

Asociación entre la infección por el VIH y el Virus del Papiloma Humano: Implicaciones para la prevención del cáncer de cérvix en mujeres VIH positivas

Valeria Stuardo Avila

TESIS DOCTORAL UPF / 2010

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Jordi Casabona Barbara y Dra. Cristina Agustí Benito

Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i SIDA de Catalunya (CEEISCAT)

“La utopía está en el horizonte. Me acerco dos pasos, ella se aleja dos pasos. Camino diez pasos y el horizonte se aleja diez pasos más allá. ¿Para que sirve la utopía? Para eso sirve: para caminar”

(Eduardo Galeano)

Dedicado a cuatrocientas setenta y nueve mujeres que viven con el VIH y que de forma anónima han sido el corazón de esta tesis, a todas ellas, el silencio de Neruda:

*“...Pero porque pido silencio
no crean que voy a morirme:
me pasa todo lo contrario:
sucede que voy a vivirme.*

Sucede que soy y que sigo.

*No será, pues, sino que adentro
de mí crecerán cereales,
primero los granos que rompen
la tierra para ver la luz,
pero la madre tierra es oscura:
y dentro de mí soy oscuro:
soy como un pozo en cuyas aguas
la noche deja sus estrellas
y sigue sola por el campo.*

*Se trata de que tanto he vivido
que quiero vivir otro tanto.*

*Nunca me sentí tan sonoro,
nunca he tenido tantos besos.*

*Ahora, como siempre, es temprano.
Vuela la luz con sus abejas.*

*Déjenme solo con el día.
Pido permiso para nacer.”*

(Pablo Neruda. Pido Silencio, Estravagario)

Agradecimientos

“A los que toqué en este camino y a los que no logre acariciar, a aquel que tan solo me miró y a los que fueron capaces de observarme, a los que se fueron y a los que permanecerán por siempre, a cada uno de ustedes: gracias por ser cómplices en esta aventura, gracias por ser la alquimia de mi vida”

Los cómplices de esta aventura han sido muchos, seguramente en estas páginas no alcanzo a agradecer a todas aquellas personas lindas que me han acompañado en este camino, sin embargo, como hay que empezar por alguien, quisiera agradecerle a dos seres humanos maravillosos que en una estación de buses, hace casi cuatro años, me dejaron partir con una inmensa pena en el alma pero con una generosidad que solo pudo nacer de ellos. Para mis padres, que desde las montañas y los lagos del sur de Chile me han enviado todo su amor, son cada una de mis pequeñas alegrías.

A todos mis amigos y amigas, por esa compañía constante, por alegrarme los días y las noches, por socorrerme en el momento exacto, por las palabras suaves y las palabras fuertes, por el te, el café o la simple charla, por el buen humor y las tertulias, por estar siempre presentes y por permitirme, en este trozo de mi historia, coincidir con ustedes.

A Cristina, por tu acompañamiento y colaboración en este proceso, por tus aportes y tu disponibilidad permanente, por tu confianza y tus consejos. Más que una codirectora haz sido una amiga, gracias por sonreírle a la vida guapa.

A Jordi, per la teva ajuda, pel teu temps, la teva orientació, les teves correccions i els teus "em sembla molt bé". Per recordar-me constantment que les coses es poden millorar i que per això potser, cal dormir menys... gràcies.

A Esteve, por tu dulzura y compañía (en persona y on-line), por regalarme tu amistad y el trono de tu chilena favorita.

A Rafa...te dije alguna vez que en el trabajo eras un obsesivo? Te dije alguna vez gracias por tus obsesiones?...dime por favor, que voy a hacer sin ti Rafa!

A Noe, por tu proximidad desde el primer día, por tu rapidez y precisión, pero sobre todo por entender las prisas y mis repentinas apariciones.

A Alexandra, por tu alegría, por tu excelente voluntad y por la paciencia que haz tenido conmigo cuando de números se trata.

A Silvia, por tu preocupación y cercanía con este proyecto, por tus aportes desde la experiencia y por todas aquellas palabras que dedicaste a esta doctoranda.

A Fernando, por aceptar ser el tutor de esta tesis, por tu colaboración y las instancias de encuentro.

A todos los profesionales de la salud que participaron en este proyecto, siempre preocupados y dispuestos a cooperar de forma activa en este trabajo. Gracias por la atención brindada, los cuestionarios enviados, los e-mails respondidos, los teléfonos contestados, las largas reuniones superadas, las horas extras trabajadas y todos los aportes realizados.

A Cacú y a su espléndida familia, por abrirme las puertas de su casa y de su corazón, por ser testigos del inicio y por permanecer conmigo en el final.

A Andrés, por compartir conmigo la pasión por la Salud Pública y, citándote a ti querido amigo: *por elegir la Salud Pública como el camino al conocimiento de una realidad social.*

A mis hermanos y a mis niños, por las risas y la ternura. Se que tanto tiempo lejos de la tía yeya les ha parecido *mucho mas o menos*, gracias por la paciencia, ustedes fueron y serán siempre mi energía.

A ti, por ser mi compañero, por tu simpleza y tus abrazos, por entender y estar presente en cada una de mis distancias y en cada uno mis procesos. Gracias por encontrarte conmigo en este espacio de vida, ya sabes...*ha sido estupendo.*

A mi estrella, por su maravillosa luz.

A mi país, por renacer una vez más.

Resumen

Antecedentes: La infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo HPV (HR) es un factor necesario para las lesiones cervicales (SIL) y el cáncer cervical invasivo (ICC). En las mujeres infectadas por el HIV, la infección por HPV es más frecuente y hay un mayor riesgo de ICC. Los objetivos de este estudio son: estimar la prevalencia de HPV (HR) y de lesiones cervicales, describir la distribución de los diferentes genotipos, conocer las características clínico-epidemiológicas y de la historia de cribado de las mujeres coinfectadas por el HIV y el HPV (HR) e identificar los factores asociados a la infección por HPV (HR) y a las alteraciones citológicas en mujeres HIV positivas de Cataluña.

Métodos: 479 mujeres HIV positivas provenientes de la cohorte PISCIS participaron en el estudio. Las participantes se sometieron a una exploración ginecológica, citología cervical, captura híbrida (HC2, Digene), genotipado de HPV (Roche lineal-Array PCR) y colposcopia y biopsia, si era necesario. Los datos fueron obtenidos a través de cuestionarios con variables sociodemográficas, conductuales, clínicas y de cribado. Para conocer los factores asociados se utilizó un modelo de regresión logística multivariante.

Resultados: La prevalencia de infección por HPV (HR) fue de 33.2%. La prevalencia de ASCUS, LSIL y HSIL fueron 7.9%, 13.8% y 3.8%, respectivamente. Los genotipos más frecuentes fueron HPV16 (23%), HPV53 (20.3%) y HPV52 (16.2%). La frecuencia de cribado anual y la cobertura de cribado dentro de los últimos 2 años en las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) fueron de 45.1% y 55.1% respectivamente. Los factores asociados a la infección por HPV (HR) fueron: la edad (OR: 0.9 IC: 0.94-0.99), último PAP anormal (OR: 8.2 IC: 4.0-16.9) y 1 versus > 11 PAP a lo largo de la vida (OR: 2.0 IC: 1.1-3.8). Los factores asociados a las alteraciones citológicas fueron: la primera relación sexual ≤18 años (OR: 2.3 IC: 1.1-5.0), último PAP anormal (OR: 10.3 IC: 3.5-30.1), recuento de CD4 <200 cel/mm³ versus >500 cel/mm³ (OR: 5.7 IC: 2.2-14.8) y recuento de CV >10000 copias/mL versus <400 copias/mL (OR: 3.1 IC: 1.4-6.9).

Conclusiones: Se confirma en nuestro medio la elevada prevalencia de infección por HPV (HR), de lesiones cervicales y de genotipos con alto potencial oncogénico. Existe

un cribado inadecuado consistente con la alta incidencia de ICC entre las mujeres HIV positivas en Cataluña. Es urgente aumentar la sensibilización entre los profesionales de la salud y las mujeres HIV positivas para optimizar la detección y prevención del ICC. Es necesario valorar en esta cohorte de manera longitudinal la asociación entre el HIV y el HPV (HR) para conocer los efectos de la terapia antirretroviral en el desarrollo y progresión de las lesiones cervicales.

Abstract

Background: High-risk type Human papillomavirus HPV (HR) infection is a necessary factor for cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) and invasive cervical cancer (ICC). In HIV infected women, HPV infection is more prevalent and a higher risk of ICC has been identified. The objectives of this study are: to estimate the prevalence of HPV (HR) and cervical lesions, describe the distribution of genotypes, to determine the clinico-epidemiological and screening history of women coinfecting by HIV and HPV (HR) and identify the factors associated with HPV (HR) infection and cytological changes in HIV positive women in Catalonia.

Methods: 479 HIV infected women were identified from ongoing prospective HIV infected patients cohort. Participants underwent a gynecologic examination, cervical PAP smear, hybrid-capture (HC2, Digene), HPV genotyping (Roche Linear-Array PCR) and colposcopy and biopsy, if necessary. Questionnaires on sociodemographic, behavioral, clinical and cervical cancer screening information were obtained. Multivariable logistic regression modeling was used.

Results: HPV (HR) infection prevalence was 33.2%. The prevalence of ASCUS, LSIL and HSIL were 7.9%, 13.8% and 3.8% respectively. Most frequent genotypes were HPV16 (23%), HPV53 (20.3%) and HPV52 (16.2%). The frequency of annual screening and screening coverage within the last two years in HIV positive women coinfecting with HPV (HR) were 45.1% and 55.1% respectively. The factors associated to HPV (HR) infection were: age (OR:0.9 CI:0.94-0.99), last PAP smear abnormal (OR:8.2 CI:4.0-16.9) and 1 versus >11 PAP smear lifetime (OR:2.0 CI:1.1-3.8). The factors associated to abnormal cytology were: first sexual intercourse \leq 18 years (OR: 2.3 CI: 1.1-5.0), the last PAP abnormal (OR: 10.3 CI: 3.5-30.1), CD4 count <200 cells/mm³ versus > 500 cells/mm³ (OR: 5.7 CI: 2.2-14.8) and CV count > 10000 copies/ mL versus <400 copies / mL (OR: 3.1 CI: 1.4-6.9).

Conclusion: It is confirmed in our area the high prevalence of HPV (HR) infection, cervical lesions and genotypes with high oncogenic potential. The history of poor cervical cancer screening found is consistent with the high incidence of ICC among HIV infected women in Spain. It is urgent to increase awareness among both health professionals and HIV infected women to optimize the screening and prevention of

ICC. It is necessary a longitudinal assessment in this cohort to know the association between HIV and HPV (HR) to determine the effects of antiretroviral therapy in the development and progression of cervical lesions

Prólogo

El Cáncer de cuello uterino representa el 9.8% de todos los cánceres humano. Cada año se diagnostican en el mundo 500 mil nuevos casos de cáncer cervicouterino, de estas mujeres cerca de 280 mil mujeres mueren y al menos 80% son de países de baja renta.

La incidencia de cáncer cervical varía a nivel mundial dependiendo de la región geográfica, desde 10 por 100 mil en el oeste de Europa hasta un 29.3 por 100 mil en el oeste de África o un 32.6% en el Caribe.

En España la incidencia anual de cáncer de cérvix en mujeres de todas las edades es de 7.6 por 100 mil y la mortalidad de 2.2 por 100 mil. En mujeres jóvenes (de 15 a 44 años) es de 6.6 por 100 mil siendo la segunda neoplasia más frecuente después del cáncer de mama.

A nivel mundial hay más de 33 millones de personas infectadas de HIV (ONUSIDA, 2007) y España ocupa el 3º lugar en incidencia de SIDA entre los países de Europa. En Cataluña la proporción de casos diagnosticados de SIDA en mujeres ha ido en aumento hasta llegar a 19.2% en el año 2006. Para el periodo 1994-2006 un 13,9% de mujeres fueron diagnosticadas de SIDA siendo el carcinoma invasivo de cuello de útero la enfermedad definitiva. (SIVES, 2008)

Esta bien documentado que las mujeres HIV positivas son más susceptibles a contraer HPV y a desarrollar SIL (De Sanjosé S *et al.*, 2002), en Cataluña la prevalencia de infección por HPV en población general de mujeres de 20 a 65 años es de 3%, sin embargo en las mujeres HIV positivas es muchísimo más elevada, en esta población los datos locales indican una prevalencia de infección por HPV que alcanza el 63 % (De Sanjosé *et al.*, 2003; Videla S *et al.*, 2005). Además, importantes datos indican que en Cataluña las mujeres HIV positivas tienen un mayor riesgo de ICC comparado con las mujeres de la población general. Mayans MV *et al.* el año 1999 encontró una tasa de incidencia de ICC entre mujeres HIV positivas y negativas entre 20 y 49 años de 18.5. y, en el año 2007, Galcerán *et al.* encontró que las mujeres con SIDA tenían un riesgo de cáncer cervical superior al observado en la población general, con una tasa de incidencia estandarizada de 41.8.

Dentro de este contexto, el presente estudio tiene como objetivos conocer la prevalencia y describir la distribución de la infección, de las lesiones cervicales y de los diferentes genotipos del HPV alto riesgo oncogénico (HR) en mujeres HIV positivas. Además, describir las características clínico-epidemiológicas y de la historia cribado de

las mujeres infectadas por el HPV (HR) y los factores asociados a la infección y a la presencia de alteraciones citológicas.

Lista de abreviaturas

ACO Anticonceptivos Orales

AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome

ASCUS Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance

CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia

CV Carga Viral

HAART Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV Human Immunodeficiency Virus

HPV (HR) High Risk Human Papilloma Virus

HPV (LR) Low Risk Human Papilloma Virus

HPV Human Papilloma Virus

HSIL High Squamous Intraepithelial Lesion

ICC Invasive Cervical Carcinoma

ITS Infección de Trasmisión Sexual

LSIL Low Squamous Intraepithelial Lesion

SIL Squamous Intraepithelial Lesion

Índice

Resumen	11
Abstract.....	13
Prólogo	15
Lista de abreviaturas	17
1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	21
1.1 Infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV)	23
1.1.1 El virus del Papiloma Humano: definición, organización genómica y	23
1.1.2 Epidemiología del HPV	26
1.1.3 Patogenia del HPV de alto riesgo oncogénico (HR)	27
1.2 Cáncer de cuello uterino	31
1.2.1 El cáncer de cuello uterino.....	31
1.2.2 Epidemiología del cáncer de cuello uterino	33
1.2.3 Historia natural.....	35
1.2.4 Carcinogénesis cervical	36
1.2.5 Cofactores asociados al desarrollo de Cáncer de cuello uterino.....	37
1.2.6 Diagnóstico de la patología asociada a la infección por HPV.....	44
1.2.7 Tratamiento de las neoplasias intraepiteliales cervicales y del cáncer cervical invasivo (ICC)	49
1.2.8 Programas de cribado y nuevas tecnologías.....	51
1.2.9 Vacunas profilácticas contra el HPV	53
1.3 Infección por Virus de la Inmunodeficiencia humana (HIV)	59
1.3.1 El virus de la inmunodeficiencia humana.....	59
1.3.2 Epidemiología del HIV	60
1.3.3 Inmunopatología del HIV/SIDA	61
1.3.4 Historia natural de la infección por HIV.....	61
1.3.5 Mecanismos de transmisión	65
1.3.6 Diagnóstico y Tratamiento	67
1.4 El Virus del Papiloma Humano en mujeres HIV positivas	69
1.4.1 Coinfección entre el HIV y el Virus del Papiloma Humano	69
1.4.2 Epidemiología del HPV en mujeres HIV positivas	70
1.4.3 Biología de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres HIV positivas	73
1.4.4 Clearance y persistencia de la infección.....	75

1.4.5 Impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART) en la Infección por HPV, lesiones cervicales y cáncer de cérvix.....	75
1.4.6 Programas de cribado de cáncer cervical y vacunas contra el HPV en mujeres HIV positivas.....	77
1.4.7 Patología del tracto genital inferior en mujeres HIV positivas.....	80
2. PROPÓSITO	81
3. JUSTIFICACIÓN.....	85
4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION	91
5. HIPÓTESIS.....	95
6. OBJETIVOS.....	99
7. MATERIAL Y MÉTODOS	103
8. RESULTADOS	125
9. DISCUSION	209
10. CONCLUSIONES	243
11. RECOMENDACIONES.....	249
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	253
12. ANEXOS	277

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 Infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV)

1.1.1 El virus del Papiloma Humano: definición, organización genómica y clasificación.

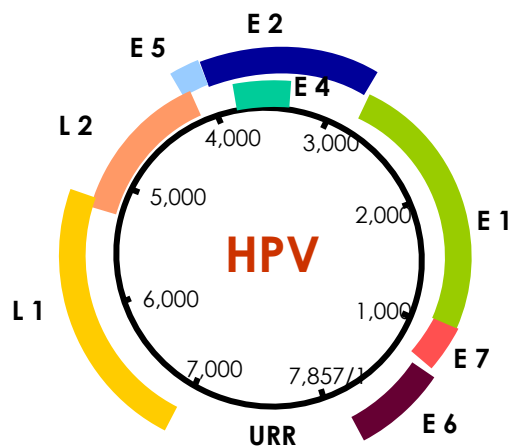
Desde mediados de la década de 1970 hemos sido testigos de una explosión informativa sobre el HPV. En esta época Zur Hausen sugirió que el HPV era, dada su condición de agente de transmisión sexual, un probable candidato en la génesis de las neoplasias del sistema genital.

Meisel, también durante los años 70, publicó una serie de artículos en los que describía una nueva lesión condilomatosa del cuello uterino inducida por virus. Aunque la coilocitosis ya había sido descrita, los investigadores destacaron la presencia de HPV intranuclear en las células coilocíticas asociadas con las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (CIN). Esta lesión plana y blanquecina se consideró precursora de la neoplasia cervical. (Disaia PJ *et al.*, 2002)

Hasta la fecha estudios epidemiológicos y moleculares han determinado que los HPV oncogénicos son el principal factor etiológico del cáncer de cuello uterino. (Walboomers JM *et al.*, 1999; Muñoz N, 2002)

El Virus del papiloma humano (HPV) es un ADN virus cuyas partículas están formadas por moléculas de ADN circular de 8000 pares de bases (pb) de longitud y envueltas por una cubierta proteica compuesta por 2 proteínas (L1 y L2). El genoma del HPV es capaz de codificar estas 2 proteínas y al menos 6 de las llamadas proteínas tempranas (E1,E2,E4- E7), las cuales son necesarias para la replicación viral y para el ensamblaje de las partículas virales (*Figura 1*). (Ferlay J *et al.*, 2002)

Figura 1. Esquema del Virus del Papiloma Humano



Existen más de 200 tipos de papilomavirus humanos, de los cuales por lo menos 118 tipos virales se han aislado y caracterizado, mediante la secuenciación del ADN de la región L1 del genoma viral, región bien conservada en todos los papilomavirus. Por lo menos 40, de los más de 100 tipos de HPV caracterizados, muestran marcado tropismo por la mucosa anogenital. (Bernard HU *et al.*, 2005)

El comité internacional de taxonomía de los virus (International Committee on the Taxonomy of Virus, ICTV) ha reconocido y separado oficialmente a los miembros de la antigua familia Papovaviridae en dos familias distintas Papillomaviridae y Polyomaviridae, los Papilomavirus forman parte de la familia Papillomaviridae. Con respecto al género, únicamente los alpha-papillomavirus son aquellos que afectan a la mucosa genital, en la *Tabla 1* se resumen los géneros más importantes. (De Villiers EM *et al.*, 2004)

Tabla 1. Propiedades biológicas y características de la organización genómica para cada género.

Genus	Propiedades biológicas	Organización genómica
Alpha-papilomavirus	En las lesiones mucosas y cutáneas en seres humanos, clasificación de alto y de bajo riesgo. Sobre la base de datos biológicos y moleculares-los tipos de alto riesgo (en las pre- y lesiones malignas) immortalizan los queratinocitos humanos, los tipos de bajo riesgo (lesiones benignas) no lo hacen.	ORF within the ELRa (ca. 300– 500 bp)
Beta-papilomavirus	Las lesiones cutáneas en los seres humanos existen en forma latente en la población general, activada en condiciones de inmunosupresión	ELR generalmente es 100nt E5 ORF ausente
Gamma-papilomavirus	Las lesiones cutáneas en los seres humanos-histológicamente se distingue por cuerpos de inclusión intracitoplásmica específicas para tipo de especies	ELR generalmente es menor que 100nt E5 ORF ausente

^a ELR = región entre los genes tempranos y tardíos del genoma del virus del papiloma.

Los papilomavirus se clasifican de acuerdo a su potencial oncogénico en aquellos que se relacionan con el cáncer cervical invasor, los cuales se denominan de alto riesgo oncogénico HPV (HR), y aquellos que se han aislado con mayor frecuencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado y de los condilomas acuminados que se denominan de bajo riesgo oncogénico HPV (LR).

Los tipos de HPV (LR) más comunes son los tipos 6 y 11, que se detectan con mayor frecuencia en verrugas genitales benignas y condilomas cervicales. Los HPV 16, 18, 31 y 45 son los tipos predominantemente encontrados en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y el cáncer de cuello uterino, siendo el HPV16 el tipo

más frecuentemente encontrado en los casos de cáncer invasor de cuello uterino del mundo. (Clifford GM *et al.*, 2003; Muñoz N *et al.*, 2003; Bosch FX *et al.*, 2002)

Un estudio de caso-control realizado por Muñoz *et al.* el año 2003 en 9 países diferentes donde se reclutaron 1978 mujeres con diagnóstico de cáncer cervical y 1928 mujeres controles dio como resultados que el 96.6% de las pacientes con Cáncer cervical tuvieron ADN de HPV. Además en este estudio 15 tipos de HPV fueron clasificado de alto riesgo oncogénico (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58, 59,68,73 y 82), 3 tipos fueron clasificados como probable alto riesgo oncogénico (26,53 y 66) y 12 tipos fueron clasificados de bajo riesgo oncogénico (6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81 y CP6108).

En febrero del 2009, 36 científicos de 16 ciudades se reunieron en la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC) para reevaluar la capacidad carcinogénica de los agentes biológicos clasificados como “carcinogénicos para el ser humano”, entre ellos, el virus del papiloma humano.

Según la nueva clasificación establecida, los tipos de HPV mas frecuentemente detectados en el cáncer cervical (16,18,31,33,35,45,52 y 58) y los 4 menos frecuentemente encontrados (39,51,56 y 59) fueron clasificados en el GRUPO 1 (Tabla 2). En orden de magnitud el riesgo de Cáncer puede ser mayor para la infección por HPV 16 que para los otros tipos HPV de alto riesgo GRUPO 1. El HPV 68 fue clasificado como “*probablemente carcinogénico* para el ser humano” GRUPO 2A. El resto de tipos de HPV de alto riesgo pertenecientes a los alfa especies fueron clasificados como “*posiblemente carcinogénicos*” GRUPO 2B. Finalmente El HPV 16 y 11 fueron clasificados como “*no carcinogénico para el ser humano*” GRUPO 3 (Bouvard V *et al.*, 2009).

Tabla 2. Clasificación de los diferentes tipos de Virus del Papiloma Humano (HPV)

Tipos HPV		Comentarios
Alpha HPV		
1	16	Más potente de los tipos de HPV, se sabe que puede causar cáncer en diversos sitios.
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Suficiente evidencia para cáncer cervical
2A	68	Limitada evidencia en humanos y Fuertes pruebas mecánicas para cáncer cervical
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limitada evidencia en humanos para cáncer cervical
2B	30, 34, 69, 85, 97	Suficiente o limitada evidencia en humanos
3	6, 11	No carcinogénico en humanos
Beta HPV		
2B	5 y 8	Limitada evidencia para cáncer de piel en pacientes con epidermoplastis verruciforme

Tipos de Virus del papiloma humano (HPV) evaluados por el grupo de trabajos monográficos de la IARC.

1.1.2 Epidemiología del HPV

Es difícil estimar la prevalencia general de la infección por HPV debido a que muchas de las personas tienen infección subclínica, por lo tanto, el HPV pasa a ser extremadamente común y en ocasiones poco detectable. La infección genital por HPV es la más comúnmente diagnosticada entre mujeres jóvenes sexualmente activas. La prevalencia media de infección por HPV oncogénico en mujeres de 30 años o más puede ser de hasta 9.2% (Sánchez-Alemán MA *et al.*, 2002; Bosch FX *et al.*, 2003). Como se ha indicado, gran parte de los estudios demuestran que el porcentaje de prevalencia de infección por HPV disminuye con la edad, apreciándose que la prevalencia vuelve a incrementarse por encima de los 55 años. (Herrero R *et al.*, 2000) La prevalencia de la infección por HPV a nivel mundial se estima en un rango que oscila entre el 2% y 44%. La amplia variación podría deberse a las diferentes características de la población estudiada cuando se desea conocer la incidencia-prevalencia de esta infección y a la sensibilidad de los diferentes métodos de laboratorio empleados para la detección del ADN-HPV. (Bosch FX *et al.*, 2003)

A manera general, más del 50% de las mujeres sexualmente activas se han infectado por uno o varios genotipos de HPV en algún momento de su vida. La mayor prevalencia de la infección por HPV se encuentra en el grupo de pacientes cuyas edades oscilan entre los 20 y 30 años. (Richardson H *et al.*, 2003; Cuschieri KS *et al.*, 2004)

La prevalencia varía según área geográfica, un estudio realizado por la IARC que abarcó 15 áreas geográficas de 4 continentes y mujeres de 15 a 74 años, muestra una prevalencia de 10,5% de infección por HPV, con un rango mínimo de 5% en ciudades del mediterráneo y algunas de sudeste de Asia, y un rango máximo de 15% en America latina y África. (Clifford GM *et al.*, 2005)

El HPV16 es el tipo viral más prevalente a nivel mundial, tanto en pacientes citológicamente normales como en pacientes con lesiones intraepiteliales cervicales (SIL) y carcinoma cervical. (Bosch FX *et al.*, 2003; Muñoz N *et al.*, 2003)

Las infecciones por HPV pueden ser únicas (por un solo tipo de HPV) o múltiples (por varios tipos de HPV de alto y/o bajo riesgo oncogénico). La infección por múltiples tipos de HPV varía según las características de la población estudiada y el tipo de SIL o cáncer invasor. En el caso de las SIL, la prevalencia de infección múltiple es mayor si se compara con la hallada en casos de cáncer cervical invasivo, aproximadamente un 20%.(Muñoz N *et al.*, 2003)

Esta variación depende precisamente de la población estudiada y, sobre todo, del grado de sensibilidad del ensayo de detección del ADN viral utilizado.

