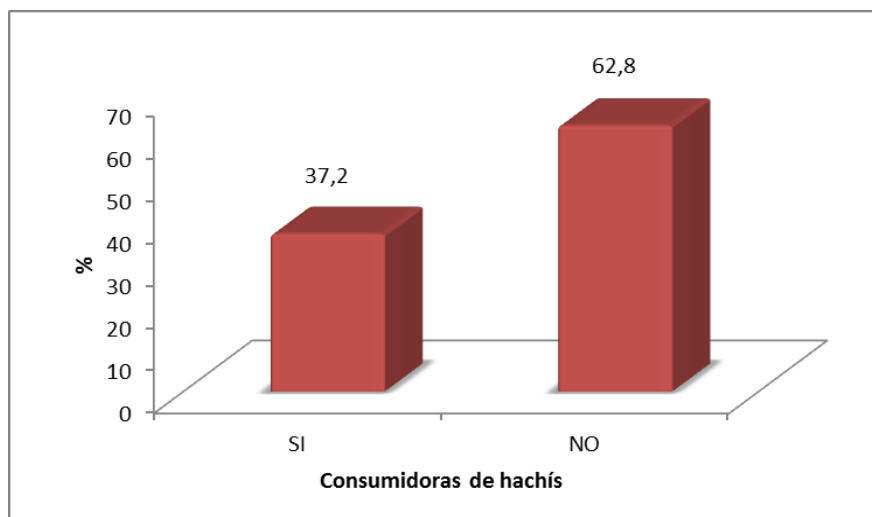


Figura 39. Consumo de hachís.

## 2.4. Resultados la colposcopia al Inicio del Estudio

### 2.4.1. Colposcopia normal

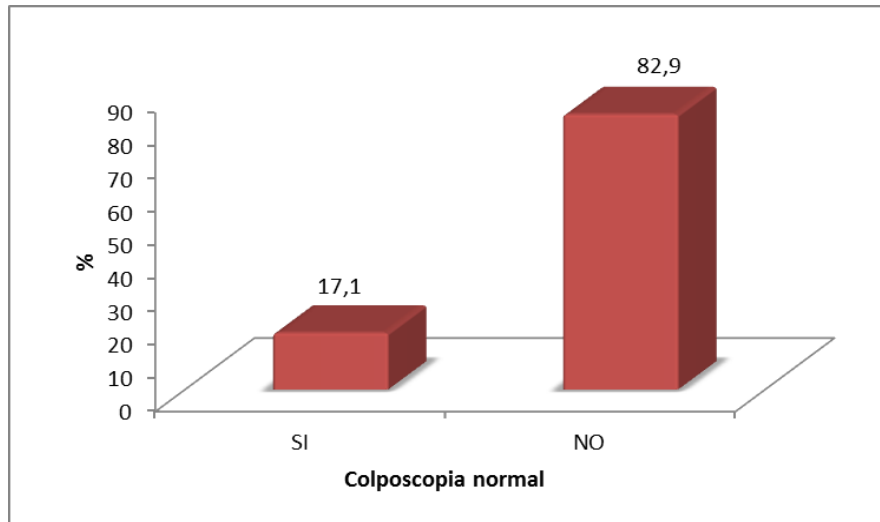


Figura 40. Colposcopia normal en las pacientes incluidas en el estudio.

En el 17,1% de las 129 pacientes encontramos una colposcopia normal, mientras que el 82,9% presentó una visión cervical patológica.

### 2.4.2. Colposcopia con resultado de punteado.

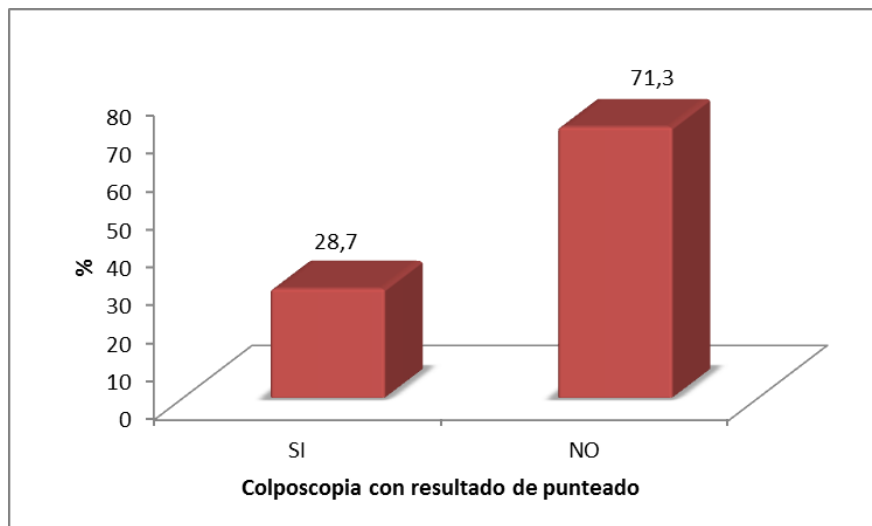
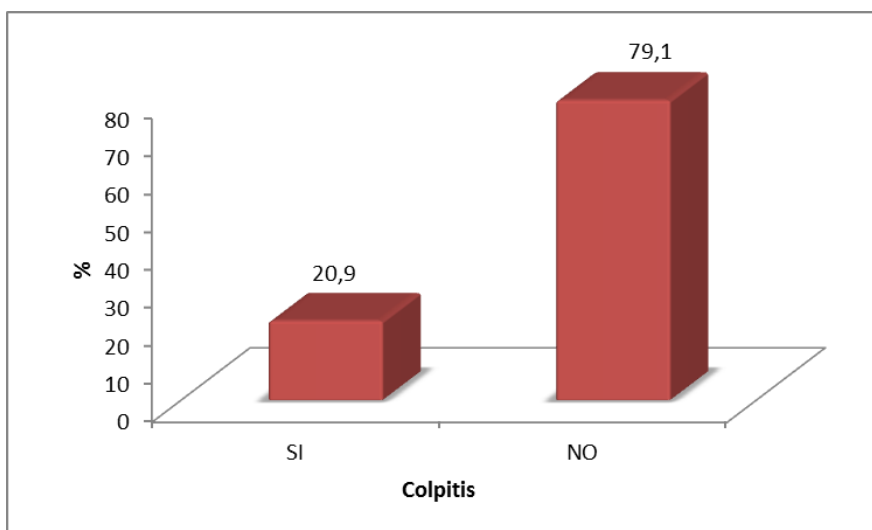


Figura 41. Pacientes con resultado de punteado en la colposcopia.

Se visualizó punteado en el cérvix del 28,7% de las pacientes, no presentándolo el 71,3% (Figura 41).

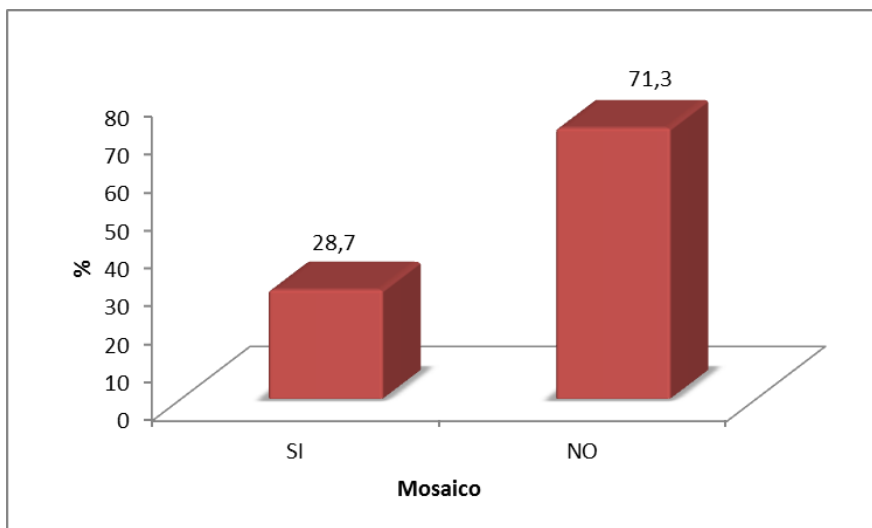
### 2.4.3. Colpitis



**Figura 42. Pacientes con colpitis.**

Signos de inflamación cervical se identificaron en el 20,9%, no estando presentes en el 79,1% restante (Figura 42).

### 2.4.4. Mosaico



**Figura 43. Pacientes con cervix en mosaico.**

Cervix en mosaico fue descrito como hallazgo colposcópico en el 28,7% de las pacientes. No se halló en el 71,3% (Figura 43).

### 2.4.5. Vasos atípicos

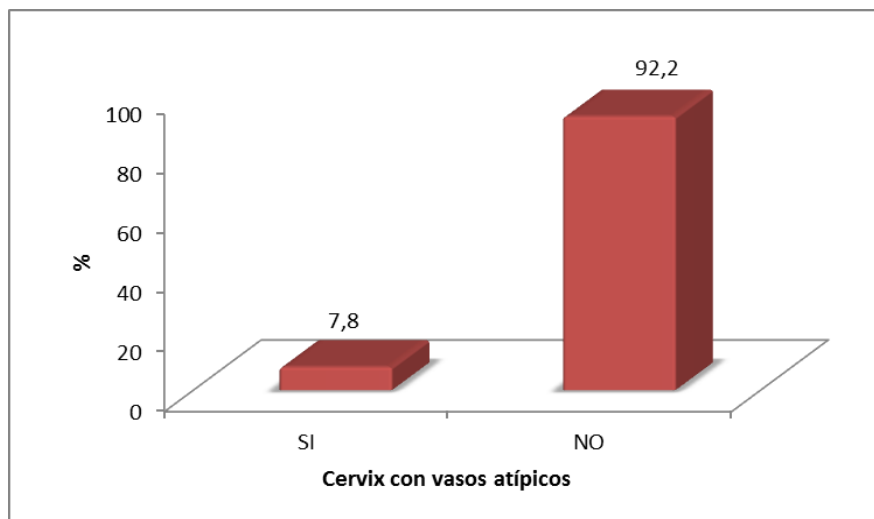


Figura 44. Cérvix con vasos atípicos.

En un 7,8 % se identificaron vasos gruesos y tortuosos (atípicos), y no aparecieron en el 92.2% (Figura 44).

### 2.5. Valoración y análisis de VPH

#### 2.5.1. VPH basal

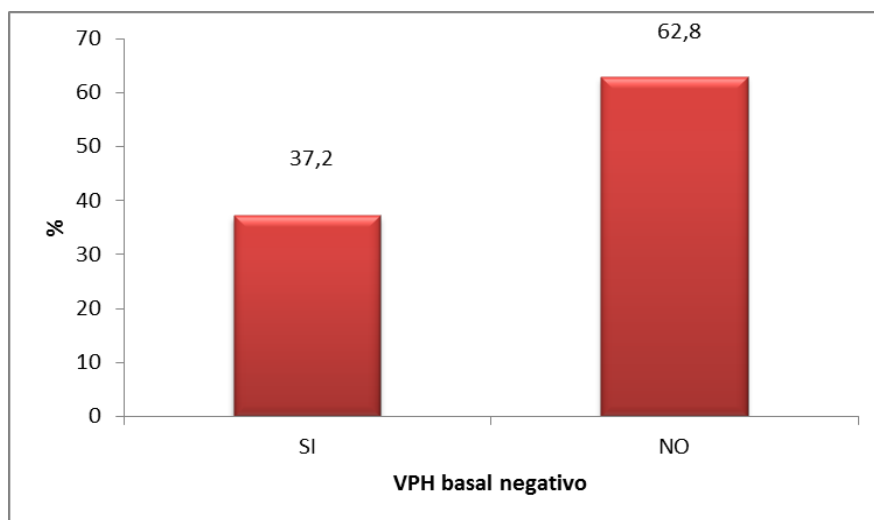


Figura 45. Resultados de pruebas para genotipo VPH basal negativo

Al inicio del estudio, el 37,2% de las pacientes arrojaron resultados negativos cuando se investigó el virus del papiloma en su cérvix, siendo positivas las restantes (Figura 47).

### 2.5.2. VPH 6

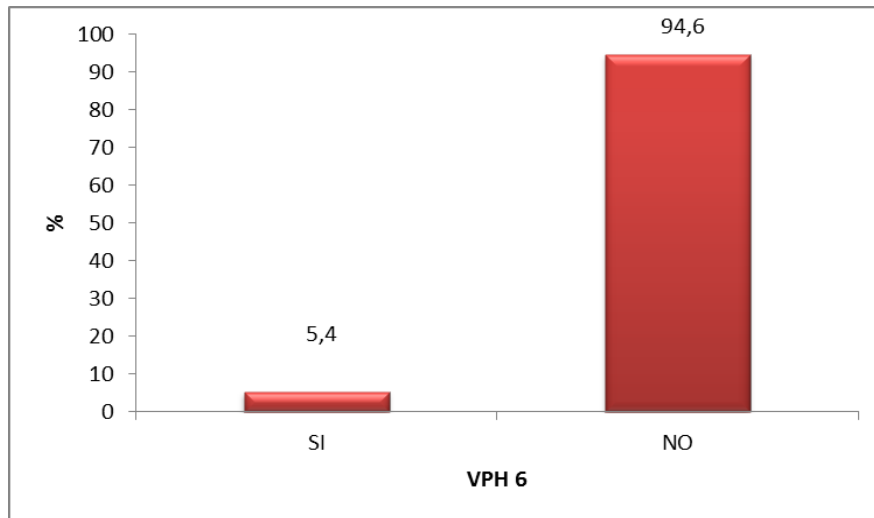


Figura 46. Resultados de pruebas para genotipo VPH 6

Dentro de los genotipos de bajo riesgo del virus del papiloma humano, el 6 fue detectado en el 5,4% de los casos; siendo negativo en el 94,6% (Figura 46).

### 2.5.3. VPH 11

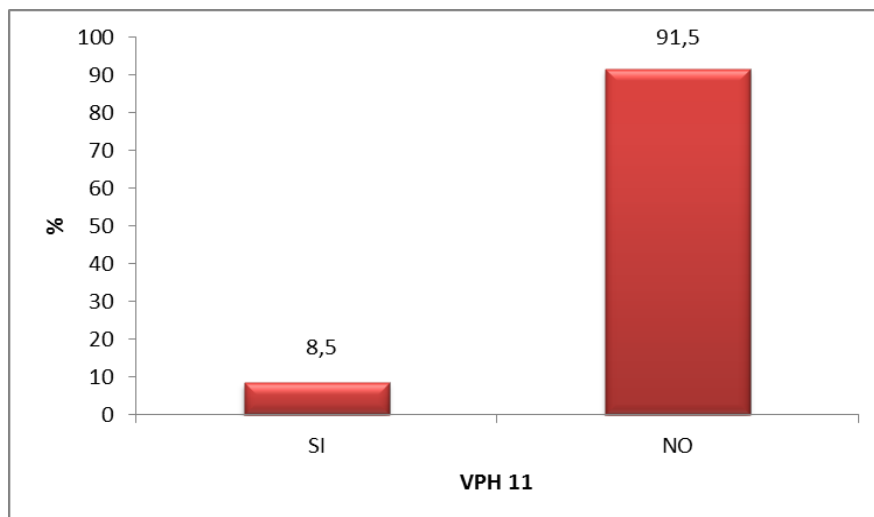
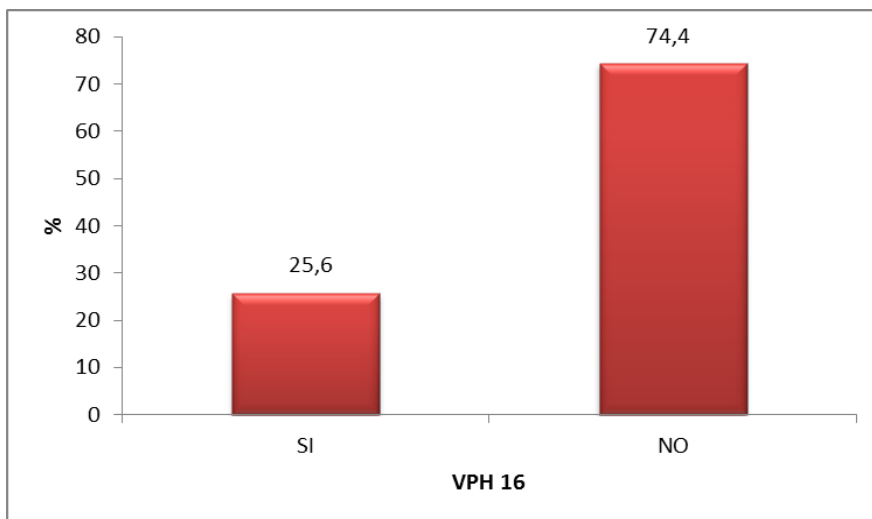


Figura 47. Resultados de pruebas para genotipo VPH 11

El VPH 11 estaba presente en el 8,5% de las pacientes, y negativo en el 91,5%. La presencia de los genotipos 6 y 11 no siempre estaba acompañada de condilomas vulvoperineales (Figura 47).



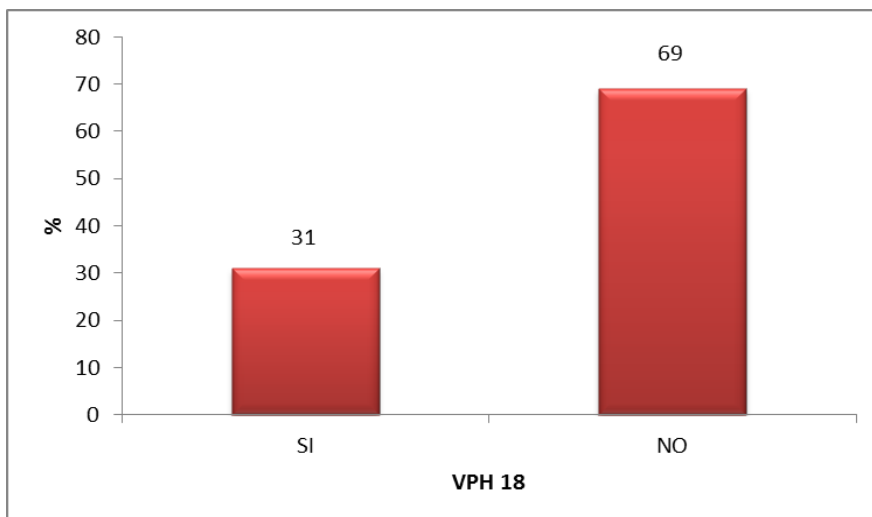
#### 2.5.4. VPH 16



**Figura 48. Resultados de pruebas para genotipo VPH 16**

El VPH 16 apareció en el 25,6% de las 129 pacientes que incluimos en el estudio, y no lo hizo en el 74,4% (Figura 48).

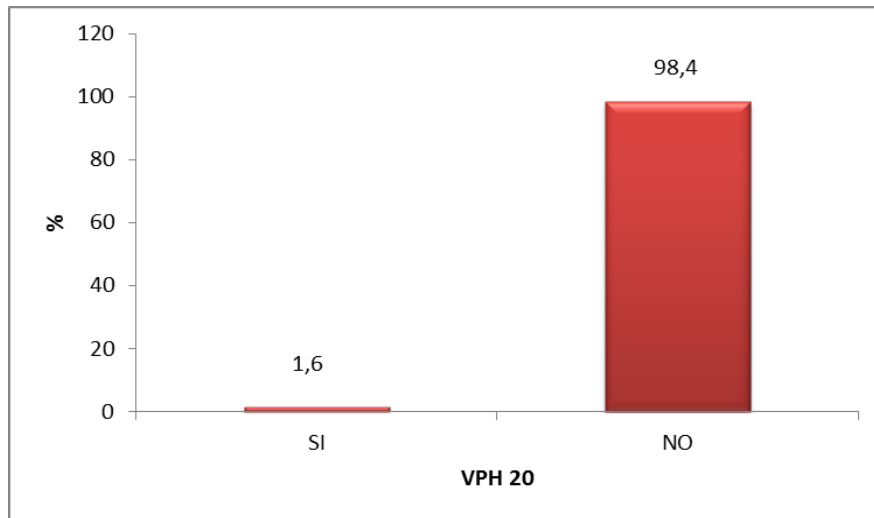
#### 2.5.5. VPH 18



**Figura 49. Resultados para el genotipo VPH 18**

El VPH 18 se identificó en el 31%; resultando negativo en el 69% (Figura 49).

### 2.5.6. VPH 20



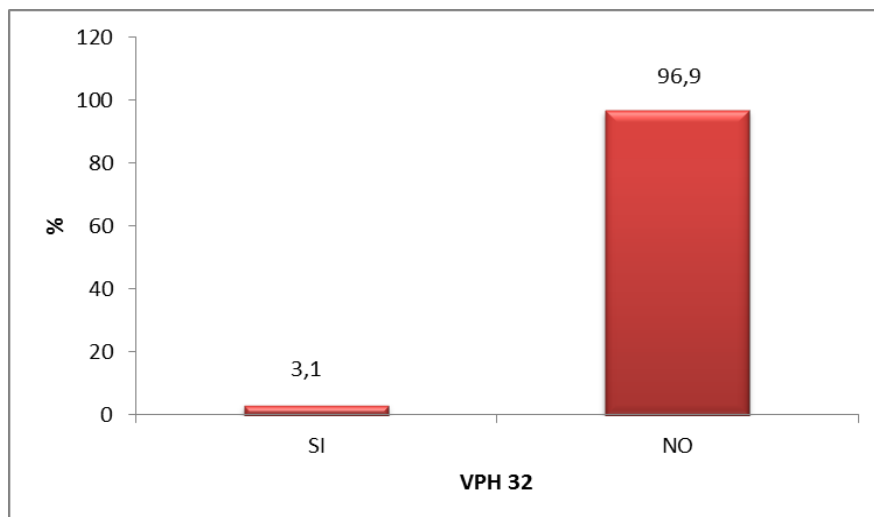
**Figura 50. Resultados de pruebas para genotipo VPH 20**

El HPV 20 se detectó en el 1,6% de las pacientes testadas. Fue negativo en el 98,4% (Figura 50).

### 2.5.7. VPH 22

Al inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de VPH-22.

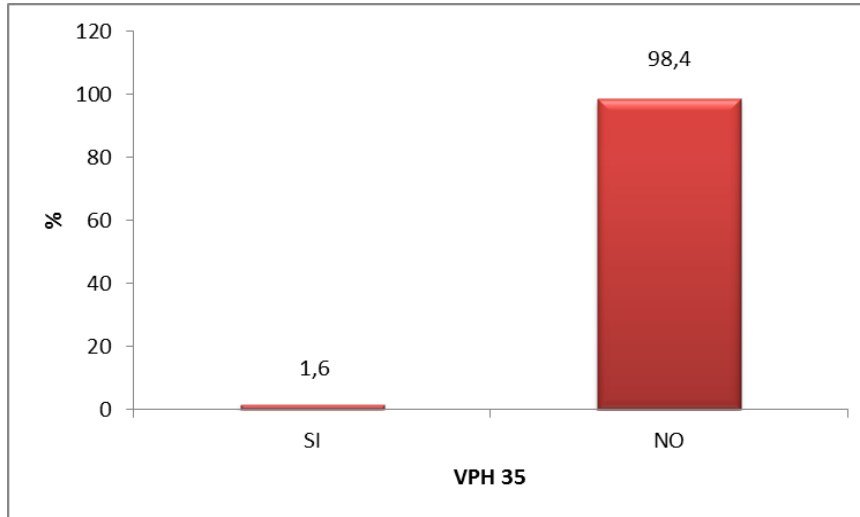
### 2.5.8. VPH 32



**Figura 51. VPH 32**

La positividad para HPV 32 al inicio del estudio solamente se dio en el 3,1% de las pacientes, siendo negativo en el 96,9 % restante (Figura 51).

### 2.5.9. VPH 35



**Figura 52. Resultados de pruebas para genotipo VPH 35**

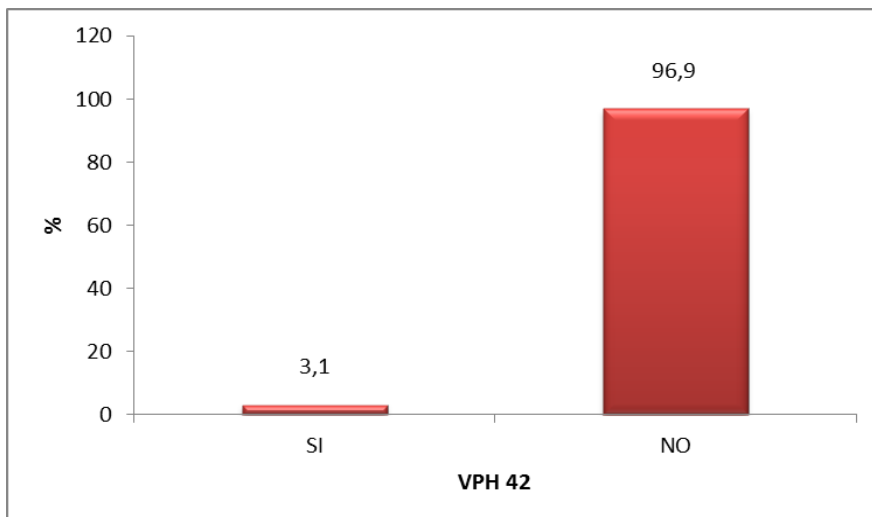
Sólo el 1,6% de las pacientes presentaron positividad para el virus del papiloma humano 35. En el 98,4% los resultados fueron negativos (Figura 52).

### 2.5.10. VPH 39

Al inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de alto riesgo VPH-39.

### 2.5.11. VPH 42

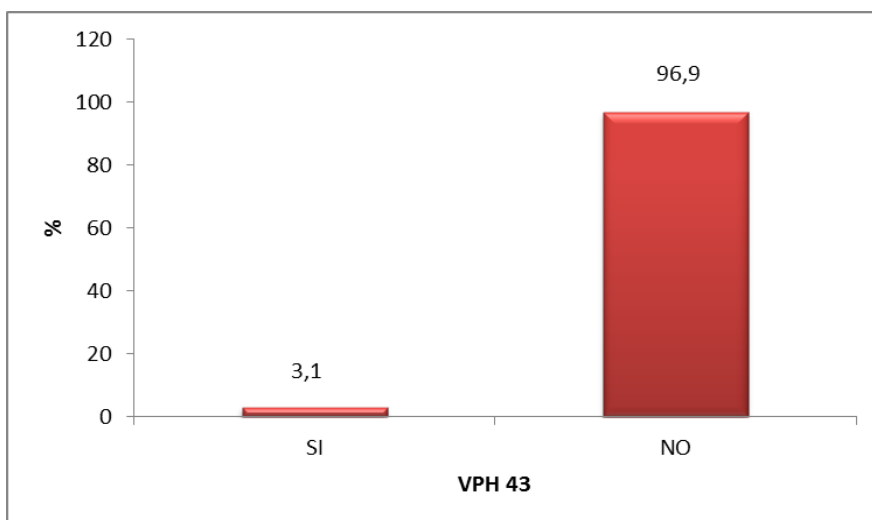
HPV 42 salió positivo en el 3,1% de las pacientes, y negativo en el 96,9% (Figura 53).