Las mujeres portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) tienen elevada prevalencia de infección múltiple, a su vez que elevado porcentaje de lesiones intraepiteliales escamosas. (Branca M *et al.*, 2004)

En España, se estima que la prevalencia de la infección por HPV en la población es del 3% siendo una de las más bajas en Europa (De Sanjosé S *et al.*, 2003). Este dato coincide con la baja incidencia de cáncer cervical, que es una de las menores del mundo. (Ferlay J *et al.*, 2002)

1.1.3 Patogenia del HPV de alto riesgo oncogénico (HR)

1.1.3.1 Aporte del papilomavirus humano en el inicio de la carcinogénesis cervical

Los oncogenes E6 y E7 de los HPV (HR) que se expresan en las células neoplásicas cervicales están implicados en su transformación e inmortalización y se requieren para el mantenimiento del fenotipo maligno. (Mcmurray HR *et al.*, 2001)

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en población general, en mujeres jóvenes sexualmente activas y en pacientes con diagnóstico de cáncer cervical confirmado han permitido establecer, a nivel mundial, que la infección por HPV transmitida sexualmente es el principal agente etiológico y juega un papel central en el proceso de carcinogénesis. (Zur Hausen H *et al.*, 2002; Muñoz N *et al.*, 2003)

Existen una serie de situaciones que conllevan a la transformación maligna de las células del cuello uterino infectadas de forma persistente con HPV de alto riesgo oncogénico, a continuación se detalla alguna de las más importantes.

1.1.3.2 Ciclo de replicación del HPV

El ciclo de replicación del HPV se inicia con la entrada del virus al tejido de revestimiento facilitado probablemente por una leve abrasión o microtraumas. La partícula viral podría unirse a receptores de superficie específicos como las integrinas o el heparan sulfato, a este último se unen algunos tipos de HPV específicos como el 16 y el 33 entre otros. (Giroglou T *et al.*, 2001)

Una vez en el tejido cervical, este virus se aloja en el núcleo de las células del estrato germinativo del epitelio cervical escamoso y/o metaplásico de la zona de transformación, de manera tal que pueda aprovechar la maduración y diferenciación epitelial para producir proteínas que le permitirán ensamblar 60 nuevas partículas virales activamente (Frattini MG *et al.*, 1996). A medida que asciende el proceso madurativo de la célula, se expresan las proteínas virales tempranas E encargadas de la replicación y transcripción viral, específicamente E1, E2, E6 y E7. La amplificación del ADN viral así como la expresión de genes virales tardíos (L1/L2) sólo ocurre en las células epiteliales que alcanzan la diferenciación terminal de carácter vegetativo inducida por el virus. (Frattini MG *et al.*, 1996)

La localización del ADN del HPV dentro del núcleo de las células infectadas predice el curso biológico de la lesión cervical inducida por este virus. El ADN viral se encuentra en forma episomal en las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, mientras que en las de alto grado y en el cáncer invasor, está integrado formando parte del genoma celular. (Cullen AP *et al.*, 1991)

Si la infección adopta un curso subclínico o latente, es muy probable que se trate de una infección con un tipo viral de bajo riesgo oncogénico como el HPV 6 que será controlada por la respuesta rápida de la inmunidad celular, desapareciendo espontáneamente sin provocar ningún tipo de evidencia clínica ni citológica. (Moscicki AB *et al.*, 1998; Schiffman M *et al.*, 2003)

1.1.3.3 Persistencia de HPV de alto riesgo oncogénico y su rol en la carcinogénesis cervical

Existen diversas definiciones de persistencia de infección por HPV, sin embargo una de las más utilizadas es la detección de ADN de los mismos tipos de HPV en muestras cérvico-vaginales obtenidas en visitas de seguimiento espaciadas por un intervalo de tiempo que puede ser 6-12 meses en mujeres que fueron negativas en la exploración inicial (Berrébi A *et al.*, 2008; Dalstein V *et al.*, 2003; Castle PE *et al.*, 2005). La mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y asintomáticas, sólo una pequeña fracción de pacientes tendrá una infección por HPV (HR) con carácter persistente, que evolucionará a neoplasia cervical (Ho GY *et al.*, 1998; Moscicki AB *et al.*, 1998). Un estudio prospectivo realizado en Brasil indica una persistencia de infección por HPV del 34%, siendo definida la persistencia, en este estudio, como ADN de HPV de mismo tipo positivo en 2 visitas consecutivas separadas de 6 meses cada una. En este

mismo estudio, el 80,7% de las mujeres positivas para HPV aclaró la infección en una media de periodo de 19 meses. (Rosa MI *et al.*, 2008)

La sola infección por HPV (HR) no es suficiente para causar la transformación celular y es necesaria la implicación de otros factores de tipo ambiental, relacionados con el virus e inclusive inherentes al mismo huésped, que en cooperación al HPV inducirán y darán origen al crecimiento neoplásico (Moscicki AB *et al.*, 2001). Estos cofactores serán detallados más adelante.

La integración del ADN viral oncogénico al genoma celular es probablemente el evento crítico en la carcinogénesis cervical y éste siempre precede al desarrollo de anomalías cromosómicas. (Pett MR *et al.*, 2004)

Se conoce que la secuencia genómica del HPV se interrumpe a nivel del fragmento de lectura abierta E2 (Furumoto H *et al.*, 2002). La interrupción del gen viral E2 conlleva a una sobreexpresión de forma descontrolada de los oncogenes E6/E7 debido a una mayor inestabilidad por la fusión célula-virus. (Thierry F *et al.*, 2004)

Estudios in Vitro en cultivo celular de queratinocitos humanos han demostrado que la expresión conjunta de E6/E7 de HPV (HR) es suficiente para inducir la inmortalización de los queratinocitos humanos en el cultivo celular y podría cooperar con los oncogenes celulares para proporcionarle a la célula ventaja, permitiendo así el crecimiento descontrolado, evasión de la apoptosis e inducción de la transformación maligna. (Southern SA *et al.*, 2000)

La primera de las interacciones entre el virus y la célula que lo hospeda es la unión directa y el secuestro físico del producto del gen supresor tumoral Retinoblastoma (pRb), la proteína pRb por parte de la oncoproteína E7 del HPV (HR), impidiendo que esta proteína desempeñe la función crucial de regular la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S. (Wesness BA *et al.*, 1990)

El producto del oncogén E6 es una proteína de su mismo nombre, que se asocia a una proteína celular compleja, la AP-E6. Este complejo, a su vez, se une al producto del gen supresor de tumor P53 que es la principal diana de E6 para provocar su inactivación funcional. (Longworth MS *et al.*, 2004; Hubbert NI *et al.*, 1992) Como consecuencia de esta unión, se inactiva la vía responsable de la inducción de la apoptosis. Además se inactivan otros genes pro-apoptosis. La oncoproteína E6 se considera una proteína multifuncional porque es capaz de interactuar con varias proteínas celulares y cumplir diferentes funciones como inmortalización de células epiteliales humanas, transformación celular, activación transcripcional y modulación de la apoptosis. (Li TT *et al.*, 2005)

En resumen, se requiere la expresión continua de los oncogenes virales E6 y E7 de los HPV (HR) para mantener el fenotipo maligno (Doorbar J, 2005). La demostración de la inactivación de los productos de los genes supresores de tumor, pRb y p53, ha proporcionado una explicación básica de cómo los HPV (HR) inducen la transformación neoplásica de las células cervicales. (Howley PM *et al.*, 1991)

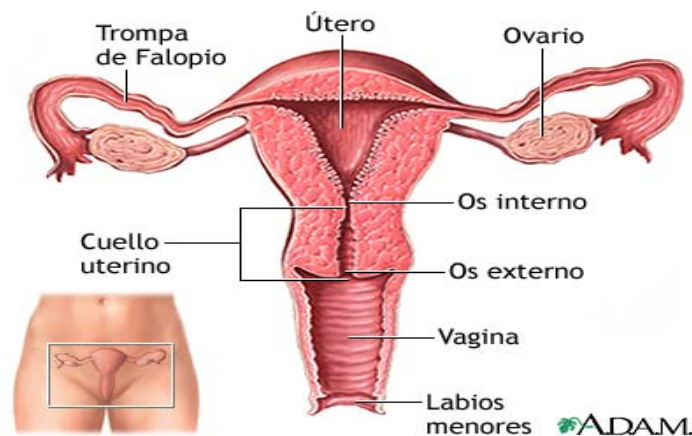
1.2 Cáncer de cuello uterino

1.2.1 El cáncer de cuello uterino

El cuello uterino, que constituye la parte distal del útero, está compuesto por un cilindro de tejido fibromuscular separado del cuerpo uterino por el orificio cervical interno (OCI). El *ectocérvix (os externo)* está recubierto de *epitelio estratificado no queratinizante (epidermoide, escamoso)* en continuidad con el epitelio vaginal, y se une con el epitelio columnar en la denominada unión escamocolumnar (UEC) o escamocilíndrica. El *endocérvix (os interno)* está recubierto de *epitelio columnar (glandular)* que consta de una sola capa de células cilíndricas mucosecretoras. (Figura 2)

La UEC es el punto en que el epitelio escamoso se une con el columnar, generalmente esta ubicado en el ectocérvix en la mujer joven y en el endocérvix en la mujer menopáusica.

Figura 2. Esquema Aparato reproductor femenino



La zona de transformación (ZT) se identifica como el área de unión del epitelio escamoso y columnar. En esta área hay una constante división celular ya que el epitelio columnar es sustituido por nuevo epitelio escamoso (epitelio metaplásico). (De Palo G *et al.*, 2001)

Se considera que el cáncer cervical es un tumor epitelial no hormono-dependiente, que se propaga por extensión local e infiltración linfática. La invasión de la parte

superior de la vagina, los parametrios, la vejiga y el recto es la forma más habitual de propagación. (Blaustein's, 1994)

Los cánceres de cuello uterino primarios se originan a partir de los tejidos epiteliales que recubren la mucosa cervical, del *epitelio escamoso pluriestratificado plano* o del *epitelio glandular*. Puede verse una variedad de subtipos histológicos, que varían en grado de diferenciación y características morfológicas.

Según sus características histológicas, existen 2 tipos de cáncer de cuello uterino: el carcinoma de células escamosas o tipo epidermoide y el adenocarcinoma.

El carcinoma de células escamosas surge de lesiones precancerosas bien definidas como lo son las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) o neoplasia intraepitelial cervical (CIN), que constituyen un espectro de alteraciones no invasoras asociadas a la infección por virus papiloma humano. Abarcan desde las alteraciones displásicas leves y las propias de dicha infección viral, a nivel del tercio inferior del epitelio escamoso (LSIL) hasta aquellas alteraciones que ocupan la totalidad de los espesores epiteliales (HSIL o carcinoma in situ), siempre confinados al epitelio, con la membrana basal intacta. (De Palo G *et al.*, 2001)

El adenocarcinoma de cuello uterino surge de las células de reserva subcolumnares pluripotenciales del epitelio columnar endocervical y es el adenocarcinoma in situ el precursor inmediato del adenocarcinoma invasor del cérvix. El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado y el más prevalente a nivel mundial. (Bosch FX *et al.*, 2000; Clifford GM *et al.*, 2003; HPV Centre information Summary Report, 2009)

1.2.1.1 Etiología del cáncer de cuello uterino

El rol causal del Virus del Papiloma Humano en todos los cánceres de cuello uterino ha sido comprobado tanto biológica como epidemiológicamente. Diversos estudios han proporcionado evidencia de que el genoma de ciertos papilomavirus humanos está presente en más del 90% de los casos de cáncer cervical, estableciéndose de esta forma la relación causal entre la infección genital por HPV y el cáncer cervical. (Muñoz N *et al.*, 2003)

La mayor serie de casos de cáncer cervical invasivo investigados con un protocolo estándar ha sido elaborada por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC). En este estudio participaron cerca de 1000 mujeres con cáncer cervical invasivo de 22 países. Después de reanalizar los casos inicialmente HPV negativos se

detectó ADN de HPV en el 99,7% de los tumores. (Bosch FX *et al.*, 1995; Walboomers JM *et al.*, 1999)

Se estima que entre el 2% y el 20% de la población femenina mundial se le ha detectado ADN de HPV en su cuello uterino en algún momento. Además se ha establecido que, bajo ciertas condiciones, estas infecciones virales persisten y son capaces de inducir el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado que progresan a cáncer invasor, de esta población, las pacientes cuya edad se encuentra sobre los 30 años podrían representar aquellas en las que ha fallado la eliminación del virus (persistencia viral) y se consideran, entonces, el grupo con relativo alto riesgo de cáncer cervical. (Monsonego J *et al.*, 2004)

En 1995, el grupo de trabajo del programa de monografías de la IARC concluyó que existía evidencia suficiente para confirmar la carcinogenicidad de los HPV de alto riesgo 16 y 18. Desde entonces se han finalizado muchos estudios de casos y controles que estiman el riesgo de cáncer asociado a la presencia de tipos adicionales de HPV.

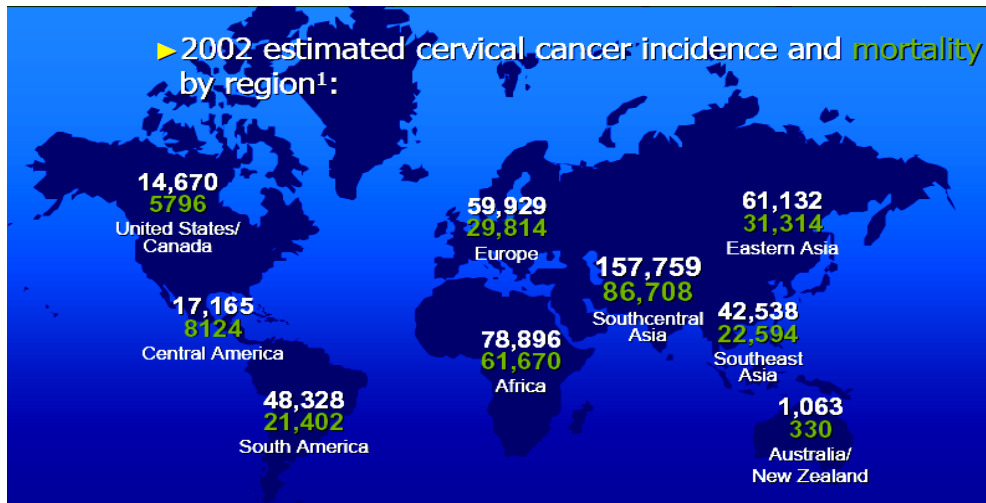
1.2.2 Epidemiología del cáncer de cuello uterino

El Cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en la población femenina a nivel mundial con estimaciones de 493 mil nuevos casos en el año 2002. Más de 280 mil mujeres mueren cada año en el mundo por cáncer de cuello uterino, de las cuales al menos 80% son de países de renta baja como África Subsahariana, América latina y el Caribe, en estos países el cáncer cervical representa el 15% de los cánceres femeninos: (Bosch FX *et al.*, 2000; Ferlay J *et al.*, 2002)

El Cáncer de cuello uterino representa el 9.8% de todos los cánceres humanos. Cada año se diagnostican en el mundo cerca de 500 mil nuevos casos, de los cuales cerca de la mitad pacientes fallece. (Vizcaino AP *et al.*, 2000)

La incidencia varía a nivel mundial dependiendo de la región geográfica, desde un 10 por 100 mil en el oeste de Europa hasta un 29.3 por 100 mil en el oeste de África, 28,6 por 100 mil en América del sur o un 32.6 por 100 mil en el Caribe (Ferlay J *et al.*, 2002). (*Figura 3*)

Figura 3. Estimación a nivel mundial de incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

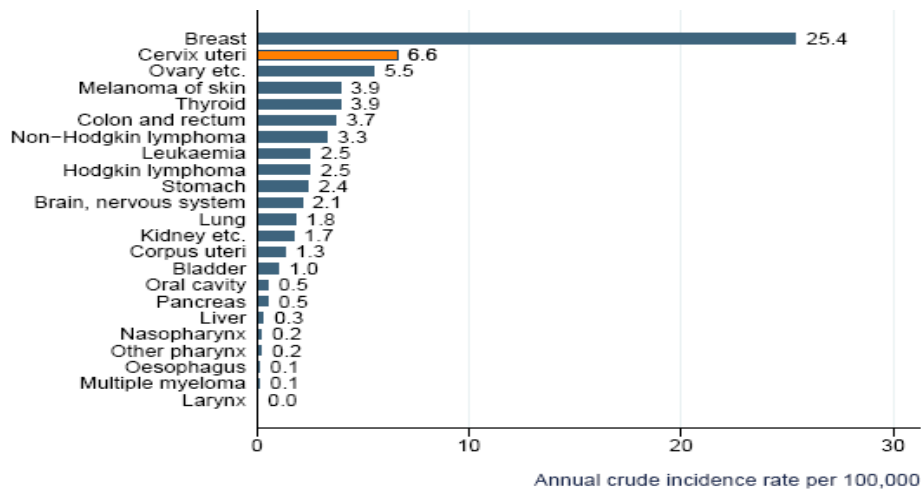


Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004

En países de renta baja, el cáncer de cuello uterino es el tumor más frecuentemente diagnosticado y las pacientes son atendidas generalmente con tumores en etapa avanzada e incurable. El cáncer cervical, sin embargo, es una de las pocas neoplasias que puede prevenirse, cuando se detectan alteraciones de tipo precanceroso en el tejido cervical y si son tratadas a tiempo y con éxito, es muy posible que la mujer no desarrolle cáncer invasor. En los Países de renta alta, donde los programas de pesquisa de cáncer de cuello uterino y lesiones precursoras están bien organizados, abarcando la población general y sobre todo la población con mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad, es más frecuente el diagnóstico, seguimiento y tratamiento efectivo de lesiones cervicales preinvasivas y hallazgos citológicos atípicos. En estos países el cáncer cervical representa solo un 3,6% de los nuevos casos de cáncer femenino. (Bosch FX *et al.*, 2000; Ferlay J *et al.*, 2002)

En España la incidencia anual de Cáncer de cérvix en mujeres de todas las edades es de 7.6 por 100 mil (10.3 cruda) y la mortalidad es de 2.2 por 100 mil (3.6 cruda). En mujeres jóvenes (15-44 años) la incidencia es de 6,6 por 100 mil (*Figura 4*), siendo la segunda neoplasia más frecuente después del cáncer de mama. (Ferlay J *et al.*, 2002) En Cataluña, en el periodo 1998-2002, la incidencia fue de 6.6 por 100 mil (9.6 cruda) en Girona y de 7.4 por 100 mil (10.8 cruda) en Tarragona. (HPV Centre information. Summary Report, 2009)

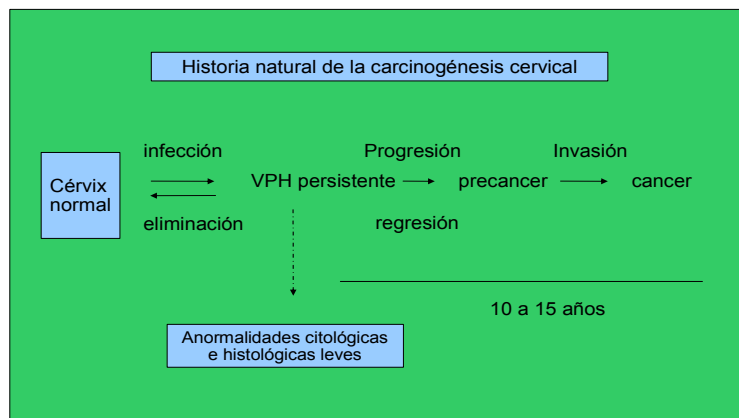
Figura 4. Neoplasias más frecuentes en España en mujeres jóvenes (15-44 años)



1.2.3 Historia natural

Los principales pasos necesarios para el desarrollo de cáncer de cuello uterino incluye la infección por un virus del papiloma humano de alto riesgo, persistencia de la infección viral, progresión a neoplasia intraepitelial y finalmente la invasión de otros tejidos (*Figura 5*)

Figura 5. Esquema historia natural de la carcinogénesis cervical



Dentro de la historia natural del cáncer cervical, cabe la posibilidad de que ocurra la eliminación del virus en pacientes inmunocompetentes o la regresión espontánea de una condición precancerosa, ambos en un período de tiempo que no excede los dos

años. En la mayoría de los casos el HPV es eliminado, el 80% de las infecciones por HPV se aclaran durante el primer o segundo año. (Richardson H *et al.*, 2003)

La infección ocurre durante el contacto sexual, los HPV son los agentes más comúnmente transmitidos mediante el coito (Burk RD *et al.*, 1996). En dicha transmisión intervienen una serie de factores de riesgo, muchos de ellos precisamente de índole sexual, pero además, una serie de otros cofactores relacionado que serán mencionados mas adelante.

La persistencia de la infección por HPV depende de la permisividad celular y de cofactores que cooperan con el virus para que este se replique y aumente la carga viral, siendo esto un evento crucial para el desarrollo del cáncer cervical. Es importante destacar, que la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias, eliminándose espontáneamente, con intervención adecuada del sistema inmune, pero también puede pasar a un estado de latencia por un largo período de tiempo (Ho GY *et al.*, 1998). Durante la persistencia del HPV en el epitelio cervical, es posible que ocurra la integración del genoma viral en el celular, siempre y cuando se trate de un tipo viral oncogénico, de allí la relevancia de esta fase de persistencia. La habilidad de los HPV para integrarse al genoma celular es lo que le proporciona su potencial oncogénico (Scheurer ME *et al.*, 2005). El desarrollo de la neoplasia intraepitelial y la enfermedad invasora ocurren como consecuencia de las alteraciones genéticas y epigenéticas inducidas por los papilomavirus humanos oncogénicos.

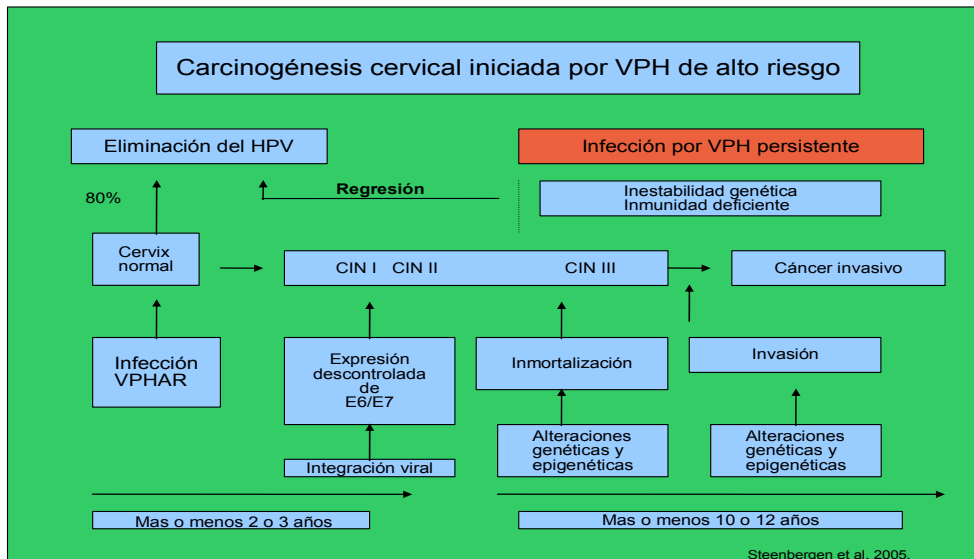
1.2.4 Carcinogénesis cervical

Las oncoproteínas de los HPV de alto riesgo oncogénico modulan la función de una variedad de proteínas celulares involucradas en el control del ciclo celular y la replicación del genoma celular. Durante este proceso, los puntos de control más importantes son bloqueados funcionalmente por estas oncoproteínas virales, hecho que conduce a la acumulación de anomalías genéticas y a una eventual transformación maligna. Sin embargo, el HPV no es suficiente para causar el desarrollo de la enfermedad invasora y metastásica. Además, se requiere de la acción de cofactores que durante todo el proceso influyen para que este evolucione y finalmente se establezca la lesión con potencial invasor. A continuación, se resume el proceso de carcinogénesis cervical iniciado por HPV (HR) (*Figura 6*) y los cofactores que se asocian para completar la transformación maligna de la mucosa cervical.

Cuando el cuello uterino es infectado por un HPV (HR) pueden ocurrir 2 cosas, la eliminación espontánea que generalmente ocurre con las CIN I y CIN II o que la

infección persista. Cuando la infección es persistente puede causar CIN III o un carcinoma cervical invasivo, hay que destacar que para que estos eventos ocurran pueden pasar entre 10 o 12 años

Figura 6. Esquema carcinogénesis cervical iniciada por HPV de alto riesgo



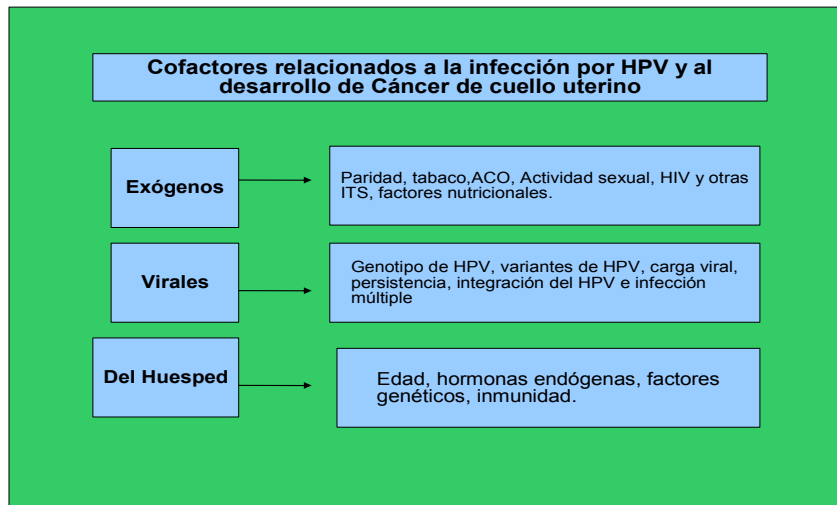
1.2.5 Cofactores asociados al desarrollo de Cáncer de cuello uterino

A pesar de que muchas mujeres contraen infecciones cervicales por el HPV, la mayoría de las infecciones no progresan a cáncer cervical, por lo tanto es probable que otros cofactores intervengan en este proceso patológico.

El largo período de latencia entre la infección primaria por HPV y el surgimiento del cáncer cervical sugiere la existencia de cofactores adicionales que podrían estar involucrados en el desarrollo tumoral, esto indica que la infección por HPV es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer cervical. (Mougin C *et al.*, 2001)

Los 3 grupos de cofactores potencialmente relacionados son: 1. Cofactores medioambientales o exógenos, incluyendo anticonceptivos hormonales, hábito tabaquero, paridad y coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (ITS); 2. Cofactores virales, como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos de HPV, variantes de HPV, carga viral e integración viral; 3. Cofactores del huésped, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmune. (Figura 7)

Figura 7. Esquema cofactores relacionados al desarrollo de cáncer de cuello uterino.



1.2.5.1 Cofactores Exógenos

Alta paridad

La alta paridad ha sido asociada a la etiología del cáncer cervical de manera consistente en estudios caso-control. Estudios realizados concluyen que el riesgo de cáncer cervical aumenta linealmente con el aumento de número de embarazos y en mujeres con 7 o más embarazos de término comparado con nulíparas. (Muñoz N *et al.*, 2002)

Se ha postulado que el mecanismo a través del cual una alta paridad aumenta el riesgo de carcinoma cervical es mediante el mantenimiento durante muchos años de la zona de transformación en el exocérnix, lo cual puede facilitar la exposición al HPV. Además podría estar implicada la influencia de hormonas endógenas durante la gestación y al trauma cervical que ocasiona cada parto. (Hildesheim R *et al.*, 2001)

Hábito tabáquico

La IARC ha clasificado el hábito tabáquico como causa de cáncer cervical.

En los resultados de la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos de Cáncer de Cérnix (ICESCC), que estudia los efectos de cofactores exógenos en el riesgo de cáncer de cérnix, las mujeres fumadoras presentaban un aumento

significativo de riesgo cáncer cervical en comparación con las mujeres que nunca habían fumado (RR: 1,60; IC 95%: 1,48-1,73). Además el riesgo aumentaba en función del número de cigarrillos consumidos al día, las mujeres que fuman 15 cigarrillos tienen un RR de 1,98 frente a las que fuman ninguno. (Carcinoma of cervix and tobacco smoking. Collaborative reanalysis, 2006)

Los mecanismos que podrían explicar los efectos del hábito tabáquico en el aumento del riesgo de cáncer cervical son la reducción de la respuesta inmunitaria del cuello uterino, efectos relacionados con el metabolismo de las hormonas femeninas y daños genéticos directos producidos por carcinógenos relacionados con el hábito tabáquico. (Muñoz M *et al.*, 2006)

Anticonceptivos orales (ACO)

La IARC ha clasificado los anticonceptivos hormonales combinados como oncogénicos para el cuello uterino. (Cogliano V *et al.*, 2005)

Se a reportado un mayor riesgo de cáncer cervical en aquellas usuarias de ACO por más de 5 años consecutivos de hasta 3 veces más, en comparación con mujeres que nunca los habían usado. El mecanismo asociado es la influencia de las hormonas en la progresión hacia la lesión invasora mediante la promoción para la integración del ADN-HPV en el genoma celular y el estímulo de la transcripción de las oncoproteínas de HPV (HR) E6/E7 y por consiguiente la persistencia viral. (Hildesheim R *et al.*, 2001)

Inicio de la actividad sexual y número de parejas sexuales

El inicio de la actividad sexual a edades muy tempranas se ha postulado como un factor de riesgo para la infección por HPV (Almonte M *et al.*, 2008). Las pacientes jóvenes tienen un epitelio metaplásico con la consecuente ectopia y exposición de la zona de transformación a agentes infecciosos, variaciones de pH y a otros cofactores, al iniciar su actividad sexual hacen al cuello uterino más vulnerable y susceptible a la acción de carcinógenos. (Hildesheim R *et al.*, 2001)

La prevalencia de la infección por HPV incrementa con el número de parejas sexuales y con el número de nuevas parejas sexuales, lo cual apoya la definición de que el cáncer cervical es una enfermedad de transmisión sexual. Este es un factor independiente de otros factores como edad, uso de ACO, raza y otras características de comportamiento sexual. (Shin HR *et al.*, 2003)

Las pacientes monógamas muestran bajos porcentajes de prevalencia de infección por HPV. (De Sanjosé S *et al.*, 2003)

Otras infecciones de transmisión sexual (ITS)

Se han propuesto varios mecanismos por medio de los cuales la existencia de coinfecciones a nivel cervical podrían contribuir en el proceso de transformación epitelial al crear un microambiente más favorecedor para la acción del HPV; las infecciones de transmisión sexual inducen un estado inflamatorio crónico en el que los metabolitos oxidativos, especialmente el óxido nítrico, provocan inclusive daño genotóxico. (Smith JS *et al.*, 2002; Castle PE *et al.*, 2003)

Además, la condición inflamatoria disminuye la respuesta inmune celular local mediante la inhibición de la producción de interleukinas en un ambiente oxidativo; la presencia de oxígeno reactivo influye en la replicación del HPV aumentando la carga viral, en la transcripción de las oncoproteínas E6/E7 y en la proliferación celular y apoptosis. (Castle PE *et al.*, 2003)

Las infecciones cervicales asociadas, causadas por otros agentes infecciosos diferentes al HPV como el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) y Chlamydia trachomatis (CT), podrían actuar en conjunto con el papilomavirus humano e incrementar el riesgo para cáncer invasor. (Smith JS *et al.*, 2002)

La CT también se ha asociado a un aumento del doble del riesgo de cáncer cervical en mujeres positivas por anticuerpos a la CT (OR: 1,8; IC 95%: 1,2-2,7). (Smith JS *et al.*, 2004)

Los individuos inmunosuprimidos a causa del HIV o transplantados presentan un riesgo aumentado de cánceres anogenitales asociados al HIV comparado con individuos sanos de la misma edad. Además las mujeres HIV positivas presentan mayor riesgo de SIL al compararse con mujeres HIV negativas. Esta asociación parece ser más fuerte en mujeres con linfocitos CD4 bajos (Palefsky JM *et al.*, 2003). Las mujeres coinfectadas por HIV y HPV simultáneamente también presentan mayor riesgo de SIL que las mujeres que solo están afectadas con uno de estos dos virus.

Factores nutricionales

No existe evidencia convincente del papel de la dieta y la nutrición en la carcinogénesis cervical. Los pocos estudios existentes sobre el papel de la dieta en la

persistencia de la infección por HPV han mostrado un posible efecto protector de las dietas ricas en frutas, verduras, vitaminas C y E, beta y alfa carotenos, licopeno y luteína entre otros. (García-Closas R *et al.*, 2005)

A pesar de que la información disponible no es convincente, hay cierto respaldo para la hipótesis de que los nutrientes antioxidantes podrían tener un papel protector en la carcinogénesis cervical. (Castle PE *et al.*, 2003)

1.2.5.2 Cofactores virales

Genotipos de HPV

El ADN de HPV ha sido detectado en más del 90% de mujeres con cáncer cervical. Como se ha dicho anteriormente los HPV se clasifican por su riesgo oncogénico, las mujeres infectadas con HPV (HR) como el 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 59,68 o 73 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical si se comparan con aquellas infectadas por un tipo HPV (LR) como el 6, 11 u 81. (Muñoz N *et al.*, 2003)

Variantes de HPV

La presencia de variantes de genotipos virales de alto riesgo como HPV 16 o 18 es un factor que contribuye a la persistencia y al desarrollo de SIL y cáncer de cuello uterino. (Cruz MR *et al.*, 2004; Calleja-Macias IE *et al.*, 2004)

Se ha demostrado que las variantes del genotipo viral 16 tienen propiedades diferentes en cuanto a potencial oncogénico. El incremento de las variantes no europeas del HPV16 (AA) sugiere que son más oncogénicas que las variantes europeas, lo cual puede contribuir a la persistencia e integración viral. (Tornesello MI *et al.*, 2004)

Persistencia, integración y carga viral

A pesar de la elevada prevalencia de esta infección viral, la enfermedad neoplásica cervical surge después de un largo período de persistencia viral, prerequisite para el desarrollo de HSIL y carcinoma invasor. (Richardson H *et al.*, 2003)

La persistencia del virus favorece la integración del genoma a los cromosomas de las células infectadas (Tjalmawa *et al.*, 2005). La carga viral elevada también favorece la

integración de virus, sobre todo si la paciente presenta una citología anormal (Giuliano AR *et al.*, 2004). Las cargas virales bajas se asocian con normalidad citológica y un riesgo bajo de lesiones o desarrollo de cáncer, sin embargo, a nivel clínico, la importancia pronóstica de las cargas virales elevadas no está bien establecida (Lorincz AT *et al.*, 2002). Aun así en determinados estudios se ha propuesto que la determinación de la carga viral podría ser usado como un marcador de progresión de lesiones intraepiteliales a lesiones clínicamente significativas. (Dalstein V *et al.*, 2003)

Infecciones múltiples

Las infecciones por múltiples tipos de HPV podrían favorecer la persistencia viral y, por ende, aumentar el riesgo de progresión del proceso infeccioso. Se requieren más estudios que permitan aclarar la relevancia de las infecciones múltiples por HPV (HR) en la progresión de la lesión neoplásica cervical. (Cushieri KS *et al.*, 2004)

Según mediciones obtenidas mediante técnicas sensibles de detección de ADN de HPV, en más del 20-30% de las mujeres afectadas por infecciones cervicales se detecta presencia de más de un tipo de virus, independiente del grado de la patología. (Moscicki AB *et al.*, 2004)

Las infecciones múltiples se pueden presentar en pacientes sin anomalías citológicas, además en casos de LSIL e inmunosuprimidas por infección con HIV. (Molano M, 2002; Cuschieri KS *et al.*, 2005)

1.2.5.3 Cofactores del huésped

Edad

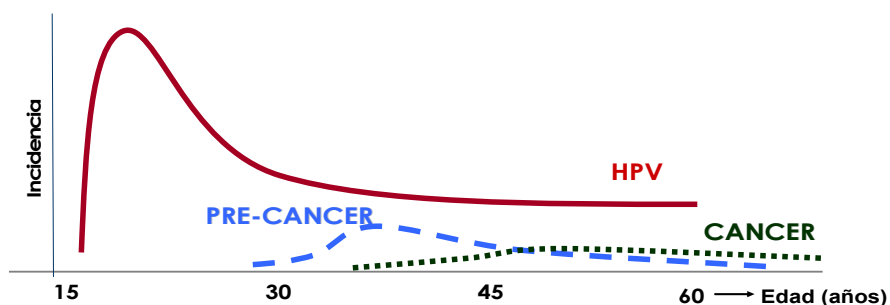
Las mujeres que empiezan su vida sexual activa tienen mayor riesgo de infección por HPV, el cáncer cervical se presenta, en la mayoría de los casos, a edades avanzadas (*Figura 8*). Las mujeres jóvenes sexualmente activas presentan las mayores tasas de prevalencia de la infección por HPV, alcanzando hasta un 43% (Cushieri KS *et al.* 2004). A medida que avanza la edad se observa una disminución de la infección genital por HPV (9,2%) a nivel mundial. (Bosch FX *et al.*, 2000; Scheurer ME *et al.*, 2005)

Los estudios de casos y controles llevados a cabo en diferentes regiones del mundo muestran un pico de prevalencia de infección por HPV en mujeres cuya edad está alrededor de los 25 años, luego se aprecia una disminución de las tasas de prevalencia en mujeres de 35 a 54 años y se encuentra un segundo pico después de los 55 años, que probablemente se debe a la reactivación de infecciones latentes. (Castle PE *et al.*, 2005; Clifford GM *et al.*, 2005)

Independientemente de la edad y origen geográfico de la población estudiada, el HPV 16 es el genotipo viral más prevalente (Clifford GM *et al.*, 2005). Entre mujeres de 23 a 31 años puede verse una incidencia de HPV 16 de 24%. (Laukkanen P *et al.*, 2003)

La infección por HPV es muy común pero también es transitoria debido quizás al desarrollo de una respuesta inmune de tipo específico efectiva que se encarga de controlar el virus, sobre todo si es de bajo riesgo. (Steenbergen RDM *et al.*, 2005)

Figura 8. Incidencia de infección por HPV y de cáncer cervical según edad.



Schiffman M. *et al.*, 2005

Inmunidad

Las pacientes inmunosuprimidas como ocurre en los casos de infección por HIV son más propensas a la infección por HPV y al desarrollo de SIL. (De Sanjosé S *et al.*, 2000; Levi J *et al.*, 2002)

Mas adelante hablaremos detalladamente sobre este punto.

Hormonas endógenas

Los cambios hormonales también influyen en el riesgo de desarrollo de neoplasia cervical, específicamente aquellos que ocurren en estado de gestación en donde se produce un cambio en la producción hormonal lo cual provoca aumento de la proliferación celular a nivel de la zona de transformación y de la ectopia con la consecuente exposición de la zona de transformación al exocérnix durante un tiempo prolongado. (Muñoz N *et al.*, 2002)

1.2.6 Diagnóstico de la patología asociada a la infección por HPV

1.2.6.1 Diagnóstico citológico

La citología cervical ha tenido un impacto fundamental sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical.

Las células epiteliales cervicales anormales infectadas por HPV pueden detectarse microscópicamente en frotis cervicovaginales teñidos con tinción de *Papanicolaou*, los cuales constituyen la base de los programas de pesquisa de cáncer cervical y sus lesiones precursoras. Esta es la principal fuente de detección de pacientes de alto riesgo de progresión de la enfermedad. (Cuschieri KS *et al.*, 2005)

La clasificación del papanicolau ha cambiado muchísimas veces, sin embargo, y en un intento por aclarar la variada terminología diagnóstica existente, se desarrolló en 1988 el sistema Bethesda (TBS) que sustituyó a la clasificación de papanicolau en los Estados Unidos. Este sistema tiene un impacto fundamental sobre el tratamiento clínico, ya que se valora (Disaia PJ *et al.*, 2002):

1. La idoneidad para su estudio diagnóstico. Si hay falta de células o material extraño en el frotis que lo hagan poco satisfactorio para su interpretación.
2. Las infecciones cuya presencia puede sugerirse a partir del informe citológico.
3. Las anomalías de las células epiteliales, que siguen la siguiente clasificación:
 - a. Atipias: Este término se emplea exclusivamente cuando los hallazgos citológicos son de importancia indeterminada (ASCUS)
 - b. Lesiones intraepiteliales escamosas (SIL): SIL de bajo grado (LSIL) que incluye los casos de cambios asociados con HPV y displasia leve (CIN I) y SIL de alto

grado (HSIL) que incluye los cambios celulares que sugieren displasia moderada o grave (CIN II y CIN III), así como carcinoma in situ.

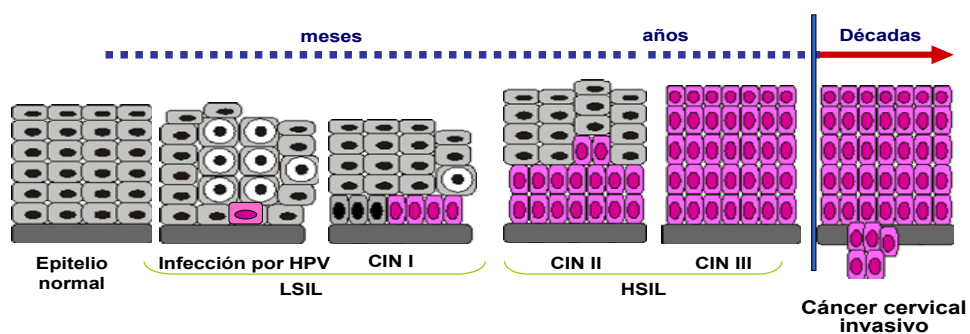
1.2.6.2 Diagnóstico histopatológico

Los criterios histológicos para llegar al diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) dependen del hallazgo de aneuploidía nuclear, Figuras mitóticas anormales y pérdida de maduración normal del epitelio. (Figura 9)

Las CIN se dividen en grados I, II y III, dependiendo de la extensión de la aberración de la estratificación celular dentro del epitelio:

1. En las CIN I los dos tercios superiores del epitelio, aunque con algunas anomalías nucleares, han experimentado diferenciación citoplasmática. Las células del tercio inferior carecen de signos de diferenciación citoplasmática. Las Figuras mitóticas son escasas y, de estar presentes, son normales.
2. En las CIN II los cambios anormales de la CIN I afectan a los dos tercios inferiores del epitelio.
3. Las lesiones CIN III presentan cambios de espesor total con células indiferenciadas no estratificadas, el pleomorfismo nuclear resulta frecuente y las Figuras mitóticas son anormales.

Figura 9. Evolución de la infección por HPV



Colposcopia

En la actualidad la colposcopia constituye un método aceptado universalmente para el estudio de la fisiología y patología del tracto genital inferior y, en especial, un procedimiento útil no solo para diagnosticar cualquier lesión invasiva o precancerosa precoz, sino también para determinar su localización, tamaño y extensión. La colposcopia requiere un diagnóstico histológico de confirmación (biopsia). La técnica de la colposcopia consiste en la inspección del cérvix después de la aplicación de suero fisiológico, solución de ácido acético y prueba de Yodo de Schiller. (De Palo G *et al.*, 2001):

Suero fisiológico

Destacará la visualización directa del patrón vascular del cuello uterino. Después de eliminar el moco con una torunda de algodón, el cuello uterino se irriga con una solución de suero fisiológico.

Prueba de ácido acético

Se emplea una solución acuosa de ácido acético al 3-5%, esto elimina el moco y los detritos celulares, y provoca contracción vascular y edema de las papilas, dando origen al característico aspecto pálido, similar a un racimo de uvas, del epitelio columnar normal. El principal efecto del ácido acético consiste en una coagulación transitoria de las proteínas citoplasmáticas del epitelio escamoso, que más tarde reflejara la potente fuente de luz adquiriendo el aspecto el aspecto de una opacidad blanquecina.

Es preciso diferenciar el aspecto blanquecino de la ZT de la leucoplasia, esto es, la presencia de epitelio de color blanco incluso antes de la aplicación de ácido acético.

Los epitelios inmaduros o atípicos contienen mayor proporción de proteínas celulares y *menor cantidad de glucógeno* citoplasmático por lo que se convierten en más opacos o blanquecinos tras aplicar ácido acético

Prueba del yodo (reacción al lugol)

Se emplea yodo cristalina 2 g, yoduro potásico 4 g y agua destilada 100ml. Los epitelios columnar y displásico no contienen glucógeno, y por lo tanto no captan la tinción con yodo. Las lesiones más atípicas, poseen poco glucógeno, y por tanto son lugol negativas. La prueba es reactiva al yodo cuando se observa un color caoba. El grado de tinción es proporcional a la cantidad de glucógeno celular.

Biopsia

La biopsia del cuello uterino es procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra de tejido cervical obtenida por medio de diferentes métodos para luego ser examinada al microscopio en un laboratorio. Pueden llevarse a cabo biopsias dirigidas de los siguientes modos (De Palo G *et al.*, 2001):

Bajo guía colposcópica

Permite la biopsia de un área claramente neoplásica o precancerosa sin afectar el tejido benigno. Para obtener una muestra pequeña pero adecuada pueden utilizarse fórceps en forma de bayoneta.

Con fórceps de biopsia de mayor tamaño

Se lleva a cabo con el ojo desnudo, pero el área de la biopsia se identifica previamente mediante colposcopia.

Biopsia en sacabocados

Se debe identificar el área más significativa de la anomalía, debe tenerse en cuenta que las muestras obtenidas mediante biopsias en sacabocados sólo representan 40 mm² de un área de ZTA que puede extenderse a 800 mm² por consiguiente, cuando existen diversas imágenes colposcópicas, puede ser apropiado realizar múltiples biopsias en sacabocados para reducir el riesgo de pasar por alto una lesión invasiva precoz.

Legrado endocervical

A menos que se indique un carcinoma endocervical manifiesto, el legrado endocervical proporciona muestras de mala calidad con tejido fragmentado mínimo y estroma deficiente. Hoy en día es una técnica casi obsoleta.

1.2.6.3 Diagnóstico molecular

Los métodos moleculares empleados para la detección y genotipado del HPV permiten identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer cervical invasor, es decir a aquellas con una lesión precancerosa causada por un HPV (HR) y por consiguiente con riesgo de progresión. De igual forma, dichos métodos han tenido utilidad en la elaboración de vacunas, en diversos estudios epidemiológicos y en el conocimiento de la historia natural de la infección por HPV. (Cuschieri KS *et al.*, 2005)

Detección del ADN del HPV

El ADN del HPV puede detectarse tanto a partir de muestras cervicales obtenidas por raspado como en biopsias de tejido.

La captura de híbridos (HC) es un método de amplificación de la señal basado en la hibridación del ADN-HPV diana en solución, con sondas de ARN marcadas (Khan MJ *et al.*, 2005). Los híbridos ADN-ARN son capturados en placas con microporos y se detectan con un anticuerpo monoclonal específico y un sustrato quimioluminiscente, proporcionando así una medición semicuantitativa del ADN del HPV. Se usan dos cocktails diferentes de sondas, uno para HPV de bajo riesgo: 6,11,42,43 y 44 y otro que contiene sondas para 13 tipos de HPV de alto riesgo: 16,18,31,33,35, 39,45,51, 52, 56, 58, 59 y 68.

Este ensayo se ha estandarizado en muchos países y se usa ampliamente en estudios clínicos, además de que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para utilizarse en la pesquisa de cáncer de cuello uterino de rutina. Entre las limitaciones que se le adjudican a esta prueba es que distingue entre la infección por un tipo de HPV de alto y bajo riesgo, pero ocasionalmente no permite la identificación de HPV específicos y pueden producirse reacciones cruzadas entre ambos cocktails de sondas. En la actualidad ya se está probando una nueva generación de captura de híbridos III automatizada. (Iftner T *et al.*, 2003)

Genotipado del ADN del HPV

El genotipado permite la detección de tipos específicos de HPV de alto o bajo riesgo oncogénico. La detección de secuencias de ADN del HPV se ha logrado haciendo uso de los cebadores específicos que identifican secuencias amplificadas del genoma viral y permiten su genotipado exacto (Hubbard RA *et al.*, 2003). El método más utilizado es la Polymerase Chain Reaction (PCR), ésta es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, cuyo objetivo es obtener un gran número de copias (amplificación) de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo. Además de la PCR específica, existen variados métodos por medio de los cuales podemos identificar a los HPV involucrados en las lesiones cervicales. Uno de ellos, es la genotipado del ADN del HPV mediante hibridación reversa en tira, en este procedimiento el material del ADN amplificado se desnaturaliza químicamente y las hebras separadas se hibridan con sondas de oligonucleótidos específicos, esta técnica ha sido evaluada y validada en varias investigaciones, incluyendo material de biopsia y raspado cervical (Perrons CH *et al.*, 2005; Perrons Ch *et al.*, 2002). Este método alcanza una buena eficacia para la identificación de tipos de HPV que se presentan como un único tipo viral o como infección múltiple.

1.2.7 Tratamiento de las neoplasias intraepiteliales cervicales y del cáncer cervical invasivo (ICC)

1.2.7.1 Métodos de ablación

Electrocoagulación diatérmica

Es un procedimiento ambulatorio que consigue la destrucción de la lesión mediante una combinación de fulguración y coagulación utilizando un electrodo esférico y una aguja fina previa infiltración del cuello uterino con anestesia local. El momento final de la diatermia se verifica cuando el área está desecada y no se observa exudación de moco adicional, lo cual indica la destrucción de las criptas de las glándulas más profundas.

Criocoagulación

Se basa en la congelación de los tejidos con óxido nitroso. El óxido nitroso se distribuye a través de un tubo estrecho hasta el extremo de este, que se apoya en el área que se desea tratar y se enfría mediante expansión gaseosa. La lesión se congela a -80 o -90 °C, lo cual provoca la muerte celular. El tratamiento es simple, indoloro y no requiere anestesia.

Termocoagulación

Destruye el tejido por medio de calor, aproximadamente entre 100-120 °C. El equipamiento y la técnica son relativamente simples y consiste en una sonda que en contacto con la superficie cervical calienta el tejido. Al igual que otras técnicas conservadoras, la termocoagulación no afecta la fertilidad ni futuros embarazos.

Vaporización con láser de CO₂

El láser de CO₂ produce energía a una longitud de onda de 10,6 um, que se encuentra en la fracción infrarroja del espectro. En su punto focal el láser libera una gran cantidad de energía, vaporizando el tejido. Es un tratamiento ambulatorio que a diferencia de otros métodos permite la destrucción del tejido a la profundidad exacta.

1.2.7.2 Métodos de quirúrgicos

El método quirúrgico más utilizado es la conización que consiste en la extirpación de un cono de tejido que se realiza con bisturí frío después de la tinción del cuello uterino con lugol para delimitar la base y extensión de la porción ectocervical que debe escindirise. Existen diferentes tipos de conizaciones:

Conización con láser de CO₂

Se lleva a cabo de forma ambulatoria con anestesia local y control colposcópico. El haz de láser se utiliza tanto para la incisión como por sus propiedades coagulantes.