**Figura 53. Resultados de las pruebas para VPH 42.**

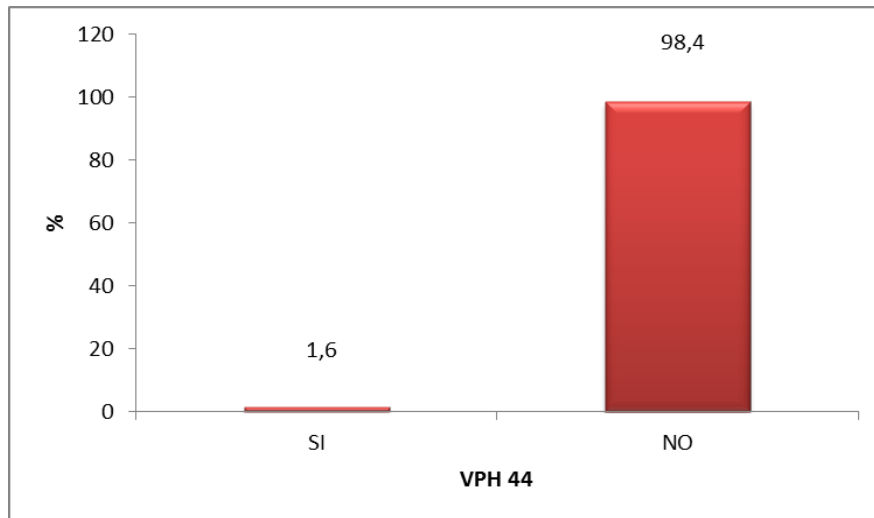
### 2.5.12. VPH 43

La positividad para HPV 43 basal solamente se detectó en el 3,1% de las pacientes. En el 96,9 % no se detectó (Figura 54).



**Figura 54. Resultados de las pruebas para VPH 43**

### 2.5.13. VPH 44

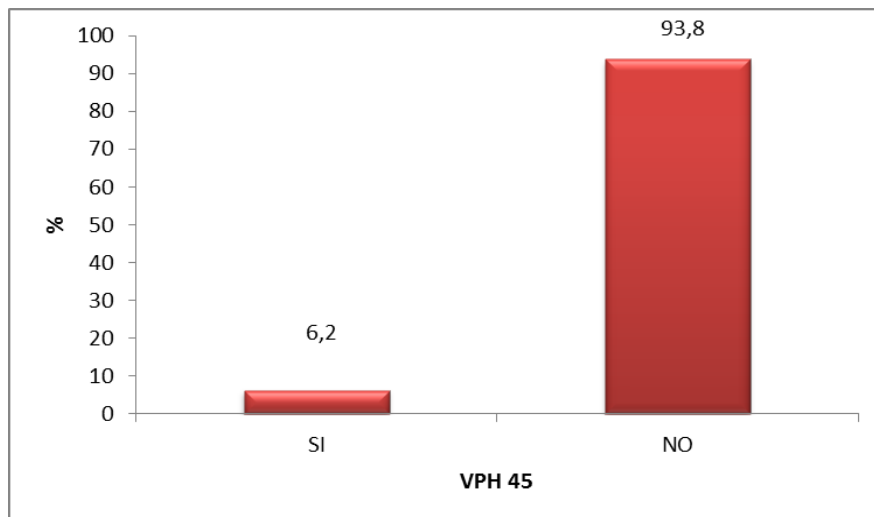


**Figura 55. Resultados para la prueba VPH 44**

Tan sólo el 1,6% de las pacientes presentaron positividad para el virus del papiloma humano 44. En el 98,4% restante los resultados fueron negativos (Figura 55).

### 2.5.14. VPH 45

El VPH 45 al inicio del estudio solamente fue positivo en el 6,2 % de las pacientes, siendo negativo en el 93,8 % restante (Figura 56).



**Figura 56. Resultados para la prueba del VPH 45**

### 2.5.15. VPH 51

Al inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de alto riesgo VPH-51

### 2.5.16. VPH 52

El VPH 52 fue positivo en el 12,4%, y negativo en el 87,6% de las 129 mujeres que consideramos al inicio del estudio (Figura 57).

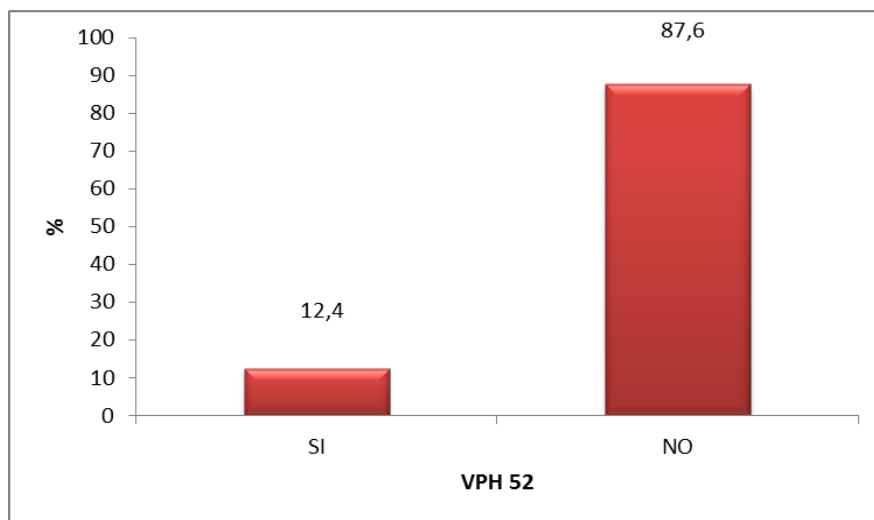


Figura 57. Resultados para la prueba VPH 52

### 2.5.17. VPH 53

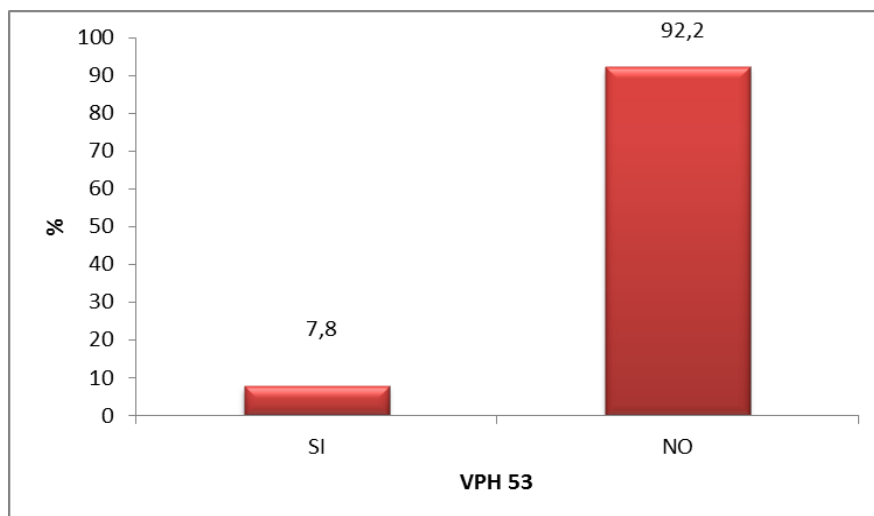


Figura 58. Resultados para la prueba del VPH 53

El HPV 53 fue positivo en el 17,8 % de las pacientes testadas, siendo negativo en el 92,2% (Figura 58).

### 2.5.18. VPH 61

El VPH 61 resultó positivo en el 5,4%, y negativo en 94,6% de las 129 mujeres incluidas en el estudio (Figura 59).

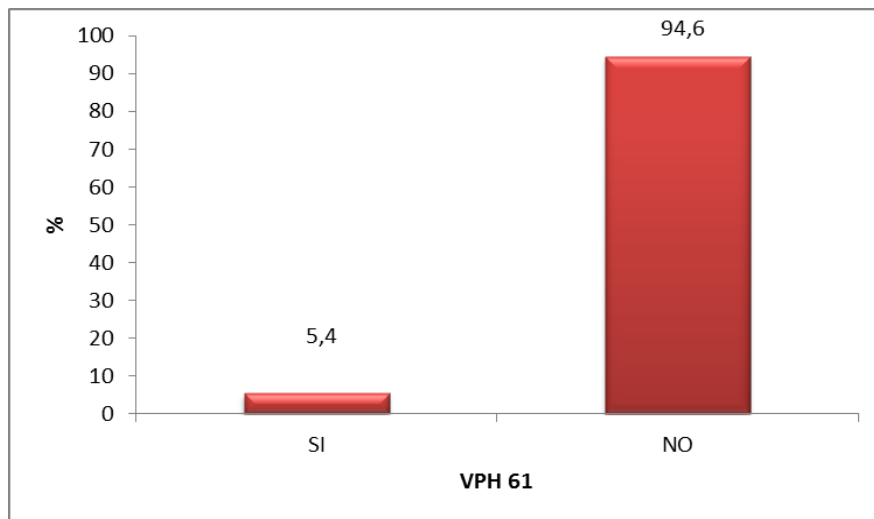


Figura 59. Resultados para la prueba VPH 61

### 2.5.19. VPH 64

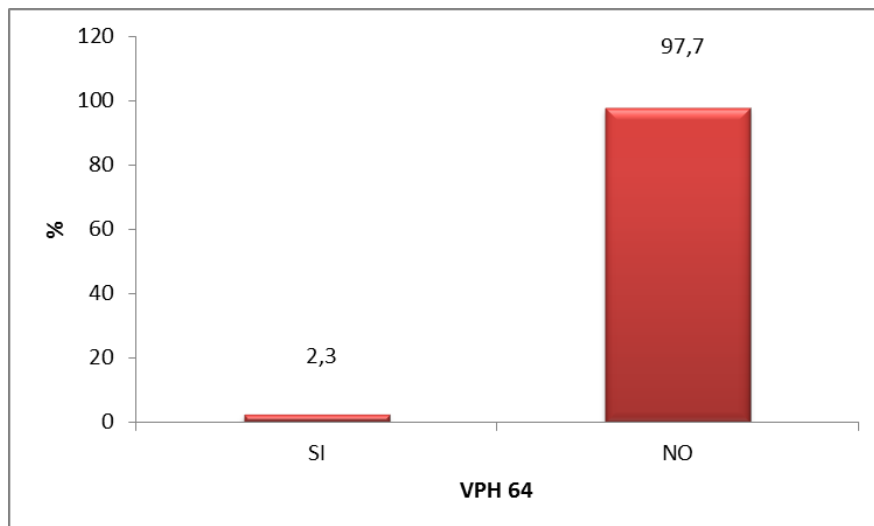


Figura 60. Resultados para la prueba VPH

La positividad para el VPH 64 en la determinación basal solamente se detectó en el 2,3 % de las mujeres seleccionadas para el estudio, siendo negativo en el 97,7 % (Figura 60).

### 2.5.20. VPH 70

Al inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de bajo riesgo VPH-70.

### 2.5.21. VPH 82

El VPH 82 fue positivo en el 1,6%, estando ausente en el 98,4% de las 129 pacientes estudiadas (Figura 61)

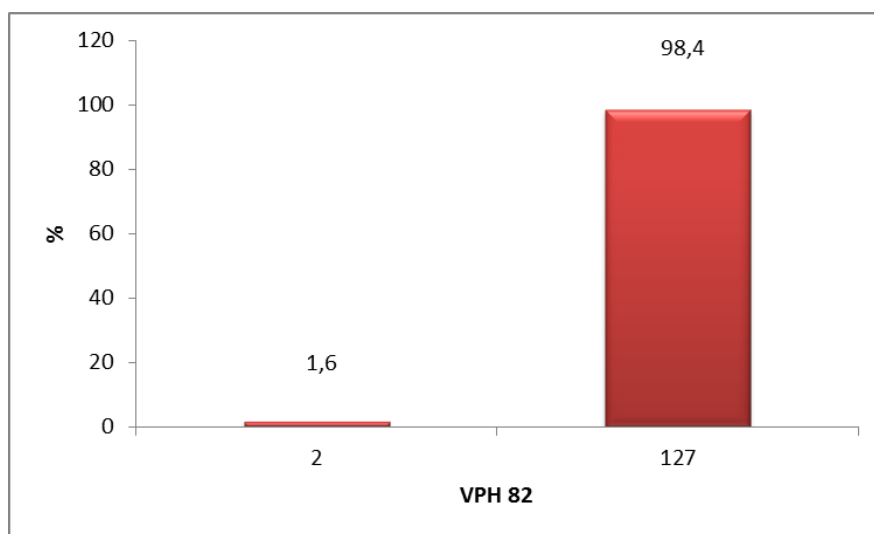


Figura 61. Resultado de la prueba para VPH 82

### 2.5.22. VPH 84

El genotipo 84 del virus del papiloma humano resultó positivo en el 3,9% de las pacientes testadas, no aislándose en el 96,1% (Figura 62).



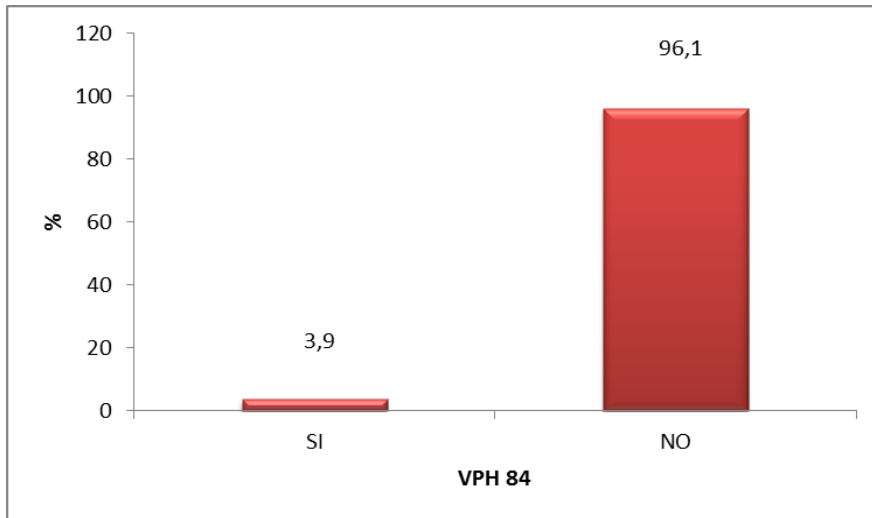


Figura 62. Resultados para la prueba del VPH 84

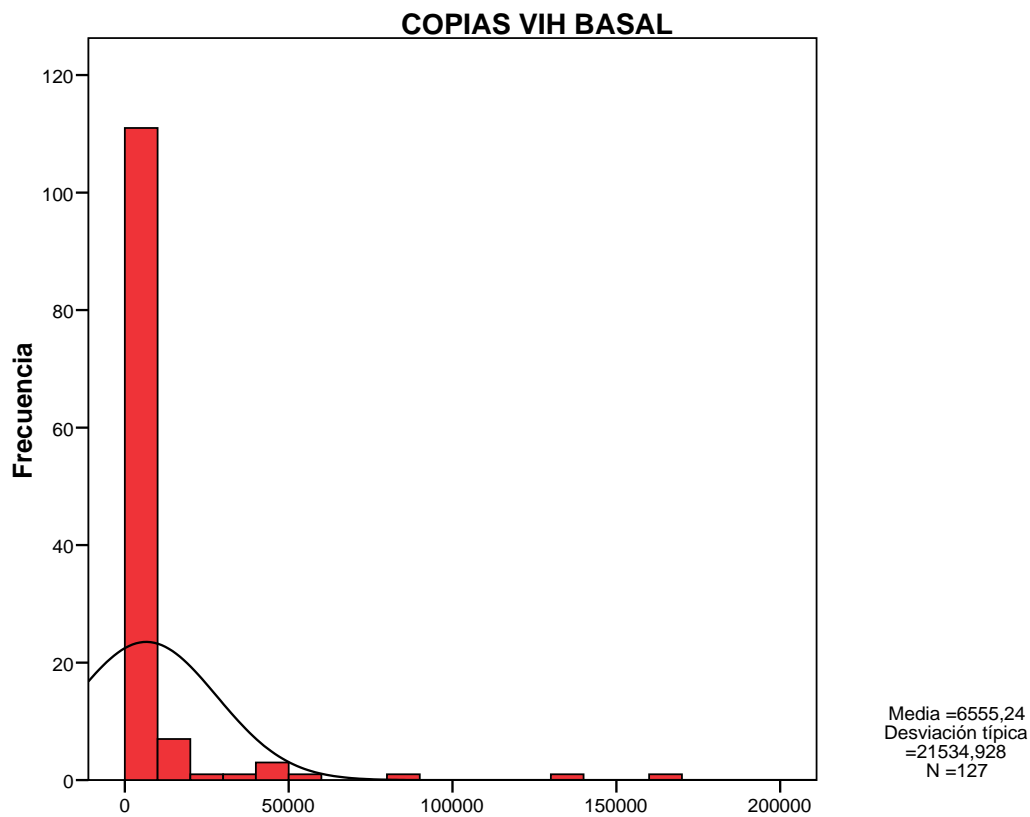
## 2.6. Valoración y análisis del VIH

### 2.6.1. Número de copias de VIH al inicio del estudio.

Las 127 pacientes consideradas en el estudio presentaban una media de 6555,24 de copias de VIH en la determinación analítica basal, con una mediana de 150, y un valor mínimo de 20 copias (Figura 63 . Tabla XVI).

Tabla XVI. Estadísticos descriptivos para la variable número de copias de VIH

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
COPIAS VIH BASAL	127	20	161810	6555,24	21534,928



**Figura 63. Distribución del número de copiar del VIH al inicio del estudio**

### 2.6.2. Contaje linfocitos CD4

Respecto al contaje de linfocitos CD4, las 127 pacientes tuvieron una media de 429,81, con una mediana de 412, resultando un valor máximo de 768 y uno mínimo de 211 CD4 (Tabla XVII; Figura 64).

**Tabla XVII. Estadísticos descriptivos para la variable Contaje de linfocitos CD4**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
<b>CD4 BASAL</b>	127	211	768	429,81	123,569	15269,202

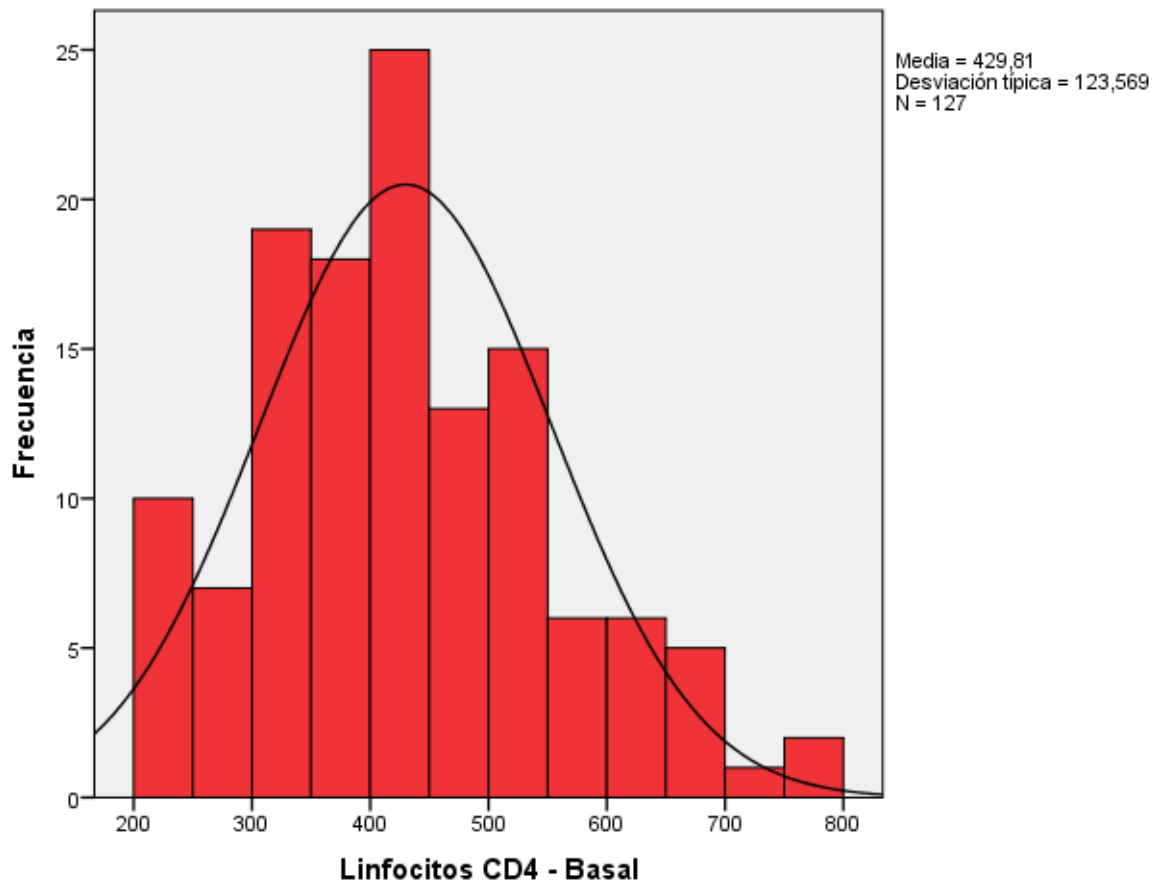


Figura 64. Contaje de linfocitos CD4 al inicio del estudio.

### 2.7. Análisis del Virus de la hepatitis B al inicio del estudio

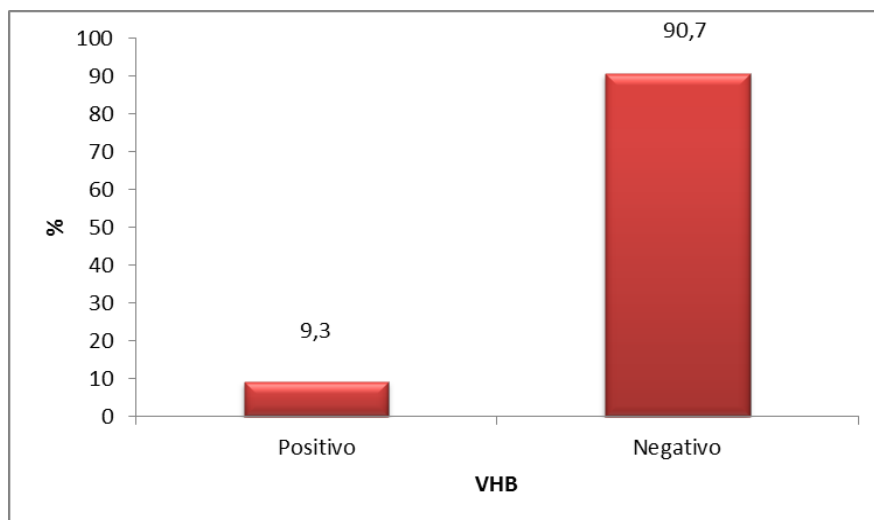


Figura 65. Análisis del VHB al inicio del estudio

La hepatitis B fue positiva en el 9,3 % de las pacientes, siendo negativa en el 90,7% en la determinación analítica realizada al inicio del estudio (Figura 65).

### 3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN LA VISITA INTERMEDIA: 6 MESES

#### 3.1. Citología

##### 3.1.1 Citología negativa

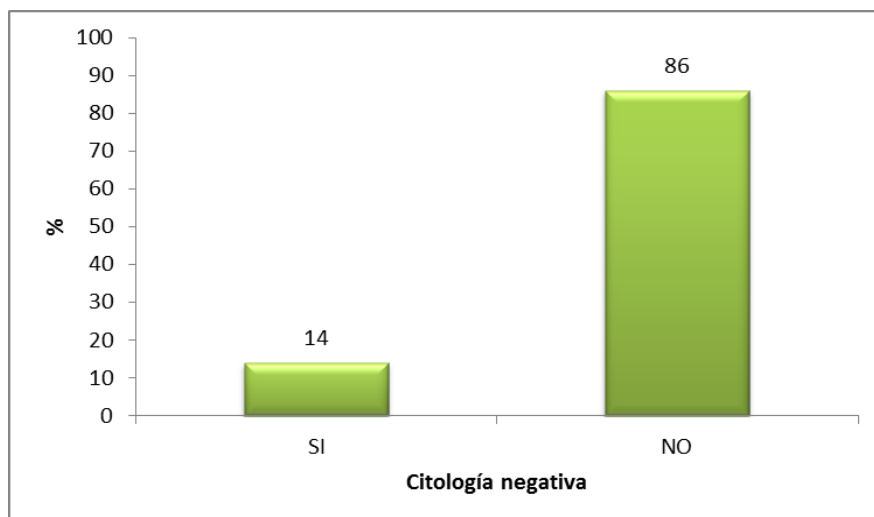


Figura 66. Citología negativa a los 6 meses

Con relación al control citológico realizado a los 6 meses de seguimiento, se pudo comprobar que en el 14% de las pacientes los resultados fueron normales, detectándose resultados patológicos en el resto (86%) (Figura 66).

##### 3.1.2. Citología con signos de inflamación.

Se detectaron cambios inflamatorios inespecíficos mediante citología realizada a los 6 meses en el 48,84 % de las mujeres, no presentándose estas alteraciones en el 51,16 % restante (Figura 67).

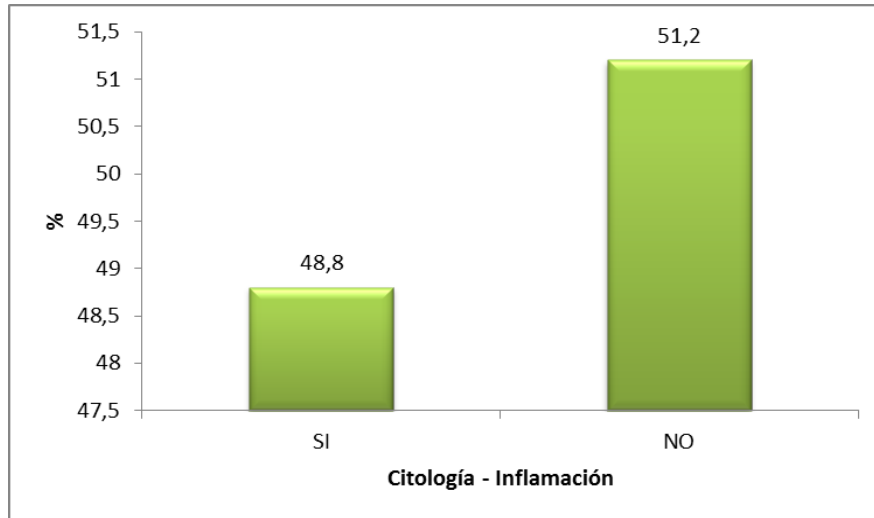


Figura 67. Citología a los 6 meses con signos de inflamación

### 3.1.3. Hiperqueratosis.

Tras seis meses de seguimiento la citología diagnosticó hiperqueratosis en el 48,8% de los casos, no observándose esta alteración anatomopatológica de la maduración y diferenciación celular en el 51,16% restante (Figura 68).

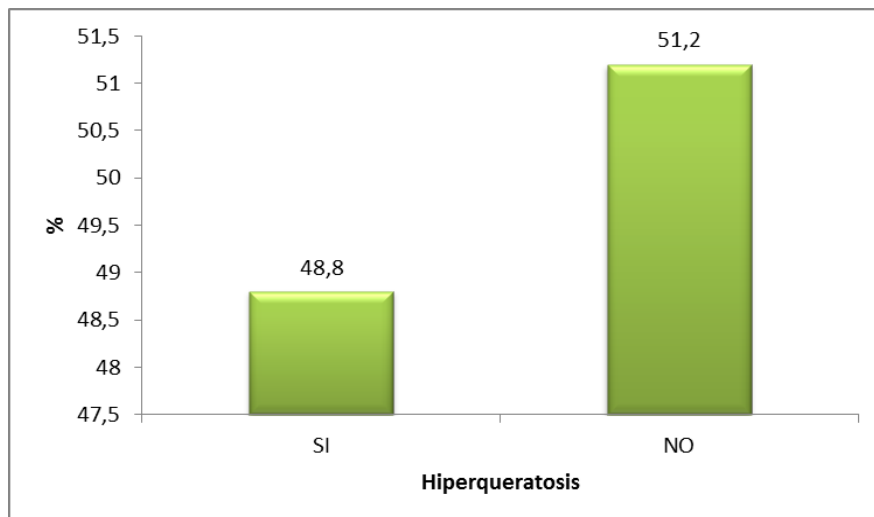


Figura 68. Pacientes con hiperqueratosis tras 6 meses

### 3.1.4. Paraqueratosis

La paraqueratosis citológica estuvo presente en el 36,4 % de las pacientes a seis meses de seguimiento. No se diagnosticaron estas alteraciones de la queratinización en el 63,6 % restante (Figura 69).