Dado que cada lesión presenta sus propias características, no existe una resección estándar. Existen diferentes formas de conización con láser: en cono, en disco y en cilindro. Los resultados son excelentes e indican que el riesgo acumulado de residiva para todas las formas de CIN fue de 3% a los 15 años. (De Palo G *et al.*, 2001)

Conización guiada

Consiste en la utilización combinada de un marcador y un microcolposcopio. Puede llevarse a cabo con láser de CO2 o como procedimiento LEEP/LLETZ, utilizando una aguja como instrumento cortante. Se emplea azul de metileno como marcador quirúrgico durante la incisión con láser para visualizar si están abiertas las criptas teñidas. El término utilizado en USA es el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), en Europa se utiliza un método similar que consiste en la escisión de la ZT con un asa de gran tamaño es (LLETZ). La electrocirugía consiste en el proceso de cortar y coagular tejidos mediante corriente de alta frecuencia. La disipación de la energía eléctrica causa un aumento de la temperatura dentro del tejido.

Histerectomía

Este procedimiento se utiliza en casos de lesiones cervicales graves o de cáncer cervical. Este procedimiento puede ser parcial o total, en el primer caso se extirpan el útero y el cuello cervical y en el segundo caso se procede a la extirpación del cuello uterino, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y parte de la vagina. Los ganglios linfáticos también pueden extirparse. Si el útero se retira a través de la vagina, la operación se denomina histerectomía vaginal. Si el útero se retira mediante una incisión en el abdomen, la operación se denomina histerectomía abdominal total.

1.2.8 Programas de cribado y nuevas tecnologías.

La citología de papanicolau se ha utilizado para el cribado citológico del cáncer de cuello uterino desde su desarrollo, a mediados del siglo XX. Existe un extenso volumen de datos epidemiológicos que permiten evaluar con éxito la capacidad que ha tenido el cribado para reducir las tasas de cáncer cervical.

La citología convencional ofrece una sensibilidad mediana de 51% (rango: 30-87%) para CIN II y III confirmadas histológicamente (Nanda K *et al.*, 2000). En la población

general la sensibilidad y especificidad de la citología cervical es de 65.2% y 84.5% respectivamente. (Baldauf JJ *et al.*, 1995)

Aún así, es necesario tener presente las ventajas y las limitaciones de la citología para el cáncer de cuello uterino, se debe considerar que el éxito alcanzado por los programas bien establecidos se debe en parte a la repetición programada del cribado y a la historia natural del cáncer cervical, el cual tiene una progresión relativamente lenta. Los logros alcanzados deben tener en cuenta el incremento progresivo de las tasas globales de incidencia de cáncer cervical y de la mortalidad atribuible al cáncer. (Parkin DM *et al.*, 2005)

Hay sólidas evidencias de este impacto procedentes de correlaciones ecológicas de las tendencias de incidencia /mortalidad de cáncer cervical en poblaciones en las que se lleva a cabo actividades de cribado organizado. (IARC, 2005)

Un estudio Español de base poblacional publicado el año 2008 y cuyos datos fueron obtenidos a través de una encuesta postal (AFRODITA Study) estimó la cobertura y los factores asociados al cribado citológico del cáncer cervical. Los resultados de esta encuesta indican que el porcentaje de mujeres entre 18 y 65 años con cribado para cáncer cervical dentro de los últimos 3 años en España es de 75,6%. La cobertura fue considerada insuficiente en mujeres mayores de 55 años (66%), las que viven en áreas rurales (66%) y las mujeres con nivel socioeconómico bajo (65%) y aquellas que vivían en ciertas comunidades autónomas (61%-66%).

En países con altos niveles de vida en donde los programas de cribado están ampliamente extendidos se ha logrado disminuir tasas de incidencia y mortalidad por cáncer. En los países Nórdicos, desde los años 60, la incidencia de cáncer cervical ha caído en un 50% y en los Estados Unidos un 75% o mas. En América Latina, a pesar de la alta cobertura, la calidad de los programas de cribado y el acceso al tratamiento suelen ser deficientes y, por lo tanto, las tasas de cáncer de cuello uterino suelen ser las más altas del mundo. (IARC, 2005)

Durante los 10 últimos años ha habido considerables avances tecnológicos en el ámbito del cribado del cáncer cervical. Uno de ellos es el desarrollo de la Citología Fase Líquida (CFL), mediante la cual el exfoliado cervical obtenido es depositado en una solución que permite su conservación. Se ha afirmado que la CFL es más sensible que la convencional. Se ha puesto de manifiesto que la CFL reduce las extensiones defectuosas en un 80%, disminuyendo así el número de citaciones para repetir la citología y aumentando la productividad del laboratorio. Además se considera

que ofrece una buena relación coste-efectividad. (Moss SM *et al.*, 2003)

Además de la CFL hoy esta disponibles los métodos moleculares que detectan directamente el HPV. Existe evidencia sólida que indica que la detección del HPV mediante el uso de la técnica de captura de híbridos (HC2) es más exacta (sensibilidad significativamente mayor y especificidad similar) si se compara con la repetición de la citología en el cribado de mujeres con resultados erróneos en la citología del papanicolau. Si se compara con la citología con un umbral de corte ASCUS o LSIL, el cribado primario mediante HC2 detecta en términos generales un 23% adicional de CIN II y III o cáncer, osea, es más sensible pero un 6% menos específico. (Arbyn M *et al.*, 2006)

Considerando la alta prevalencia de HPV de alto riesgo, algunos autores consideran que, bajo ciertas condiciones es conveniente, además de la prueba de HC2, genotipar a las mujeres que den resultados positivos mediante pruebas combinadas. El genotipado es una técnica molecular que detecta tipos específicos de HPV y que, según algunos autores, permitiría individualizar la intensidad del seguimiento de las pacientes con algún tipo de lesión precancerígena. Existe evidencia que se produce un incremento sostenido del riesgo de desarrolla CIN III o cáncer transcurridos 10 años de un resultado inicial positivo para HPV 16, comparado con otros tipos oncogénicos. (Khan MJ *et al.*, 2005)

1.2.9 Vacunas profilácticas contra el HPV

El desarrollo comercial de las vacunas contra el HPV comienza en el año 1993, luego de 15 años de investigación que culminaron con la generación de contundente evidencia de la relación causal entre el HPV y el desarrollo del cáncer cervical. A esto se suma un conocimiento detallado de la historia natural del virus.

Desde aquella época los esfuerzos dirigidos al HPV fueron experimentando un crecimiento exponencial. Las investigaciones llevadas a cabo fueron implicando el trabajo de más de 200 científicos y más de 60.000 personas que han participado en los ensayos clínicos en diferentes regiones del mundo.

Hasta la fecha se han desarrollado dos vacunas de VLPs de L1 del HPV y ambas vacunas ya se comercializan en diferentes partes del mundo, ambas ya han sido aprobadas por la FDA. La primera es Cervarix, una vacuna VLPs L1 bivalente contra los HPVs 16 y 18 desarrollada por GlaxoSmithKline, la proteína L1 de cada tipo de HPV se expresa mediante un vector de baculovirus recombinante, las VLPs se

producen por separado y luego se combinan. El producto consiste en VLPs L1 purificadas de los tipos de HPV 16/18 a 20/20 µg por dosis, formulado en ASO₄, un adyuvante compuesto por 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-desacil monofosforil lípido A. Esta vacuna se administra mediante una inyección intramuscular por 3 dosis de 0,5 ml a los 0,1 y 6 meses.

La segunda vacuna es Gardasil, es VLP L1 cuadrivalente contra los HPV 16,18,6 y 11 desarrollada por Merck and Co. Inc. La proteína L1 para cada tipo de VLP del HPV se expresa mediante un vector recombinante de *Saccharomyces pombe* y el producto esta compuesto por VLPs purificadas de los tipos HPV 6/11/16/18 a 20/40/40/20 µg por dosis y formulado en un adyuvante patentado de aluminio. Esta vacuna se administra mediante una inyección intramuscular por 3 dosis de 0,5 ml a los 0,2 y 6 meses. (Stanley M *et al.*, 2006)

Datos de ensayos clínicos controlados y randomizados muestran de forma consistente que la administración de 3 inyecciones intramusculares de vacunas con partículas similares al HPV aporta un elevado grado de protección contra la infección y las lesiones causadas por los tipos de virus incluidos en los respectivos preparados. (Villa LL *et al.*, 2005; Villa LL *et al.*, 2006; Harper DM *et al.*, 2004; Harper DM *et al.*, 2006)

Existen tres aspectos importantes que se valoran durante la realización de los ensayos clínicos randomizados; la seguridad, información sobre reacciones adversas serias del farmaco; inmunogenicidad, detección de títulos de anticuerpos anti-HPV específica del tipo de HPV analizado; y eficacia, estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones óptimas, en las que normalmente se estiman los efectos directos de la vacuna.

Los datos de seguridad obtenidos muestran una buena tolerancia a las dos vacunas, además, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. En ninguno de los ensayos se produjeron abandonos asociados a las reacciones adversas producidas por la vacuna. (Villa LL *et al.*, 2005; Harper DM *et al.*, 2004)

Con respecto a la inmunogenicidad, los resultados de los ensayos realizados indican que ambas vacunas son altamente inmunogénicas, con tasas de seroconversión de más del 98% para todos los tipos de HPV incluidos.

Diferentes estudios indican una alta eficacia de ambas vacunas. En el caso de Cervarix, para los HPV 16/18, los ensayos en fase III demostraron una eficacia contra CIN II de un 90,4%. Por otra parte, la vacuna cuadrivalente Gardasil, fue efectiva durante los 5 primeros años de seguimiento para prevenir la infección persistente y la carga de enfermedad de cáncer cervical, CIN y verrugas genitales; a los 5 años la

incidencia de HPV 18/16/11/6 relacionada a la infección persistente o enfermedad se redujo en un 96% en las pacientes que recibieron la vacuna, la eficacia fue del 100%. (Villa LL *et al.*, 2006; Paavonen J *et al.*, 2007)

En análisis preliminares, ambas vacunas indican algún tipo de evidencia de protección cruzada contra los HPV 31 y 54. En la incidencia de infección por HPV 45 en ensayos fase II de la vacuna bivalentes presento una reducción significativa con una eficacia vacunal (EV) de 94,2%. (Harper DM *et al.*, 2006)

Con la vacuna cuadrivalente, 6 mujeres seronegativas para los virus 6, 11, 16, 18, 31,45 desarrollaron anticuerpos que neutralizaron pseudoviriones del HPV 45, y 8 mujeres anticuerpos del HPV 31. (Smith JF *et al.*, 2006)

En enero del 2008 la European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) publicó una guía para la introducción de la vacunación contra el HPV en las ciudades Europeas. El propósito de esta guía era establecer las bases científicas para la posible introducción de las vacunas contra el HPV con el fin de ayudar a la Unión Europea (UE) y los Estados miembros a la elaboración de políticas públicas con respecto al tema. (ECDC, 2008)

Países como Austria, Alemania, Italia, Reino Unido, Portugal, Francia, Bélgica, Dinamarca, Suecia, Grecia, Suiza, Luxemburgo, Holanda y España ya han incluido la vacuna contra el HPV en su respectivo calendario vacunal. En otros países como Australia, Estados Unidos y Canadá ya está aprobada la comercialización.

En el caso de España, el año 2008 se inició la campaña de vacunación para todas las niñas con edades comprendidas entre los 9 y 14 años, la edad o edades exactas para la vacunación dependía de cada comunidad autónoma. En Cataluña, la vacunación beneficia a niñas de sexto curso de educación primaria, que habitualmente tienen entre 11 y 12 años de edad. Para proceder a la vacunación se utilizan los recursos logísticos y sanitarios que ya estaban implementados para realizar la vacunación contra la hepatitis A y B. (Generalitat de Cataluña. Departament de Salut, 2008)

Los países de renta alta están incluyendo de forma muy rápida las vacunas anti HPV en sus calendarios vacunales, los gobiernos están asumiendo los costes que esta medida preventiva implica y la acogida por parte de los profesionales de salud y receptores del beneficio, en general, esta siendo muy positiva. Sin embargo, el impacto real de la vacunación se conocerá cuando las poblaciones que más lo necesitan, cuando aquellos países con mayor incidencia y mortalidad por cáncer cervical, tengan acceso a la vacunación en el sector público de salud (Kane MA *et al.*,

2006). Los países de renta baja, que tienen las mayores tasas de incidencias y de mortalidad de cáncer cervical, tendrán que esperar mucho tiempo antes de que esto suceda, es bien conocido que muchas vacunas que en países ricos se comercializan y se utilizan rutinariamente, en los países más pobres del mundo tardan décadas en poder ser administradas desde el sector público.

Los factores que más influyen en la relación coste-eficacia de la vacunación son el precio de la vacuna y los costos de un programa para llegar a la población adolescente. El problema básico para la introducción de la vacuna anti HPV en países de baja renta es el coste económico que supone para los gobiernos, por consiguiente, es un gasto que por el momento solo se puede asumir desde el sector privado, al cual, la población más expuesta al riesgo no tiene acceso.

1.2.9.1 Futuro impacto de las vacunas en la prevención secundaria

El esfuerzo por eliminar el cáncer de cuello uterino empezó hace más de 50 años con la introducción de la prueba del Papanicolaou. El cribado basado en la citología ha reducido hasta un 75% la incidencia de cáncer de cuello uterino en los países que han podido implementar y sostener programas de cribado centralizados con control de calidad. El siguiente paso importante en la prevención del cáncer cervical se dio en los años 80 con el descubrimiento del vínculo entre el cáncer cervical y el HPV. (Zur Hausen H, 1991)

Durante los 20 años siguientes, los estudios epidemiológicos demostraron claramente que la infección por HPV de alto riesgo es esencial para el desarrollo de Cáncer cervical. (Bosch FX *et al.*, 2000)

El hallazgo de que el Cáncer cervical solo se produce en mujeres infectadas por HPV de alto riesgo o carcinogénicos llevó al desarrollo de métodos moleculares sensibles para la detección del HPV que actualmente se utilizan y contribuyen en la detección de lesiones precursoras de cáncer (Cuzick J *et al.*, 2006). También proporciono la base para las estrategias basadas en la vacunación para la prevención primaria del Cáncer cervical.

La existencia de una vacuna exige un replanteamiento de los programas de cribado de cáncer cervical. La vacunación cambiará la epidemiología del HPV y las CIN, por lo que algunos expertos plantean la posibilidad de modificar el protocolo de cribado debido a una serie de razones (Puig-Tintoré *et al.*, 2007):

- La vacunación reducirá la incidencia de cáncer cervical en las mujeres más jóvenes, por lo cual disminuirá la eficacia del cribado en estas edades y permitirá su inicio más tardío.
- Al reducirse, por efecto de la vacunación, la prevalencia de CIN II y III y cáncer cervical el valor predictivo positivo (VPP) de cualquier test de cribado disminuye, ya que el VPP disminuye cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
- Al mismo tiempo aumentará el valor predictivo negativo (VPN) de los test de cribado, ya que el VPN de los test aumenta cuando la enfermedad se hace menos frecuente.
- Como consecuencia de la disminución del VPP y el aumento del VPN el intervalo entre los cribados podrá alargarse con un mínimo impacto sobre la efectividad, pero con una notable reducción de los costes. Otros autores creen que el cribado citológico menos frecuente puede no ser una estrategia válida, a la vista de los problemas que afectan a la citología en condiciones de baja prevalencia de enfermedad.
- La determinación del ADN de HPV de alto riesgo podría tener las características ideales para su aplicación como test de primera línea, es muy sensible y específico si se emplea en el corte de edad adecuado. La citología debería reservarse para los casos de HPV positivo, pues es bien conocido que tiene una mayor exactitud en condiciones de alta prevalencia de enfermedad. La colposcopia y biopsia deberían utilizarse en un tercer nivel en los casos con citología anormal.

Un overview publicado por Cuzick J *et al.* el año 2008 sobre otras opciones de cribado para cáncer cervical en países desarrollados y en vías de desarrollo resume un meta-análisis y una revisión sistemática, en ellas se plantean cuatro posibles aplicaciones clínicas de las pruebas para detectar ADN del virus del papiloma humano.

- Triage (utilización de más de una prueba diagnóstica) de las mujeres con L-SIL
- Seguimiento de las mujeres con resultados de citologías anormales que son negativos en la colposcopia / biopsia
- Predicción de resultados terapéuticos después del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), y lo más importante

- Cribado con prueba de detección de ADN de HPV, sola o en combinación con la prueba de Papanicolaou para detectar lesiones cervicales precursoras.

1.3 Infección por Virus de la Inmunodeficiencia humana (HIV)

1.3.1 El Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA representa la expresión clínica final de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La infección por el HIV no solo destruye el sistema inmunitario como característica más importante, sino que también, origina una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales. (Sotrel A *et al.*, 2000)

El HIV es un retrovirus que, gracias a la interacción de la glicoproteína gp 120 de su membrana con los receptores celulares CD4, penetra en las células del organismo, sobre todo en los linfocitos T CD4. En el interior de las células la transcriptasa inversa del HIV transcribe el ARN viral a ADN, que se integra en el ADN celular. En dichas células se forman nuevos viriones, para cuya maduración son fundamentales enzimas como las proteasas. Finalmente las células infectadas se destruyen como consecuencia de la acción patógena del HIV.

Se han caracterizado 9 subtipos diferentes del HIV, siendo el subtipo C del HIV-1 el causante de más de la mitad de las infecciones a nivel mundial. Además se han descrito 15 formas recombinantes circulantes, extendidas ampliamente en diferentes áreas geográficas, esto refleja una variabilidad genética creciente de los HIV.

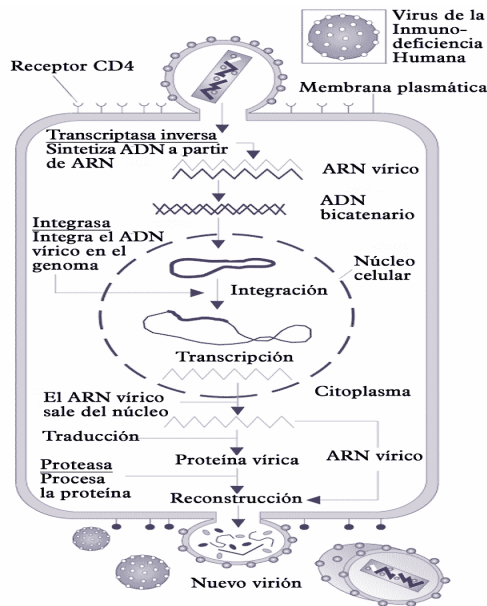
El HIV-1 es una partícula esférica de 80 a 100 nm, con una estructura en tres capas: la interna o nucleoide, que contiene dos hebras enteras completas de ARN más la nucleoproteína y las enzimas víricas, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula huésped, donde se insertan las nucleoproteínas en 72 proyecciones externas y los antígenos de histocompatibilidad de clase I y II que derivan de la célula huésped.

El genoma del virus es un ARN de cadena única formado por dos hebras idénticas de polaridad positiva. Al ser un retrovirus, se encapsida la fase ARN que se replica mediante la acción de la transcriptasa inversa, una enzima contenida en el virión, que cataliza la formación del provirus en forma de doble cadena de ADN, que se integra en el genoma del ADN huésped. (Gatell JM *et al.*, 2005)

A partir de este provirus se transcriben los ARN mensajeros que codifican las proteínas correspondientes, que se unirán al ARN genómico viral, constituyendo la partícula que emerge por gemación a través de la membrana celular.

El ciclo de replicación del HIV se desarrolla en las siguientes etapas: La primera en donde se produce la adsorción, fusión e internalización del virión que ocurre en la membrana celular, el virus se retrotranscribe en el citoplasma. Luego, el complejo de replicación es transportado hasta el núcleo en donde el ADN se integra a los cromosomas. El ciclo continúa con la transcripción y activa traducción de las proteínas virales y termina con la morfogénesis y salida de los nuevos viriones. (Figura 10)

Figura 10: Esquema ciclo de replicación del HIV



1.3.2 Epidemiología del HIV

Las personas HIV positivas, de ambos sexos, son la población inmunocomprometida más numerosa y más importante, no solo desde el punto de vista clínico, sino también, desde el punto de vista de la salud pública.

A nivel mundial actualmente hay más de 33 millones de personas infectadas de HIV, de los cuales 15,4 millones son mujeres. Las nuevas infecciones alcanzaron los 2,5 millones el año 2007 y las defunciones los 2,1 millones de personas. La epidemia del HIV en España, Francia, Italia y Reino Unido sigue siendo la mayor de Europa occidental y central. España ocupa 3º lugar en incidencia de SIDA entre los países de Europa. (ONUSIDA, 2007)

En Cataluña la proporción de casos diagnosticados de SIDA en mujeres ha ido en aumento desde un 14,2% el año 1986 a un 19,2% el año 2006. La principal vía de

transmisión que acumula más casos de SIDA entre las mujeres es el uso de drogas vía parenteral (UDVP) con un 55.5%, el segundo lugar entre las mujeres lo ocupa las relaciones heterosexuales con un 34,8%. Del total de mujeres diagnosticadas de SIDA para el periodo 1994-2006, 272 (13.9%) fue diagnosticada de SIDA siendo el carcinoma invasivo de cuello de útero la enfermedad definitoria. (SIVES, 2008)

1.3.3 Inmunopatología del HIV/SIDA

La destrucción de los linfocitos CD4 representa el evento más característico de la infección por HIV. Esta destrucción se puede deber a efectos directos de la replicación viral y del consiguiente efecto citopático de la célula infectada o a una destrucción indirecta o de bloqueo linfocitario. (Perelson AS *et al.*, 1996; McCune JM *et al.*, 2001)

Dentro de los *Mecanismos directos de destrucción de CD4* la destrucción de CD4 por efecto citopático se considera una de las causas más importantes de destrucción linfocitaria. Se estima que alrededor de 10^8 linfocitos CD4 son destruidos cada día por el efecto citopático directo del HIV. (Sereti I, 2001)

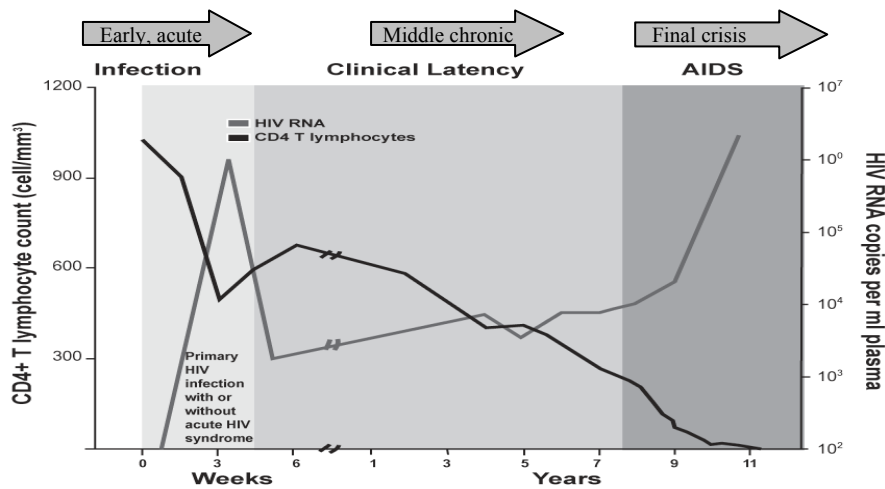
Dentro de los *Mecanismos indirectos de destrucción de CD4* la destrucción mediante mecanismos inmunitarios los linfocitos CD4 infectados se transforman en dianas del sistema inmune y al expresar péptido virales están propensos al reconocimiento y la destrucción por parte de los linfocitos citotóxicos (Brodie SJ *et al.*, 1999). La destrucción secundaria a la acción de proteínas tóxicas del virus los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) son naturales y ejercen un mecanismo protector frente al crecimiento celular descontrolado.

1.3.4 Historia natural de la infección por HIV

La infección por HIV se caracteriza por presentar distintas fases o estadios evolutivos relativamente bien definidos y con una relación variable que depende de distintos factores relacionados tanto con el virus como como el huésped.

Las distintas fases en las que se puede dividir la historia natural de la infección son: *fase aguda*, que comprende desde el momento de la infección hasta que se produce la seroconversión; *fase crónica*, que puede ser mas o menos sintomática; *fase final*, a partir del diagnóstico de SIDA. (Figura 11)

Figura 11: Fases de la infección por el HIV



1.3.4.1 Fase aguda o precoz

Entre las 2 y 4 semanas después de la entrada del virus en el organismo, en más del 50% de los casos se produce un cuadro clínico de infección aguda o primoinfección caracterizado normalmente por fiebre, cefalea, adenopatías, mialgias y rash cutáneo (síndrome mononucleósido) (Schacker T *et al.*, 1996). Junto con este cuadro clínico puede haber alteraciones analíticas inespecíficas como leucopenia, trombopenia y elevación de las transaminasas.

A la semana de inicio de los síntomas se puede detectar una viremia intensa, entre 1000 y 10000 unidades infecciosas de HIV por unidad de cultivo tisular (TCID₅₀) y entre 10⁵ y 10⁷ copias por ml de ARN del HIV-1 en plasma. (Piatak M *et al.*, 1993)

Los fenómenos que provocan esta intensa viremia durante la fase de infección aguda se producen antes de que se produzca la respuesta inmunitaria. Incluyen, presumiblemente, la diseminación de la infección y la afectación de los ganglios linfáticos lo que se traduce frecuentemente en un cuadro de linfadenopatía generalizada frecuente en las personas infectadas. (Bangham CR *et al.*, 1997)

Durante este periodo se produce la diseminación del virus con alta replicación. Más del 1% de los linfocitos CD4 de sangre periférica se infectarán durante la fase aguda produciéndose una caída inicial de su número (Feinberg MB *et al.*, 1992). En una media de 19 semanas tras la infección, se desencadena una respuesta inmunitaria específica que reduce la carga viral plasmática.

El diagnóstico de la infección por HIV en esta fase es imposible mediante técnicas serológicas, ya que todavía no se detectan los anticuerpos.

1.3.4.2 Fase crónica o intermedia

Las cargas virales elevadas se van reduciendo hasta llegar, entre los 6 y 12 meses posteriores a la infección, a un equilibrio entre la producción y el aclaramiento del virus, esto, sin embargo no excluye la existencia de una tasa de replicación de HIV extremadamente alta. (Ho DD *et al.*, 1995)

Los linfocitos CD4 circulantes, que representan el 2% del total, están igualmente en equilibrio. Se calcula que durante esta fase al menos 10^6 de los CD4 circulantes y 10^9 del total de CD4 en tejido linfático y sangre periférica tienen ADN de HIV detectable. (Mellors JW *et al.*, 1997)

El recuento de linfocitos T CD4 en la sangre guarda correlación con el grado de deterioro inmunológico. Los sujetos seronegativos para el HIV y los seropositivos en las primeras fases de la infección poseen recuentos de estas células superiores a $1000/\text{mm}^3$. Cuando dicho recuento cae por debajo de $500/\text{mm}^3$ pueden comenzar a aparecer las manifestaciones clínicas relacionadas con el HIV, y por debajo de $200/\text{mm}^3$ el riesgo es máximo.

La cuantificación de ARN del HIV en el plasma posee importante valor pronóstico. Con niveles inferiores a 1000 copias/ml el riesgo de progresión es bajo, mientras que con tasas superiores a 100.000 copias/ml el riesgo de progresión es alto. (Mellors JW *et al.*, 1997)

1.3.4.3 Fase final o de crisis

La fase final se caracteriza por ser una fase con recuento de células CD4 inferiores a $200 \text{ cel}/\text{mm}^3$, aumento de la tasa de replicación viral, descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-HIV, destrucción de la arquitectura linfática, síntomas constitucionales y desarrollo de infecciones oportunistas.

Dado que los linfocitos T CD4 juegan un papel fundamental en el sistema inmunitario, su pérdida determina la aparición de las infecciones oportunistas y las neoplasias que caracterizan al SIDA (Oldstone MBA *et al.*, 1997). La supervivencia en esta fase varía del 15-30% a los 3 años en función de la enfermedad defensora de inicio.

En Cataluña, desde el cambio de definición de SIDA el año 1994, la tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) es la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente

representando un 30.6% de los casos diagnosticados. En segundo lugar las neumonías por *Pneumocystis Carinii* (jiroveci) con un 19% del total de casos. (SIVES, 2008)

La infección por HIV tiene 3 categorías clínicas, actualmente se utiliza la clasificación de la CDC de 1993 que se basa en el sistema de clasificación clínico e inmunológico:

Categoría A

Incluye a pacientes con uno o más de las condiciones que figuran a continuación en un adolescente o un adulto (mayor o igual a 13 años) con infección por HIV documentada.

- Infección por HIV asintomática
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección primaria (aguda) por el HIV

Categoría B

La categoría B se compone de condiciones sintomáticas en un adolescente o adulto con infección por HIV que no estén comprendidos entre las condiciones que figuran en la categoría C, además de condiciones clínicas que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: a) las condiciones que se atribuyen a la infección por el HIV o son indicativos de un defecto en la inmunidad mediada por células, o b) según la opinión médica requieren un manejo especial.

Ejemplos de condiciones clínicas en la categoría B incluyen, pero no están limitados a:

- angiomatosis bacilar
- Candidiasis orofaríngea "Muguet"
- Candidiasis vulvovaginal, persistente, frecuente, o poco sensible a la terapia
- displasia cervical (moderada o severa) / carcinoma in situ del cuello del útero
- síntomas constitucionales, como fiebre (38,5 °C) o diarrea duración superior a 1 mes
- leucoplasia vellosa oral
- Herpes zoster, con la participación de al menos dos episodios o más de un dermatoma

- púrpura trombocitopénica idiopática
- listeriosis
- Enfermedad pélvica inflamatoria, sobre todo si complicada por absceso tuvo-ovárico
- Neuropatía periférica

Categoría C

Categoría C, incluye a los pacientes que presentan o hayan presentado alguna de las enfermedades definitorias de SIDA. (Tabla 4)

Tabla 4. Enfermedades definitorias de SIDA

1993 European AIDS Surveillance Case Definition - List of Indicator Diseases

- Bacterial infections, multiple or recurrent in a child under 13 years of age
- Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis, oesophageal
- Cervical cancer, invasive*
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, intestinal with diarrhoea (>1 month's duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes) in a patient over one month of age
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
- Encephalopathy, HIV-related
- Herpes simplex: chronic ulcer(s) (>1 month's duration); or bronchitis, pneumonitis, or oesophagitis in a patient over one month of age
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, intestinal with diarrhoea (>1 month's duration)
- Kaposi's sarcoma
- Lymphoid interstitial pneumonia in a child under 13 years of age
- Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
- Lymphoma, primary, of brain
- *Mycobacterium avium* complex or *M. kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary in an adult or an adolescent (≥13 years)*
- *Mycobacterium tuberculosis*, extrapulmonary
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis carinii* pneumonia
- Pneumonia, recurrent*
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- *Salmonella* (non typhoid) septicaemia, recurrent
- Toxoplasmosis of brain in a patient over one month of age
- Wasting syndrome due to HIV

* Added in the 1993 revision of the AIDS surveillance case definition.

1.3.5 Mecanismos de transmisión

Las principales vías de transmisión del HIV son la transmisión parenteral, la transmisión sexual y la transmisión vertical.

1.3.5.1 Transmisión vía parenteral

La transmisión del HIV mediante el intercambio de material de inyección entre usuarios de drogas vía parenteral (UDVP) es una forma de contagio muy frecuente en países Europeos incluido España. Actualmente la prevalencia de infección por HIV en UDVP en Europa es variable, llegando a alcanzar el 70%. De los nuevos diagnósticos de HIV declarados en Europa, durante el año 2006, el 27,4% corresponde a personas infectadas a través del uso de drogas vía parenteral. En España, del total de los nuevos diagnósticos notificados durante el año 2006, un 11,5% fue transmisión a través del uso de drogas vía parenteral. En Cataluña durante el periodo 2001-2006 la transmisión vía parenteral fue del 17%. (SIVES, 2008)

1.3.5.2 Transmisión sexual

Es la forma de transmisión más común del HIV. En Europa, la vía de transmisión a través de relaciones homosexuales constituye el 8,8% de los nuevos casos declarados de HIV. En España, durante el año 2006 el porcentaje de nuevos diagnósticos de HIV en hombre que tienen sexo con hombre (HSH) alcanzó el 35,8% y en Cataluña durante el periodo 2001-2006 la transmisión entre HSH fue del 33.6%. (SIVES, 2008) Con respecto a las relaciones heterosexuales en Europa representan el 28,2% de los nuevos diagnósticos de HIV, en España el 45,3% y en Cataluña durante el periodo 2001-2006 la transmisión a través de relaciones heterosexuales fue del 44.6% de los casos. (ONUSIDA, 2007)

1.3.5.3 Transmisión vertical

Se han descrito tres formas en las cuales la transmisión vertical puede ocurrir: La transmisión intraútero, en donde el virus se ha detectado en el tejido fetal y en el tejido placentario desde temprano como el primer trimestre de gestación, lo cual sugiere rol patogénico en la transmisión in utero. El test virológico es positivo en las 48 horas de vida. La transmisión intraparto, que ocurre ante la exposición a sangre materna o secreciones genitales infectadas. El niño tiene un test virológico negativo durante la primera semana de vida y luego se hace positivo (infección tardía) y la transmisión post parto vía lactancia materna, en donde el virus es transmitido al lactante a través de la leche materna. (USPHS/IDSA report, 1998)

Hay estudios que sugieren que el 50-70% de la transmisión vertical del HIV puede ocurrir intraparto y el riesgo de transmisión de madres infectadas después del parto es de alrededor de un 29%. Se ha estimado que aproximadamente 20-30% de los niños nacidos de madres infectadas por HIV adquieren la infección, este porcentaje desciende notablemente con el uso de terapia antiretroviral como protocolo de tratamiento en la embarazada. (USPHS/IDSA report, 1998; ONUSIDA, 2007)

La tasa de transmisión vertical (TV) en Cataluña hasta diciembre del 2006 fue del 2.25%. La evolución de la tasa de TV entre los años 2000-2006 no ha observado diferencias significativas. (SIVES, 2008)

1.3.6 Diagnóstico y Tratamiento

La introducción de Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (HAART) ha disminuido significativamente la morbilidad y mortalidad de los pacientes HIV positivos. Durante mucho tiempo HAART no estuvo al alcance para las personas de países de renta baja, sin embargo, recientemente, los programas de tratamiento han sido puestos en marcha en estos países y desde fines del año 2006 se estima que el 28% de las personas que viven con HIV y necesitan tratamiento tienen acceso a la terapia antirretroviral (World Health Organization, 2007).

El diagnóstico de la infección por el HIV se realiza habitualmente mediante la detección serológica: en primer lugar se emplea un test ELISA, y si es positivo se efectúa un test confirmatorio, generalmente el Western Blot.

La profilaxis de determinadas infecciones oportunistas y el adecuado diagnóstico y tratamiento de las enfermedades asociadas, permiten mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los sujetos con infección por el HIV (USPHS/IDSA guidelines, 1999). Pero han sido los medicamentos antirretrovirales, activos contra el propio HIV, los que han hecho que mejore sustancialmente el pronóstico de la infección por el HIV en los últimos años.

El HAART que se inició en el año 1996 constituyó un hito en el tratamiento antirretroviral y condujo a una disminución muy importante de las complicaciones clínicas y a un aumento espectacular de la supervivencia. (Palella FJ *et al.*, 1998)

Los principales fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad pertenecen a dos familias: los inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y los inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la TI a su vez se clasifican en análogos de los nucleósidos o no análogos de los nucleósidos. Para que sean realmente eficaces, estos medicamentos deben emplearse combinados (HAART) (Moyle GJ *et al.*, 1998).

La mayoría de pacientes que toman correctamente los tratamientos mencionados consiguen reducir sustancialmente el ARN del HIV en el plasma, con lo que el deterioro inmunológico que provoca el HIV se detiene o incluso revierte parcialmente, y las complicaciones características del SIDA no aparecen. Según un estudio realizado por Jaen A *et al* que valoró el momento óptimo de inicio de HAART en personas HIV positivas del Proyecto para la Informatización del Seguimiento clínico- epidemiológico de la infección por el HIV y SIDA (Cohorte PISCIS), encontraron un elevado riesgo de progresión a SIDA en las mujeres que inician su tratamiento con un recuento de CD4 <200 cel/mm³ comparado con aquellas que lo inician con un recuento de 200-350 cel/mm³ (HR: 2.97). Con este estudio se concluyó que el mejor momento para iniciar el HAART era antes de que los niveles de CD4 sean menores de 300 cel/mm³.

1.4 El Virus del Papiloma Humano en mujeres HIV positivas

1.4.1 Coinfección entre el HIV y el Virus del Papiloma Humano

El carcinoma cervical invasivo (ICC) , junto con la tuberculosis pulmonar y la neumonía recurrente son enfermedades definitorias de SIDA, incorporadas a la nueva clasificación del año 1993 y sumadas a las 23 condiciones clínicas existentes en la definición de caso de SIDA del año 1987 (Castro *et al.* , 1993).

La decisión de incluir el ICC como enfermedad definitoria de SIDA se basó en una serie de estudios que encontraron una elevada prevalencia de displasia cervical entre mujeres HIV positivas. A principios de los años 90 Maiman relacionaba la neoplasia cervical con tipos oncogénicos de HPV y HIV/SIDA, además indicaba el comportamiento sexual como factor de riesgo común.

Otro estudio, en el mismo año, investigó la relación entre el HPV, los resultados de la citología cervical y el HIV en 67 mujeres. Los resultados indicaron que un 49% de las mujeres HIV positivas (35) tenían infección por HPV, comparado con el 25% de las mujeres HIV negativas; 40% de las mujeres HIV positivas tenían SIL en la citología cervical, comparado con el 9% de las mujeres HIV negativas y; casi el 50% de las mujeres con infección por HIV sintomática (22) tenían SIL en la citología cervical y eran HPV positivas. Este estudio sugirió que la inmunosupresión inducida por el HIV exacerbaba las anomalías citológicas cervicales (Feingold AR *et al.*, 1990). Otros estudios, además de encontrar altas prevalencias de SIL en mujeres HIV positivas, indicaban que la frecuencia y severidad de la displasia incrementaban con la disminución del número de CD4. (Schafer A *et al.*, 1991)

En el año 1992 ya se preveía la inclusión de el cáncer cervical invasivo como enfermedad definitoria de SIDA, estudios de aquella época indicaban que tanto la infección por HPV y el cáncer cervical podían surgir como complicaciones oportunista de la infección por el HIV en las poblaciones en las que el HIV, HPV y el cáncer cervical eran prevalentes. (Laga M *et al.*, 1992)

Después de la inclusión del ICC como enfermedad definitoria de SIDA Fruchter *et al.* caracterizó la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres HIV positivas: En pacientes infectadas con HIV, los frotis de Papanicolaou eran menos adecuados para la evaluación y la correlación con hallazgos histológicos era más baja que en pacientes no infectadas; Las pacientes HIV positivas tenían SIL más avanzadas, lesiones

cervicales más grandes, y más lesiones vulvovaginales que las pacientes HIV negativo.

1.4.2 Epidemiología del HPV en mujeres HIV positivas

1.4.2.1 Incidencia y prevalencia de infección por HPV

Clifford *et al.* realizó uno de los primeros meta-análisis que valoraron la prevalencia de tipos específicos de HPV en mujeres HIV positivas de 4 continentes. La prevalencia global de infección por HPV entre las mujeres HIV positivas sin anomalías citológicas fue de 36,3%, de 69,4% para aquellas que presentaban ASCUS/LSIL y de 84,1% para aquellas con LSIL. La prevalencia de infección en mujeres HIV positivas con múltiples tipos de HPV fue de 11,9% en mujeres sin anomalías citológicas y de 34,7% y 41,1% para mujeres que presentaban ASCUS/LSIL y HSIL respectivamente. El HPV 16 fue el tipo más común, sin embargo, se observó una alta proporción de otros tipos HPV de alto riesgo comparado con los tipos encontrados en la población general con HSIL. (Clifford GM *et al.*, 2006)

Muchos estudios transversales muestran que la prevalencia de ADN de HPV es más alta en mujeres HIV positivas que en negativas después de ajustar por factores confusores como la edad y comportamiento sexual. Además, las mujeres HIV positivas no sólo tienen un alta prevalencia de HPV de alto riesgo oncogénico, sino que también, están infectadas por una mayor gama de tipos de HPV que las mujeres HIV negativas. (Sun XW *et al.*, 1995; Temmerman M, 1999 *et al.*; Strickler HD *et al.*, 2005)

En nuestro medio los datos de infección por HPV en mujeres HIV positivas son aún escasos, pero indican una elevada prevalencia de la infección de alto riesgo oncogénico que sobrepasa el 40%, comparado con el 3% de la población general (Sirera G *et al.*, 2005). Estudios más recientes indican prevalencias aún más elevadas de infección por HPV de alto riesgo en mujeres HIV positivas, se han estimado prevalencias del 63% de infección por HPV de alto riesgo detectado por PCR y de 41% detectado por HC2. En este estudio los tipos de HPV más prevalentes fueron el 16(28%), 33(18%), 52(12%), 58(11%) y el 39 con un 11%. (Videla S *et al.*, 2009)

Muchos estudios han encontrado una amplia gama de HPV de alto y bajo riesgo en mujeres HIV positivas comparado con las HIV negativas. Los tipos que han sido identificados con más frecuencia incluyen el HPV 35, 44, 54, 59, 66, 11, 39, 43, 51 y 59. (Cappiello G *et al.*, 1997; Baay MF *et al.*, 2004)

La incidencia de infección cervical por HPV ha sido ampliamente estudiada, y se ha demostrado que el riesgo de adquirir una nueva infección por HPV en mujeres HIV positivas es más alto que en las HIV negativas. (Strickler HD *et al.*, 2005)

1.4.2.2 Incidencia y prevalencia de SIL

Se ha demostrado que la prevalencia de SIL es consistentemente más alta en mujeres HIV positivas que en negativas. Se ha observado una elevada prevalencia e incidencia de SIL en poblaciones con elevada prevalencia de infección por HIV. Wright *et al.* indican una prevalencia de LSIL de 13,1% en mujeres HIV positivas v/s 3,6% en mujeres HIV negativas, y una prevalencia de HSIL de 7,0% en mujeres HIV positivas v/s 0,6 en mujeres negativas .

Delmas *et al.* del grupo de estudio Europeo de la Historia Natural de la infección por HIV en mujeres valoró el impacto de la inmunodeficiencia relacionada al HIV y HAART en la ocurrencia y evolución de PAP anormales. Este estudio indica una prevalencia de SIL de 21% en mujeres HIV positivas, especialmente en mujeres con recuento de CD4 inferior a 200 cel/mm³. Este y otros estudios indican que las pacientes inmunosuprimidas, como ocurre en los casos de infección por HIV, son más susceptibles a la infección por HPV y el desarrollo de SIL (De Sanjosé S *et al.*, 2000). Además, en las mujeres HIV negativas la regresión de LSIL es de 60% mientras que en las mujeres HIV positivas decae hasta un 27%. (Luque A *et al.*, 1999)

Un estudio longitudinal realizado en Sud África, uno de los países en donde la epidemia del HIV ha azotado con más fuerza, indica una prevalencia de infección por HPV (HR) de 68%, 35% tuvo diagnóstico citológico de LSIL y 13% de HSIL. Los 5 tipos de HPV más prevalentes fueron el 16 (15%), 52 (15%), 53(15%), 35 (14%) y el 18 con un 11%. (Denny L *et al.*, 2008)

En un estudio realizado el año 2006 por Clifford *et al.* en donde participaron 5578 mil mujeres alrededor del mundo, indica que las mujeres HIV positivas con HSIL tuvieron un mayor riesgo de infección múltiple por HPV (OR: 9,3), comparado con mujeres con HSIL de la población general. Además este estudio concluyó que el HPV 16 estaba infrarepresentado en las mujeres HIV positivas, había una alta proporción de otros tipos y de infecciones múltiples por HPV comparado con las mujeres de la población general.

1.4.2.3 Incidencia y asociación entre el HIV y el ICC

Con respecto a la incidencia de cáncer de cérvix, en 1996 un estudio realizado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) indicó que no existía evidencia significativa de aumento en la incidencia de cáncer cervical en mujeres HIV positivas. (IARC, 1996)

Frisch et al. en un estudio realizado en EEUU entre los años 1995 y 1998 con un total de 51.760 mujeres HIV positivas incluidas, indica un riesgo relativo (RR) de carcinoma cervical invasivo (ICC) de 5,4 entre las mujeres HIV positivas comparado con la población general. (Frisch M *et al.*, 2000)

Algunos estudios indican una tasa de incidencia estandarizada (SIR) de 21,8 para ICC en mujeres HIV positivas comparado con la población general en Italia (Dal Maso L *et al.*, 2003).

Un estudio realizado por Mayans MV *et al.* el año 1999, cuyo objetivo era valorar el impacto de la epidemia del HIV en la incidencia de ICC a través de una descripción de los datos del registro de SIDA de Cataluña durante el periodo 1994-1996 encontró que, 56 casos de ICC fueron notificados al registro de SIDA representando éstos el 67.5% de todas las enfermedades definitorias de SIDA en mujeres durante ese periodo. Además este estudio encontró que un 12.2% de estos cánceres eran atribuibles (PAR%) al HIV, una fracción atribuible de cáncer cervical causado por el HIV de un 94.5% (proporción de ICC que podría ser reducida si la infección por HIV fuera eliminada) y una razón de tasa de incidencia de ICC entre mujeres HIV positivas y negativas entre 20 y 49 años de 18.5.

Más adelante, en el año 2007, Galcerán *et al.* evaluó el riesgo de desarrollar cáncer entre pacientes con SIDA en las provincias de Tarragona y Girona, para esto cruzaron los datos del registro de SIDA con el Registro de cáncer poblacional. Este estudio encontró que las mujeres con SIDA tenían un riesgo de cáncer cervical superior al observado en la población general, con una tasa de incidencia estandarizada de 41.8. Del total de mujeres diagnosticadas de SIDA en Cataluña para el periodo 1994-2006, 272 (13.9%) ha sido diagnosticada de SIDA siendo el carcinoma invasivo de cuello de útero la enfermedad definitoria. (SIVES, 2008)

Con el tiempo queda cada vez más claro que las mujeres HIV positivas tienen un mayor riesgo de ICC, sin embargo, el riesgo relativo de ICC varía de un país a otro y depende de diferentes causas como por ejemplo, la prevención de las lesiones preinvasivas como resultado de la detección temprana a través de los programas de

cribado, además, la inmunosupresión producida por el HIV parece ser que tampoco afecta la progresión del carcinoma in situ a ICC. (Frisch M *et al.*, 2000)

1.4.3 Biología de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres HIV positivas

Existen una serie de mecanismos que podrían explicar el aumento de la prevalencia y la rápida evolución de las lesiones provocadas por el HPV en las mujeres HIV positivas. Entre ellos encontramos la modulación de la respuesta inmune, la inmunidad local y la inestabilidad genética. (Palefsky J *et al.*, 2006)

1.4.3.1 Modulación de la respuesta inmune

La modulación de la respuesta inmune al HPV es el mecanismo más probable por el cual el HIV potencia HPV. Se cree que la respuesta inmune al HPV desempeña un papel fundamental en el control de esta infección, tanto en individuos sanos como HIV positivos. Muchas mujeres sanas después de los 30 años llegan a ser HPV negativas, producto de que la detección y el tratamiento de la infección y las lesiones es efectivo (Schiffman MH *et al.*, 1992). Además, en las mujeres HIV negativas el 80% de las infecciones por HPV y el 60% de las LSIL regresionan de manera natural, esto se debe, presumiblemente, a la generación de una respuesta inmune celular eficaz. Por el contrario, las mujeres inmunosuprimidas la regresión de las lesiones es menor y tienen una mayor incidencia de cáncer cervical y vulvar en comparación con mujeres sanas.

La respuesta inmune sistémica al HPV es relativamente débil en comparación con la respuesta frente a otros virus, lo más probable que esta baja respuesta sea a causa de que la infección por HPV se limita a las células epiteliales. A través de su efecto sobre las células CD4 + y la regulación de la respuesta inmune a una variedad de antígenos, la infección por HIV puede atenuar la respuesta inmune sistémica al HPV. Se ha especulado que si hay un bajo número circulante de células memoria HPV específicos, entonces la inmunidad específica para el HPV puede ser particularmente vulnerable a los efectos del HIV.

Por otra parte, la inmunidad específica al HPV no puede recuperarse plenamente después de que respuesta inmune se restablezca, lo que puede explicar el efecto relativamente limitado del HAART en las lesiones asociadas al HPV. (Palefsky J *et al.*, 2006)

1.4.3.2 Inmunidad local

Las células de Langerhans (CL) son una población de células que tienen prolongaciones citoplasmáticas dendríticas y grandes cantidades de antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II sobre su superficie. Esta línea celular, que se origina en la médula ósea, se encuentra distribuida por todo el cuerpo, especialmente en órganos linfoides y en tejidos con exposición directa al medio externo como la epidermis y las mucosas como la cavidad oral, el tracto gastrointestinal y el tracto genital femenino. Estas células están involucradas en fenómenos inmunológicos, específicamente, aquellos relacionados con la presentación y el procesamiento periférico de antígenos, por tanto son esenciales para la integridad del sistema inmune.

La respuesta inmune local a nivel tisular podría ser importante a la hora de explicar la evolución de las lesiones provocadas por el HPV en pacientes HIV positivas. Algunos autores apuntan a la disminución de la cantidad de Células de Langerhans (CL) en mujeres con alta carga viral de HIV y en mujeres HIV positivas con CIN comparado con las mujeres HIV positivas. (Levi G *et al.*, 2005)

1.4.3.3 Inestabilidad genética

Existe evidencia que sugiere que la progresión a cáncer puede estar relacionada con cambios genéticos en las lesiones. En estados avanzados de la enfermedad (HSIL o ICC) es posible que esos cambios genéticos alcancen el punto donde la infección se vuelva resistente a cualquier reconstitución inmune, como la que se da en la respuesta a HAART.

Se ha visto que las proteínas E6 y E7 del HPV inducen inestabilidad genómica en cultivos celulares y en consecuencia un desequilibrio en el número de copias cromosomales. (Duensing S *et al.*, 2001)

Otros estudios ha mostrado que el ADN del HPV al integrarse dentro del genoma de la célula huésped, aumenta la frecuencia con que progresa de CIN a cáncer cervical (Von Knebel DM *et al.*, 2002). La integración se asocia a la pérdida de la función de la proteína E2 del HPV, la cual, en condiciones normales se une a regiones de control del HPV dando lugar a la represión de la expresión de E6 y E7. (Nishimura A *et al.*, 2000)

Esto con el tiempo puede conducir a un aumento inestabilidad cromosómica a través de las acciones de E6 y E7 y, junto a la acción de otros factores que conducen a

cambios genéticos en el huésped, tales como agentes ambientales perjudiciales para el ADN y cambios epigenéticos, se puede acelerar la progresión a cáncer invasivo.

1.4.4 Clearance y persistencia de la infección

Como se dijo en capítulos anteriores, en la historia natural del cáncer de cérvix el 80% de las infecciones por HPV se aclaran durante el primer o segundo año, sin embargo, esta cifra disminuye considerablemente cuando la mujer es HIV positiva (60%). (Richardson H *et al.*, 2003) La infección persistente se define como la detección de ADN de los mismos tipos de HPV en muestras cérvico-vaginales obtenidas en visitas de seguimiento espaciadas cada 6-12 meses en mujeres que fueron negativas en la exploración inicial (Berrébi A *et al.*, 2008; Dalstein V *et al.*, 2003; Castle PE *et al.*, 2005). En las mujeres HIV positivas la persistencia viral es mayor, por lo tanto hay más riesgo de progresión hacia lesiones de alto grado y cáncer.