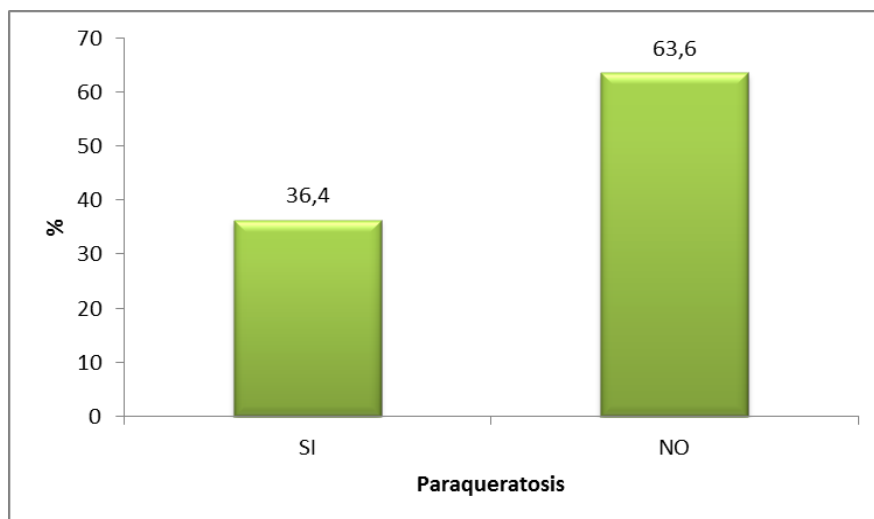


Figura 69. Pacientes con paraqueratosis tras 6 meses.

### 3.1.5. Presencia de L-SIL.

Al 27,9% de las pacientes se le diagnosticó lesión intraepitelial de bajo grado a los seis meses del seguimiento; arrojaron resultados negativos en 93 casos, que representan el 72,1% de las 129 mujeres (Figura 70).

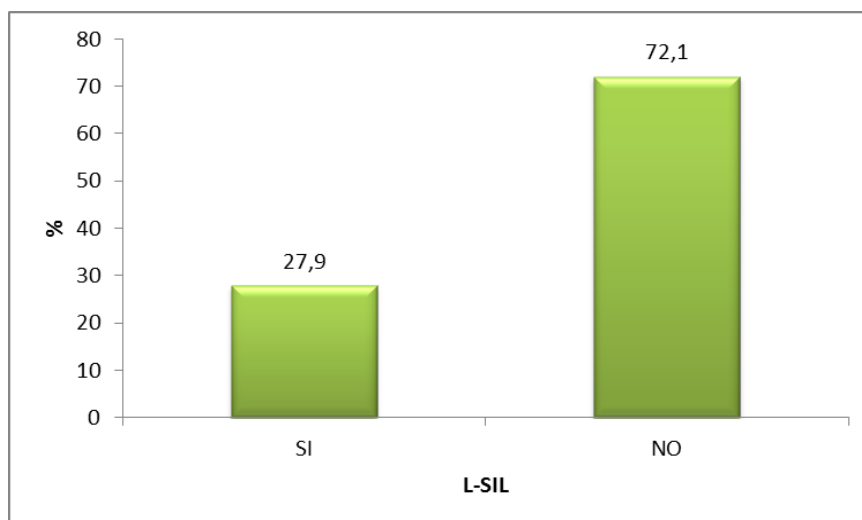


Figura 70. Pacientes con L-SIL tras 6 meses

### 3.1.6. Presencia de H-SIL

En el control citológico realizado a los seis meses de iniciado el estudio, solamente el 3,1% de las pacientes presentaron lesión intraepitelial de alto grado, frente al 96,9% restante, en las que no se diagnosticó esta alteración celular (Figura 71).

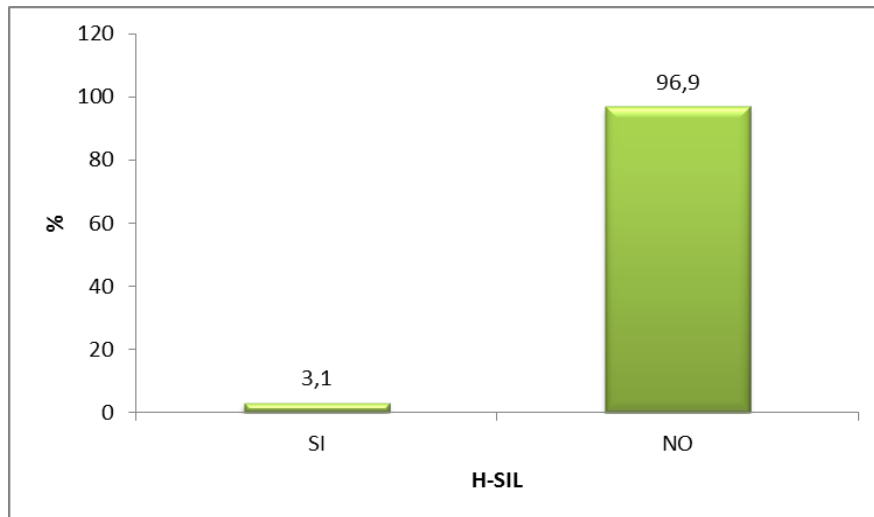


Figura 71. Pacientes con H-SIL tras 6 meses

### 3.2. Valoración y análisis de VPH tras 6 meses

#### 3.2.1. VPH negativo

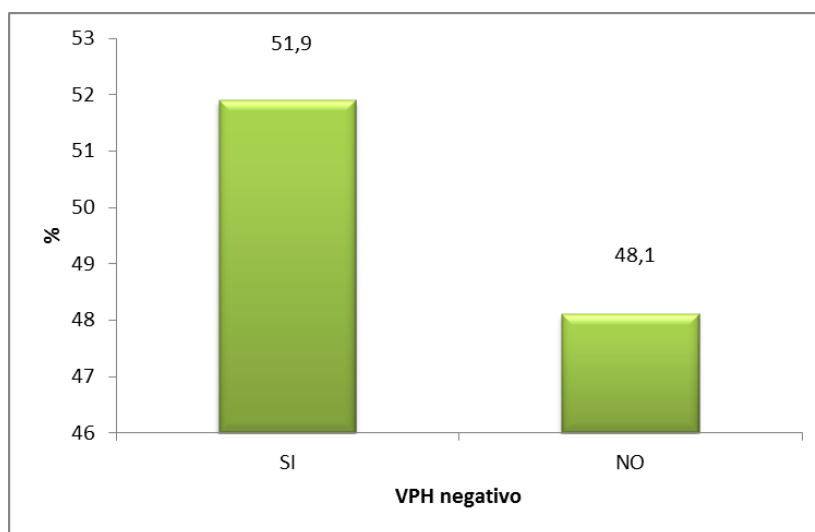
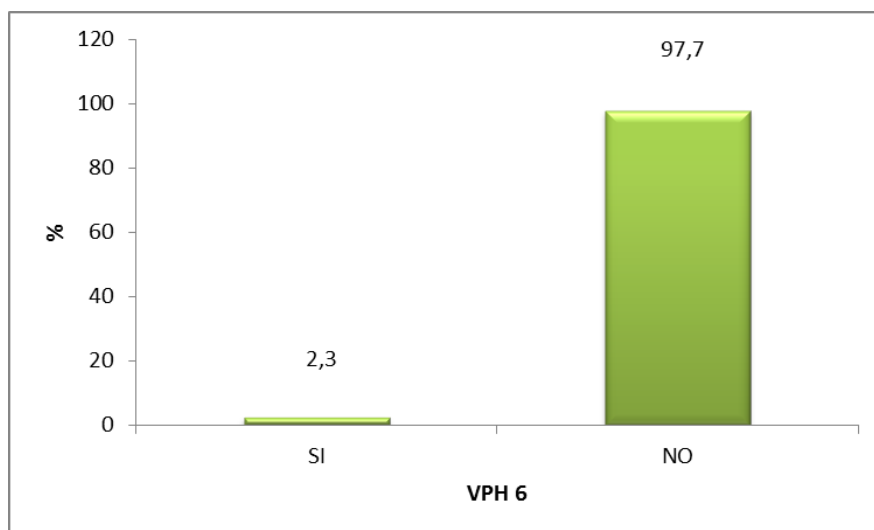


Figura 72. Pacientes con VPH negativo a los 6 meses del estudio

A los 6 meses del inicio del estudio, los métodos de detección para el virus del papiloma humano mostraron positividad en el 51,94% de las pacientes, y dieron resultados negativos en el 48 % restante (Figura 72).

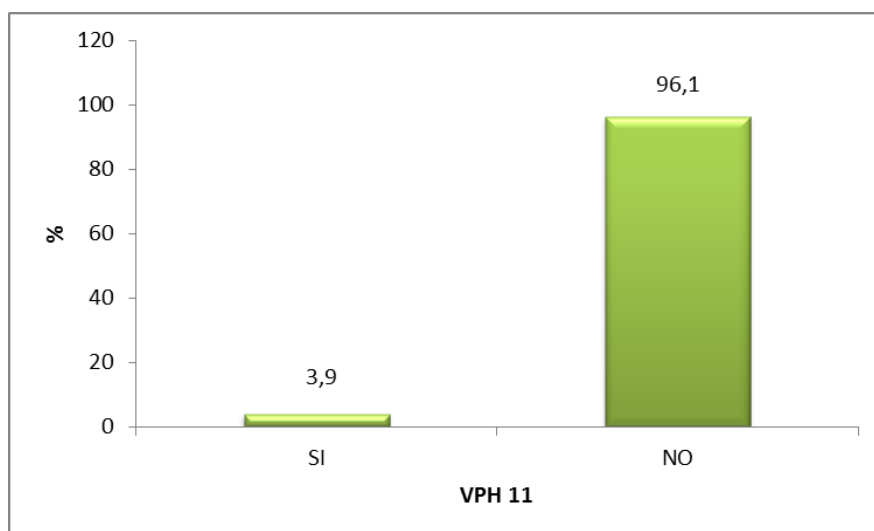
### 3.2.2. VPH 6



**Figura 73. Distribución del VPH-6 a los 6 meses**

El virus del papiloma humano genotipo 6 fue positivo a los seis meses en el 2,3 % de las pacientes testadas, mientras que dio resultados negativos en el 97,7% restante (Figura 74).

### 3.2.3. VPH 11

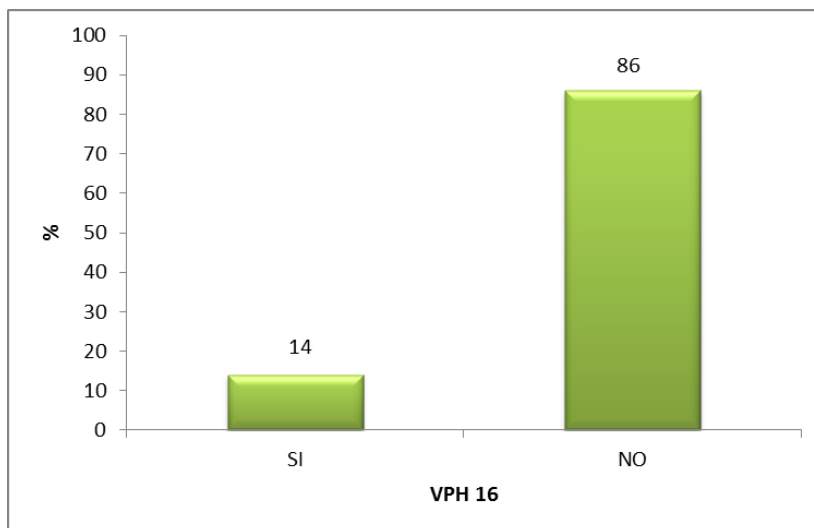


**Figura 74. Distribución del VPH-11 en las pacientes del estudio.**

A los 6 meses del inicio, el virus del papiloma humano genotipo 11 fue encontrado solamente en el 3,9 % de las pacientes. El 96,1 restante no lo mostró.



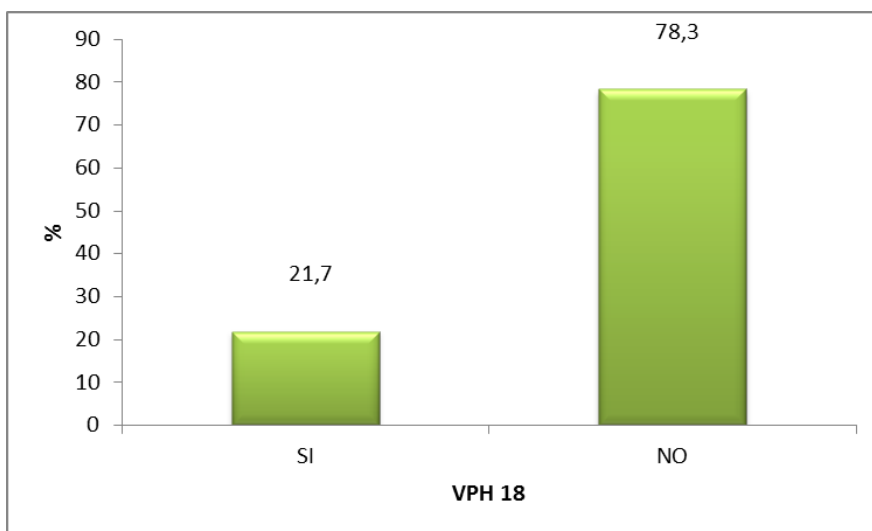
### 3.2.4. VPH 16



**Figura 75. Análisis del genotipo 16 del VPH en las pacientes a los 6 meses**

A los 6 meses del inicio del estudio, el genotipo 16 del virus del papiloma humano fue diagnosticado en el 14 % de las pacientes, y no se encontró en el restante 86 % (Figura 75).

### 3.2.5. VPH 18



**Figura 76. Análisis del VPH 18 a los 6 meses**

A los 6 meses del inicio el genotipo 18 del virus del papiloma humano fue positivo en el 21,7 %, y negativo en el 78,3 % de las 129 mujeres (Figura 76).

### 3.2.6. VPH 20

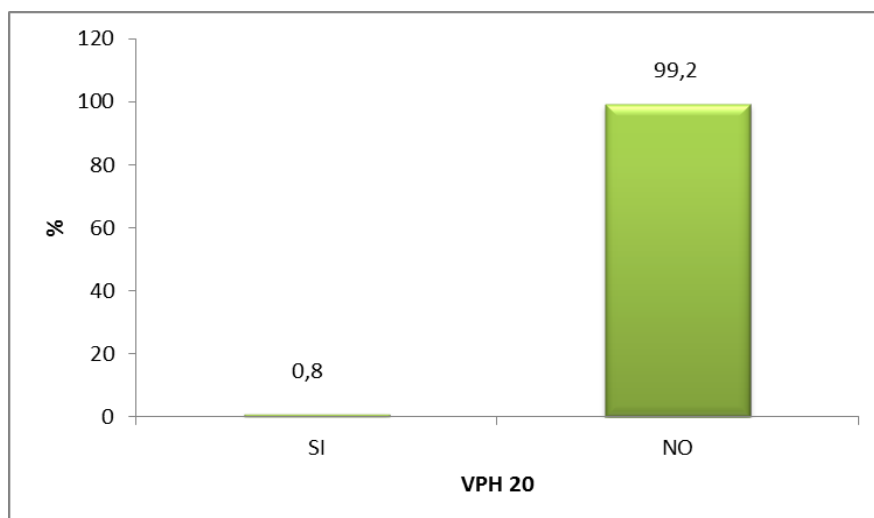


Figura 77. Análisis del VPH 20 a los 6 meses

A los 6 meses del inicio, solamente se detectó el VPH genotipo 20 en el 0,8% de las mujeres consideradas en el estudio, siendo negativo en el 99,2 % restante (Figura 77).

### 3.2.7. VPH 22

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de bajo riesgo VPH-22.

### 3.2.8. VPH 32

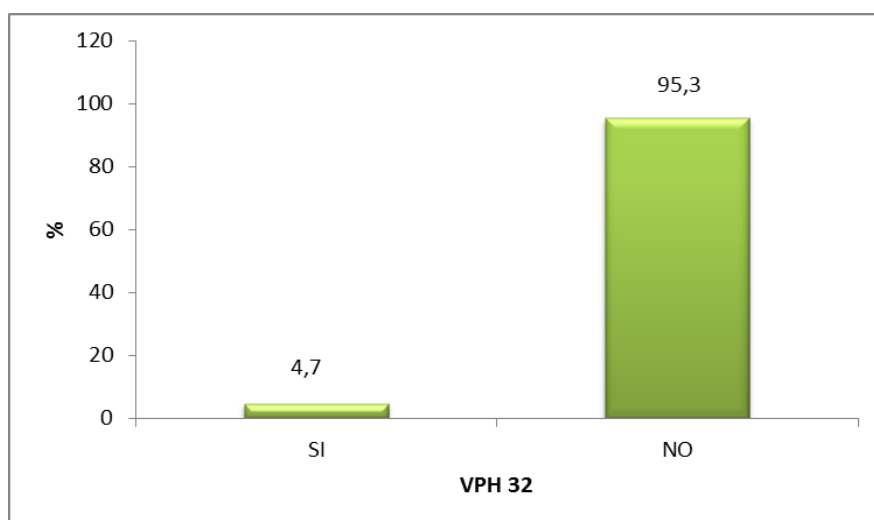


Figura 78. Análisis del VPH 32 a los 6 meses.

A los 6 meses del inicio, el VPH 32 fue positivo en el 4,7 %, y negativo en el 95,3 % de los 129 casos considerados (Figura 78).

### 3.2.9. VPH 35

A los 6 meses del inicio del estudio, el genotipo 35 del virus del papiloma humano fue positivo en el 2,3 % de las pacientes, siendo negativo en el restante 97,7 % (Figura 79).

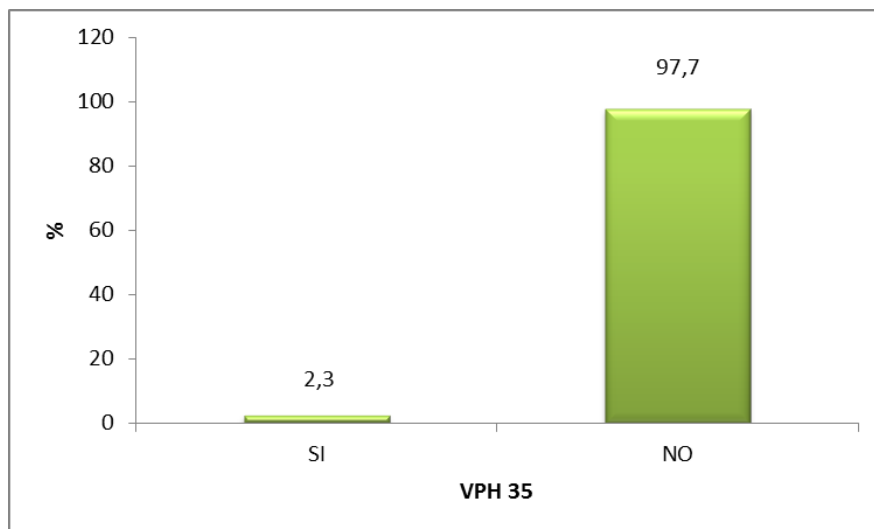


Figura 79. Análisis del VPH 35 a los 6 meses.

### 3.2.10. VPH-39

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de alto riesgo VPH-39.

### 3.2.11. VPH 42

A los 6 meses del inicio el VPH 42 fue positivo solamente en el 2,3 % de las pacientes, y negativo en el 97,7 % de los 129 casos (Figura 80).

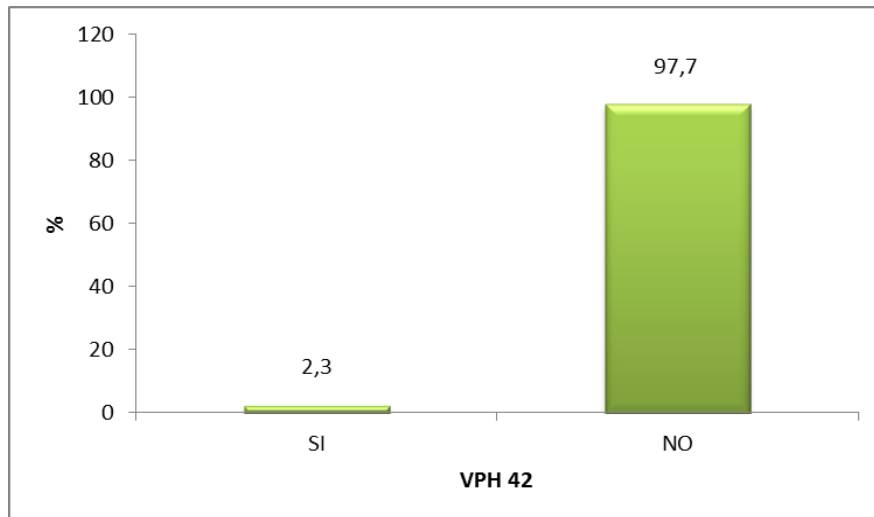


Figura 80

### 3.2.12. VPH 43

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de bajo riesgo VPH-43.

### 3.2.13. VPH 44

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de bajo riesgo VPH-43.

### 3.2.14. VPH 45

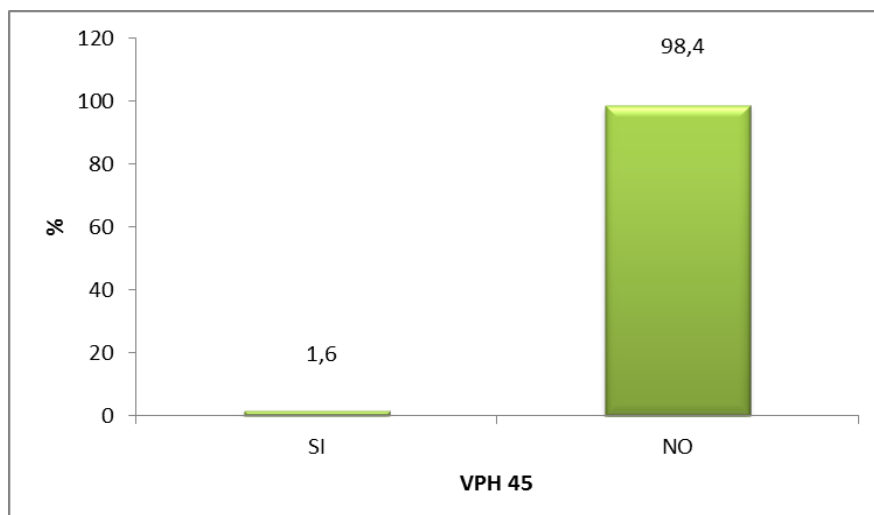


Figura 81. Análisis del VPH 45 a los 6 meses.

A los 6 meses de seguimiento, El virus del papiloma humano genotipo 45 mostró positividad en el 1,6 %, y dio resultados negativos en el 98,4 % de las 129 mujeres (Figura 81).

### 3.2.15. VPH 51

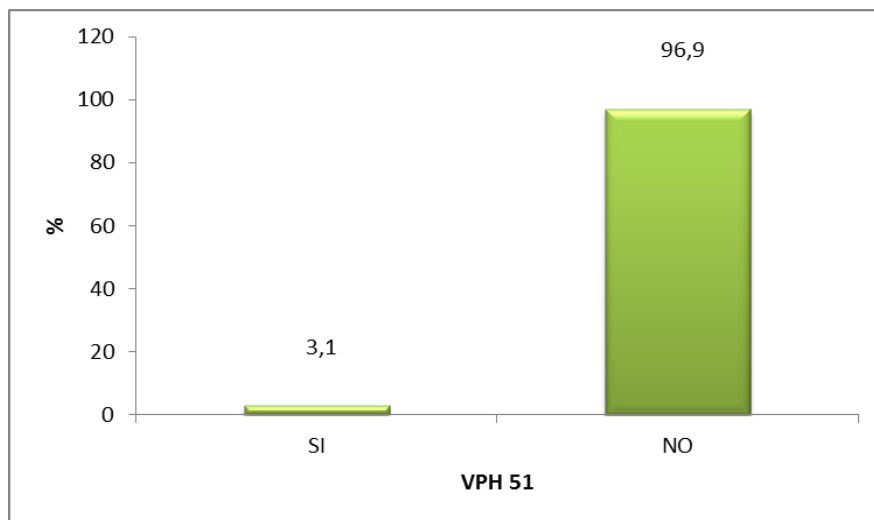


Figura 82. Análisis del VPH 51 a los 6 meses

A los 6 meses del inicio del estudio, el virus del papiloma humano genotipo 51 fue positivo en el 3,1 %, y negativo en el 96,9 % de las 129 pacientes portadoras de VIH (Figura 82).

### 3.2.16. VPH 52

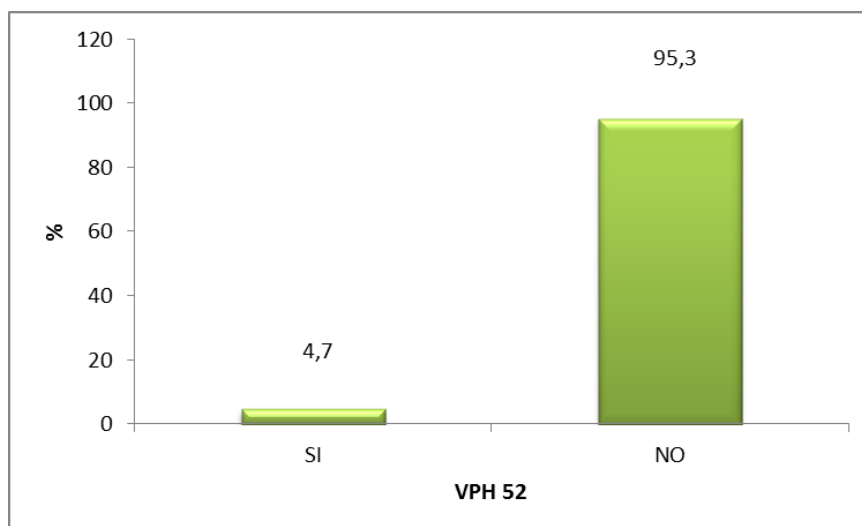


Figura 83. Análisis del VPH 52 a los 6 meses del estudio

A los 6 meses del inicio del estudio se encontró el genotipo 52 del virus del papiloma humano en el 4,7%, con negatividad para el restante 95,3% de las 129 mujeres (Figura 83).

### 3.2.17. VPH 53

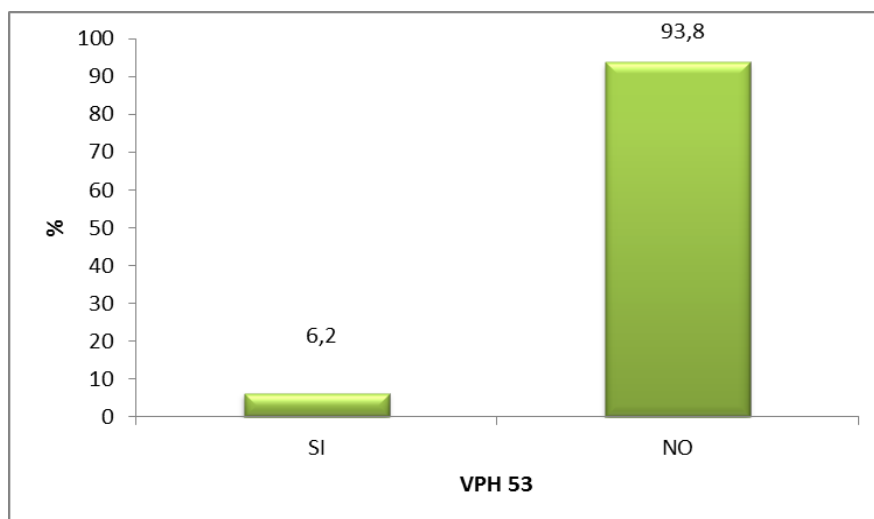


Figura 84. Análisis del VPH 53 a los 6 meses.

A los 6 meses desde el comienzo, el virus del papiloma humano genotipo 53 fue positivo en el 6,2 %, y negativo en el 93,8% de las 129 pacientes (Figura 84).

### 3.2.18. VPH 61

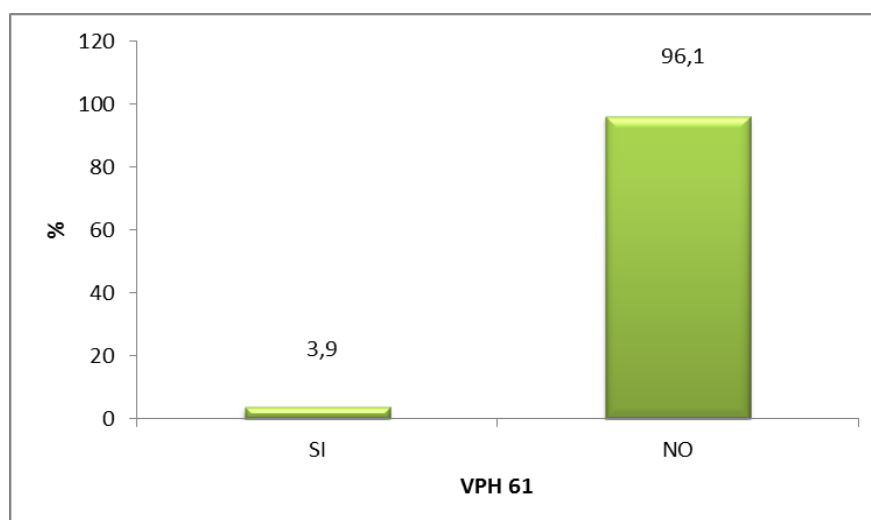


Figura 85. Análisis del VPH 61 a los 6 meses

Se encontró el genotipo 61 del virus del papiloma humano en el 3,9% de las mujeres y no fue evidenciado en el 96,1% de los 129 casos considerados, a los seis meses de seguimiento (Figura 85).

### 3.2.19. VPH 64

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de alto riesgo VPH-64.

### 3.2.20 VPH 70

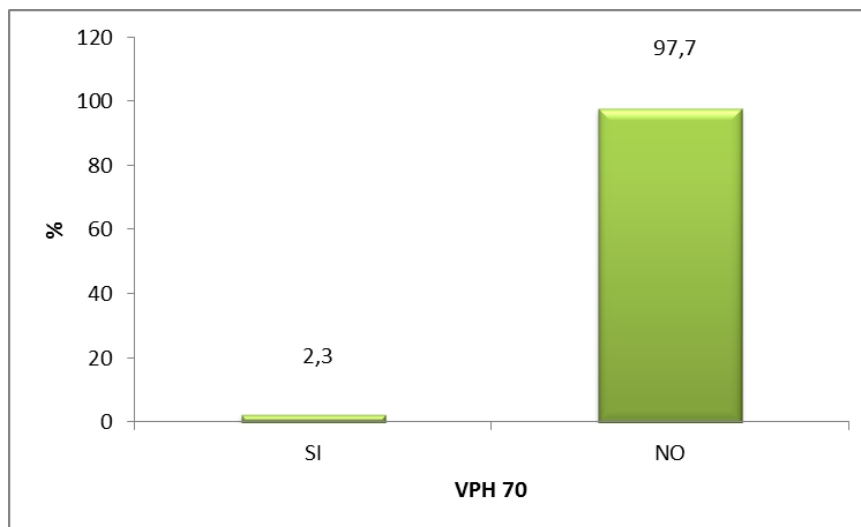


Figura 86. Análisis del VPH 70 a los 6 meses del estudio.

Tras seis meses de seguimiento, El virus del papiloma humano genotipo 70 fue positivo en el 2,3 %, y negativo en el 97,7% de las 129 mujeres afectas de VIH (Figura 86).

### 3.2.21. VPH 82

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de alto riesgo VPH-83.

### 3.2.22. VPH 84

A los 6 meses de seguimiento, El genotipo 84 del virus del papiloma humano resultó positivo en el 1,6% de las pacientes afectas de SIDA, y negativo en el 98,4% restante (Figura 87).

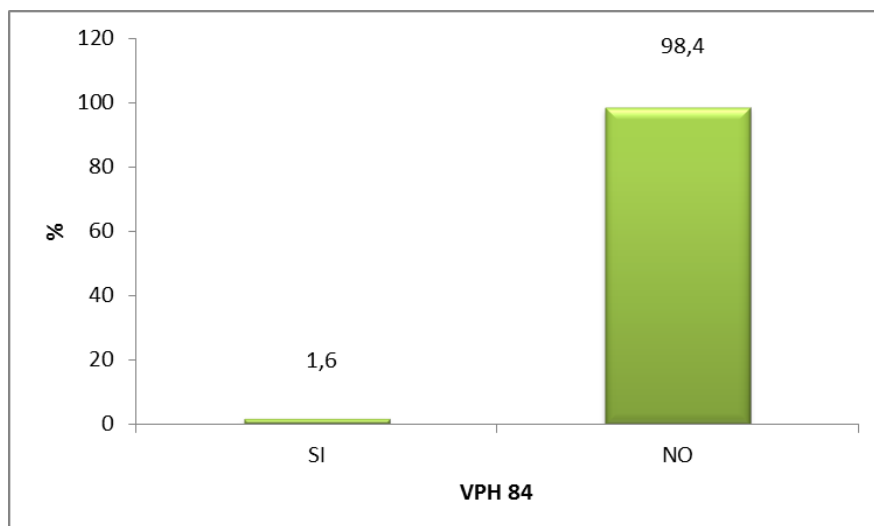


Figura 87. Análisis del VPH 84 a los 6 meses.

### 3.3. Valoración y análisis del VIH

#### 3.3.1. Número de copias de VIH a los 6 meses del estudio

A los seis meses de iniciado el estudio, las copias de virus de la inmunodeficiencia humana arrojaron una media de 2985,91. La mediana fue de 107, con valores máximos de 119034 y mínimo de 1 copia por mililitro (Figura 88, Tabla XVIII).

**Tabla XVIII. Estadísticos descriptivos para la variable número de copias de VIH a los 6 meses.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
COPIAS VIH 6 meses	127	1	119034	2985,91	12035,497



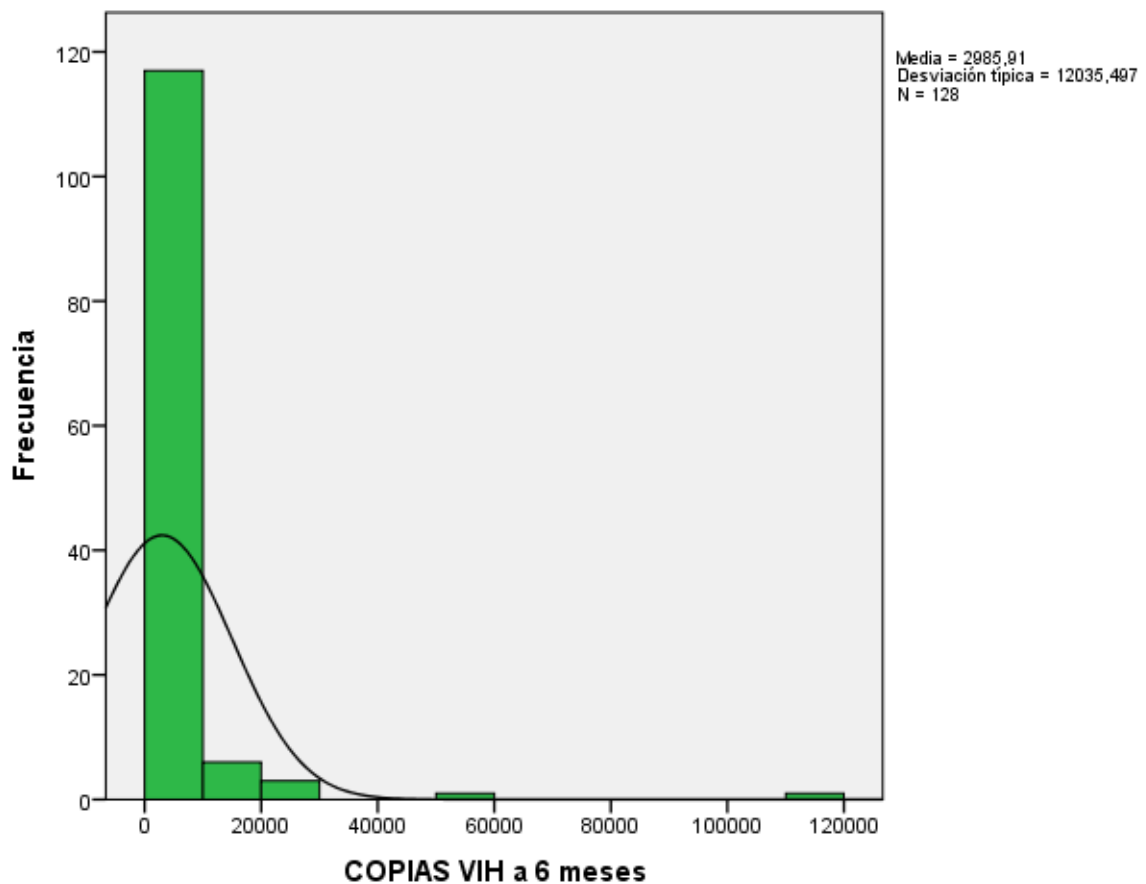


Figura 88. Distribución del número de copias del VIH a los 6 meses del estudio.

### 3.3.2. Contaje de linfocitos CD4 a los 6 meses

A los 6 meses del inicio el contaje de linfocitos CD4 fue de 460 por término medio, arrojando una mediana de 444. El máximo resultó 766 y el mínimo 40. (figura 89, tabla )

Tabla XIX. Contaje linfocitos CD4 a los 6 meses

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
CD4 6 meses	127	40	766	460,23	119,647	14315,289

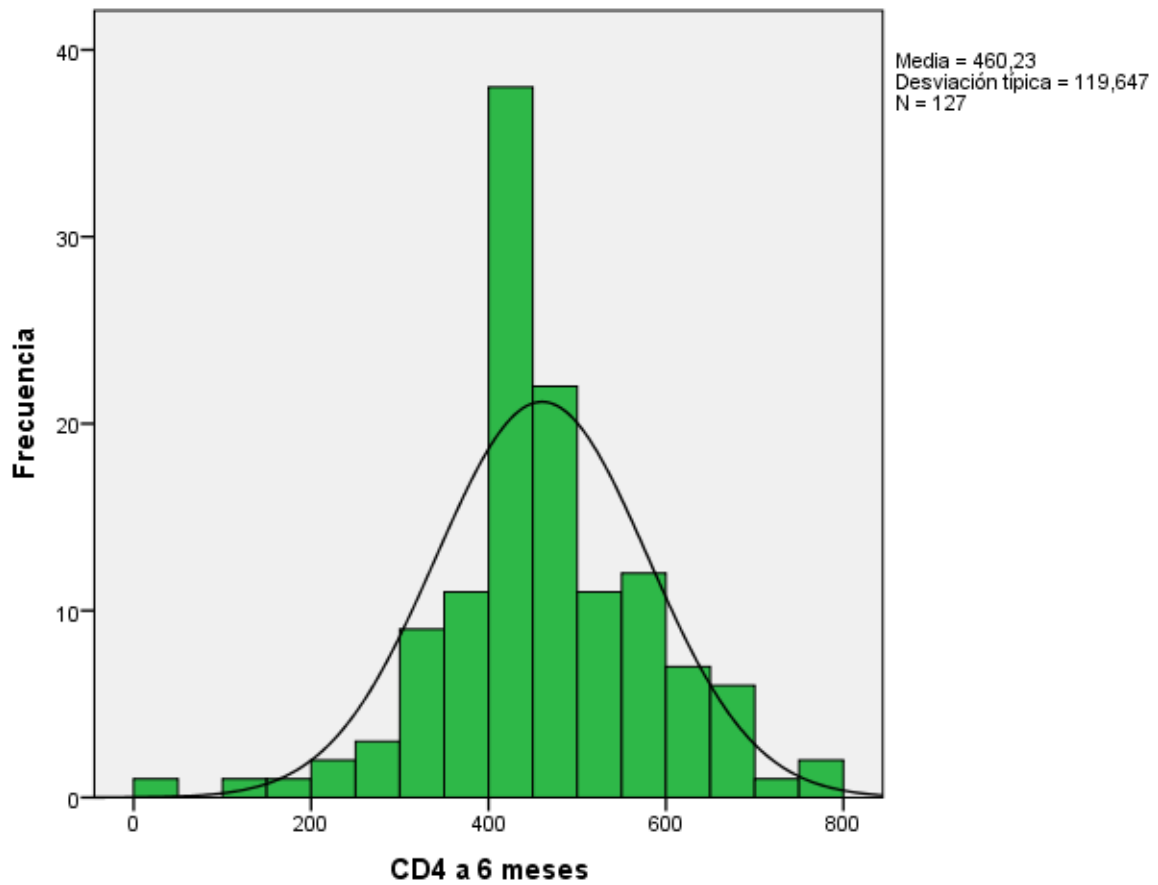


Figura 89. Contaje linfocitos CD4 a los 6 meses

### 3.4. Análisis del Virus de la hepatitis B a los 6 meses del inicio del estudio

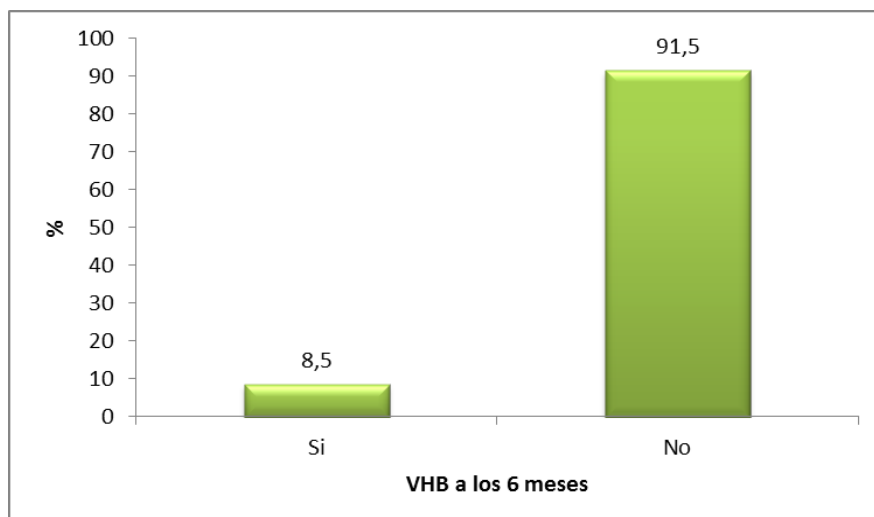


Figura 90. Pacientes con VHB a los 6 meses

A los 6 meses de iniciado el estudio, resultaron positivas para hepatitis B el 8,5% de las 129 pacientes portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana, siendo el 91,5% negativas (Figura 90).

#### 4. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN LA VISITA FINAL: 12 MESES

##### 4.1. Citología

##### 4.1.1 Citología: Resultado negativo.

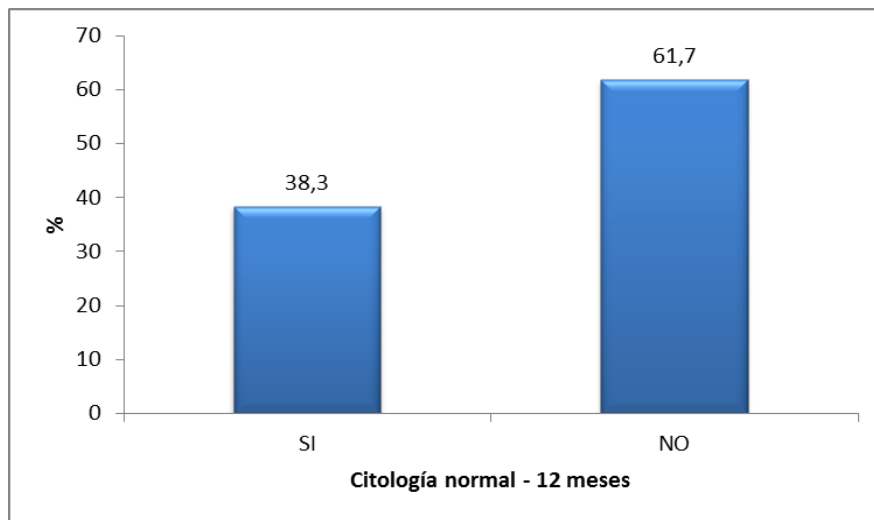


Figura 91

A los 12 meses del inicio del estudio el 38,3% de las citologías tuvieron resultados compatibles con la normalidad, frente al 61,7% que no fueron informadas así (Figura 91).

##### 4.1.2 Citología con signos de inflamación.

El frotis cervicovaginal se informó de inflamatorio inespecífico en el 24,2% a los 12 meses del inicio del estudio. En el 75,8% restante no aparecían los leucocitos ni los detritus celulares característicos (Figura 91).

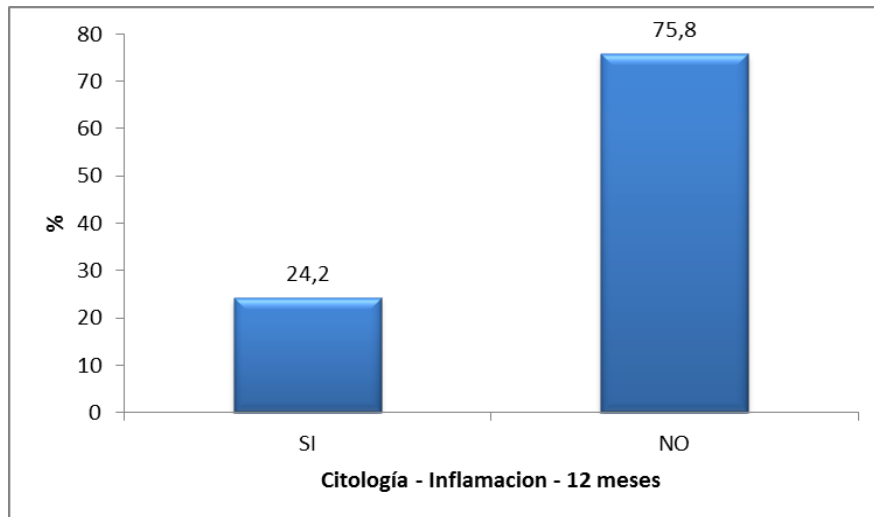


Figura 92. Citología con signos de inflamación en las pacientes a los 12 meses.

#### 4.1.3 Hiperqueratosis

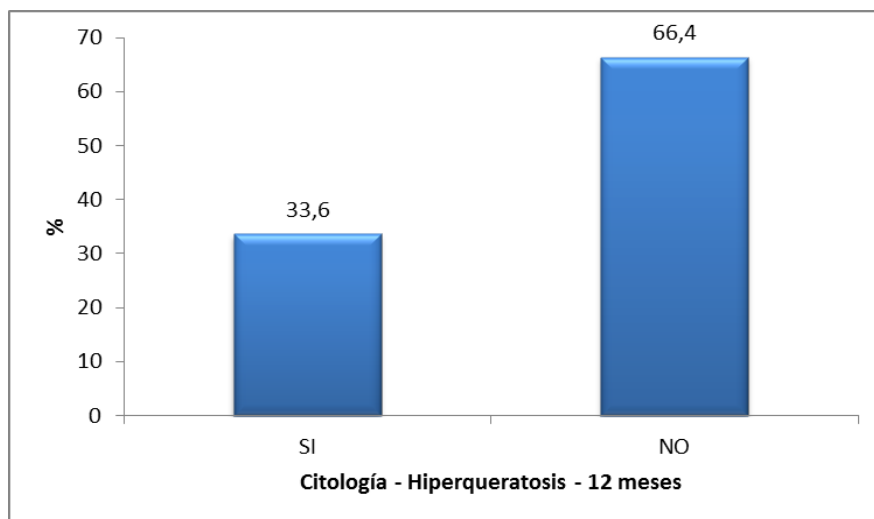


Figura 93. Pacientes con hiperqueratosis a los 12 meses.

A los 12 meses del inicio del estudio, dentro del grupo de pacientes portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana, aparece hiperqueratosis en el 33,6%, y no se muestra en el 66,4% restante (Figura 93).

#### 4.1.4 Paraqueratosis.

La paraqueratosis fue encontrada hasta en el 24,2 % de los casos a doce meses de seguimiento. No se diagnosticó en el 75,8% restante (Figura 94).

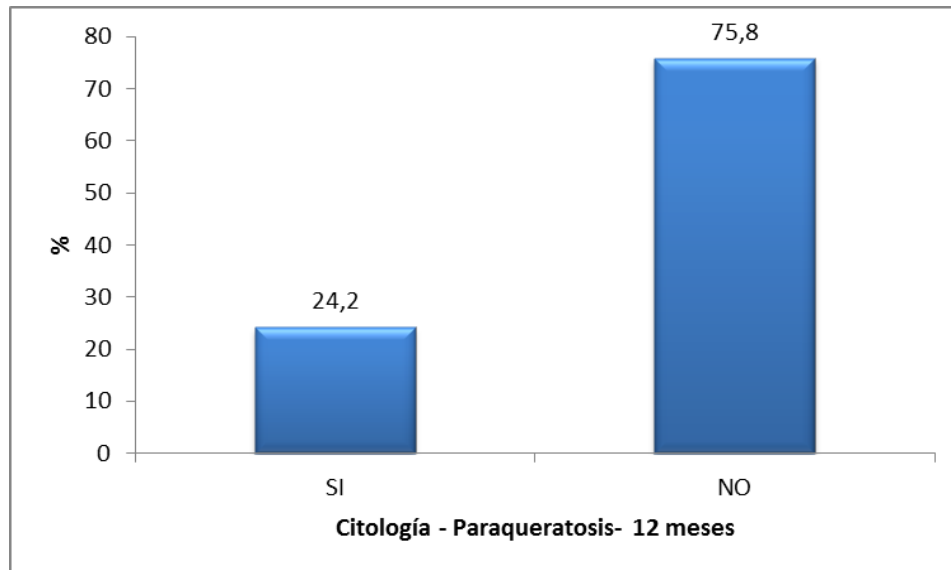


Figura 94. Pacientes con paraqueratosis a los 12 meses.

#### 4.1.5. Atrofia

El 4,8 % de las 129 pacientes seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana mostraron atrofia en el control citológico realizado a los 12 meses. No se informó de ella en el 95,2% (Figura 95).

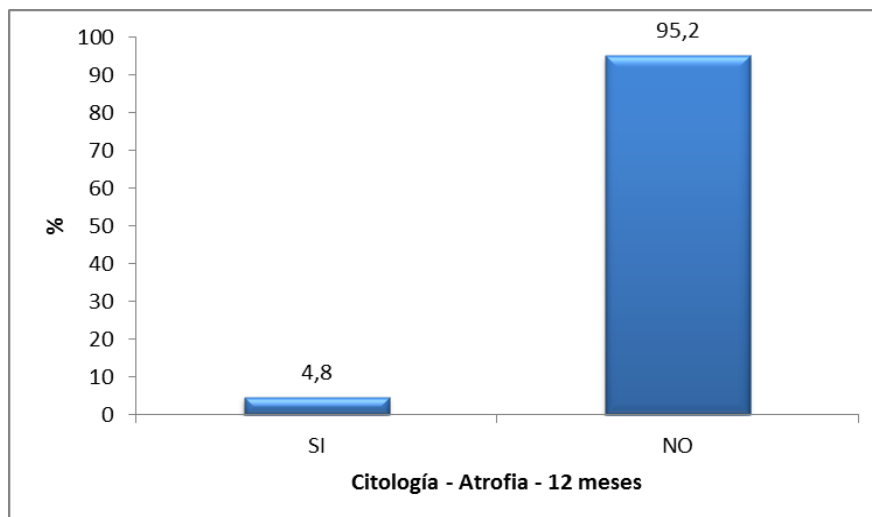


Figura 95. Pacientes con atrofia a los 12 meses del estudio.

#### 4.1.6. Metaplasia

A los 12 meses del inicio del estudio, se informó de esta alteración en la maduración celular de las células del cérvix en el 16,5 % de las pacientes, no siendo diagnosticada en el 83,5 % restante (Figura 96).

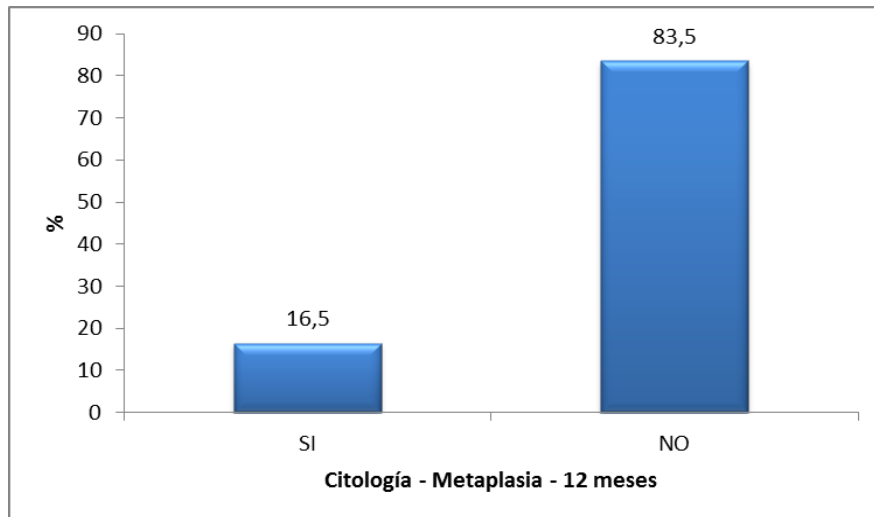


Figura 96. Pacientes con metaplasia a los 12 meses.

#### 4.1.6. Citología: L-SIL

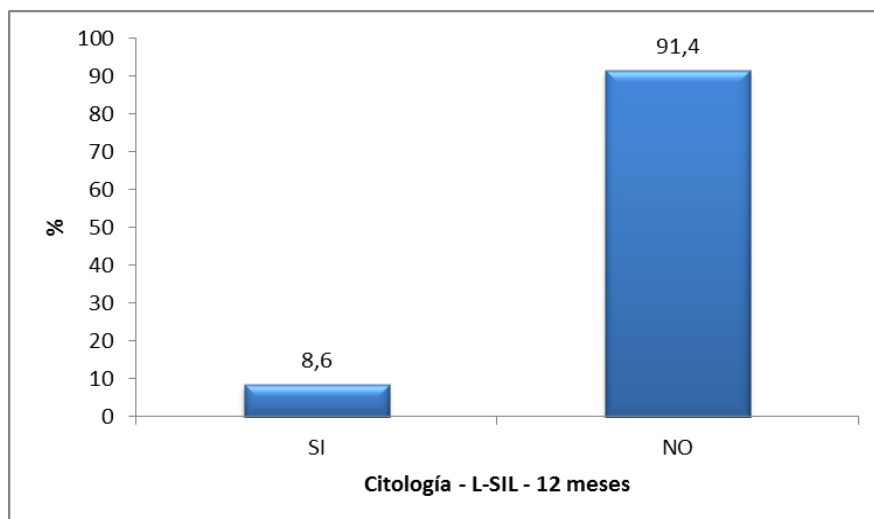


Figura 97. Pacientes con L-SIL a los 12 meses.