Se ha demostrado que las mujeres HIV positivas tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones persistentes por HPV que las mujeres HIV negativas, ya sea para cualquier tipo de HPV, así como para los tipos 16 y 18 (13% v/s 2%) y otros de alto riesgo (Ahdieh L *et al.*, 2000; Sun XW *et al.*, 1997). Hay estudios que han visto persistencias de HPV de alto riesgo de 24% en HIV positivas v/s 4% en mujeres HIV negativas y de bajo riesgo de 61% en HIV positivas v/s 23% en mujeres HIV negativas. (Ellerbrock TV *et al.*, 2000; Minkoff H *et al.*, 1998)

Un estudio longitudinal realizado en Francia indica que la persistencia o progresión de las lesiones en mujeres HIV positivas es mucho mayor que en mujeres HIV negativas (82% versus 43%). (Berrébi A, 2008)

El impacto del HIV y del clearance del HPV ha sido estudiado en diversas ocasiones. Un estudio poblacional realizado en Senegal, que incluía a mujeres HIV positivas y negativas (total: 614), concluyó que las mujeres HIV positivas aclaraban considerablemente menos el HPV que las mujeres HIV negativas, aclaraban un 69% menos (HR: 0,31). (Rowhani-Rahbar A *et al.*, 2007)

1.4.5 Impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART) en la infección por HPV, lesiones cervicales y cáncer de cérvix.

Desde la introducción de HAART la esperanza de vida de los pacientes viviendo con HIV ha mejorado significativamente, con el mejoramiento de su estado inmunológico, virológico y la reducción significativa de las enfermedades oportunistas.

El efecto de HAART en la neoplasia cervical continua siendo debatido pues no se ha encontrado una clara relación con respecto a la reducción o aumento en la prevalencia de neoplasias cervicales con el uso de HAART.

Uno de los primeros estudios realizados al respecto en el año 1998 por Heard *et al.* describe la regresión temprana de las lesiones cervicales en mujeres HIV positivas que recibieron terapia con inhibidores de la proteasa después de 5 meses de seguimiento (Heard I *et al.*, 1998). El año 2002, el mismo grupo, confirmó una alta regresión de CIN en mujeres tratadas con HAART. (Heard I *et al.*, 2002)

En esta misma línea, la cohorte WIHS (The Women's Interagency HIV Study, USA) indica que las mujeres HIV positivas en terapia antirretroviral tuvieron 40% mas de probabilidad a tener regresiones de SIL y menos progresiones de SIL. (Minkoff H *et al.*, 2001)

Otros estudios en cambio indican que la infección cervical por HPV persiste en una alta proporción de pacientes que reciben HAART. Aunque un régimen antirretroviral potente tiene un claro efecto en la capacidad de reconstitución inmune de los pacientes en términos de aumento en los niveles de CD4, no es suficiente para influir en la persistencia del HPV de alto riesgo. Por lo tanto, la persistencia de la infección por HPV de alto riesgo y la progresión de las lesiones premalignas no parecen estar influenciadas por la reconstitución inmune producida por el HAART. (Chin-Hong PV *et al.*, 2002; Chin-Hong PV *et al.*, 2002; De Sanjosé S *et al.*, 2002)

Otros estudios indican que, durante un periodo de observación de 30 meses, no se han observado diferencias en la incidencia de CIN entre mujeres tratadas con o sin terapia antirretroviral. (Ellerbrock TV *et al.*, 2000)

Lillo *et al.* en un estudio longitudinal con una media de seguimiento de 15,4 meses, indicó que las mujeres HIV positivas tratadas con HAART, aunque mostraron una mejor recuperación en términos de la carga viral de HIV y recuento de CD4, en los casos incidentes de SIL o en las tasas de progresión/regresión de lesiones ajustando por niveles de CD4 no se encontró un efecto beneficioso de HAART. Los autores concluyen que aún en la era de HAART, las mujeres HIV positivas deberían ser cuidadosamente monitoreadas.

Los efectos de HAART en el cáncer cervical invasivo continúan siendo controversiales. Un estudio multicéntrico realizado en el año 2000 por la International Collaboration on HIV and Cancer que incluía datos de cáncer cervical de 47.936 mujeres HIV positivas de Norte América, Europa y Australia concluye que no hubo cambios significativos en

la incidencia de cáncer cervical durante el periodo de 1992 a 1999 (pre y post HAART).

Con respecto a la ocurrencia del Cáncer cervical, no parece depender directamente del estado de inmunosupresión, apuntando a la idea de interacción directa entre los virus o un efecto de inmunidad local relativamente independiente (Palefsky JM *et al.*, 2003). Además La mayoría de los cánceres cervicales han sido reportados en mujeres con recuento de CD4 mayor que 200 cel/mm³ (Clifford GM *et al.*, 2005), y la infección por el HPV tipo 16 parece ser más independiente del estado inmunitario que otros tipos. (Strickler HD *et al.*, 2003).

Recientemente un estudio publicado por Minkoff *et al.*, a principios del año 2010 realizado en la WIHS Cohort (The Women's Interagency HIV Study) demostró que la adherencia a la terapia antirretroviral y la efectividad de ésta, se asoció significativamente con la reducción de la prevalencia de la infección por HPV y de SIL en mujeres HIV positivas.

1.4.6 Programas de cribado de cáncer cervical y vacunas contra el HPV en mujeres HIV positivas.

Un estudio realizado en Estados Unidos el año 2006 que caracterizó a las mujeres mayores de 13 años con diagnóstico de SIDA concluyó que el 1.3% de fueron diagnosticadas de SIDA siendo el cáncer cervical la enfermedad definitoria (Klevens RM *et al.*, 1996). En algunos estados de USA el cáncer cervical llegó a ser la sexta enfermedad definitoria de SIDA más común. (Maiman M *et al.*, 1997)

Se ha observado que los mayores predictores de avance del cáncer cervical en mujeres HIV positivas y negativas son similares e incluyen la falta de cribado citológico y prolongada duración de los síntomas (Fruchter RG *et al.*, 1998) La falta de cribado y/o la adherencia a los programas ha sido identificada como el factor atribuible más común en el desarrollo de cáncer cervical.

En general, la bibliografía deja claro que la prevalencia de cáncer cervical, de lesiones preneoplásicas y de la infección por HPV son más elevadas en mujeres HIV positivas y que la progresión es más rápida que en los individuos inmunocompetentes.

No hay datos específicos de eficacia del cribado en mujeres HIV positivas y las recomendaciones de la IARC apuntan a que las mujeres HIV positivas deberían beneficiarse de un cribado más frecuente que las mujeres HIV negativas.

Actualmente no existen protocolos de cribado exclusivo para las mujeres HIV positivas, las recomendaciones existentes están incluidas dentro de los protocolos de cribado de cáncer de cérvix de la población general. En relación a este tema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su guía de prácticas esenciales para el control integral del cáncer cervicouterino, identifica a las mujeres HIV positivas como una población con mayor riesgo de cáncer cervical, sin embargo, no dedicaba un capítulo especial al cribado de las mujeres HIV positivas, tan solo plantea que las mujeres deben tener las mismas opciones de cribado independiente de su estado serológico y que los criterios para el cribado de las mujeres HIV positivas se deben formular en los propios países.

La mayoría de estos protocolos de cáncer cervical recomiendan que el inicio y la frecuencia del cribado en la población HIV positiva debe ser diferente al de la población general. Se debe empezar el cribado con 2 citologías separadas por un periodo de 6 meses o 1 citología con colposcopia. Posteriormente el seguimiento continúa con 1 citología anual o a intervalos más cortos si los niveles de CD4 son <500 cel/mm³ y si hay alteraciones cervicales (Protocolo Generalitat de Cataluña/ICO; FIGO 2009; USPHS/IDSA 1997; IARC 2005).

Un estudio realizado por Maiman *et al.* el año 1991 reportó que la tasa de citologías con resultado falso negativo fue considerablemente mas alta en mujeres HIV positivas que en negativas y recomendó que se realizara colposcopia de rutina en este grupo de mujeres.

Considerando las características de las mujeres HIV positivas algunos autores apuntan a que el cribado debería tener en cuenta tres aspectos importantes (Nanda K *et al.*, 2000):

- La precisión de la citología como test de cribado en mujeres HIV positivas versus las negativas.
- La historia natural de las lesiones preinvasivas de cuello uterino en mujeres HIV positivas versus las negativas, ya que progresan más rápido.
- El impacto de la terapia antirretroviral en la historia natural de las lesiones preinvasivas de cuello uterino.

En pacientes infectadas por el HIV o con otras causas de inmunosupresión una vacuna preventiva contra el HPV podría ser de gran utilidad, especialmente en los

países en vías de desarrollo, los cuales, tienen una alta prevalencia de HIV y cáncer de cuello uterino. En los países desarrollados las mujeres HIV positivas suelen pertenecer a grupos desfavorecidos con menor acceso a los programas cribado, lo cual también hace pensar en la opción de una vacuna para ellas.

No se ha demostrado la seguridad de las vacunas anti HPV en la población inmunocomprometida, sólo se dispone de la experiencia acumulada con otras vacunas. Actualmente se recomiendan vacunas contra una serie de patógenos virales y bacterianos para uso en pacientes con trasplantes de órganos sólidos (Ballout A *et al.*, 2005), así mismo para adultos HIV positivos. Con algunas vacunas se ha visto la posibilidad de un aumento transitorio de la viremia en la infección por HIV, sin embargo no parecen modificar la velocidad de progresión HIV/SIDA. (Laurence JC *et al.*, 2005)

Varios factores pueden influir en la eficacia de la vacuna anti HPV en las poblaciones inmunodeprimidas. La respuesta inmunitaria está disminuida en las personas HIV positivas, pero este efecto puede variar en relación al tipo de vacuna. Un buen ejemplo es la vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA), la cual suele ser suficiente en pacientes HIV positivos, por el contrario, la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB) suele inducir un título de anticuerpos inadecuados y de acción limitada.

Según Palefsky *et al.* 2006, hay motivos para pensar que las personas inmunodeprimidas tendrán una respuesta adecuada a la vacunación contra el HPV, debido a que:

- Las VLPs del HPV son altamente inmunogénicas.
- Las mujeres HIV positivas pueden organizar una respuesta inmunitaria humoral a los antígenos del HPV.

Además se deberá considerar que:

- Se desconoce el efecto de los niveles de CD4 y de carga viral de HIV sobre la efectividad de la vacuna.
- Los estudios deberán considerar el uso de un régimen prolongado de vacunas contra el HPV o el uso de niveles de antígenos mayores en cada inoculación, como lo ha sido en la práctica la vacunación contra el VHB.

- La mayoría de los individuos HIV positivos han estado expuestos a los tipos de HPV presentes en la vacuna, por lo tanto la vacunación beneficiará a las personas que aun no han estado expuestas.
- La efectividad de la vacunación podría variar si se administra antes o después de producirse la infección por HIV. Una vez la paciente está infectada, la eficacia podría variar según el momento de la administración. La vacuna contra el HPV podría ser más eficaz si se administra cuando el paciente este menos inmunodeprimido o bien, antes de un estadio avanzado de HIV/SIDA, después de iniciar con éxito un régimen de HAART, en una fase precoz y no avanzada de una enfermedad crónica o antes de iniciar la inmunosupresión por trasplante.

1.4.7 Patología del tracto genital inferior en mujeres HIV positivas

Al igual que con las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), las neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) y las neoplasias intraepiteliales vaginales (VAIN) son mucho más comunes entre mujeres HIV positivas que negativas y en su mayoría son provocadas por la infección por HPV (Conley LJ *et al.*, 2002; Ferenczy A *et al.*, 2003) Con respecto a las VIN, se han reportado la presencia de VIN en mujeres HIV positivas 29 veces más frecuente que en mujeres no infectadas por HIV. Hoy en día, gracias a los tratamientos antirretrovirales las mujeres con HIV viven más tiempo, por lo tanto, se enfrentan a una mayor posibilidad de desarrollo de estas lesiones, junto con las secuelas a largo plazo y el riesgo de transformación a cáncer. (Abercrombie PD *et al.*, 1998)

Un estudio prospectivo realizado por Conley LJ *et al.* en donde se reclutaron 925 mujeres a las cuales se les realizó 2 exámenes ginecológicos al año y con una media de seguimiento de 3.2 años, reveló que el 9% de las mujeres HIV positivas comparado con el 1% de las negativas desarrolló una neoplasia vulvar. (Conley LJ *et al.*, 2002)

Un metanálisis estudió el riesgo de desarrollar cáncer asociados al HPV en más de 50 mil mujeres HIV positivas, los datos revelaron que para los carcinomas in-situ vulvar/vaginal el riesgo para las mujeres HIV positivas es significativamente mayor que para las mujeres HIV negativas (RR = 3.9; 95% CI = 2.0-7.0). (Frisch M *et al.*, 2000)

2. PROPÓSITO

El propósito de este trabajo es estudiar la relación existente entre HIV y el virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico en mujeres HIV positivas para conocer las posibles implicaciones que tiene esta relación en la prevención del cáncer cervical. Para esto, se estudiarán los factores sociodemográficos, conductuales y clínicos que caracterizan a las mujeres HIV positivas infectadas por HPV (HR), se caracterizará la historia de cribado y se analizarán los factores de riesgo asociados a la infección por HPV (HR) y a la presencia de alteraciones citológicas.

3. JUSTIFICACIÓN

3.1 Relevancia

En la actualidad, según el informe mundial del estado de la pandemia del SIDA del Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/SIDA del año 2007 (ONUSIDA), a nivel mundial hay más de 33 millones de personas infectadas de HIV. Según el mismo informe, dentro de los países europeos, España ocupa el 3º lugar en incidencia de SIDA. A nivel local y según el Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica del SIDA/HIV/ITS en Cataluña (SIVES, 2008), la proporción de casos diagnosticados de SIDA en mujeres ha ido en aumento desde un 14,2% el año 1986 a un 19,2% el año 2006, además las mujeres infectadas por relaciones heterosexuales, ocupan el 2º lugar entre los grupos de transmisión (34,8%).

Actualmente, la infección por HPV y el ICC en mujeres HIV positivas se presenta como un importante problema de salud pública. Basándose en una serie de estudios que encontraron una elevada prevalencia de displasia cervical en las mujeres HIV positivas, el año 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó al ICC como una enfermedad definitoria de SIDA, sumándose así a las 23 condiciones clínicas existentes desde el año 1987. El pasar de los años y estudios realizados en todo el mundo han continuado demostrando científicamente que las mujeres HIV positivas son más susceptibles a contraer HPV y a desarrollar lesiones preneoplásicas (De Sanjosé S *et al.*, 2002; Clifford GM *et al.*, 2006). Datos locales indican una alta prevalencia de infección de alto riesgo oncogénico en mujeres HIV positivas, superior al 40% comparado con el 3% de la población general en Cataluña (Sirera G *et al.*, 2005).

3.2 Pertinencia

Cuando observamos la situación del SIDA y del ICC en las mujeres HIV positivas en Cataluña podemos concluir que nos encontramos frente a una panorámica preocupante, los datos nos indican una elevada prevalencia e incidencia de ICC entre las mujeres HIV positivas. Por un lado, del total de mujeres con diagnóstico de SIDA entre los años 1994 y 2006, en un 13.9% la enfermedad definitoria fue el carcinoma cervical invasivo (SIVES, 2008), por otro lado, en Cataluña existe una elevada tasa de incidencia de ICC en mujeres HIV positivas, Mayans M *et al.* en el año 1999 encontró una razón de tasa de incidencia de ICC entre mujeres HIV positivas y negativas entre 20 y 49 años de 18.5. y Galcerán *et al.* en el año 2007 encontró que las mujeres con

SIDA tenían un riesgo de cáncer cervical superior al observado en la población general, con una tasa de incidencia estandarizada de 41.8.

A pesar que las mujeres HIV positivas presentan una prevalencia de HPV (HR) y de lesiones cervicales superior a la de la población general, y existiendo datos en Cataluña que muestran un aumento de los casos de ICC y desproporcionadas tasas de incidencia de ICC en las mujeres HIV positivas, no hay estudios realizados a nivel local que nos den a conocer las características del cribado de la población de mujeres HIV positivas.

Está documentado que en las mujeres HIV positivas la persistencia del HPV (HR) y la progresión de las lesiones cervicales es mayor, sin embargo, también se sabe que si estas lesiones se detectan y tratan a tiempo el ICC es absolutamente prevenible. El presente estudio no solo aportará datos relacionados con la prevalencia de infección por HPV (HR) y de lesiones cervicales en las mujeres HIV positivas participantes, sino también, nos dará información sobre las características de la historia de cribado lo cual nos permitirá conocer si las recomendaciones existentes para el cribado de la población HIV positiva se están llevando a cabo de manera correcta.

3.3 Viabilidad

La población de estudio derivó de la cohorte PISCIS de pacientes infectados con HIV, una cohorte establecida desde el año 1998 y constituida por 9 hospitales de Cataluña y uno de Islas Baleares. Gracias a esto, se dispuso de circuitos de recogida de información, aplicaciones informáticas y controles de calidad de datos lo cual permitió rentabilizar la estructura logística y de manejo/análisis de los datos existentes. De la cohorte PISCIS, además, se aprovechó la información clínica relacionada con la infección por HIV de las mujeres que participaron en el proyecto.

Desde el inicio del proyecto existió un interés de los 9 hospitales notificantes en participar y aprobación por sus respectivos comités éticos. Por otro lado, se dispuso de financiamiento desde septiembre del año 2007 hasta diciembre del año 2009, el cual provino de la Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE) y del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (MTAS).

3.4 Aplicabilidad

El presente estudio contribuirá a que los profesionales de salud encargados de la atención de las mujeres HIV positivas visualicen la magnitud del problema relacionado con la coinfección entre el HIV y el HPV (HR) y de esta manera puedan llevar a cabo de manera adecuada las recomendaciones existentes actualmente para el cribado del cáncer cervical en las mujeres HIV positivas. La implementación adecuada de las recomendaciones para el cribado a partir de una visualización y socialización del problema asociado a la coinfección contribuirá a la sensibilización de los profesionales y de las propias mujeres HIV positivas, por consiguiente, también contribuirá a mejorar el manejo clínico de la patología asociada a la infección por HPV (HR) y la prevención de la infección.

Por otro lado, el presente trabajo asentará las bases para participar en futuros estudios colaborativos ya que dejará establecida una cohorte de seguimiento ginecológico de pacientes HIV positivas.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- I. ¿Tienen las mujeres HIV positivas más infección por HPV de alto riesgo oncogénico y presentan más lesiones cervicales que la población general?
- II. ¿Cuáles son los tipos de HPV de alto riesgo oncogénico más encontrados en las mujeres HIV positivas?
- III. ¿Se están implementando correctamente las recomendaciones existentes para el cribado en las mujeres HIV positivas?
- IV. ¿Cuáles son los factores clínico-epidemiológicos que caracterizan a las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico?

5. HIPÓTESIS

1. La prevalencia de la infección por HPV (HR) en mujeres infectadas por el HIV es superior a la población general.
2. Las mujeres coinfectadas por el HIV y el HPV (HR) muestran una mayor prevalencia de lesiones cervicales de bajo y alto grado que la población general
3. Los genotipos de HPV más prevalentes en las mujeres infectadas por el HIV coinciden con los subtipos cubiertos por las vacunas profilácticas anti HPV existentes en el mercado.
4. Las mujeres coinfectadas por al HIV y el HPV (HR) muestran una historia de cribado similar a la población general.
5. La CV, CD4 y tratamiento antirretroviral son parámetros clínicos relacionados a la infección por HIV que se asocian a la infección por HPV de alto riesgo oncogénico y a la presencia de alteraciones citológicas.

6. OBJETIVOS

GENERALES

1. Estimar la prevalencia de la infección por HPV de alto riesgo oncogénico en las mujeres HIV positivas
2. Estimar la prevalencia de las lesiones cervicales provocadas por el HPV de alto riesgo oncogénico en las mujeres HIV positivas
3. Describir la frecuencia y distribución de los tipos de HPV de alto riesgo oncogénico en las mujeres HIV positivas
4. Describir las características clínico - epidemiológicas de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico y con alteraciones citológicas.
5. Describir las características del cribado de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico.
6. Determinar los factores asociados a la infección por HPV de alto riesgo oncogénico en las mujeres HIV positivas.
7. Determinar los factores asociados a las alteraciones citológicas en las mujeres HIV positivas.

OPERATIVOS

1. Calcular el porcentaje de la infección por HPV de alto riesgo oncogénico en mujeres HIV positivas
2. Calcular el porcentaje de las lesiones cervicales premalignas de alto y bajo grado en mujeres HIV positivas
3. Calcular el porcentaje y determinar la distribución de los diferentes tipos de alto riesgo oncogénico del HPV en mujeres HIV positivas
4. Calcular mediante tablas de frecuencias las características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico y con alteraciones citológicas
5. Calcular mediante tablas de frecuencias las características conductuales de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico y con alteraciones citológicas
6. Calcular mediante tablas de frecuencias las características clínicas de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico y con alteraciones citológicas

7. Calcular mediante tablas de frecuencias las características del cribado de las mujeres HIV positivas infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico
8. Calcular y comparar mediante tablas de frecuencias y pruebas de Chi² las características de las mujeres HIV positivas infectadas y no infectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico y de aquellas mujeres con y sin alteraciones citológicas
9. Identificar los factores sociodemográficos, conductuales, clínicos y del cribado asociados a la infección por HPV de alto riesgo oncogénico y a la presencia de alteraciones citológicas en mujeres HIV positivas mediante modelos estadísticos de regresión

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El presente estudio se diseñó como una cohorte de mujeres HIV positivas anidada dentro de la cohorte PISCIS, este estudio tiene 2 componentes, uno longitudinal de seguimiento ginecológico de pacientes HIV positivas y otro transversal de descripción de la población coinfectadas por el HPV de alto riesgo oncogénico. Para esta tesis doctoral y, acorde a los objetivos anteriormente mencionados, nos centraremos en el primer año y medio de estudio y realizaremos un análisis transversal de los datos obtenidos durante este periodo.

Cohorte PISCIS (Proyecto para la informatización del seguimiento clínico-epidemiológico de la infección por el HIV y SIDA)

PISCIS es una cohorte abierta y multicéntrica de adultos mayores de 16 años con serología confirmada positiva para el HIV. Ésta cohorte está constituida por 9 hospitales de Cataluña y uno de Islas Baleares, estos hospitales constan de un aplicativo informático común para la recogida de la información. El objetivo de esta cohorte es la evaluación y monitorización del tratamiento antirretroviral de las personas diagnosticadas de HIV. Los objetivos generales de esta cohorte son: Describir las características sociodemográficas, epidemiológicas y clínico-biológicas de los nuevos diagnósticos de HIV, así como su evolución en el tiempo, describir la historia “natural” de la infección por HIV y de los patrones de morbi-mortalidad en la era del HAART, estimar la efectividad de la terapia antirretroviral en nuestro ámbito y describir los patrones de uso en la prescripción de la terapia antirretroviral (ARV), así como de los servicios sanitarios.

Desde el año 1998 hasta el año 2006 hay un total de 8833 pacientes incluidos correspondiente a 23.000 personas-año de seguimiento. En esta cohorte el 75% aproximadamente son varones, la edad media es de 39.5 años y el grupo más frecuente de transmisión del HIV son los UDVP (43.9%). (Jaén A *et al.*, 2005)

Los hospitales que aquí participan y los pacientes incluidos hasta la fecha por hospital son:

Tabla 1. Total pacientes incluidas en la cohorte PISCIS por hospital

	Pacientes incluidas por hospital
Hospital Clínic de Barcelona	2896
Hospital de Bellvitge de Barcelona	1141
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona	1599
Hospital General de L' Hospitalet de Llobregat	179
Hospital Comarcal de l'Alt Penedès	103
ConSORCI Hospitalari de Mataró	318
Hospital General de Vic	212
ConSORCI Hospitalari de Parc Taulí en Sabadell	713
Hospital General de Palamós	194
Hospital de Son Dureta de Palma de Mallorca	1478
Total	8833

La población del presente estudio correspondió a una muestra oportunista en el contexto de las inclusiones nuevas y antiguas provenientes de la cohorte PISCIS. En un momento inicial se pretendía que la mayoría de las pacientes incluidas en el estudio fueran nuevas en la cohorte, sin embargo y luego de 3 meses de prueba en los cuales se dificultó la inclusión de pacientes, se decidió no discriminar entre nuevas y antiguas. La muestra de este estudio no presentó diferencias con respecto al total de las mujeres HIV positivas participantes en la cohorte PISCIS

Sobre un error alfa de 0,05, una hipótesis de prevalencia de HPV del 45% y una potencia del 80% para odds ratio superior o igual a 1,9 en el estudio de FR se calculó un tamaño muestral aproximado de 500 mujeres. El reclutamiento de esta muestra se realizó durante el primer año y medio de estudio, se inició en el mes de septiembre del año 2007 y concluyó en el mes de febrero del año 2009. Se incluyeron en el estudio N: 479 mujeres HIV positivas provenientes de la cohorte PISCIS.