La lesión escamosa de bajo grado fue detectada en el 8,6 % de los casos a doce meses de seguimiento. No se diagnosticó en el 91,4 % restante (Figura 97).

#### 4.1.7. Citología: H-SIL

A los 12 meses del inicio del estudio, se informó de lesión escamosa de alto grado solamente en el 1,6% de los casos. El 98,4 % de las afectas de VIH estaban libres de esta lesión cervical preneoplásica (Figura 98).

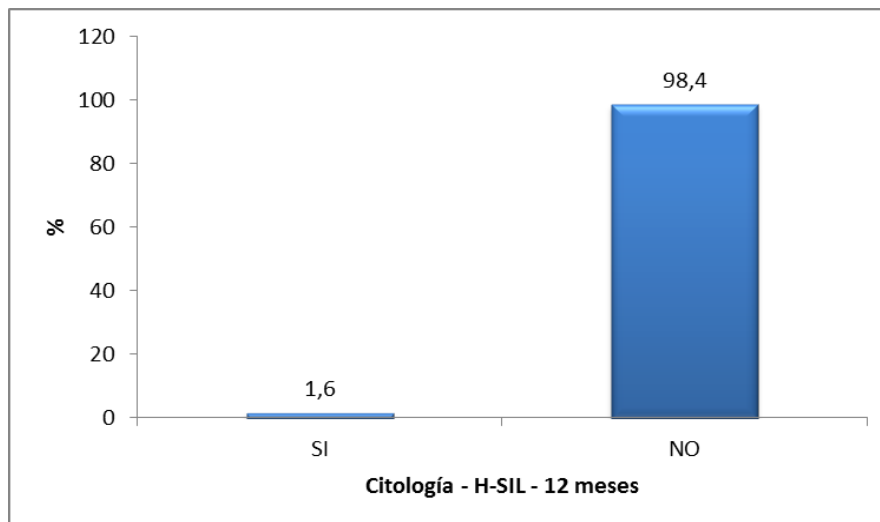


Figura 98. Pacientes con H-SIL a los 12 meses del estudio.

## 4.2. Valoración y análisis de VPH tras 12 meses

### 4.2.1. VPH negativo

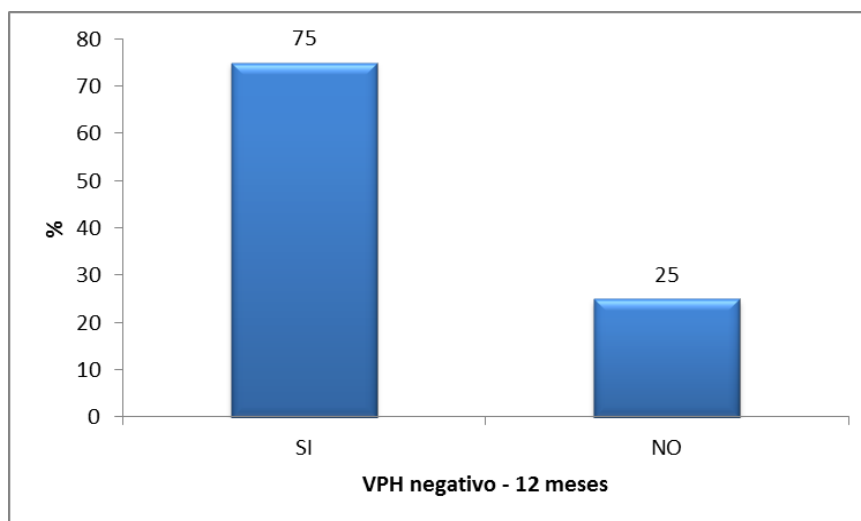
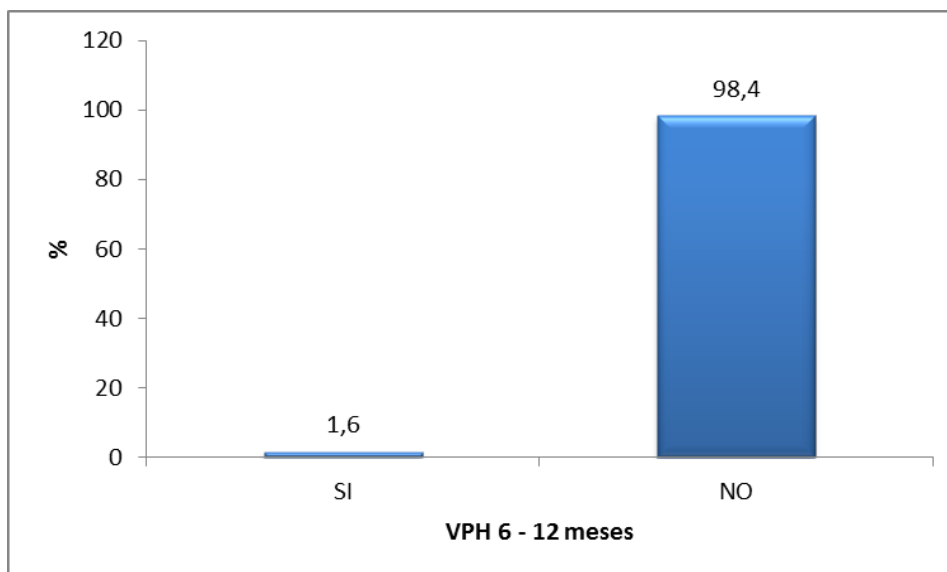


Figura 99. Pacientes con VPH negativo a los 12 meses.

La negatividad para virus del papiloma humano fue informada para el 75 % de las pacientes a los doce meses desde el inicio del estudio, resultando positivo en el 25 % restante (Figura 99).

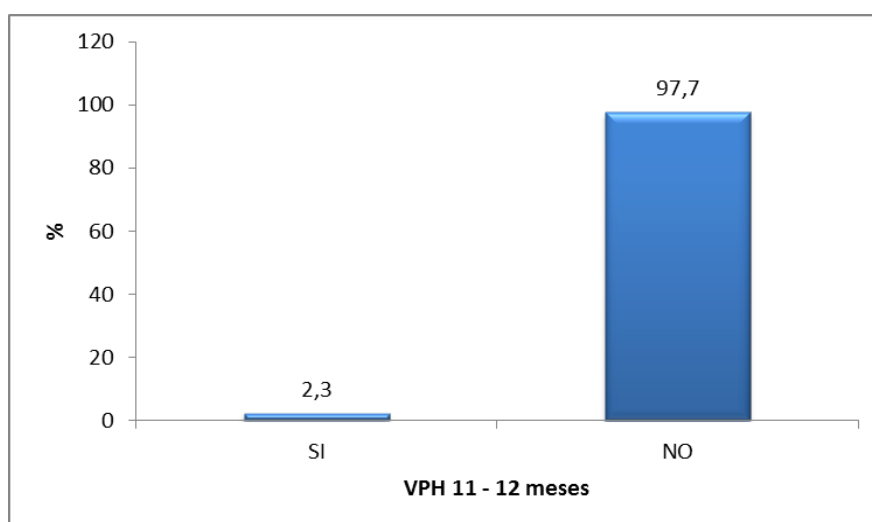
### 4.2.2. VPH 6

A los 12 meses de comenzado el estudio, el virus del papiloma humano genotipo 6 fue positivo en el 1,6 %, y negativo en el 98,4 % de los 129 casos considerados (Figura 100).



**Figura 100. Pacientes con VPH 6 a los 12 meses.**

#### 4.2.3. VPH 11



**Figura 101. Pacientes con VPH 11 a los 12 meses.**

En la valoración genómica realizada a los doce meses, el virus del papiloma humano 11 resultó positivo solamente en el 2,3% de las pacientes, y negativo en el 96,9% (Figura 101).

#### 4.2.4. VPH 16

Se detectó el genotipo 16 del virus del papiloma humano, a los 12 meses de iniciado el estudio, en el 9,4 %; los resultados fueron negativos en el restante 90,6 % de las 129 pacientes seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana (Figura 102).



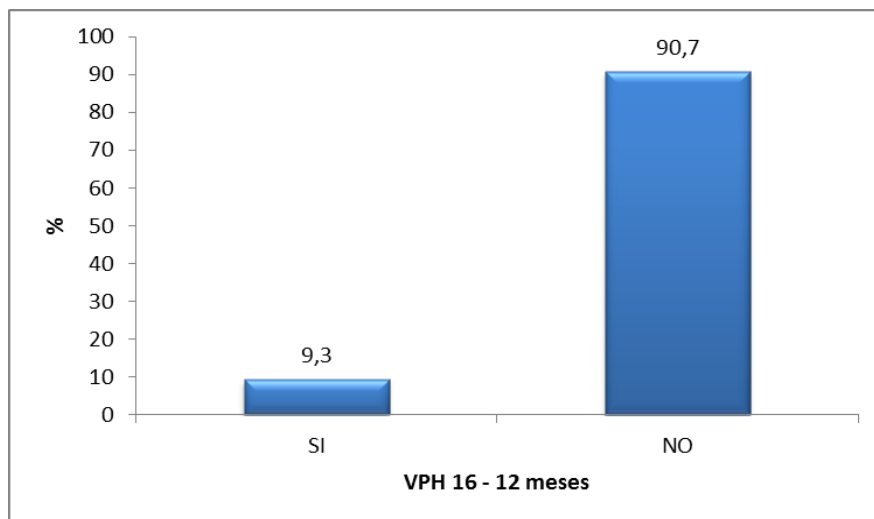


Figura 102. Pacientes con VPH 16 a los 12 meses.

#### 4.2.5. VPH 18

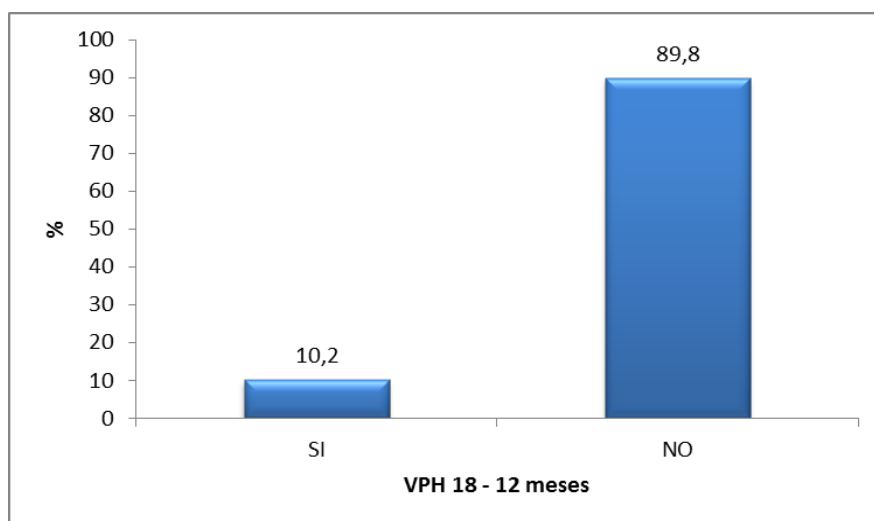


Figura 103. Pacientes con VPH 18 a los 12 meses

A los 12 meses del inicio, el genotipo 18 del virus del papiloma humano fue positivo en el 10,2 %, y negativo en el 89,8 % de los 129 casos considerados (Figura 103).

#### 4.2.6. VPH 20

A los 6 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-20.

#### 4.2.7. VPH 22

La positividad para HPV 22 a doce meses del estudio solamente se encontró en el 0,8% de las pacientes. El 99,2 % de las seropositivas a virus de la inmunodeficiencia humana mostraron resultados negativos (Figura 104).

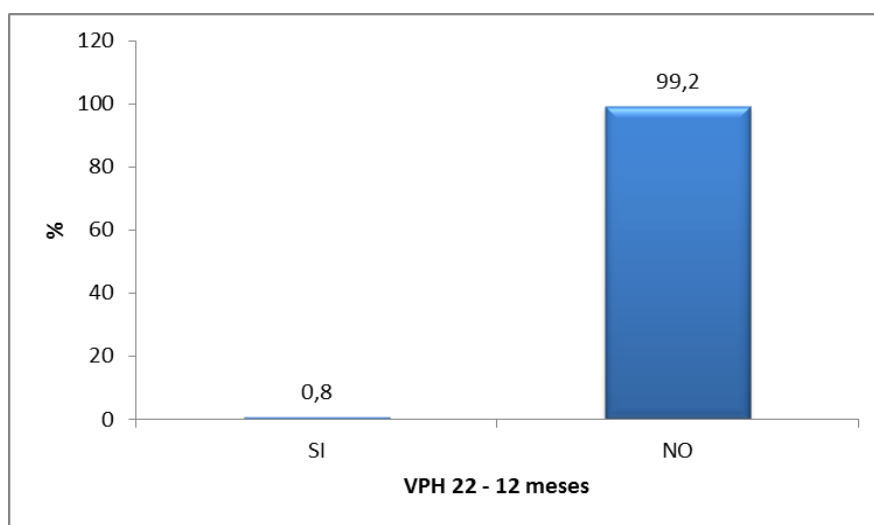


Figura 104. Pacientes con VPH 22 a los 12 meses.

#### 4.2.8. VPH 32

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo de bajo riesgo VPH-32.

#### 4.2.9. VPH 35

A los 12 meses del inicio, el virus del papiloma humano genotipo 35 fue positivo solamente en el 1,6 %, y negativo en el 98,4 % de los 129 casos considerados (Figura 105).

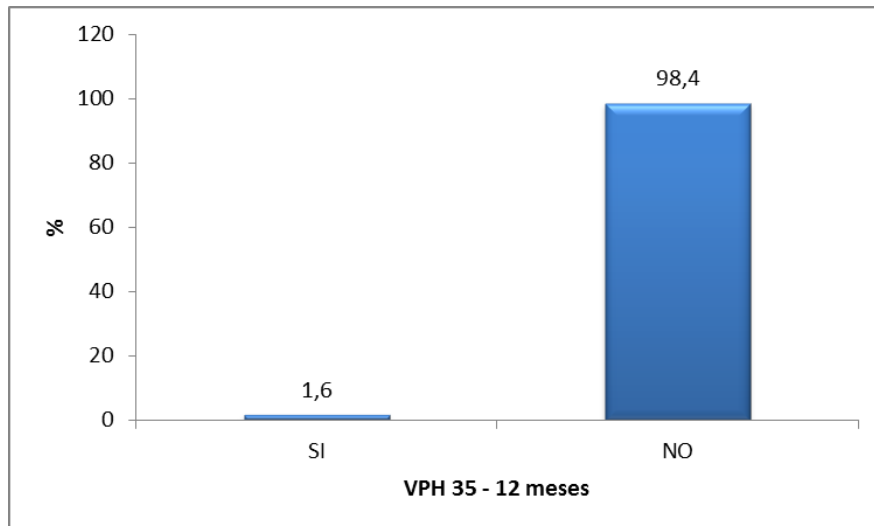


Figura 105. Pacientes con VPH 35 a los 12 meses.

#### 4.2.10. VPH-39

Solamente al 1,6% de las pacientes se le aisló el virus del papiloma humano 39 en la toma cervicovaginal a los doce meses. No se evidenció en el restante 98,4 % (Figura 106).

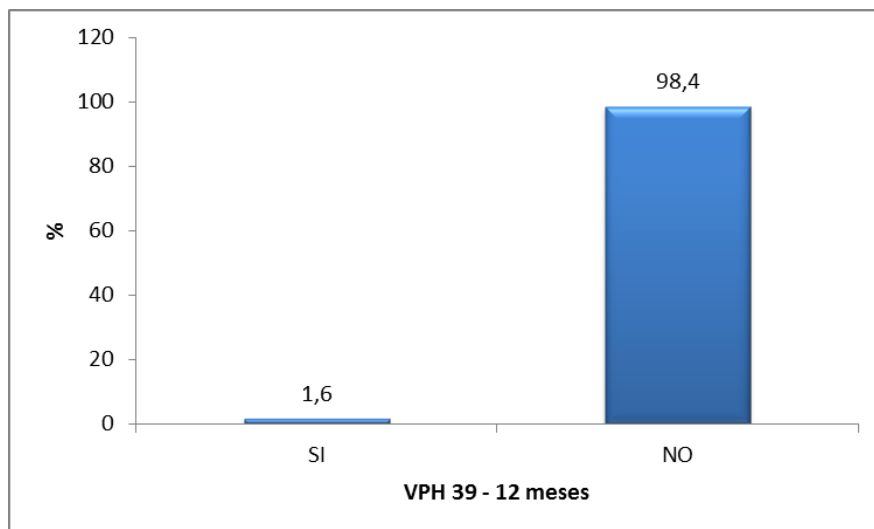
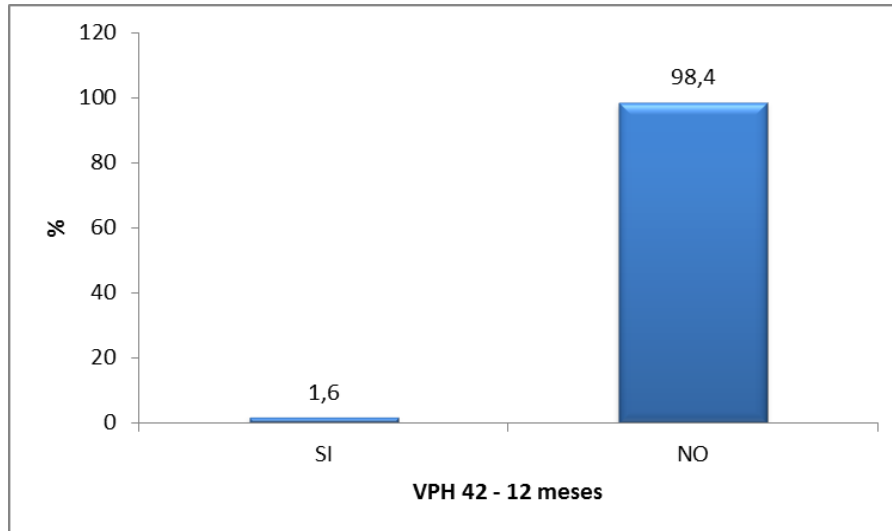


Figura 106. Pacientes con VPH 39 a los 12 meses.

#### 4.2.11. VPH 42

A los doce meses del inicio del estudio, el virus del papiloma humano genotipo 42 fue positivo en el 1,6 % de las pacientes, resultando negativo en el restante 98,4 % (Figura 106).



**Figura 107. Pacientes con VPH 42 a los 12 meses**

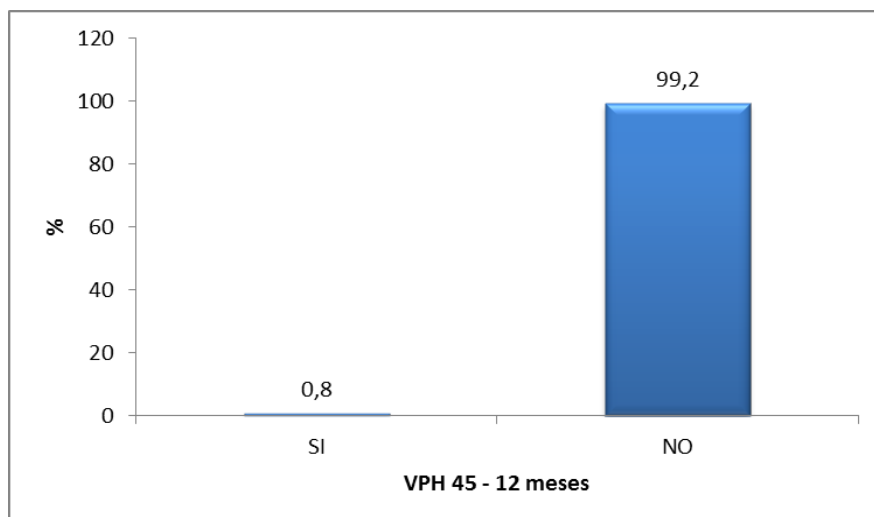
#### **4.2.12. VPH 43**

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-43.

#### **4.2.13. VPH 44**

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-44.

#### **4.2.14. VPH 45**



**Figura 108. Pacientes con VPH 45 a los 12 meses**

Dentro del grupo de pacientes portadoras de VIH, a los 12 meses del inicio del estudio, el VPH 45 fue positivo solamente en el 0,8 %, y negativo en el 99,2 % de los 129 casos considerados (Figura 108).

#### 4.2.15. VPH 51

La positividad para el virus del papiloma humano genotipo 51 a doce meses del estudio solamente se diagnosticó en el 0,8% de las pacientes. El 99,2 % no lo tuvieron (Figura 109).

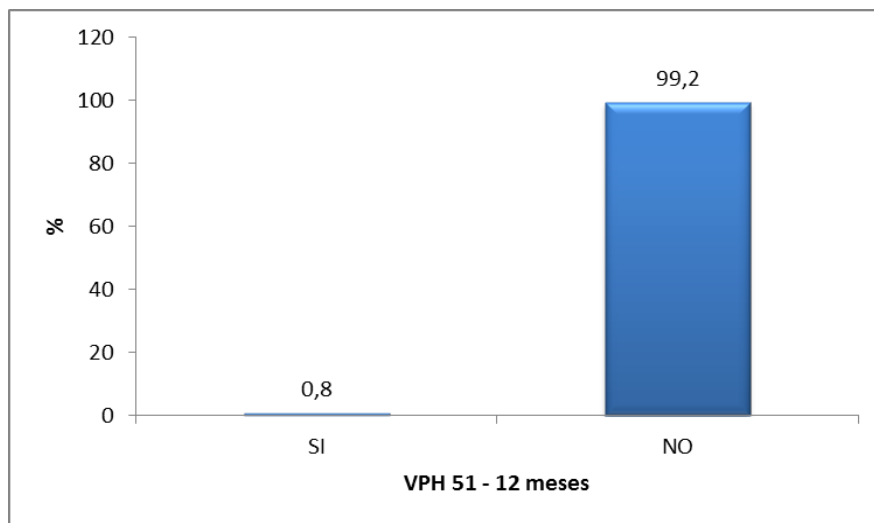


Figura 109. Pacientes con VPH 51 a los 12 meses.

#### 4.2.16. VPH 52

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-52.

#### 4.2.17. VPH 53

El virus del papiloma humano genotipo 53 fue positivo en el 3,1% de las mujeres portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana, y negativo en el 96,9 % a los 12 meses de seguimiento (Figura 110).

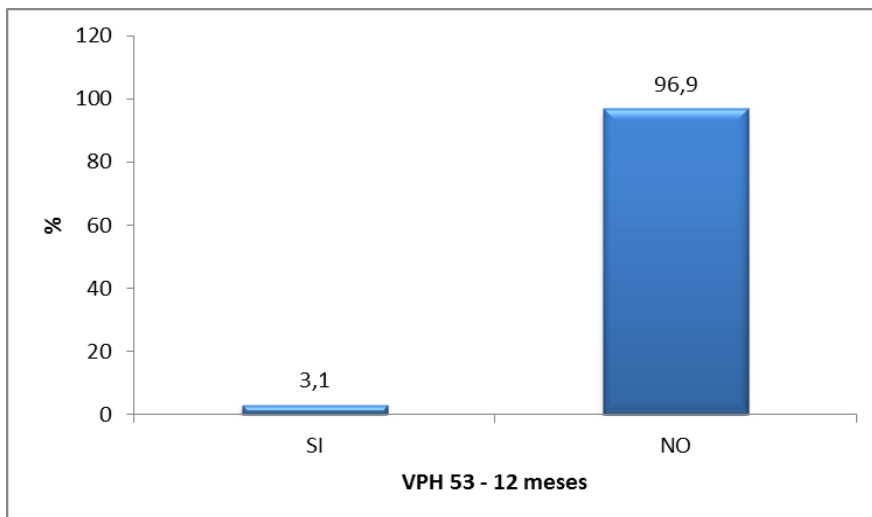


Figura 110. Pacientes con VPH 53 a los 12 meses.

#### 4.2.18. VPH 61

Solamente en el 1,6% de las pacientes estuvo presente el genotipo 61 del virus del papiloma humano a los doce meses de seguimiento. El 98,4 % restante no lo mostró (Figura 111).

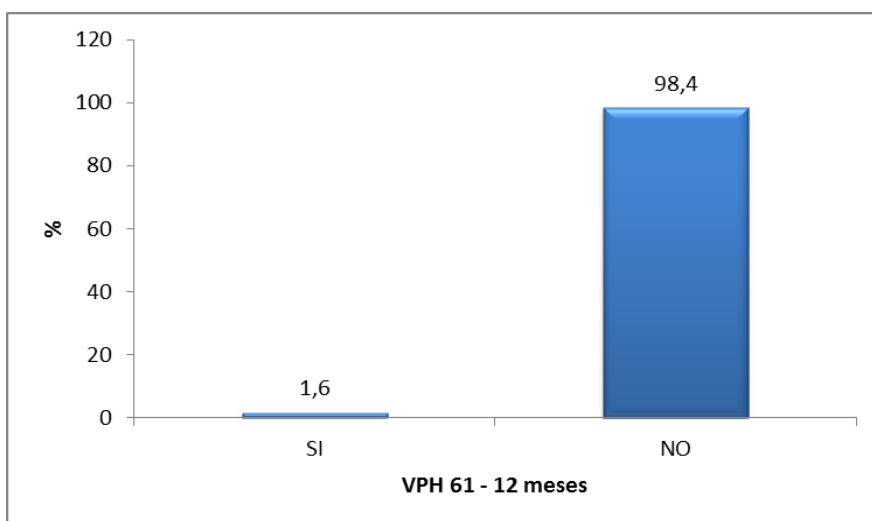


Figura 111. Pacientes con VPH 61 a los 12 meses.

#### 4.2.19. VPH 64

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-64.

#### 4.2.20. VPH 70

A los 12 meses del inicio del estudio, el genotipo 70 del virus del papiloma humano fue positivo en el 1,6 %, y negativo en el 98,4 % de los 129 casos considerados (Figura 112).

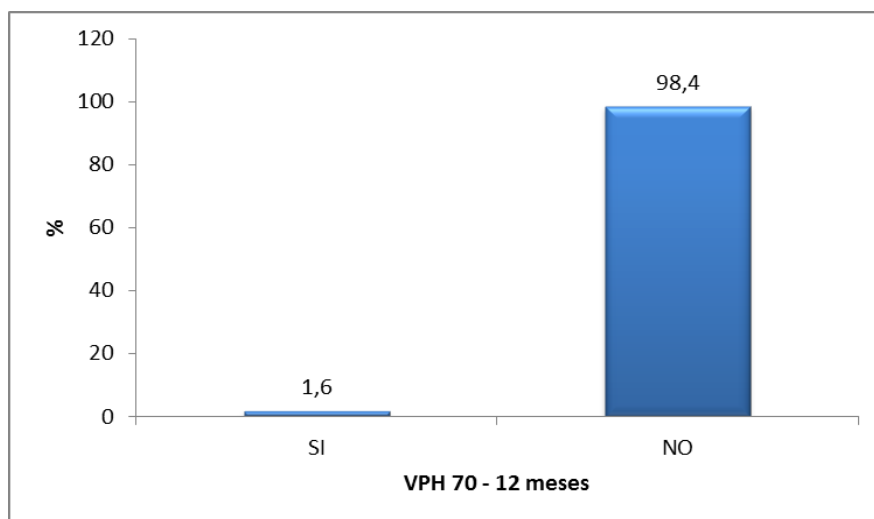


Figura 112. Pacientes con VPH 70 a los 12 meses

#### 4.2.21. VPH 82

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-82.