Los centros encargados del reclutamiento y seguimiento de las mujeres HIV positivas que participaron en este estudio fueron 9 hospitales de Cataluña, 8 de los cuales participan en la cohorte PISCIS. La muestra esperada para cada hospital se calculó proporcionalmente al número de pacientes HIV positivas que cada uno de los hospitales participantes habían aportado a la cohorte PISCIS:

Tabla 2. Total de la muestra esperada por hospital participante en el proyecto

	Muestra esperada por hospital
Hospital Clínico de Barcelona	195
Hospital Germans Trias i Pujol	102
Hospital de Bellvitge	90
Consortio Sanitario Parc Taulí	57
Hospital de Mataró,	26
Hospital General de Hospitalet	18
Hospital de Palamós	8
Hospital comarcal Alt Penedès	4
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*	-
Total	500

*Hospital no PISCIS. Cuando se realizó este cálculo aún no se contemplaba la inclusión del hospital de Sant Pau en el estudio.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todas las pacientes seropositivas para el HIV que se visitan en los hospitales participantes, independientemente de su grado de inmunosupresión y del tratamiento antirretroviral.
- Pacientes incluidas en la cohorte PISCIS, ya sean nuevas o antiguas.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

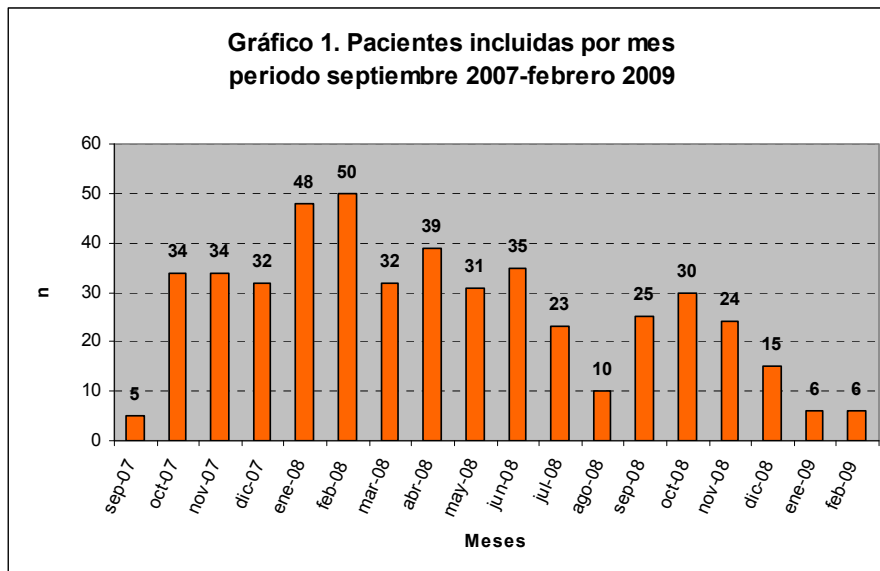
- No firmar el consentimiento informado.

7.4 INCLUSIÓN DE PACIENTES

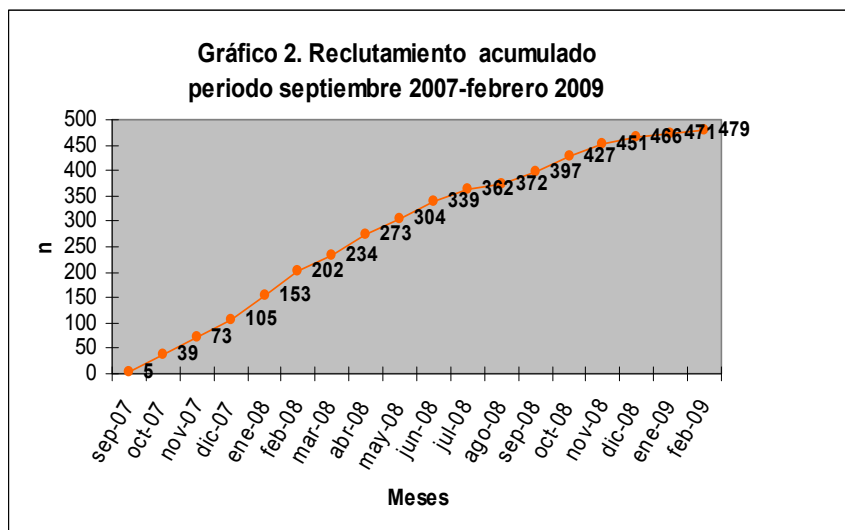
El reclutamiento lo realizaron los internistas de las unidades específicas de HIV, o de infecciosas dependiendo de cada hospital participante. Las unidades de HIV, también llamados hospitales de día de HIV en algunos centros, son servicios médicos especializados en donde los pacientes HIV se visitan de forma ambulatoria cada 6 meses aproximadamente, cuentan con internistas, enfermeras y en algunos casos ginecólogos, nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales. Las unidades de infecciosas no son especializadas en HIV, cubren otras patologías, sin embargo cuentan con internistas que se encargan del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes HIV.

En este estudio los internistas, ya sea de unidades de HIV o infecciosas, fueron los encargados de invitar a participar a las pacientes HIV positivas que acudían a su consulta, posteriormente las pacientes que aceptaban participar eran derivadas al servicio de ginecología del mismos hospital.

Se estimó un periodo de reclutamiento de un año, sin embargo, y considerando el retardo en la inclusión de las pacientes probablemente producido por el agotamiento de la muestra, el periodo de reclutamiento se prolongó durante 18 meses (1,5 años). El *Gráfico 1* muestra la cantidad de pacientes incluidas por mes, como se puede apreciar, los meses en donde fue más activo el reclutamiento fueron los primeros 6 meses del año 2008, al final del periodo se aprecia una disminución de la cantidad de pacientes reclutadas.



El *Gráfico 2* muestra el reclutamiento acumulado de las pacientes incluidas durante el periodo comprendido entre septiembre del año 2007 y febrero del año 2009.



La muestra esperada para cada hospital no fue la misma que la observada. Durante el año y medio de reclutamiento ciertos hospitales asumieron más cantidad de pacientes para compensar las dificultades de los otros hospitales.

La muestra observada por hospital fue la siguiente:

Tabla 3. Total de la muestra observada por hospital participante en el proyecto

	Muestra observada por hospital
Hospital Clínico	112
Hospital Germans Trias i Pujol	104
Hospital de Bellvitge	98
Consorcio Sanitario Parc Taulí	33
Hospital de Mataró,	35
Hospital General de Hospitalet	12
Hospital de Palamós	25
Hospital comarcal Alt Penedès	4
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*	56
Total	479

* Hospital no PISCIS

7.5 VARIABLES Y RECOGIDA DE LOS DATOS

7.5.1 Instrumentos de recogida de información

Se definieron 4 cuestionarios (*ver anexo 1*), un cuestionario clínico epidemiológico basal y una serie de cuestionarios clínicos que contenían principalmente los resultados de los exámenes realizados durante la primera visita y las posteriores visitas de seguimiento, cuya frecuencia estuvo dada por el circuito asistencial explicado más adelante.

Estos cuestionarios fueron diseñados según estándares internacionales y revisados por un grupo de expertos epidemiólogos y ginecólogos. Antes de enviar este instrumento de recogida de información a los profesionales participantes en el proyecto, se realizó una prueba piloto con 10 pacientes en el Hospital Germans Trias i Pujol con el fin de probar el instrumento, esta prueba resultó satisfactoria.

7.5.1.1 Cuestionarios

Cuestionario Clínico epidemiológico basal primera vista (/01)

El objetivo de este cuestionario era conocer las características sociodemográficas, conductuales y del cribado de las mujeres participantes en el estudio. Este cuestionario constaba de 40 preguntas que incluían datos sobre la ocupación, el país de nacimiento, sobre actividad sexual, uso de anticonceptivos, Infecciones de transmisión sexual (ITS), cribado anterior y uso de drogas entre otros. Además el cuestionario incluía 9 preguntas sobre historia ginecológica previa.

Este cuestionario se realizó durante la primera vista y la entrevista fue realizada, dependiendo del hospital, por el ginecólogo o por el personal de enfermería.

Identificación: __ __ __ __ __ / 01

Cuestionario Clínico primera visita (/02)

El objetivo de este cuestionario era recuperar los resultados de todas las pruebas diagnósticas realizadas en la primera visita de la paciente.

Recogía los resultados de la citología de la primera visita así como los resultados de la colposcopia y de la biopsia en el caso de que se hayan realizado. Además el cuestionario incluía una hoja sobre patología genital baja y recogía resultados de vaginoscopia, biopsia vaginal, vulvoscopia, biopsia vulvar, también, en el caso de que se hayan realizado.

Identificación: __ __ __ __ __ / 02

Cuestionario Clínico segunda visita (/03)

Tanto para el cuestionario número 3 como para el número 4, el objetivo era identificar factores de riesgo para la infección por HPV a través de unas cuantas preguntas sobre modificaciones en el comportamiento. Además pretendía, al igual que el cuestionario número 2, recuperar los resultados de todas las pruebas diagnósticas realizadas.

Este cuestionario incluía algunas preguntas sobre modificación de comportamientos con respecto a la primera visita, como por ejemplo, nuevo compañero sexual, consumo de anticonceptivos y tabaco, entre otros. Además recogía los resultados de la segunda citología así como los resultados de la colposcopia y biopsia en el caso de que se hayan realizado. Este cuestionario también incluía una hoja sobre patología genital baja y recogía resultados de vaginoscopia, biopsia vaginal, vulvoscopia, biopsia vulvar, también, en el caso de que se hayan realizado.

Cuestionario Clínico tercera visita (/04)

Este cuestionario incluía algunas preguntas sobre modificación de comportamientos con respecto a la primera visita, como por ejemplo, nuevo compañero sexual, consumo de anticonceptivos y tabaco, entre otros. Además recogía los resultados de la segunda citología así como los resultados de la colposcopia y biopsia en el caso de que se hayan realizado. Este cuestionario también incluía una hoja sobre patología genital baja y recogía resultados de vaginoscopia, biopsia vaginal, vulvoscopia, biopsia vulvar, en el caso de que se hayan realizado.

Cuestionario epidemiológico reducido

Este cuestionario tenía como objetivo caracterizar a la población que no aceptaba participar en el estudio, y así poder ver si había diferencias con la población participante, constaba de 8 preguntas que incluían datos sociodemográficos mínimos para aquellas pacientes que no querían participar en el estudio.

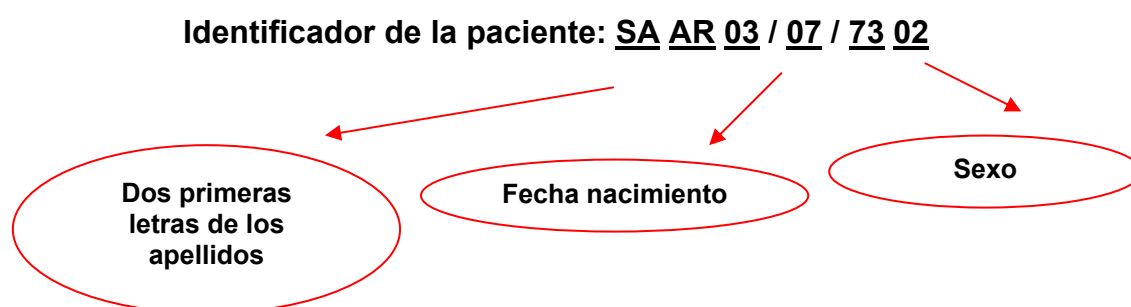
Cuestionario en blanco

El objetivo de este cuestionario era reemplazar a otro cuestionario que por algún motivo no era válido (error al identificar a la paciente, al realizar las preguntas, pérdidas, etc.)

7.5.1.2 Identificador de la paciente y del estudio

En este estudio se utilizaron 2 identificadores diferentes, el identificador PISCIS y el identificador del estudio.

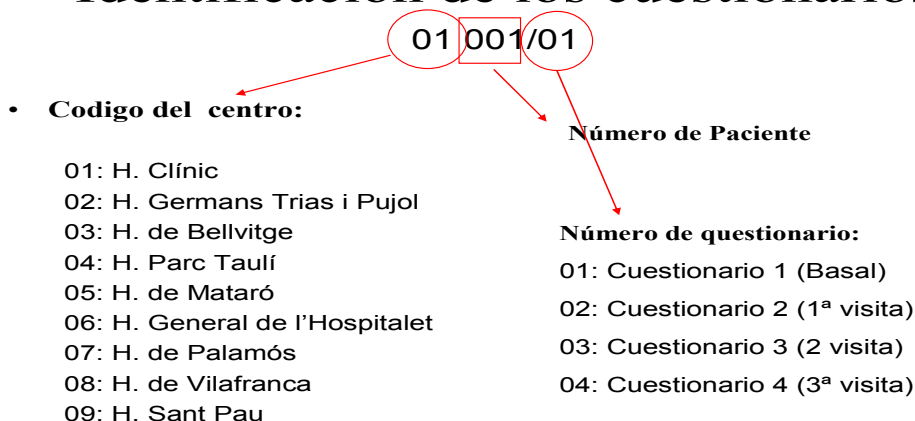
Para *identificar a cada paciente* se utilizó el mismo código de se utiliza en la Cohorte PISCIS, el cual esta constituido por las dos primeras letras del los apellidos, la fecha de nacimiento y el sexo (02= mujer). Esto permitió mantener la confidencialidad de las pacientes incluidas en el estudio, la detección de duplicados y la posterior obtención de los datos de HIV/SIDA de las pacientes.



Cada cuestionario tenía un *identificador del estudio* que constaba de un código de 3 partes, la primera era el código del hospital (por ejemplo 01 para hospital Clínico, 02 para Hospital de Bellvitge, etc.); la segunda parte era un número de 3 dígitos que correspondiente a la paciente (por ejemplo 001 para la pacientes número uno, 023 para la paciente número veinte tres, etc.); y la tercera parte del número de

identificación del estudio correspondía al número de cuestionario (por ejemplo 01 para el cuestionario clínico epidemiológico, 02 para el primer cuestionario clínico, etc)
Este código era el mismo, tanto para identificar los cuestionarios como las muestras biológicas.

Identificación de los cuestionarios



Se crearon 2 bases de datos, la primera contenía solo los códigos PISCIS de cada paciente y la segunda los cuestionarios con sus respectivos identificadores, para acceder a ambas bases de datos se requería de un código de seguridad. Los cuestionarios eran enviados en doble sobre al centro coordinador por los ginecólogos y/o enfermeras participantes en el proyecto, o en su defecto eran recogidos por una persona del centro coordinador. Los cuestionarios fueron validados por la coordinadora de campo del proyecto y fueron ingresados a la base de datos por un data entry del centro coordinador.

7.5.1.3 Recuperación datos HIV/SIDA (Cohorte PISCIS)

Con el objetivo de cruzar los datos de HIV y HPV de las mujeres participantes en el estudio, los datos de HIV/SIDA de cada paciente se recuperaron de las bases de datos de los diferentes hospitales participantes en la cohorte PISCIS y en el caso del Hospital de Sant Pau se recogieron en paralelo. Se recuperaron los datos más próximos a la fecha de la 1ª visitas de cada paciente, lo que quiere decir, al momento de inclusión en el estudio. La lista de variables recogidas fue la siguiente:

- grupo de transmisión
- fecha HIV positivas referenciado por el paciente
- año probable de infección
- fecha HIV positivas documentado por el propio centro
- fecha analítica CD4
- valor CD4 (cel/mm3)
- porcentaje de CD4
- fecha analítica CV
- CV (copias/mL)
- CV logarítmica
- Fecha inicio tratamiento
- Tratamiento antirretroviral actual (principio activo)
- Fecha enfermedad definitoria
- Enfermedad definitoria
- Fecha enfermedad relacionada
- Enfermedad relacionada
- Fecha otra enfermedad
- Otra enfermedad

7.5.1.4 Muestras biológicas

En cada visita se tomó una muestra endocervical de cada paciente para realizar una citología convencional (extensión o líquida) que siguió los circuitos internos establecidos por cada hospital. Además se tomó otra muestra endocervical para la determinación del HPV (HR) y genotipado, la extracción de esta muestra se explica a continuación:

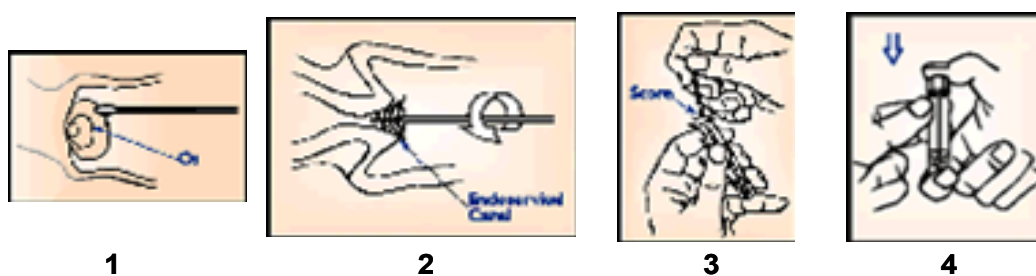
- El material de recogida (*Kit: hc₂ Digene*) fue suministrado por el centro coordinador a todos los hospitales participantes, el kit contaba de: cepillo para el raspado citológico y medio de transporte que conservaba la muestra durante 2 semanas a temperatura ambiente y hasta tres semana a 4 °C. La muestra también podía ser congelada a -20 °C y de esta forma conservarse hasta tres meses.

Figura 12. Kit de recogida de muestra endocervical HC2, Digene



- La muestra se tomaba de la zona de transición utilizando el cepillo de raspado endocervical incluido en el kit. Luego de recogida la muestra el cepillo se sumergía en el medio de transporte contenido en el tubo, se partía el bastón y el cepillo quedaba introducido completamente en el tubo, el cual se sellaba herméticamente con el tapón. (Figura 13)
- Para identificar la muestra se utilizaron etiquetas creadas para tal efecto y suministrada a los hospitales participantes por el centro coordinador. Cada etiqueta tenía el mismo número identificador de los cuestionarios al cual la muestra correspondía.
- Cuando se recogía la muestra se completaba una hoja de información donde constaba la fecha de recogida de la muestra, la persona que la recogió, el centro y el código de la etiqueta. (ver anexo 2)

Figura 13. Esquema explicativo de la recogida de la muestra.



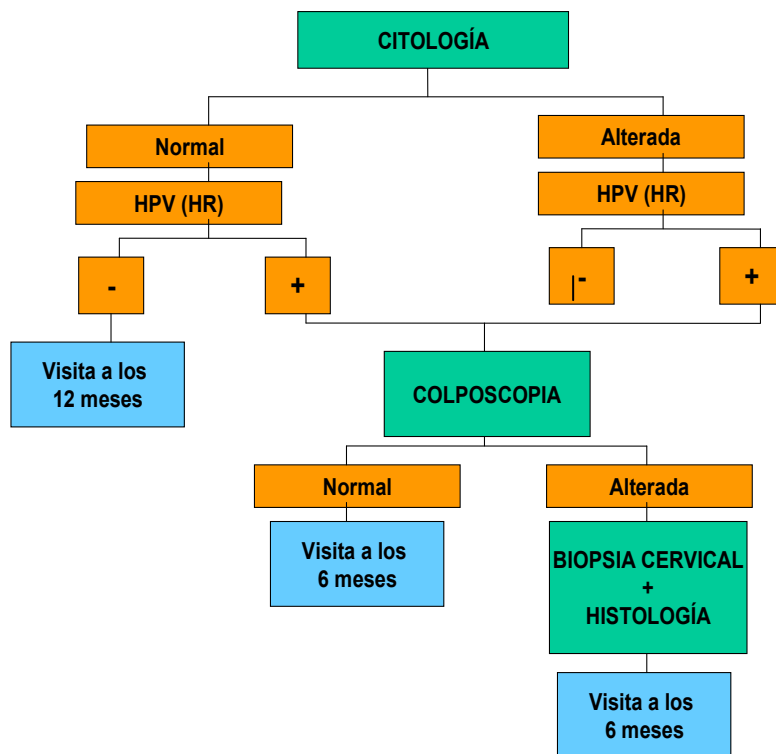
7.6 CIRCUITO ASISTENCIAL

De acuerdo a los resultados de las pruebas diagnósticas de la primera visita al ginecólogo de las pacientes participantes en este estudio, se definió el circuito asistencial cuyo objetivo era que cada paciente tuviera la cantidad de visitas que les correspondía y de esta manera asegurar el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Una paciente con citología normal y determinación de HPV negativo tenían un seguimiento diferente a aquellas que tenían una citología alterada y/o eran HPV positivas, de esta manera:

- Si la citología era normal y el HPV negativo se realizaba una visita de seguimiento a los 12 meses.
- Si la citología estaba alterada y/o el HPV era positivo se realizaba una colposcopia, tanto si la colposcopia era normal o anormal la visita de seguimiento se realizaba a los 6 meses.
- Si la colposcopia era anormal se realizaba una biopsia cervical e histología.

Figura 14. Esquema del circuito asistencial utilizado en los 9 centros participantes.



7.7 ESQUEMA DE LAS VISITAS

Se programó la realización de 3 visitas por paciente:

Visita 0

Fue realizada en la consulta del internista, el cual:

- Invitaba a la paciente a participar en el proyecto y obtenía el consentimiento informado (*ver anexo 3*)
- Derivaba a la paciente al ginecólogo participante en el estudio
- Comunicaba al centro coordinador y a los ginecólogos las mujeres que habían sido reclutadas para el estudio.

Visita 1

Fue realizada en la consulta del ginecólogo, el cual:

- completaba el cuestionario clínico-epidemiológico basal (/01) y el cuestionario clínico de la primera visita (/02). Estas tareas también podían ser realizadas por personal de enfermería.
- Obtenía las muestras biológicas, ya sea una citología convencional por extensión o una citología líquida para el examen citológico y además la muestra para detección de HPV (HR).
- Etiquetaba la muestra con la etiqueta correspondiente, la misma que el cuestionario clínico. Además completa la hoja de recogida de muestra.
- Enviaba la muestra por circuito directo al ICO o la almacenaba a -20 °C hasta que fuera recogida por el personal del centro coordinador.
- Realizaba las intervenciones indicadas por criterios médicos según el resultado de las citologías y determinación de HPV (HR).

Visitas 2 y 3 (seguimiento)

Fue realizada en la consulta del ginecólogo, el cual:

- completaba el cuestionario clínico de la segunda visita (/03) y el cuestionario clínico de la cuarta visita (/04) según correspondía. Estas tareas también podían ser realizadas por personal sanitario de enfermería.

- Obtenía la muestra biológica, ya sea una citología convencional por extensión o una citología líquida para el examen citológico y además la muestra para detección de HPV (HR).
- Etiquetaba la muestra con la etiqueta correspondiente, la misma que el cuestionario clínico. Además completa la hoja de recogida de muestra.
- Enviaba la muestra por circuito directo al ICO o la almacenaba a -20 °C hasta que fuera recogida por el personal del centro coordinador.
- Realizaba las intervenciones indicadas por criterios médicos según el resultado de las citologías y determinación de HPV (HR).

7.8 CIRCUITO Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras para la determinación del HPV (HR) se almacenaron, dependiendo del centro:

- 2 semanas a temperatura ambiente
- 1 semana adicional a 4 °C
- Hasta 3 meses congeladas a -20 °C

Los centros que disponían de circuito establecido con el laboratorio de referencia, el Instituto Catalán de Oncología (ICO), enviaban las muestras a este lugar junto con la hoja de recogida de muestra. En el caso de los hospitales que no tenían un circuito establecido, una persona del centro coordinador (CEEISCAT) se encargaba de hacer la recogida de las muestras de forma periódica y congelarlas a -20 °C para finalmente 1 vez al mes llevarlas al ICO. (*Figura 15*)

El ICO es un Centro de Atención Oncológica Integral, que de acuerdo con las tendencias internacionales, integra en una misma organización todos los elementos y los esfuerzos por luchar de forma efectiva y eficiente contra el cáncer. El Instituto es un centro altamente especializado y adelantado en oncología que ofrece de forma coordinada: diagnóstico, tratamiento, prevención, investigación y formación.

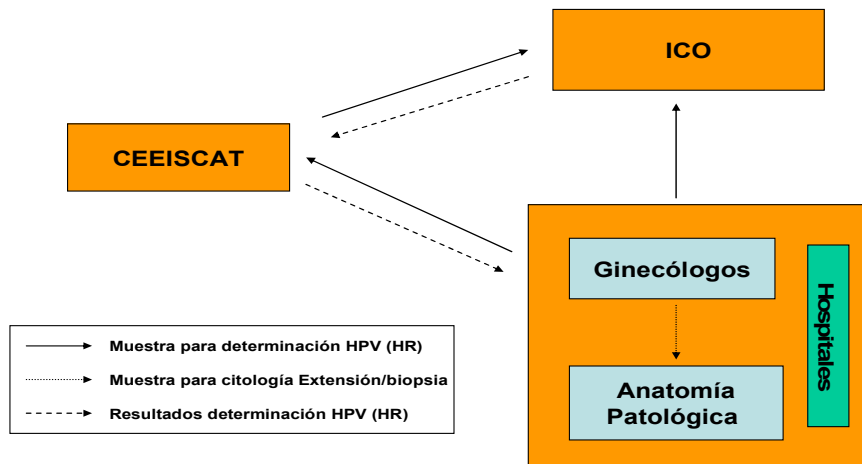
Los centros que disponían de circuito directo con el ICO eran:

- Hospital de Bellvitge
- Hospital General de Hospitalet
- Hospital comarcal Alt Penedès

Los centros donde la muestra era recogida por personal del CEEISCAT eran:

- Hospital Clínico de Barcelona
- Hospital Germans Trias i Pujol
- Consorcio Sanitario Parc Taulí
- Hospital de Mataró
- Hospital de Palamós
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Figura 15. Esquema del circuito de transporte de las muestras.



Las muestras fueron procesadas en el ICO de la siguiente manera:

Se recibían las muestras provenientes de los hospitales que tenían circuito directo y aquellas que el CEEISCAT llevaba 1 vez al mes.

- A las muestras se les extraía el ADN.
- Se realizaba, en primer lugar, el cribado con Captura de híbridos de 2^a generación (Hybrid Capture 2 High-Risk HPV ADN Test, Digene), utilizando sondas de alto riesgo para la detección de 13 tipos del HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68).

- Los resultados de la captura de híbridos se informaban desde el ICO al CEEISCAT en un plazo aproximado de 2 semanas desde la entrega. El coordinador de campo del proyecto posteriormente los hacía llegar a los médicos ginecólogos de los centros participantes.
- Una vez que se realizaban todas las pruebas de captura de híbridos se procedía a hacer el genotipado del HPV en las muestras positivas para Captura de híbridos: Linear Array de ROCHE

7.9 ANÁLISIS DE LABORATORIO

a. Citología convencional y citología líquida con lectura automatizada: examen microscópico con tinción de papanicolau:

La citología convencional es una técnica que consiste en recolectar una muestra de las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino, esta muestra se puede obtener con cepillos cervicales, espátulas de madera o de plástico. La muestra obtenida del cuello uterino se extiende en el portaobjetos, no se frota y se fija inmediatamente con spray fijador para evitar el secado al aire que provoca distorsión celular y altera la evaluación de las células. En el laboratorio se tiñe con tinción de papanicolau el cual es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células. Una vez procesadas las láminas se procede a su observación al microscopio óptico con el fin de determinar si la forma, tamaño, patrón de tinción nuclear y celular son o no normales; se realiza la interpretación de los hallazgos y posteriormente la categorización de los resultados.