#### 4.2.22. VPH 84

A los 12 meses del inicio del estudio ninguna de las pacientes presentó positividad al genotipo VPH-84.

### 4.3. Valoración y análisis del VIH

#### 4.3.1. Número de copias de VIH a los 12 meses del estudio

Las copias de virus de la inmunodeficiencia humana a los 12 meses fueron de 20746,25 por término medio, mientras que la mediana se situó en 20. El valor máximo 136430 y el mínimo de 1 copia (Tabla XX).

Tabla XX. Contaje de copias del VIH a los 12 meses

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tít.
<b>COPIAS VIH 6 meses</b>	129	1	136430	2046,25	12823,725

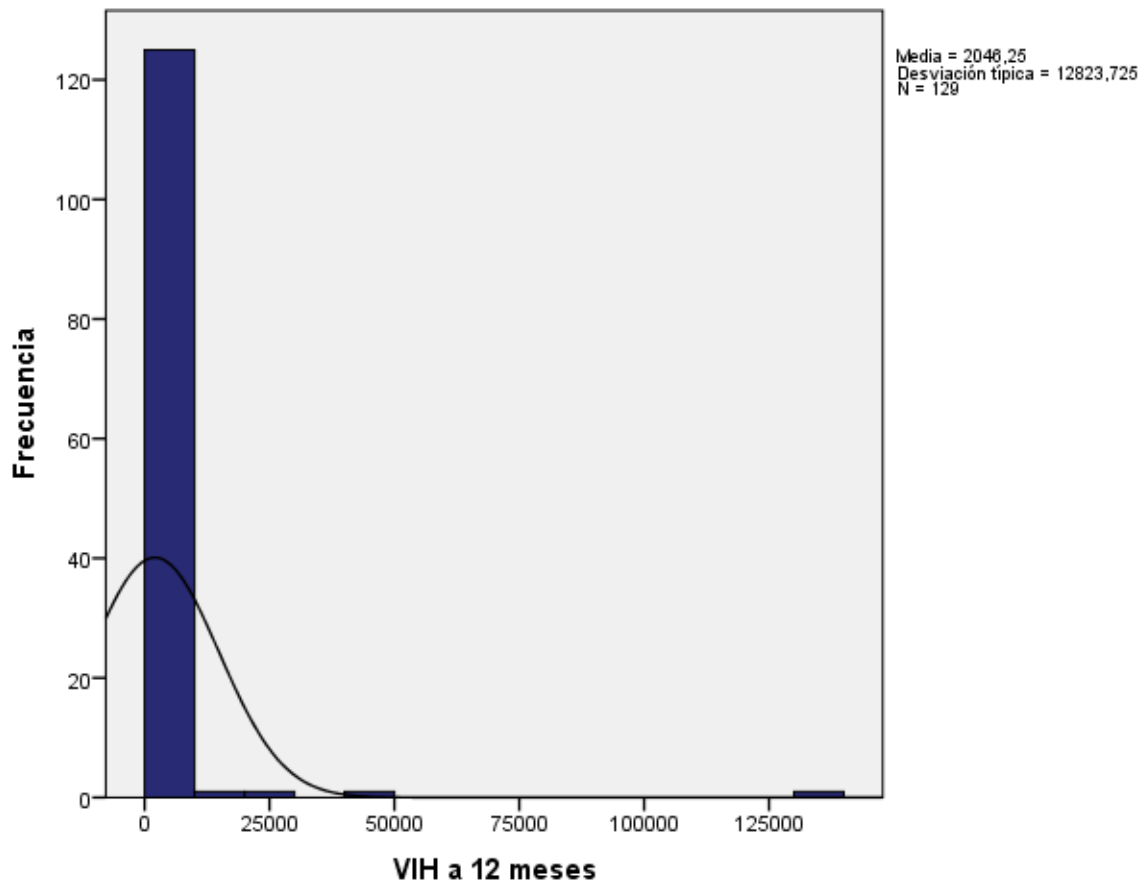


Figura 113. Contaje de copias del VIH en las pacientes a los 12 meses

#### 4.3.2. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses.

A los 12 meses del inicio del estudio, el contaje de linfocitos CD4 tuvo una media de 507,40, y una mediana de 509. Su valor máximo fue de 772 y el mínimo de 154 linfos / milímetro cúbico (Figura 114 – Tabla XXI).

Tabla XXI. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
CD4 12 meses	128	154	772	507,40	120,739	14315,289



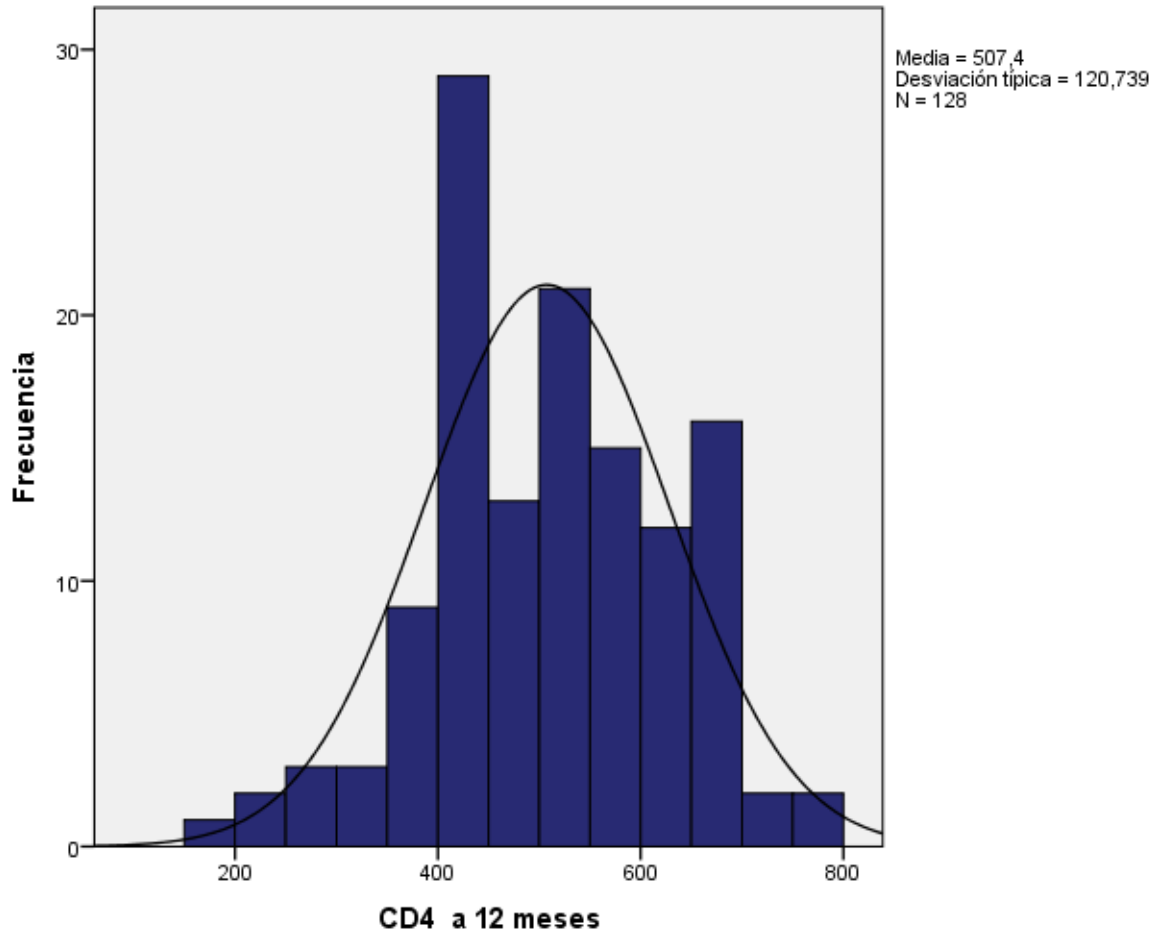


Figura 114. Contaje de linfocitos CD4 a los 12 meses.

#### 4.4. Análisis del Virus de la hepatitis B a los 6 meses del inicio del estudio

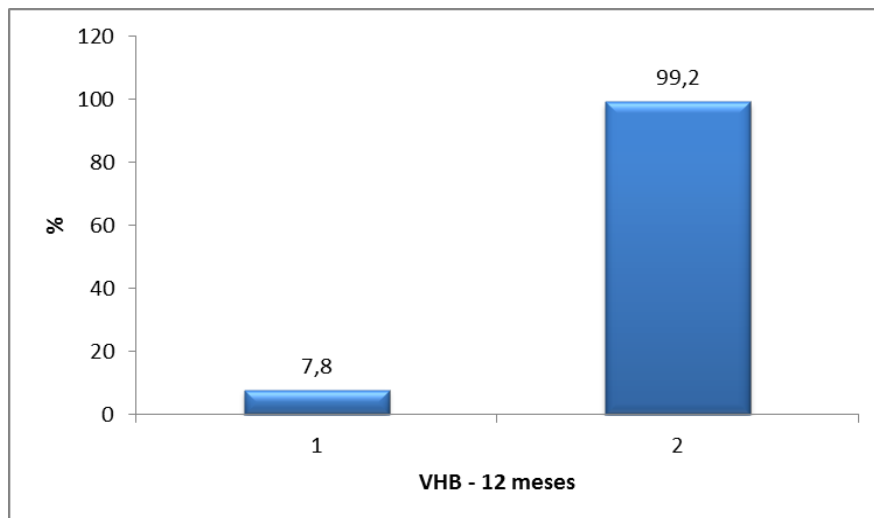


Figura 115. VHB a los 12 meses.

Dentro del grupo de pacientes portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana, tuvieron positividad a hepatitis B el 7,8% a los 12 meses, mientras que para el 92,2% restante la detección arrojó un resultado negativo (Figura 115).

## 5. COMPORTAMIENTO DE LAS LESIONES PRODUCIDAS POR VPH EN LAS PACIENTES INFECTADAS TAMBIÉN POR EL VIH A LO LARGO DEL ESTUDIO

### 5.1. Influencia en la mucosa vaginal - citología

#### 5.1.1. Citología VPH negativa

En las tablas XXII y XXIII y figura 119 se resumen los resultados de la citología con resultado de VPH negativo a los 6 y 12 meses

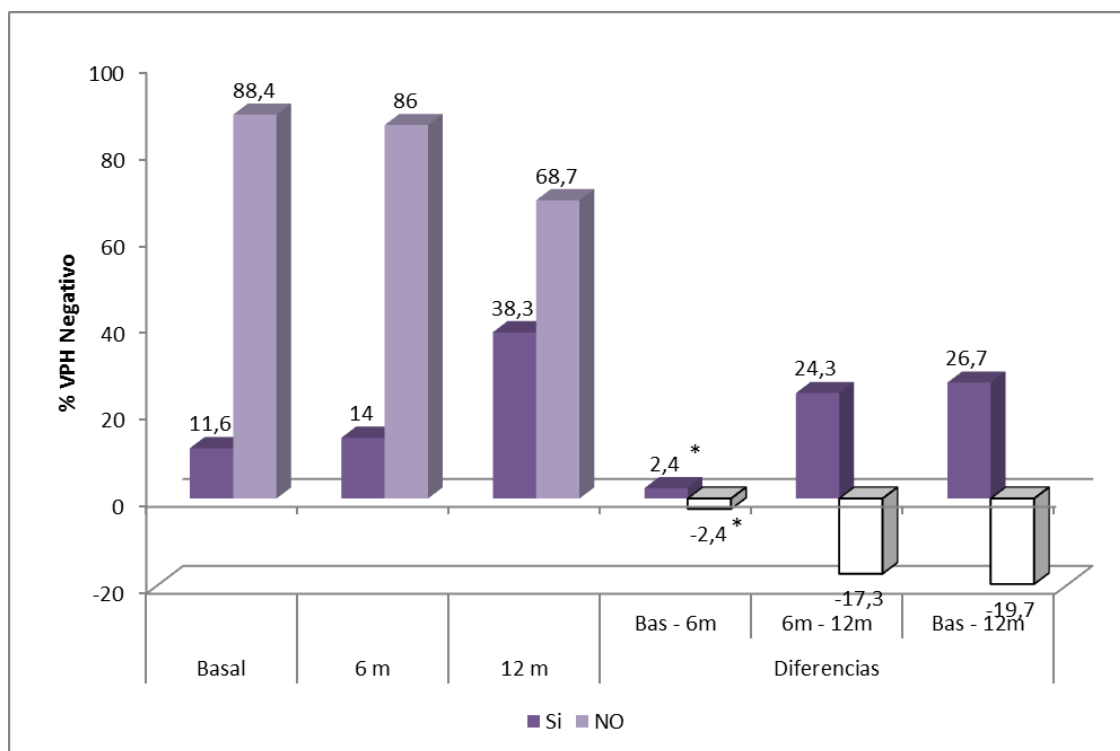


Figura 116. Evolución de los resultados de citología VPH negativo en las pacientes del estudio (\*  $p < 0,05$ ).

Tabla XXII. Tabla de contingencia Citología VPH negativo basal x Citología VPH negativo a los 6 meses - Frecuencia.

		6 meses		Total
		Si	No	
Basal	Si	2	13	15
	No	16	97	113
Total		18	110	128

**Tabla XXIII - Tabla de contingencia Citología VPH negativo basal x Citología VPH negativo a los 12 meses - Frecuencia.**

		12 meses		Total
		Si	No	
Basal	Si	4	11	15
	No	45	68	113
Total		49	79	128

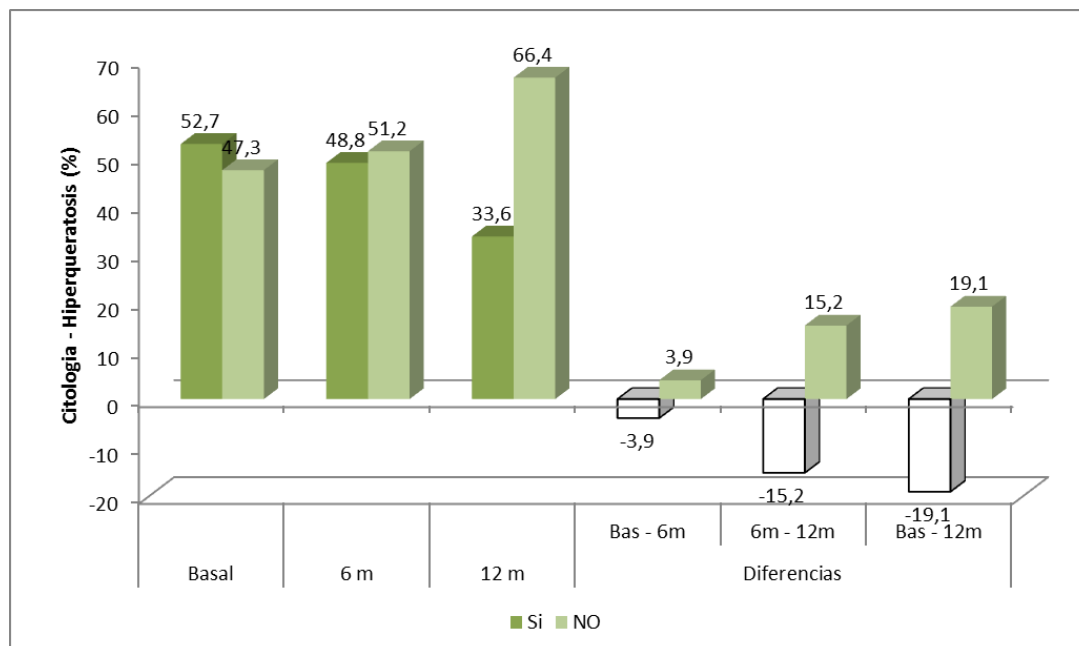
Comparamos la citología basal negativa / positiva, y a los 12 meses. No existe una diferencia significativa, Chi cuadrado 0,325, aunque numéricamente sí se ve que existe un descenso. A los 6 meses las cifras con la basal son prácticamente las mismas.

Basal: negativo 11,6 y positivo 88,4.

A 6 meses: negativo 14,0 y positivo 86,0.

A los 12 meses: negativo 38,0 y positivo 62,0. Aquí es donde se ve el descenso, aunque no significativo.

### 5.1.2. Hiperqueratosis



**Figura 117. Evolución de la hiperqueratosis a lo largo del estudio.**

Comparamos la hiperqueratosis a los 6 y 12 meses, y tampoco hay diferencias significativas con la basal.

### 5.1.3. Paraqueratosis

En la figura 118 se objetiva una disminución en la presencia de dicha alteración histológica, desde el inicio al final del estudio, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

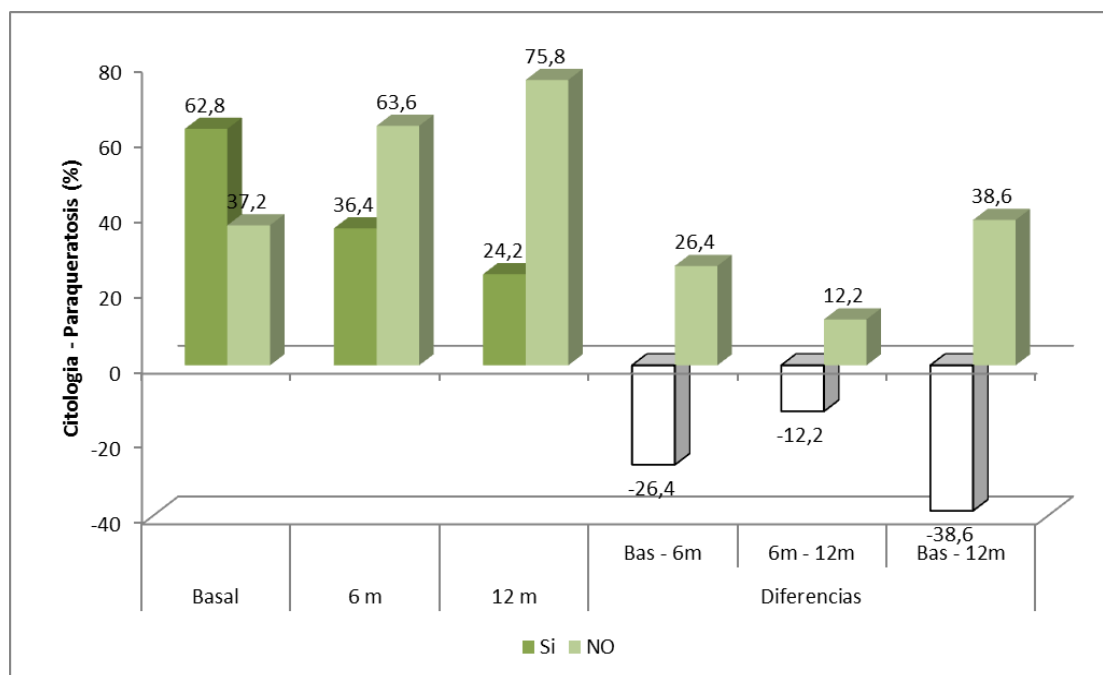


Figura 118. Evolución de la paraqueratosis a lo largo del estudio.

### 5.2. Evolución de los distintos genotipos del VPH a lo largo del estudio.

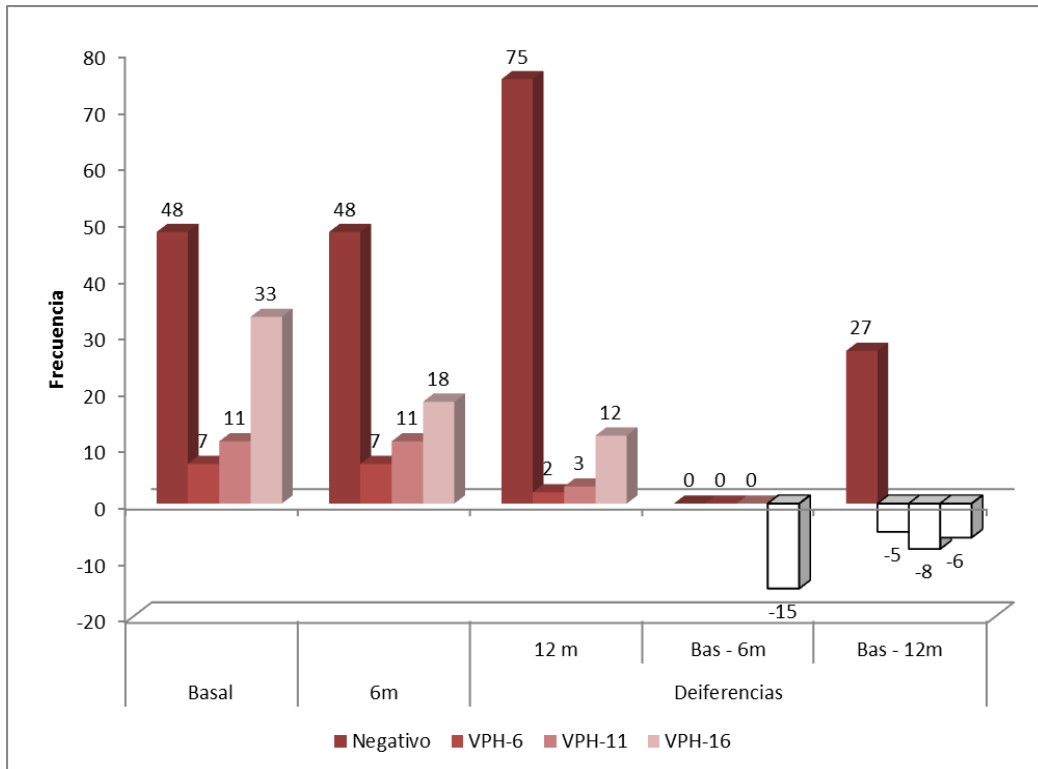
Como se ve la cantidad de los diferentes tipos de VPH van descendiendo en el tiempo, en los gráficos generales basales, a 6 y 12 meses. El número de pacientes portadoras de VPH pasa de un 62,8% en el estudio basal, a un 48,06% a los 6 meses, y a un 25% a los 12 meses.

En el estudio pormenorizado con algunos tipos en particular, obtenemos los mismos datos. Así, en el estudio basal hay un 35,7% de pacientes que no tienen VPH. Un 17,1% que tiene 1 tipo, un 35,7% que tiene 2 tipos, un 10,9% que tiene 3 tipos diferentes de VPH, y por último un 0,8% de pacientes que tiene 4 tipos diferentes de VPH.

A los 6 meses el 50,4% no presenta VPH. Y a los 12 meses el 75,2% no presenta ningún VPH.

Esto puede ser por:

- Eliminación del VPH en las biopsias
- Vencimiento de la enfermedad por la paciente
- Efecto de los antirretrovirales



**Figura 119.** Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-negativo, VPH-6, VPH-11 y VPH-16.

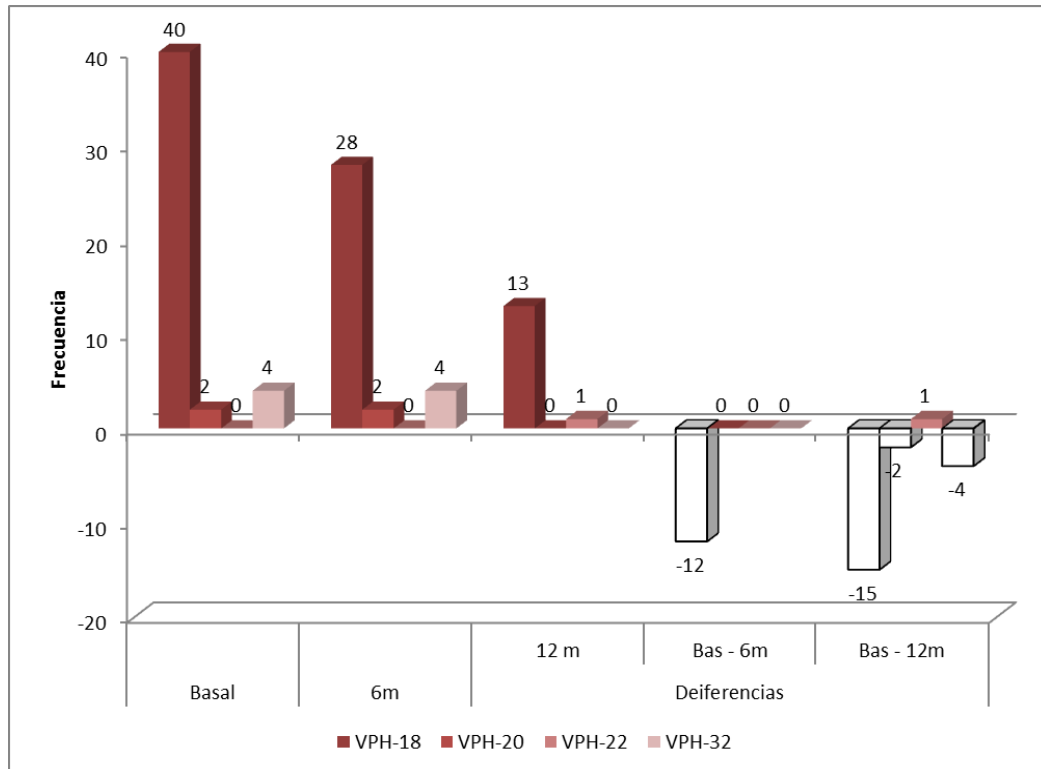


Figura 120. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-18, VPH-20, VPH-22 y VPH-32.

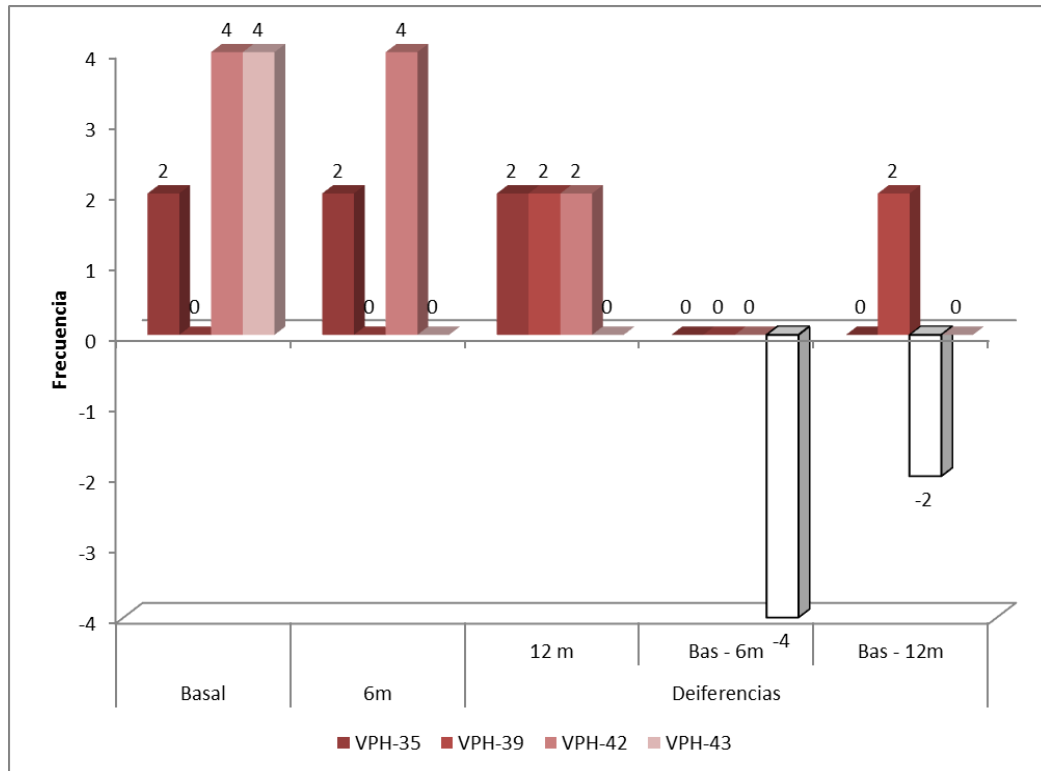


Figura 121. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-35, VPH-39, VPH-42 y VPH-43.

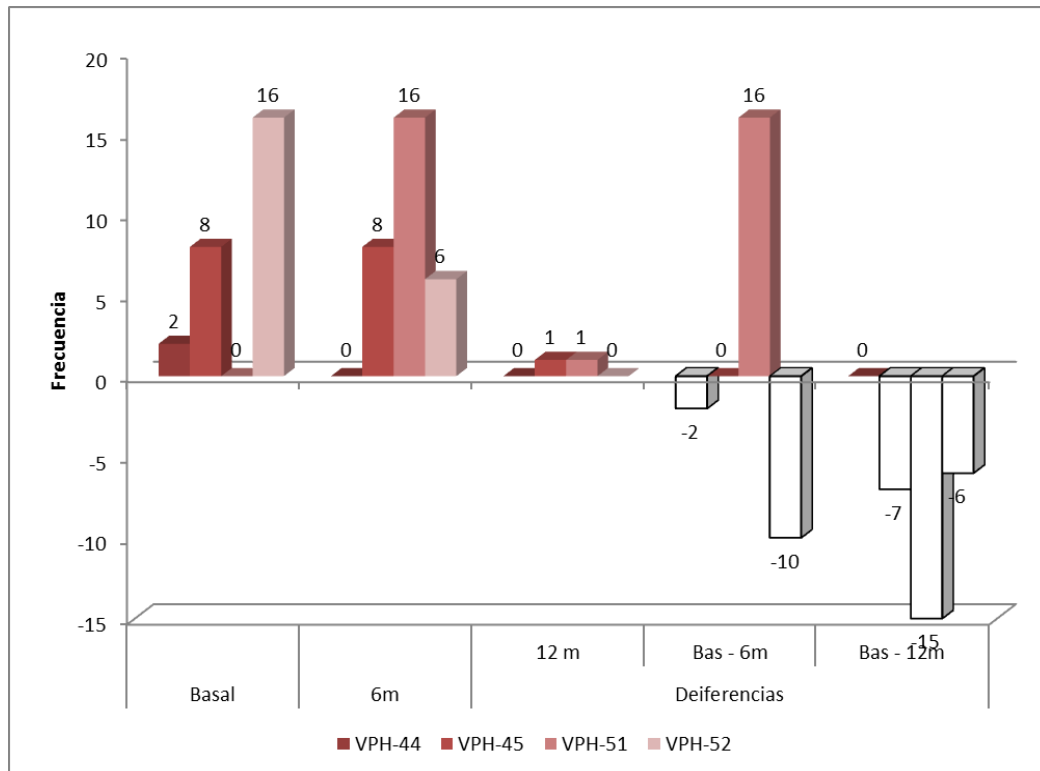


Figura 122. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-44, VPH-45, VPH-51 y VPH-52.

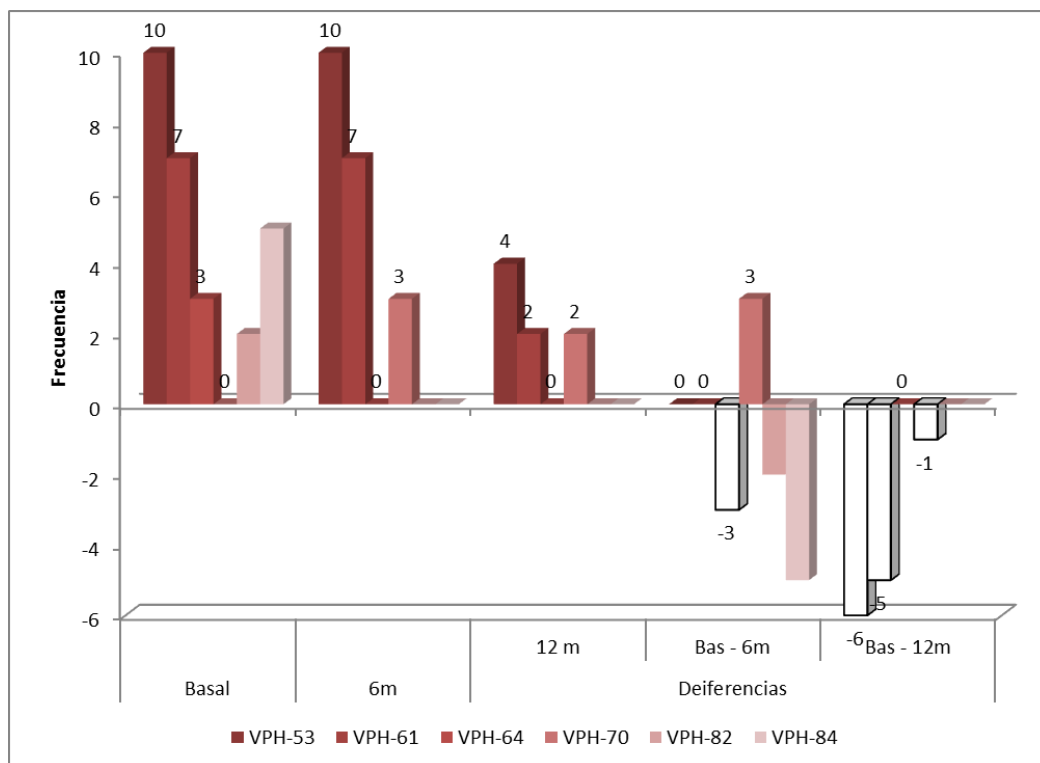


Figura 123. Evolución de la infección por VPH a lo largo del estudio: VPH-53, VPH-61, VPH-64, VPH-70 y VPH-82, VPH-84.

### 5.3 Relación entre la ausencia de VPH y la carga viral de HIV

Analizando la evolución de la carga viral del VIH a lo largo del estudio se observa una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) de la misma.

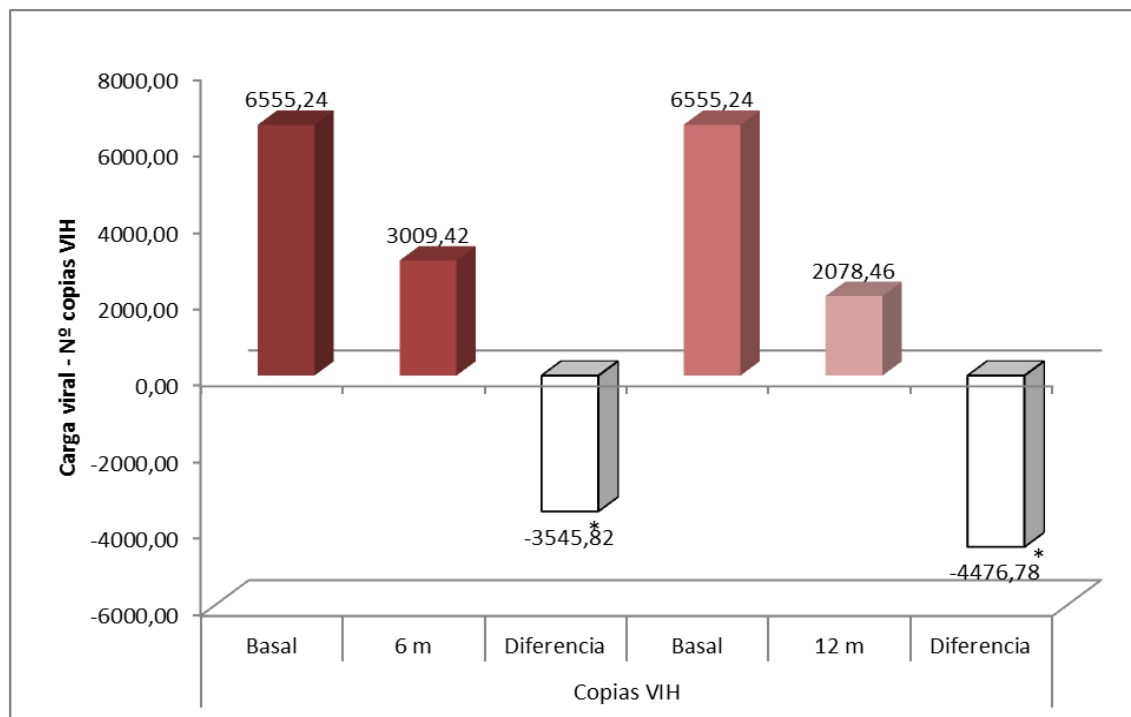


Figura 124. Evolución de la carga viral del VIH a lo largo del estudio (\* $p < 0.05$ )

Cuando realizamos un estudio comparativo entre la variable VPH negativo en el estudio basal, y el número de copias de VIH. Es decir queremos saber si existe relación estadísticamente significativa entre tener VPH positivo o negativo, según la cantidad de copias de VIH que porten las pacientes.

No existen diferencias significativas sobre tener o no VPH, dependiendo de las copias de VIH, para un "p" de 0,692 (Tabla XXIV)

Tabla XXIV – Relación entre VPH-Negativo y Nº de copias del VIH al inicio del estudio.

	VPH negativo - Basal	N	Media	Desviación típ.
Copias VIH - Basal	negativo	48	5529,79	22866,285
	positivo	80	7088,68	20692,982

Prueba de Levene para la

Prueba T para la igualdad de medias



		igualdad de varianzas				Sig. (bilateral)
		F	Sig.	t	gl	
<b>COPIAS VIH BASAL</b>	Se han asumido varianzas iguales	0,051	0,821	-0,397	126	<b>0,692</b>
	No se han asumido varianzas iguales			-0,387	91,406	0,700

Tampoco existen diferencias a los 6 meses (Tabla XXV)

**Tabla XXV- Relación entre VPH-Negativo y N° de copias del VIH a los 6 meses**

	VPH negativo - Basal	N	Media	Desviación típ.	Error tip de la media
<b>Copias VIH – 6 meses</b>	negativo	47	1855,34	7548,618	1101,079
	positivo	81	3641,93	14000,118	1555,569

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
<b>COPIAS VIH 6 meses</b>	Se han asumido varianzas iguales	2,073	,152	-,808	126	,420
	No se han asumido varianzas iguales			-,937	125,470	,350

Tampoco existen diferencias a los 12 meses (Tabla XXVI)

**Tabla XXVI- Relación entre VPH-Negativo y N° de copias del VIH a los 12 m**

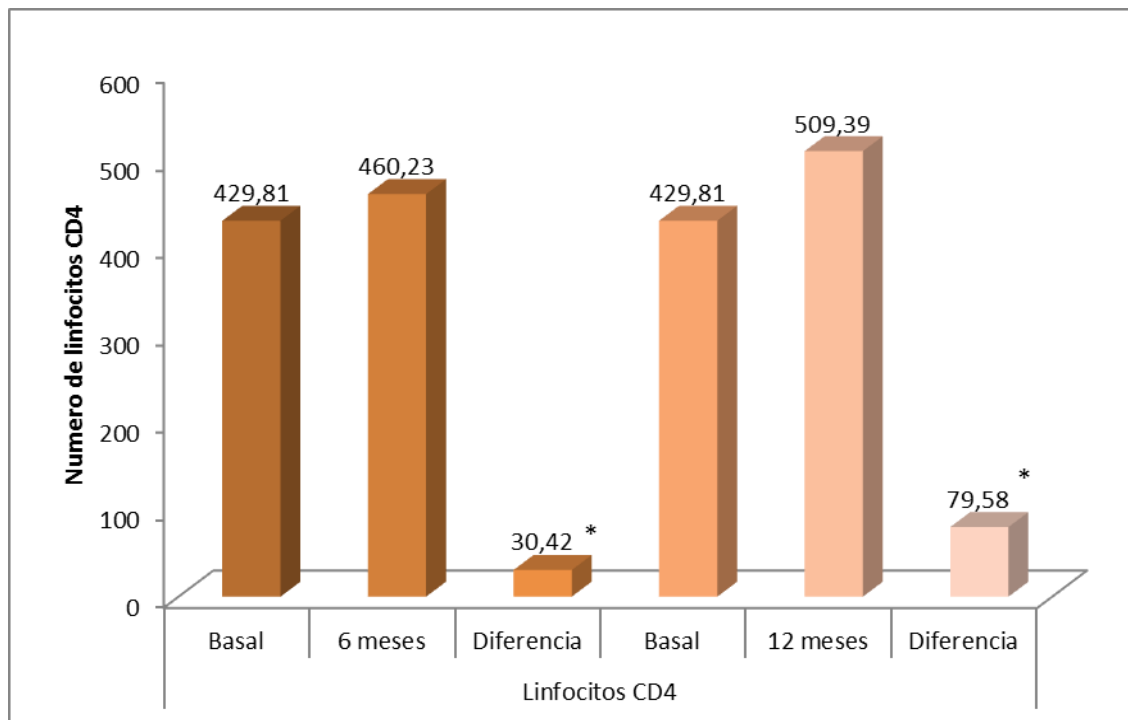
	VPH negativo - Basal	N	Media	Desviación típ.	Error tip de la media
<b>Copias VIH – 12 meses</b>	negativo	47	1153,57	6598,260	962,455
	positivo	80	2621,83	15497,779	1732,704

	Prueba de Levene para la	Prueba T para la igualdad de medias
--	--------------------------	-------------------------------------

		igualdad de varianzas				Sig. (bilateral)
		F	Sig.	t	gl	
COPIAS VIH 6 meses	Se han asumido varianzas iguales	1,180	,279	-,617	125	,539
	No se han asumido varianzas iguales			-,741	116,262	,460

#### 5.4. Relación entre el número de linfocitos CD4 y VPH negativo

Por otro lado, analizando la evolución del estado del sistema inmunitario mediante la valoración de los niveles de linfocitos CD4, podemos observar que existe un aumento estadísticamente significativo del número de linfocitos a lo largo del todo el periodo del estudio ( $p < 0.05$ )



**Figura 125.** Evolución del estado inmunológico - número de linfocitos CD4, a lo largo del estudio.

Cuando realizamos un estudio comparativo para ver esta mejora del sistema inmunológico, vemos que existe una relación directamente proporcional entre la variable VPH negativo en el estudio basal, y el número de CD4. Es decir, queremos saber si existe relación estadísticamente significativa entre tener VPH positivo o negativo, según la cantidad de CD4 que porten las pacientes.

**Tabla XXVII – Relación entre los niveles de linfocitos CD4 al inicio del estudio y VPH negativo basal**

	<b>VPH negativo – Basal</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>
<b>CD4 Basal</b>	negativo	48	441,29	134,227	19,374
	positivo	80	417,66	125,086	13,985

		<b>Prueba de Levene para la igualdad de varianzas</b>		<b>Prueba T para la igualdad de medias</b>		
		<b>F</b>	<b>Sig.</b>	<b>t</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
<b>CD4 BASAL</b>	Se han asumido varianzas iguales	,016	,900	1,007	126	,316
	No se han asumido varianzas iguales			,989	93,618	,325

Los resultados a los 6 meses se resumen la tabla XXVIII, no habiéndose encontrado existen diferencias significativas, con una “p” 0,511. Con los niveles del linfocitos CD4 y las pacientes con VPH negativo al inicio del estudio.

**Tabla XXVIII - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal**

	<b>VPH BASAL. NEGATIVO</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típ.</b>	<b>Error típ. de la media</b>
<b>CD4 a 6 meses</b>	negativo	47	469,38	120,897	17,635
	positivo	80	454,85	119,340	13,343

		<b>Prueba de Levene para la igualdad de varianzas</b>		<b>Prueba T para la igualdad de medias</b>		
		<b>F</b>	<b>Sig.</b>	<b>t</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. (bilateral)</b>
<b>CD4 a 6 meses</b>	Se han asumido varianzas iguales	,001	,971	,659	125	,511
	No se han asumido varianzas iguales			,657	95,515	,513

En el análisis de si el aumento de los linfocitos CD4 y el aumento de pacientes con VPH negativo, vemos que aunque se mejoran los parámetros a los 6 meses, esta relación no es estadísticamente significativa (Tabla XXIX)

**Tabla XXIX - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal**

	VPH negativo 6 m	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
<b>CD4 a 6 meses</b>	SI	67	472,34	120,706	14,747
	NO	60	446,70	117,984	15,232

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95%IC	
									Inferior	Superior
<b>CD4 a 6 meses</b>	Se han asumido varianzas iguales	,777	,380	1,208	0,125	0,229	25,643	21,227	-16,369	67,655
	No se han asumido varianzas iguales			1,210	124,029	0,229	25,643	21,201	-16,319	67,605

Y a los 12 meses, tampoco (Tabla XXX).

**Tabla XXX - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo basal**

	VPH BASAL. NEGATIVO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
<b>CD4 a 12 meses</b>	negativo	47	504,04	109,344	15,949
	positivo	81	509,35	127,503	14,167

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
CD4 a 12 meses	Se han asumido varianzas iguales	1,753	,188	-,239	126	,812
	No se han asumido varianzas iguales			-,249	108,415	,804

Cuando se evalúa esta relación entre los niveles de CD4 a los 12 meses y las pacientes con VPH negativo, sí se manifiesta una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla XXXI).

**Tabla XXXI - Relación entre los niveles de linfocitos CD4 a los 6 meses y VPH negativo 12 meses**

	VPH negativo 12 m	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CD4 - 12 meses	SI	96	516,15	110,221	11,249
	NO	32	481,16	146,780	25,947

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% IC	
									Inf	Sup
CD4 a 12 meses	Se han asumido varianzas iguales	5,042	,026	1,425	126	,156	34,990	24,546	-13,587	83,566
	No se han asumido varianzas iguales			1,237	43,250	,223	34,990	28,281	-22,035	92,014



## DISCUSIÓN

---

En la actualidad se considera que el contacto heterosexual es el más frecuente de los mecanismos de transmisión del SIDA y, de hecho, más mujeres se están infectando cada vez por el VIH. Los datos acumulados a nivel mundial revelan que las pacientes seropositivas a VIH presentan un mayor índice de infecciones por el VPH oncogénico, las citologías anormales son más frecuentes (entre las que se consideran las lesiones de bajo y alto grado y los cánceres invasores), siendo éstas más persistentes y con más tendencia a la progresión (148).

Existe la opinión de que las pacientes infectadas por el VIH tienen más riesgo de infectarse también por el VPH. Si bien el genotipo de VPH que les puede afectar es el mismo que a las pacientes no VIH, varios estudios epidemiológicos han demostrado que las VIH positivas tienden a infectarse simultáneamente por varios tipos de VPH, con mayor persistencia en el tiempo (sobre todo de virus oncogénicos) que producen una mayor incidencia de displasias y cáncer cervical (149). Circunstancia que se ha podido comprobar en la cohorte de pacientes estudiadas por nosotros.

### *VIH y lesiones preinvasivas.*

Las lesiones displásicas inciden en la población general entre el 2 - 6 %, dependiendo de los países y grupos etarios. La gran mayoría de estas alteraciones citológicas son lesiones intraepiteliales de bajo grado, pudiendo estar producidas por virus de bajo o alto riesgo (16 y 18 principalmente). Entre el 15 - 25% de las lesiones de bajo grado evolucionarán a lesiones de alto grado o más, y el tiempo depende de múltiples circunstancias entre las que se incluyen factores de riesgo como tabaco, anticonceptivos y la respuesta inmunológica (76).

Las mujeres VIH positivas tienen casi tres veces más posibilidades de contraer una infección por VPH y cinco veces más de displasia (150;151).

La prevalencia de la infección por VPH está aumentando en la actualidad, ya que en la paciente no VIH se sitúa en el 22% aproximadamente, mientras que en la VIH positiva se acerca al 95%. Las pacientes VIH presentan una flora asociada patógena que contribuye a la producción de lesión cervical, habiéndose comunicado que la prevalencia de displasia en las pacientes VIH se acerca al 40 % (152), resultados que son muy similares a los obtenidos en nuestro grupo de estudio.

La variedad de genotipos no muestran diferencias entre las pacientes VIH o no VIH, al igual que ocurre en el grupo de pacientes estudiadas por nosotros, ya que para ambos grupos los criterios de riesgo son similares (153).

Los efectos oncogénicos de los tipos VPH con mayor agresividad (16 y 18) aparecen con menor frecuencia, mientras que los de riesgo intermedio son los tipos más frecuentes en áreas con alta prevalencia de VIH (154). Existe una tasa más importante de persistencia de la infección del VPH determinada por PCR para el mismo tipo de virus en pacientes VIH de presentar lesiones intraepiteliales que oscila entre 3 y 12 meses, sobre todo en los genotipos de alto riesgo. Esta circunstancia se explica porque la incidencia de tipos oncogénicos aumenta con la progresión de la supresión inmunitaria, circunstancia que ha permitido asociarlo al desarrollo del cáncer de cérvix, existiendo por lo tanto lógicamente una incidencia superior de neoplasias intraepiteliales cervicales en pacientes VIH positivas que en VIH negativas (155;156).

En un estudio realizado en Cataluña se manifiesta que la alta prevalencia de la infección por VPH y las lesiones cervicales en una población VIH así como la baja cobertura y la frecuencia de cribado en este grupo, hace que los esfuerzos de prevención sean más necesarios, planteándose la vacunación, ya que sería una vía de mejor acceso a los programas de cribado, encontrándose que la prevalencia de VPH fue del 33,2% y las lesiones de alto grado H-SIL fue del 3,8%. Los genotipos más frecuentes fueron el 16 (23%), el 53 (20,3%) y el 52 (16,2%). Los factores asociados con la prevalencia de lesiones de alto grado fueron  $CD4 < 200$  y carga viral  $> 100.000$  copias (157).

En un metaanálisis en el que se incluyeron ocho artículos con datos provenientes de ocho autores, siete estudios encontraron una asociación entre la prevalencia de VPH y la adquisición del VIH. El riesgo de transmisión del VIH en las mujeres se duplicó en frecuencia en el caso de infección por VPH con cualquier genotipo, siendo los efectos similares para los de bajo y alto riesgo, de tal forma que si se realizan estudios posteriores que validasen la asociación entre la infecciones VIH y VPH, existiría la posibilidad de que la vacunación del VPH pudiera reducir la incidencia de VIH (158). Además, se ha podido comprobar que las mujeres con factores de riesgo en las que se incluyen parámetros clínicos, datos sociodemográficos, antecedentes de ETS, múltiples parejas sexuales, etc., pueden considerarse factores que favorecen la presencia de lesiones de alto y bajo grado en el cérvix y vagina, pudiendo favorecer la presencia de condilomas perineales. En un estudio de Uganda, la prevalencia osciló entre 10,2% y 40% en mujeres VIH negativas, en comparación con el 37,0% - 100% de las VIH positivas. Los factores de riesgo son similares a los recogidos en otros estudios citados anteriormente y los genotipos virales más frecuente detectados fueron el 16 y 18 (159;160).



En un estudio prospectivo de cohorte una mujer VIH positivo sin anomalías iniciales puede desarrollar una lesión intraepitelial a los tres años que siguen al inicio de su enfermedad (153). El 2% de la cohorte VIH positivo desarrolla una lesión contra el 5% de la cohorte VIH negativa, con una duración de supervivencia de 30 meses ( $p < 0,001$ ). Este estudio fue realizado en una población de riesgo de infección viral idéntica con la finalidad de ensayar y no integrar la infección VIH como factor de riesgo. Las lesiones ocurren en mujeres inmunocompetentes y casi siempre son de bajo grado (161). Estudios prospectivos comparativos han demostrado igualmente que hay más lesiones displásicas y de más alto grado después de la biopsia en pacientes VIH positivas que presentan un ASCUS en la citología. Estos estudios han demostrado por otra parte que la incidencia de ASCUS se correlaciona con los niveles de linfocitos CD4 (162). A la vista de estos resultados se recomienda la realización de una colposcopia en las mujeres VIH positivas y que presentan atipias. Sin embargo, sólo un 25% con anomalías celulares en su citología van a desarrollar una displasia de alto grado citológica que precisará tratamiento. Se ha descrito un factor predictivo de la evolución hacia la lesión de alto grado, que sería el tipaje del VPH y los niveles de CD4 (161;163).

Estos resultados implican que la respuesta inmunitaria al VPH es necesaria en la evolución de la infección por VPH. La evolución exacta entre una función inmune deficiente y el desarrollo del cáncer cervical relacionadas con el VPH aún no están muy contrastada.

En un estudio realizado mediante análisis inmunohistoquímico para caracterizar el tipo de organización de las células inflamadas del cérvix normal y portadoras de displasia de alto grado en mujeres VIH positivas y negativas (162), se han encontrado folículos linfoides a menudo en las displasias de alto grado, pero se pudo comprobar que dichos folículos linfoides son diferentes en las VIH positivas que en las negativas, estando estas diferencias asociadas a un pronóstico mucho más sombrío (164).

### ***VIH y lesiones invasivas***

La prevalencia de los carcinomas in situ y los carcinomas relacionadas con el VPH es más importante en las pacientes VIH que en las negativas (47;165). El cáncer de cuello es más frecuente entre los asociados al SIDA en la mujer, representando un 55% de los casos, seguido por el linfoma (29%) y el sarcoma de Kaposi (26%) (166). En África el cáncer de cuello uterino es el más frecuentemente encontrado en las mujeres enfermas de SIDA. Las pacientes VIH que presentan un cáncer cervical manifiestan ciertas diferencias respecto a las que desarrollan otro tipo de cánceres, estando estas menos inmunodeprimidas (tasa de CD4 más de dos veces superiores a las que tienen otros tumores malignos). El diagnóstico del cáncer

precede menos frecuentemente al diagnóstico de la infección VIH en un 70%, y la causa de muerte está más frecuentemente unida al cáncer que a las infecciones oportunistas (167).

Hay más infecciones por VPH en las mujeres seropositivas a VIH y los tipos de VPH encontrados son más frecuentemente oncogénicos que en las VIH negativas, y esto contradice los hallazgos de algunos autores citados anteriormente aunque las lesiones premalignas pueden evolucionar hacia malignas (168;169).

El riesgo relativo parece ser el mismo y posiblemente estaría relacionado con las células CD4, teniendo en cuenta que este no es el caso que ocurre en el sarcoma de Kaposi y en los linfomas no Hodgkinianos, en los que aumenta la incidencia por disminución de los linfocitos CD4. Las mujeres mayores de 13 años y enfermas de SIDA pueden presentar un cáncer de cuello entre el 1,4 - 4% de los casos. (166).

La velocidad de evolución hacia una invasión es más rápida en las pacientes VIH positivas ya que la diferencia de edad de supervivencia de una paciente con lesión in situ y de una lesión infiltrante es mucho más corta en las VIH positivas (de 7,6 a 12,6 años en las VIH negativas frente a 2,8 a 3,9 años en las VIH positivas) (47). En lo concerniente a las lesiones anogenitales la diferencia depende de la localización.

Cualquiera que sea la supervivencia de los cánceres de cérvix podría estar unida a los mecanismos moleculares diferentes según el estatus VIH de los pacientes positivos o negativos. El pronóstico de estos cánceres es mucho peor en las pacientes VIH positivo ya que fallecen el 80% de ellas (Heard, 1995).

## ***Tratamiento***

### **Lesiones preinvasoras**

Las lesiones preinvasivas han sido las mejor estudiadas ya que se han valorado las modalidades terapéuticas de tratamiento en las pacientes seropositivas. Los tratamientos habituales de las displasias cervicales son las técnicas de escisión o destrucción. En las lesiones de bajo grado se suelen utilizar técnicas destructivas, como el laser o la criocoagulación, y en las lesiones de alto grado lo habitual es realizar técnicas de escisión que permiten confirmar el diagnóstico histopatológico de la lesión.

Se han comparado los métodos de escisión y la supervivencia solamente en pacientes que presentan CIN I tanto VIH positivas como negativas (170). Las tasas de recidiva no son más importantes en las pacientes en las que se realizó un tratamiento destructivo, presentando una supervivencia similar. Dos estudios recientes han señalado tasas de recidivas importantes después de la utilización de

métodos destructivos para tratar displasias en VIH positivas. Así, en el primero se compara el tratamiento de 40 pacientes VIH positivas que tenían displasia con 129 pacientes VIH negativas. El 39% de las VIH positivas han presentado una recidiva histológica frente al 9% de las seronegativas (166). En otro estudio, realizando tratamientos escisionales se comunican unas recidivas de 51% en el CIN I y un 55% en las lesiones de alto grado. Se consideran factores de riesgo de recurrencia el mayor nivel de VIH (carga viral) y la presencia de márgenes positivos en el tratamiento (171). Asimismo, se han descrito resultados de pacientes tratadas con asa electroquirúrgica en los que se comparan 34 seropositivas con 80 seronegativas, tratadas por una displasia de bajo o alto grado. Las tasas de recidiva han sido significativas en las pacientes VIH positivas (53% y 13% respectivamente). Estos resultados podrían explicarse por la falta de márgenes libres, pero esta circunstancia no está clara ya que siempre se intenta extirpar las lesiones dejando los márgenes lo suficientemente amplios, pues cuando se realiza una conización en lesiones de alto grado que no han tenido márgenes libres las recidivas son mayores en las VIH que en las no VIH (47% contra 32%). (172).

Estas diferencias elementales podrían obligar a realizar tratamientos más agresivos de las displasias e incluso valorar la histerectomía sobre los tratamientos conservadores clásicos. Sin embargo las tasas de recidiva citológicas no presentan diferencias significativas entre las mujeres a las que se realizó una conización (67% de recidivas) frente al 60% de las recurrencias en las histerectomías (173).

Existen autores que preconizan en los casos de tratamiento quirúrgico o conservador el interés de realizar un tratamiento médico asociado al tratamiento quirúrgico de la displasia. En un estudio randomizado en fase III se demuestra el beneficio de la utilización profiláctica vaginal local de 5 fluorouracilo durante seis meses (174).

### **Lesiones invasoras**

Las lesiones invasoras del carcinoma cervical se tratarán de acuerdo a los protocolos de tratamiento, estableciéndose según el estadio correspondiente, asociándose las posibilidades quirúrgicas a la radioterapia, braquiterapia y quimioterapia. (175;176).

Se ha cuestionado la problemática de tratamientos tan agresivos en pacientes seropositivas, señalándose la posibilidad de establecer un tratamiento estándar para este tipo de enfermas debido al aumento de la toxicidad de estas combinaciones terapéuticas que pueden modificar la inmunosupresión, de tal forma que el tratamiento de cáncer de cuello pudiera agravar la evolución del SIDA (49;177;178).

No existen estudios específicos publicados concernientes al tratamiento radioquimioterápico o mediante cirugía de los carcinomas cervicales en pacientes seropositivas. Se ha señalado una particular agresividad de estos carcinomas de cuello uterino ya que se manifiestan en un estado avanzado y evolucionan muy rápidamente (179;180).

Las pacientes seropositivas que presentan un carcinoma de cérvix son más jóvenes que las que tienen un cáncer de cérvix y son seronegativas (181).

Algunos autores sugieren establecer el tratamiento del carcinoma cervical en función del pronóstico del SIDA, y en particular de los niveles de CD4 (182), por lo que la decisión terapéutica necesita una colaboración entre ginecólogos, oncólogos, radioterapeutas e infectólogos, ya que la utilización de antirretrovirales pudiera mejorar el pronóstico de la enfermedad (183-186).

El tratamiento del cáncer podría modificar la evolución del SIDA, ya que la radioterapia puede producir, aparte de una disminución en el volumen óseo, un efecto inmunosupresor difícil de cuantificar, con el consiguiente impacto que pudiera tener sobre la replicación viral. Un estudio *in vitro* demuestra, sin embargo, un aumento de la replicación viral después de la radiación de las células infectadas (187). A la inversa, otros estudios experimentales en animales sugieren que la radiación de todas las zonas ganglionares asociadas a un tratamiento antiviral podría disminuir la carga viral (188;189). Esta circunstancia no es valorable en el caso del cérvix por la falta de datos disponibles.

Los tratamientos antirretrovirales pueden modificar la evolución de las displasias cervicales. Actualmente la evolución de los tratamientos y el ajuste de la quimioterapia en el cáncer, se puede aplicar de forma más segura. Se ha señalado en un paciente en tratamiento con Targa en el que no cicatrizaban las úlceras genitales un cambio en régimen de ART cambiando a un régimen antirretroviral más potente respondiendo a la cicatrización de las lesiones (190). Se ha descrito la seguridad y eficacia del Cidofovir tópico en el tratamiento de las lesiones vulvares y perianales, señalando una buena tolerancia con efectos adversos más comunes a nivel leve o moderados que afectaba a la piel de la lesión (dolor, ardor, irritación) alcanzando una eficacia del 51%.

Batman ha señalado en 2001 que el inhibidor de la proteasa Lopinavir tiene una toxicidad selectiva contra el VHP y sobre las alteraciones celulares del carcinoma cervical a través de un mecanismo desconocido, señalando que la toxicidad del Lopinavir contra el VIH positivo en las células del cáncer de cérvix está relacionado con su capacidad para bloquear la activación del proteasoma viral e inducir una regulación de la proteína antiviral RNASEL.

Se han descrito efectos beneficiosos frente a las lesiones de alto grado en pacientes infectados por el VPH 16 y 18 que recibieron TARGA un tiempo superior a cuatro años (180).

Robinson ha señalado los resultados de un estudio en el que el riesgo de recidiva de una displasia de cérvix había disminuido significativamente en pacientes tratadas con terapia antirretroviral (inhibidor de la proteasa y transcriptasa inversa). El riesgo de recidiva después de la conización en pacientes sometidas a tratamiento antirretroviral fue de un 17% frente al 70% en mujeres que no tenían tratamiento antiviral, circunstancia que hace pensar que la utilización de tratamientos antivirales puede disminuir el riesgo de recidivas de las lesiones displásicas .



---

## **CONCLUSIONES**

---

### **PRIMERA**

---

Las pacientes seropositivas a Virus de la Inmunodeficiencia adquirida, presentan una mayor incidencia de infección persistente por el virus del Papiloma Humano.

### **SEGUNDA**

---

Respecto a los genotipos de VPH testados en este estudio en pacientes portadoras de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, predominan los de alto riesgo respecto a las no VIH.

### **TERCERA**

---

La infección por el virus del papiloma humano en pacientes con SIDA, está asociada al desarrollo de lesiones intraepiteliales.

### **CUARTA**

---

La neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado puede estar asociada a genotipos de VPH de bajo o alto potencial oncogénico, pudiendo evolucionar (una tercera parte) a lesiones de alto grado o más, dependiendo de los factores de riesgo.

### **QUINTA**

---

La progresión desde una displasia leve a una lesión infiltrante de cérvix, es más rápida en las pacientes VIH que en las no VIH.

### **SEXTA**

---

Las lesiones intraepiteliales del cérvix en las pacientes VIH, cuando son tratadas con fármacos antirretrovirales, presentan una mayor tendencia a la no progresión.

### **SÉPTIMA**

---

Las pacientes VIH que presentan lesiones cervicales, cuando son tratadas conjuntamente con fármacos y métodos escisionales, el riesgo de recidiva disminuye significativamente.

**OCTAVA**

---

A la vista de los resultados obtenidos, sería conveniente ampliar estudios de investigación para valorar si la administración de fármacos antirretrovirales, podría controlar la evolución o regresión de las lesiones intraepiteliales producidas por el VPH



## BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981; 305(24):1425-1431.
- (2) Quagliarello V. The Acquired Immunodeficiency Syndrome: current status. *Yale J Biol Med.* 1982; 55(5-6):443-452.
- (3) Mansell PW. Acquired immune deficiency syndrome, leading to opportunistic infections, Kaposi's sarcoma, and other malignancies. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1984; 20(3):191-204.
- (4) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Rev Invest Clin.* 2004; 56 (2): 126-129.
- (5) Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science.* 1984; 224(4648):497-500.
- (6) Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science* 1986; 232(4751):697.
- (7) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science.* 1986; 233(4761):343-346.
- (8) Worobey M, Telfer P, Souquière S, Hunter M, Coleman CA, Metzger MJ, et al. Island Biogeography Reveals the Deep History of SIV. *Science.* 2010; 329(5998):1487.
- (9) Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De OF, Cordonnier F, Lemeé V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med.* 2009; 15(8):871-872.
- (10) Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006; 19(1):1-7.
- (11) Abecasis AB, Wensing AM, Paraskevis D, Vercauteren J, Theys K, Van de Vijver DA, et al. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. *Retrovirology.* 2013; 10(1):7.
- (12) Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med.* 2008; 358(15):1590-1602.

- (13) de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends in Microbiology*. 2008; 16(12):588-595.
- (14) Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science*. 1998; 280(5371):1880-1884.
- (15) Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, et al. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci*. 2004; 9:2388-2413.
- (16) Korber BT, Allen EE, Farmer AD, Myers GL. Heterogeneity of HIV-1 and HIV-2. *AIDS*. 1995; 9 Suppl A:S5-18.
- (17) Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 1999; 17:657-700.
- (18) Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med*. 2002; 8(7):673-680.
- (19) Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology*. Wiley; 2011.
- (20) Claman HN. The biology of the immune response. *JAMA*. 1987; 258(20):2834-2840.
- (21) Ling B, Apetrei C, Pandrea I, Veazey RS, Lackner AA, Gormus B, et al. Classic AIDS in a sooty mangabey after an 18-year natural infection. *J Virol*. 2004; 78(16): 8902-8908.
- (22) Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Simian immunodeficiency virus infection of chimpanzees. *J Virol*. 2005; 79(7):3891-3902.
- (23) Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999; 397(6718):436-441.
- (24) Damond F, Worobey M, Campa P, Farfara I, Colin G, Matheron S, et al. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(6):666-672.
- (25) Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*. 1989; 339(6223):389-392.

- (26) Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000; 288(5472):1789-1796.
- (27) Wertheim JO, Worobey M. Dating the age of the SIV lineages that gave rise to HIV-1 and HIV-2. *PLoS Comput Biol*. 2009; 5(5):e1000377.
- (28) Sousa JdD, Müller V, Lemey P, Vandamme AM. High GUD Incidence in the Early 20<sup>th</sup> Century Created a Particularly Permissive Time Window for the Origin and Initial Spread of Epidemic HIV Strains. *PLoS ONE*. 2010; 5(4):e9936.
- (29) UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: December 2007. UNAIDS/WHO; 2007. Report No.: UNAIDS/07.27E/ JC1322E.
- (30) Ministerio de Sanidad SSeI. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el SIDA España 2008-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2008.
- (31) UNAIDS. Estimaciones sobre el VIH y el SIDA en España. UNAIDS 2013 [cited 2013 Jan 23];
- (32) Ministerio de Sanidad SSeI. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013 [cited 2013 Jan 23]; Available from: URL: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- (33) Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. *AIDS*. 1989; 3(2):55-61.
- (34) Bindels PJ, Reijneveld SA, Mulder-Folkerts DK, Coutinho RA, van den Hoek AA. Impact of AIDS on premature mortality in Amsterdam, 1982-1992. *AIDS*. 1994; 8(2):233-237.
- (35) Batalla J, Gatell JM, Cayla JA, Plasencia A, Jansa JM, Parellada N. Predictors of the survival of AIDS cases in Barcelona, Spain. *AIDS*. 1989; 3(6):355-359.
- (36) Plantier JC, Damond F, Lasky M, Sankale JL, Apetrei C, Peeters M, et al. V3 serotyping of HIV-1 infection: correlation with genotyping and limitations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 20(5):432-441.
- (37) Levy JA. Xenotropism: the elusive viral receptor finally uncovered. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(3):802-804.
- (38) Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM, Sano K, Morales F, Kwok S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. *N Engl J Med*. 1989; 320(22):1458-1462.

- (39) Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med.* 2006; 12(3):289-295.
- (40) Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008; 3(3):356-361.
- (41) Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009; 199(8):1177-1185.
- (42) Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet.* 1985; 1(8428):537-540.
- (43) Ranki A, Valle SL, Krohn M, Antonen J, Allain JP, Leuther M, et al. Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted human-immunodeficiency-virus infection. *Lancet.* 1987; 2(8559):589-593.
- (44) Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-11):1-166.
- (45) Miro JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, et al. [CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasms in patients with human immunodeficiency virus infection]. *Med Clin (Barc ).* 1994; 102(15):566-570.
- (46) Catalfamo M, Di MM, Hu Z, Srinivasula S, Thaker V, Adelsberger J, et al. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(50):19851-19856.
- (47) Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(18):1500-1510.
- (48) Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ.* 2003; 169(5):431-434.
- (49) Holcomb K, Maiman M, Dimaio T, Gates J. Rapid progression to invasive cervix cancer in a woman infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(5 Pt 2):848-850.

- (50) Walker BD. Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment. *Top HIV Med.* 2007; 15(4):134-136.
- (51) Baker BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther.* 2009; 9(1):55-69.
- (52) Lambotte O, Delfraissy JF. [HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1 infected patients with a spontaneous control of viral replication]. *Pathol Biol (Paris).* 2006; 54(10):566-571.
- (53) Beelaert G, Vercauteren G, Franssen K, Mangelschots M, De RM, Garcia-Ribas S, et al. Comparative evaluation of eight commercial enzyme linked immunosorbent assays and 14 simple assays for detection of antibodies to HIV. *J Virol Methods.* 2002; 105(2):197-206.
- (54) Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(5):484-494.
- (55) Panel de expertos de Gesida, Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Sida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2010; 28(6):362.
- (56) Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, Mohri H, Hecht FM, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2010; 201(9):1298-1302.
- (57) Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331(18):1173-1180.
- (58) Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA.* 2001; 285(16):2083-2093.
- (59) WHO/IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Geneva: WHO/IARC; 2007.
- (60) Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(11):796-802.

- (61) Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004; 36(1):9-11.
- (62) Kuo HK, Fujise K. Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2006. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):2001-2006.
- (63) Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal Papanicolaou smear. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1337-1344.
- (64) Muñoz N, Bosch FX, de SS, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2006; 348(6):518-527.
- (65) Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. 1985; 314(6006):111-114.
- (66) Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2005; 32 Suppl 1:S1-S6.
- (67) de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur HH. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1):17-27.
- (68) Vazquez-Ortiz G, Garcia JA, Ciudad CJ, Noe V, Penuelas S, Lopez-Romero R, et al. Differentially expressed genes between high-risk human papillomavirus types in human cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17(2):484-491.
- (69) Arbyn M, Buntinx F, Van RM, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4):280-293.
- (70) Fusté P, Santamaría X, Carreras R. Nuevas estrategias terapéuticas para las lesiones anogenitales relacionadas con el virus del papiloma humano en pacientes con infección por el VIH: tratamiento antirretroviral de gran actividad y vacunas anti-VPH. *Med Clin (Barcelona)* 2008; 131:30-4.
- (71) Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2004; 287(16):2114-2119.
- (72) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004; 364(9446):1678-1683.

- (73) Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; 358(9295):1782-1783.
- (74) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12(2):186-192.
- (75) Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2009; 339:b2569.
- (76) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338(7):423-428.
- (77) Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(6):485-490.
- (78) Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Cherne S, O'Reilly S, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(4):699-707.
- (79) Burchell A, Franco E. Epidemiology of Oncogenic and Nononcogenic HPV Types, and the Evidence for Differences in Their Sexual Transmissibility. In: Monson J, editor. *Emerging Issues on HPV Infections From Science to Practice*. Paris: Karger; 2006. p. 20-33.
- (80) McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Research*. 2009; 143(2):195-208.
- (81) Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *JNCI Monographs*. 2003; (31):14-9.
- (82) Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002; 89(2):191-199.
- (83) Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31):20-8.
- (84) Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005; 6(4):204.

- (85) Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359(9312):1093-1101.
- (86) Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004; 111(3):431-439.
- (87) Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis*. 2002; 185(3):324-331.
- (88) Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(21):1604-1613.
- (89) Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006; 20(2):227-251.
- (90) Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res*. 2008; 68(1):307-313.
- (91) Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31):35-40.
- (92) Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(4):820-822.
- (93) Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer*. 2004; 112(5):854-859.
- (94) Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005; 92(5):891-894.
- (95) Ordi J, Puig-Tintore LM, Torne A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. [Contribution of high risk human papillomavirus testing to the management of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix]. *Med Clin (Barcelona)*. 2003; 121(12):441-445.



- (96) Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001; 84(12):1616-1623.
- (97) Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*. 2004; 92(3):873-880.
- (98) Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158(5):486-494.
- (99) Ciesielska U, Nowinska K, Podhorska-Okolow M, Dziegiel P. The role of human papillomavirus in the malignant transformation of cervix epithelial cells and the importance of vaccination against this virus. *Adv Clin Exp Med*. 2012; 21(2):235-244.
- (100) Ratanasiripong NT. A review of human papillomavirus (HPV) infection and HPV vaccine-related attitudes and sexual behaviors among college-aged women in the United States. *J Am Coll Health*. 2012; 60(6):461-470.
- (101) Arbyn M, de SS, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *Int J Cancer*. 2012; 131(9):1969-1982.
- (102) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893-917.
- (103) Denny L. Cervical cancer: prevention and treatment. *Discov Med*. 2012; 14(75):125-131.
- (104) Denny L, Anorlu R. Cervical cancer in Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(9):1434-1438.
- (105) Garland SM, Bhatla N, Ngan HY. Cervical cancer burden and prevention strategies: Asia Oceania perspective. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(9):1414-1422.
- (106) Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(9):1423-1433.
- (107) Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol*. 2003; 14 Suppl 5:v61-118.

- (108) Gondos A, Chokunonga E, Brenner H, Parkin DM, Sankila R, Borok MZ, et al. Cancer survival in a southern African urban population. *Int J Cancer*. 2004; 112(5):860-864.
- (109) Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(7):516-523.
- (110) Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007; 35(1):5-9.
- (111) Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001; 285(11):1500-1505.
- (112) Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers*. 2007; 23(4):229-234.
- (113) Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127(5):805-815.
- (114) Robertson AJ. Histopathological grading of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)--is there a need for change? *J Pathol*. 1989; 159(4):273-235.
- (115) Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1989; 42(3):231-238.
- (116) Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12):3030-3044.
- (117) Ridge JA, Glisson B, Lango MN. Head and Neck Tumors. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins W, editors. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach; Medical, Surgical, & Radiation Oncology*. 11th ed. 2008.
- (118) Greenblatt RJ. Human papillomaviruses: Diseases, diagnosis, and a possible vaccine. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2005; 27(18):139-145.
- (119) Gillison ML. Human papillomavirus and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: implications for clinical research in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006; 24(36):5623-5625.

- (120) Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cancer in a Population-based Cohort of Men and Women in Registered Homosexual Partnerships. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157(11):966-972.
- (121) Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Marnewick JC, Meyerov R, Lemmer J. HPV-associated oral warts. *SADJ*. 2011; 66(2):82-85.
- (122) Kiyofumi E. [HPV-associated cutaneous lesions]. *Uirusu*. 2008; 58(2):173-182.
- (123) Handisurya A, Schellenbacher C, Kirnbauer R. Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7(5):453-466.
- (124) Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. 2013; 13(1):39.
- (125) Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005; 16(4):306-316.
- (126) Pfister H. [HPV and skin neoplasia]. *Hautarzt*. 2008; 59(1):26-30.
- (127) Itin PH, Battegay M. Skin problems in immunodeficient patients. *Curr Probl Dermatol*. 2012; 43:9-17.
- (128) Tay SK. Genital oncogenic human papillomavirus infection: a short review on the mode of transmission. *Ann Acad Med Singapore*. 1995; 24(4):598-601.
- (129) Burchell AN, Winer RL, de SS, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S3-52-S3/61.
- (130) Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ. Early detection and screening for ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1995; 23:233-237.
- (131) Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, de Sanjose S, Kornegay JR, Bonti H, et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology*. 2005; 96(3):714-720.
- (132) Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(11):765-774.
- (133) Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*. 1999; 81(3):554-558.

- (134) Puig-Tintoré LM, Alba A, Boch FX, Castellsagué X, Coll C, Cortes X, et al. La infección por papilomavirus. Documento de consenso de la SEGO, SEC, y AEPC. Documentos de consenso SEGO 2002. Madrid: Meditex-Sanex; 2003.
- (135) Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1992; 89(24):12180-12184.
- (136) CDC. Condom Effectiveness - Male Latex Condoms and Sexually Transmitted Diseases. Atlanta: CDC; 2009.
- (137) Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Starink TM, et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer*. 2005; 92(8):1388-1392.
- (138) Howett MK, Kuhl JP. Microbicides for prevention of transmission of sexually transmitted diseases. *Curr Pharm Des*. 2005; 11(29):3731-3746.
- (139) Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Muller M, Lowy DR, Schiller JT. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. *PLoS Pathog*. 2006; 2(7):e69.
- (140) Rodrigues LK, Baker T, Maurer T. Cutaneous warts in HIV-positive patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Arch Dermatol*. 2001; 137(8):1103-1104.
- (141) Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet*. 2001; 357(9266):1411-1412.
- (142) Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998; 12(12):1459-1464.
- (143) Adler DH. The impact of HAART on HPV-related cervical disease. *Curr HIV Res*. 2010; 8(7):493-497.
- (144) Puig-Tintore LM, Castellsague X, Torne A, de SS, Cortes J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2008; 12(2):82-89.
- (145) Puig-Tintoré LM, Torné A, Alonso I. Current techniques in screening for cervical cancer in Spain: Updated recommendations. *Gynecologic Oncology*. 2008; 110(3, Supplement 2):S8-S10.

- (146) Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*. 2008; 26, Supplement 10(0):K29-K41.
- (147) Verbeeck J, Stanley MJ, Shieh J, Celis L, Huyck E, Wollants E, et al. Evaluation of Versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA) 2.0. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(6):1901-1906.
- (148) 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.
- (149) Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(3):226-236.
- (150) Al-Harthi L, Kovacs A, Coombs RW, Reichelderfer PS, Wright DJ, Cohen MH, et al. A menstrual cycle pattern for cytokine levels exists in HIV-positive women: implication for HIV vaginal and plasma shedding. *AIDS*. 2001; 15(12):1535-1543.
- (151) Al-Harthi L, Landay A. HIV in the female genital tract: viral shedding and mucosal immunity. *Clin Obstet Gynecol*. 2001; 44(2):144-153.
- (152) Clark RA, Brandon W, Dumestre J, Pindaro C. Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in Louisiana. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(2):165-172.
- (153) Hocke C, Leroy V, Morlat P, Rivel J, Duluc MC, Boulogne N, et al. Cervical dysplasia and human immunodeficiency virus infection in women: prevalence and associated factors. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GESCA). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 81(1):69-76.
- (154) Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(1):21-27.
- (155) Boccalon M, Tirelli U, Sopracordevole F, Vaccher E. Intra-epithelial and invasive cervical neoplasia during HIV infection. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(13):2212-2217.
- (156) Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000; 283(8):1031-1037.

- (157) Stuardo V, Agustí C, Godínez JM, Montoliu A, Tornador A, Tarrats A, et al. Human Papillomavirus Infection in HIV-1 Infected Women in Catalonia (Spain): Implications for Prevention of Cervical Cancer. *PLoS ONE*. 2012; 7(10):e47755.
- (158) Houlihan CF, Larke NL, Watson-Jones D, Smith-McCune KK, Shiboski S, Gravitt PE, et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012; 26(17):2211-2222.
- (159) Banura C, Mirembe FM, Katahoire AR, Namujju PB, Mbonye AK, Wabwire FM. Epidemiology of HPV genotypes in Uganda and the role of the current preventive vaccines: A systematic review. *Infect Agent Cancer*. 2011; 6(1):11.
- (160) Giacaman P, Martínez MJ, Chnaiderman J, Ampuero S, Santander E, Ramis C, et al. No clinical predictors of intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients with external condilomata acuminata. *Indian J Sex Transm Dis*. 2011; 32(1):30-3.
- (161) Wright TC, Jr., Moscarielli RD, Dole P, Ellerbrock TV, Chiasson MA, VanDevanter N. Significance of mild cytologic atypia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1996; 87(4):515-519.
- (162) Kobayashi A, Darragh T, Herndier B, Anastos K, Minkoff H, Cohen M, et al. Lymphoid follicles are generated in high-grade cervical dysplasia and have differing characteristics depending on HIV status. *Am J Pathol*. 2002; 160(1):151-164.
- (163) Wright TC, Jr., Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol*. 1994; 55(2):253-258.
- (164) Fruchter RG, Maiman M, Sillman FH, Camilien L, Webber CA, Kim DS. Characteristics of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(2):531-537.
- (165) Chin KM, Sidhu JS, Janssen RS, Weber JT. Invasive cervical cancer in human immunodeficiency virus-infected and uninfected hospital patients. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(1):83-87.
- (166) Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol*. 1997; 89(1):76-80.

- (167) Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol.* 2002; 55(1):19-24.
- (168) Luque AE, Demeter LM, Reichman RC. Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 1999; 179(6):1405-1409.
- (169) Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 1):680-686.
- (170) Heard I, Bergeron C, Jeannel D, Henrion R, Kazatchkine MD. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol.* 1995; 86(5):749-753.
- (171) Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, Chiu LG, Van AA, Wieland DL, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2010; 119(1):92-97.
- (172) Boardman LA, Peipert JF, Hogan JW, Cooper AS. Positive cone biopsy specimen margins in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(6):1395-1399.
- (173) Williams FS, Roure RM, Till M, Vogler M, Del Priore G. Treatment of cervical carcinoma in situ in HIV positive women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 71[2], 135-139. 1-11-2000.  
Ref Type: Abstract
- (174) Maiman M, Watts DH, Andersen J, Clax P, Merino M, Kendall MA. Vaginal 5-fluorouracil for high-grade cervical dysplasia in human immunodeficiency virus infection: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(6):954-961.
- (175) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-1161.
- (176) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2001; 358(9284):781-786.
- (177) Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer.* 1993; 71(2):402-406.

- (178) Singh GS, Aikins JK, Deger R, King S, Mikuta JJ. Metastatic cervical cancer and pelvic inflammatory disease in an AIDS patient. *Gynecol Oncol.* 1994; 54(3):372-376.
- (179) Klevens RM, Fleming PL, Mays MA, Frey R. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(2):269-273.
- (180) Robinson W, III. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Semin Oncol.* 2000; 27(4):463-470.
- (181) Rahman M, Sasagawa T, Yamada R, Kingoro A, Ichimura H, Makinoda S. High prevalence of intermediate-risk human papillomavirus infection in uterine cervixes of Kenyan women infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol.* 2011; 83(11):1988-1996.
- (182) Swift PS. Radiation therapy for malignancies in the setting of HIV disease. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11(5):683-694.
- (183) Peddada AV, Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of HIV-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(5):1101-1105.
- (184) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, III, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340(15):1154-1161.
- (185) Peters WA, III, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8):1606-1613.
- (186) Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44(1):127-131.
- (187) Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(7):2055-2060.
- (188) Xu Y, Conway B, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, Greenstock CL. Effect of low-dose gamma radiation of HIV replication in human peripheral blood mononuclear cells. *Photochem Photobiol.* 1996; 64(2):238-241.



- (189) Fultz PN, Schwiebert RS, Su L, Salter MM. Effects of total lymphoid irradiation on SIV-infected macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995; 11(12):1517-1527.
- (190) Kumar SA, Kumar N, Kumarasamy N. Genital lesions: An indication for changing ART regimen. *Indian J Sex Transm Dis*. 2011; 32(1):37-39.