La citología líquida es una técnica que consiste en recolectar la muestra de forma similar a como se hace con el método convencional, pero en lugar de extenderlo directamente sobre el portaobjetos, se introduce en un vial que contiene un líquido conservante. La muestra se obtiene mediante un escobillón o un cepillo y se deposita en el líquido conservante. Luego se transporta al laboratorio donde es tratada para extraer el material celular, obteniéndose una lámina delgada de la suspensión celular que se deposita en un portaobjetos, el cual se tiñe con tinción de papanicolau. Queda material celular en el vial para, eventualmente, repetir el extendido, o aplicarle técnicas de inmunocitoquímica, biología molecular, etc.

b. Histología: examen según técnicas anatomopatológicas convencionales.

La biopsia del cuello uterino es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra de tejido cervical obtenida por medio de diferentes métodos para luego ser examinada al microscopio en un laboratorio. Estos métodos fueron explicados en los antecedentes de esta tesis, en el apartado de diagnóstico histopatológico.

c. La determinación del HPV Captura de híbridos de 2^a generación, Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV ADN Test, Digene:

El HC2 es un test aprobado por la Food and Drug administration (FDA) y ha sido la única técnica de detección de HPV valorada por su impacto clínico. Esta prueba permite detectar 13 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). El ADN viral se identifica mediante la formación in Vitro de híbridos con sondas ADN específicas, una vez formados, dichos híbridos ADN/ARN son capturados por anticuerpos anti ADN/ARN. La detección de los híbridos capturados se hace por bioluminiscencia.

Los resultados de esta prueba son cualitativos y precisos:

- Prueba HPV de alto riesgo (HR) positivo : presencia de HPV (HR)
- Prueba HPV de alto riesgo (HR) negativo: ausencia de HPV (HR)

El procedimiento tiene algunas limitaciones a tener en cuenta:

- Un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por HPV ya que niveles muy bajos de infección o el error de muestreo pueden causar un resultado falso negativo.
- Existe una pequeña cantidad de hibridación cruzada entre los tipos 6,11,40,42,53,54,55,66, MM4,MM7, MM8 y MM9 d el HPV y la sonda del HPV de alto riesgo. Las pacientes cuyas muestras contengan niveles elevados de estos tipos de HPV pueden dar falsos positivos.
- Es posible que se produzca reactividad cruzada entre la sonda de la prueba HC2 HPV (HR) y el plásmido pBR322. Se ha descrito la presencia de secuencias homólogas al pBR322 en muestras genitales humanas y podrían

producir resultados falsos positivos en presencia de niveles elevados de este plásmido bacteriano.

Se realizó la prueba de HC2 a todas las pacientes participantes en el estudio n:479.

d. Genotipado Linear Array (LA) de ROCHE:

Linear Array de ROCHE utiliza el PGMY09- PGMY11 primer set, que amplifica un fragmento de 450 pb del gen L1 del HPV, es una prueba que permite identificar 37 tipos de HPV de bajo, alto y probable alto riesgo oncogénico (*Figura 16*):

Figura 16. Tipos de HPV identificados por el Kit de genotipado Linear Array de ROCHE

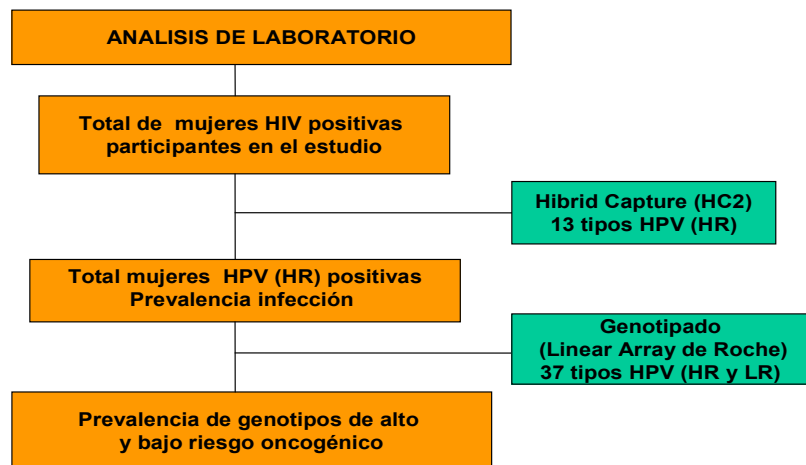


La detección de los diferentes tipos de HPV se realiza amplificando el ADN mediante la técnica de PCR en un volumen total de 100ul de los cuales 50ul (aproximadamente 500 ng) son de muestra de ADN y los otros 50ul de la mezcla principal proporcionada por el fabricante. El protocolo de amplificación fue el siguiente: 9 minutos de desnaturalización a 95 ° C y 40 ciclos de 30 segundos de desnaturalización a 95 ° C, 1 minuto de hibridación a 55 ° C, y 1 minuto de alargamiento a 72 ° C, seguida de una extensión final de 5 minutos a 72 ° C. Después de la amplificación, el producto de la PCR fue desnaturalizado e hibridizado con las sondas de oligonucleótidos inmovilizadas en tiras. Después de un lavado riguroso, los híbridos fueron detectados por la adición de estreptavidina conjugada con peroxidada.

Se realizó el genotipado Linear Array (LA) a todas las pacientes positivas en la determinación del HPV (n: 159)

La *Figura 17* representa el esquema seguido para el análisis de laboratorio. En primer lugar se realizó la determinación del HPV mediante la prueba de captura de híbridos de 2^a generación (HC2). Posteriormente se realizó el genotipado de todas las muestras positivas para HPV (HR) en la prueba de HC2. Los valores 0 detectados en la prueba del genotipado hacen referencias a resultados negativos pero con amplificaciones de globina (control interno) positivo. Esto quiere decir que la prueba no detecta el ADN vírico presente en la muestra debido a que es diferente a los 37 tipos de alto y de bajo riesgo oncogénico que puede identificar.

Figura 17. Esquema representativo del análisis de laboratorio para la determinación del HPV y el genotipado de las muestras.



7.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las características cuantitativas fueron descritas usando la mediana y los rangos intercuartílicos (RI) y las características cualitativas usando porcentajes, la comparación entre los diferentes grupos se realizó mediante el test χ^2 de Pearson, tomando el estadístico exacto de Fisher si las frecuencias esperadas eran menores que 5, y la corrección por continuidad para Tablas 2x2. Para identificar los posibles factores asociados a la infección por HPV (HR) y a la presencia de alteraciones citológicas (ASCUS, HSIL y/o LSIL) se consideraron modelos de

regresión de logística univariantes y multivariantes. Aceptando un error alfa de 0,05, teniendo en cuenta un tamaño muestral de, aproximadamente, unas 500 mujeres con infección por el HIV y bajo la hipótesis de una prevalencia de infección por HPV alrededor del 45%, se aseguró una potencia del 80% para detectar como estadísticamente significativa una odds ratio (OR) superior o igual a 1,9 en el estudio de factores de riesgo para el HPV. Para todos los análisis se considerará un nivel de significación del 5%.

8. RESULTADOS

GENERALIDADES

Para este análisis se dispuso de la totalidad los datos de la 1ª visita realizada a las mujeres HIV positivas participantes en el estudio (n: 479): cuestionario clínico-epidemiológico basal de la primera visita (/01) y cuestionario clínico de la primera visita (/02) completos, 100% de los resultados de citología, determinación por captura de híbridos de HPV (HR) y genotipado.

Los resultados serán presentados en el orden en que se han formulado los objetivos generales, en primer lugar se mostrará una descripción general de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio (n: 479) según características *clínico-epidemiológicas* y *del cribado (historia de cribado y resultados de la pruebas diagnósticas)*

Cuando se mencionan las características *clínicas*, se hace referencia a los datos relacionados a la infección por el HIV de cada paciente (CD4, carga viral, enfermedades y tratamiento), estas variables fueron recuperadas de las bases de datos de los hospitales participantes en la cohorte PISCIS y se corresponden con la fecha más próxima a la primera visita realizada por cada paciente al ginecólogo del estudio (momento de inclusión en el estudio). Cuando se mencionan las características *epidemiológicas* se hace referencia a las características sociodemográficas, conductuales y antecedentes gineco-obstétricos, estos datos fueron obtenidos a partir del cuestionario clínico-epidemiológico basal de la primera visita (/01).

Con respecto a la *historia de cribado*, se ha subdividido en *autorreporte* y *registro médico*, estos datos fueron obtenidos a partir del cuestionario clínico-epidemiológico basal de la primera visita (/01). Los *resultados de las pruebas diagnósticas* fueron obtenidos a partir de las muestras biológicas recogidas en la 1ª visita de las pacientes al ginecólogo del estudio, estos datos fueron obtenidos a partir del cuestionario clínico de la primera visita (/02).

Posterior a la descripción general se abordaran los objetivos generales 1, 2 y 3 que hacen referencia a la prevalencia de infección por HPV de alto riesgo oncogénico (HR), a la prevalencia de lesiones cervicales y de genotipos de alto riesgo oncogénico en mujeres HIV positivas, estos resultados fueron obtenidos a partir de las muestras biológicas recogidas en la 1ª visita.

Luego se abordarán los objetivos generales 4 y 5 que tienen relación con las características clínico-epidemiológicas y de la historia de cribado de las mujeres HIV

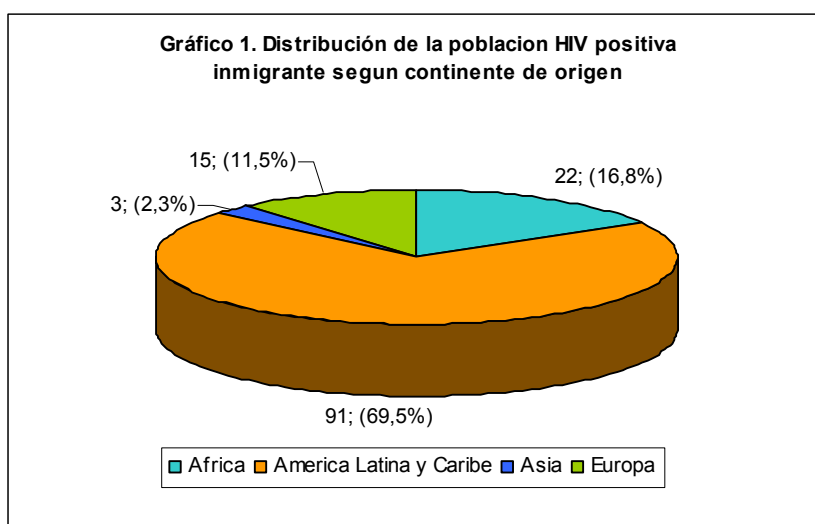
positivas infectadas por HPV (HR) y de las mujeres con presencia de alteraciones citológicas.

Finalmente se abordarán el objetivo general número 6 que tiene relación con las características diferenciales de las mujeres HPV (HR) positivas y de las mujeres con alteraciones citológicas, y el objetivo general número 7 que se relaciona con los diferentes factores asociados a la infección por HPV (HR) y la presencia de alteraciones citológicas.

8.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACION DE MUJERES HIV POSITIVAS PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO (N: 479)

8.1.1 Características Sociodemográficas

Las características sociodemográficas de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio se muestran en la *Tabla 1*. El 58.0% de las mujeres tenían más de 40 años, la mediana de edad fue 42 años (RIC: 36-48). Con respecto al lugar de nacimiento un 27.3% nació en un país diferente a España, la distribución por continentes se muestra en el *Gráfico 1* en donde podemos apreciar que la mayoría de las mujeres extranjeras nacieron en América Latina y Caribe (69.5%).



La mayoría de las mujeres no tenían pareja estable (53.8%), un 43.2% alcanzó la educación primaria y un 23.7% la educación secundaria. Un 44.9% de de las mujeres participantes en este estudio tenían un trabajo asalariado y un 43.0% no tenían trabajo actual.

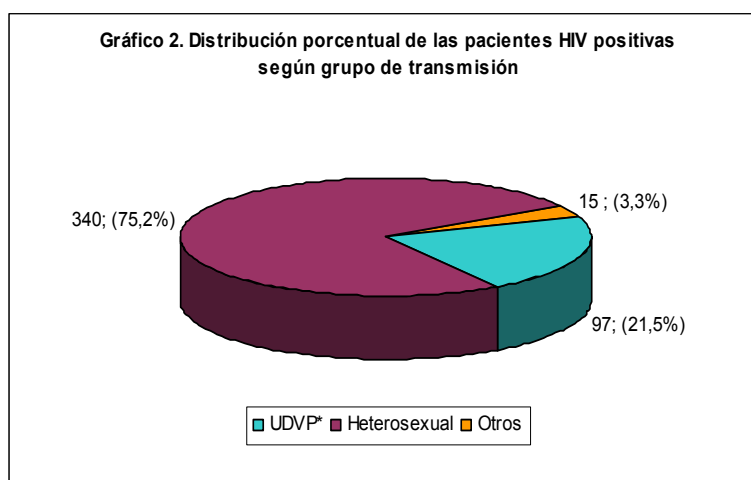
Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio (n: 479).

Características sociodemográficas	n(%)
<i>Edad (años)</i>	
<30	37 (7.7)
30-40	164 (34.2)
>40	278 (58.0)
<i>Lugar de nacimiento</i>	
España	348 (72.7)
Otro país	131 (27.3)

<i>Tipo de pareja</i>	
Sin pareja estable	256 (53.8)
Con pareja estable	220 (46.2)
<i>Nivel de estudios</i>	
Sin estudios	32 (6.7)
primarios	206 (43.2)
secundarios	113 (23.7)
profesional	71 (14.9)
universitarios	55 (11.5)
<i>Trabajo</i>	
No trabaja	206 (43.0)
Empresaria	22 (4.6)
Profesional liberal	36 (7.5)
Asalariado	215 (44.9)

8.1.2 Características Conductuales

Las características conductuales se muestran en la *Tabla 2*. La principal vía de transmisión del HIV de las mujeres participantes en este estudio fue la heterosexual con un 75.2% (*Gráfico 2*).

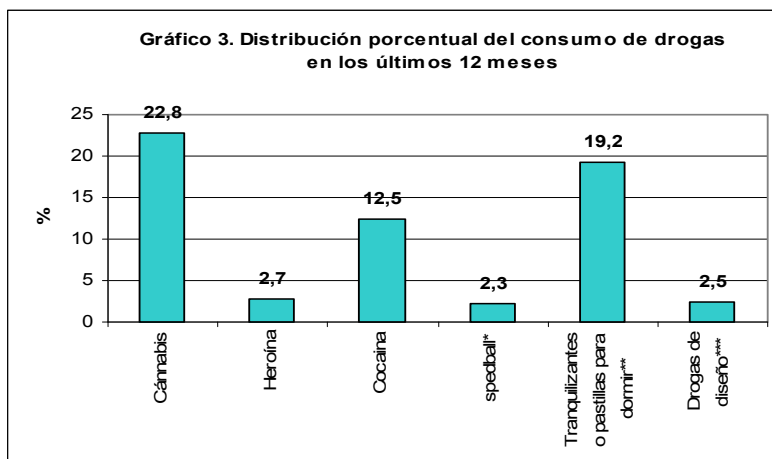


La mayoría de las mujeres tuvieron su primera relación sexual antes o a los 18 años (79.5%) y más del 90% tuvo más de un compañero sexual a lo largo de la vida. Cuando preguntábamos acerca del número de parejas sexuales en el periodo de los últimos seis meses la mayoría declaró haber tenido un único compañero sexual (66.1%). Un 14.9% tuvo alguna vez en la vida relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas.

Durante los últimos 6 meses, el uso del preservativo fue más frecuente con el compañero esporádico que con el estable, 63.9 % y 58.7 % respectivamente.

Referente al consumo de drogas, aproximadamente un tercio de las mujeres declaró consumir alcohol actualmente y más del 50% declaró ser fumadora actual, dentro de estas últimas, el 90% fumaba hace más de 10 años. El 41.9 % fuma o fumaba entre 10 y 20 cigarrillos al día, y un porcentaje no menos importante (25.4%) fuma o fumaba más de 20 cigarrillos diarios.

El consumo de drogas ilegales a lo largo de la vida fue declarado por el 52.6% de las mujeres participantes en el estudio y la mayoría consumió por primera vez antes de los 18 años (66.8%). Las drogas ilegales más consumidas dentro de los últimos 12 meses fueron el cánnabis (22.8%), los tranquilizantes y pastillas para dormir sin prescripción médica (19.2%) y la cocaína (12.5%) (Gráfico 3). Con respecto al consumo de drogas inyectadas, el 26.1% declaró haber consumido drogas por vía parenteral en algún momento de su vida, de éstas, el 75.8 % había utilizado jeringuillas usadas.



* Heroína + cocaína **utilizadas sin prescripción médica ***éxtasis, eva.

Tabla 2. Características conductuales de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio (n:479).

Características conductuales	n (%)
Grupo de transmisión del HIV	
UDVP	97 (21.5)
Heterosexual	340 (75.2)
Otros	15 (3.3)
Edad primera relación sexual (años)	
≤18	379 (79.5)
>18	98 (20.5)
Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida	
1	46 (9.7)
2-3	121 (25.6)
4-5	89 (18.8)
6-10	76 (16.1)
11-20	74 (15.6)

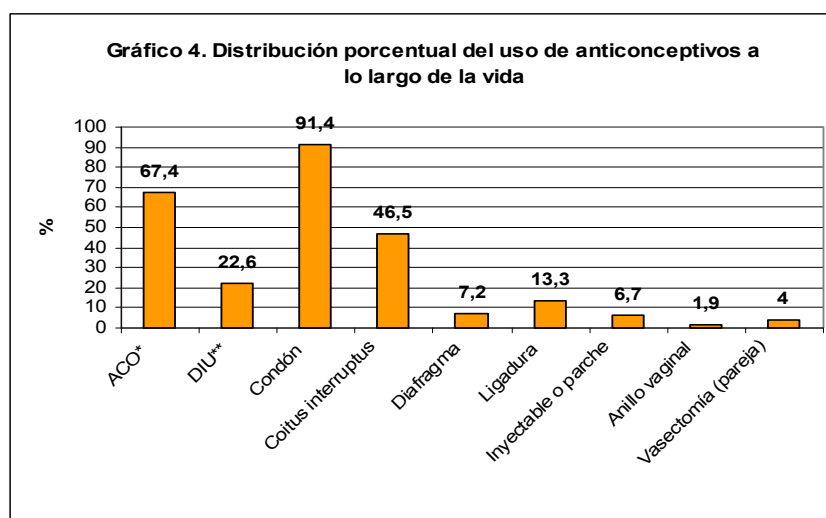
+ de 20	67 (14.2)
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>	
Ninguno	127 (27.3)
1	308 (66.1)
2-3	28 (6.0)
4-5	2 (0.4)
6-10	1 (0.2)
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero estable</i>	
Siempre	175 (58.7)
Regularmente	30 (10.1)
Ocasionalmente	36 (12.1)
Nunca	57 (19.1)
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i>	
Siempre	39 (63.9)
Regularmente	6 (9.8)
Ocasionalmente	4 (6.6)
nunca	12 (19.7)
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>	
Si	71 (14.9)
No	405 (85.1)
<i>Consumo de alcohol</i>	
Si	160 (34.0)
No	310 (66.0)
<i>Consumo de tabaco</i>	
No	134 (28.0)
Exfumadora	85 (17.8)
Fumadora actual	259 (54.2)
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>	
≤1	2 (0.8)
2-5	11 (4.2)
6-10	13 (5.0)
+ de 10	233 (90.0)
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>	
≤1	5 (6.2)
2-5	21 (25.9)
6-10	15 (18.5)
+ de 10	40 (49.4)
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>	
1-5	50 (14.7)
6-10	61 (18.0)
10-20	142 (41.9)
+ de 20	86 (25.4)
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>	
Si	251 (52.6)
No	226 (47.4)
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>	
≤18	163 (66.8)
>18	81 (33.2)
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>	
Cánnabis	109 (22.8)
Heroína	13 (2.7)

Cocaína	60 (12.5)
Heroína+cocaína (spedball)	11 (2.3)
Tranquilizantes o pastillas para dormir*	92 (19.2)
Drogas de diseño (éxtasis. eva.)	12 (2.5)
Consumo drogas inyectadas	
Si	124 (26.1)
No	352 (73.9)
Utilización de jeringuillas usadas	
Si	91 (75.8)
No	29 (24.2)

*utilizadas sin prescripción médica

8.1.3 Antecedentes gineco-obstétricos

Los antecedentes gineco-obstétricos se resumen en la *Tabla 3*, el preservativo y los anticonceptivos orales (ACO) fueron los métodos contraceptivos más utilizados a lo largo de la vida con un 91.4% y 67.4% respectivamente (*Gráfico 4*).

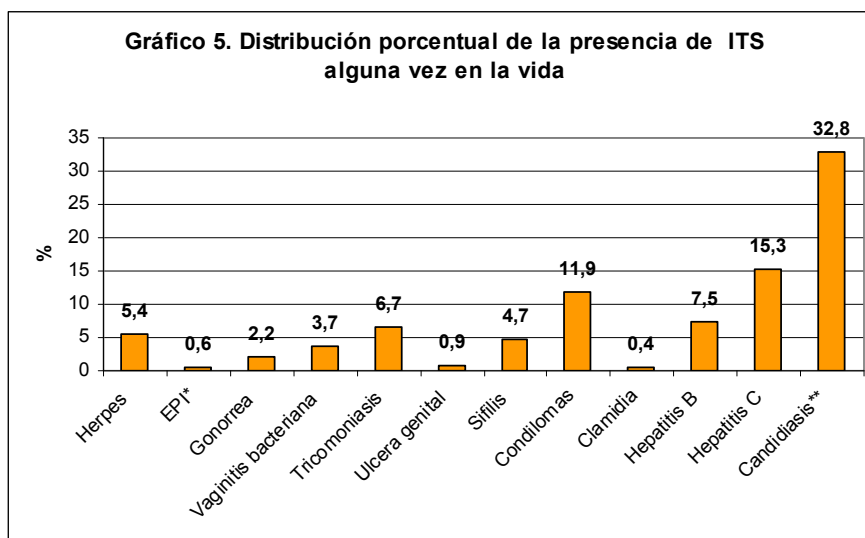


* Anticonceptivos orales ** Dispositivo intrauterino

Con respecto al tiempo total de consumo de ACO, la mayoría de las mujeres los utilizó entre 1 y 5 años (48.1%). Un 69.5% declaró haber utilizado ACO por última vez hace más de 10 años.

Referente a la paridad, un 63.1% estuvo embarazada entre 1 y 3 veces y un 54.8% tuvo en alguna ocasión un aborto voluntario.

El 23.5% reportó haber tenido alguna ITS a lo largo de la vida, la mayoría de las mujeres reportó haber tenido condilomas y hepatitis C, con un 11.9% y un 15.3% respectivamente (*Gráfico 5*).



*Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** no considerada para calcular la prevalencia de ITS a lo largo de la vida por ser una vaginosis.

Tabla 3. Antecedentes gineco-obstétricos de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio (n:479).

Antecedentes gineco-obstétricos	
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>	
ACO	321 (67.4)
DIU	107 (22.6)
Condón	436 (91.4)
CI	221 (46.5)
Diafragma	34 (7.2)
Ligadura	63 (13.3)
Inyectable o parche	32 (6.7)
Anillo vaginal	9 (1.9)
Vasectomía (pareja)	19 (4.0)
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>	
< 1	61 (19.3)
1-5	152 (48.1)
6-10	63 (19.9)
+ de 10	40 (12.7)
<i>Tiempo desde ultima vez uso ACO</i>	
< 1	18 (5.8)
1-5	32 (10.4)
6-10	44 (14.3)
+ de 10	214 (69.5)
<i>Numero de embarazos</i>	
0	68 (14.3)
1-3	301 (63.1)
≥4	108 (22.6)
<i>Aborto voluntario</i>	
Si	223 (54.8)
No	184 (45.2)
<i>Autorreporte ITS</i>	
Si	109 (23.5)
No	355 (76.5)

<i>ITS alguna vez en la vida</i>	
Herpes	25 (5.4)
EPI*	3 (0.6)
Gonorrea	10 (2.2)
Vaginitis bacteriana	17 (3.7)
Tricomoniasis	31 (6.7)
Ulcera genital	4 (0.9)
Sífilis	22 (4.7)
Condilomas	55 (11.9)
Clamidia	2 (0.4)
Hepatitis B	35(7.5)
Hepatitis C	71 (15.3)
Candidiasis**	152 (32.8)

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

8.1.4 Características clínicas relacionadas a la infección por HIV

La *Tabla 4* resume las características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres participantes en el estudio. Se consideró HAART a las pacientes que estaban en tratamiento con 3 o más fármacos antirretrovirales. Del total de mujeres en tratamiento el 85.7% estaban en HAART.

Se pudo apreciar que el 47.5% de las mujeres al momento de la inclusión en el estudio tenía un recuento de CD4 superior a 500 cel/mm³. Con respecto a la carga viral, la mayoría (74.5%) presentó un recuento inferior a 400 copias/mL. El 32.7% de las mujeres tuvieron un tiempo de tratamiento superior a 120 meses

Un 19.4% de la pacientes HIV positivas contaban en su historial con alguna enfermedad definitoria de SIDA, de éstas, las más prevalentes fueron la Neumonía por *P. Jirovecii* (33.3%), la tuberculosis pulmonar (20.4%) y la candidiasis esofágica (16.1%).

La mediana de CD4 fue 480 cel/mm³, la mediana de tratamiento 90 meses, la mediana de CV 50 copias/mL. y la mediana de tiempo de infección por HIV 119 meses.

Tabla 4. Características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres participantes en el estudio.

Características clínicas	n(%)
Recuento de CD4 *	
<200	43 (9.5)
200-500	196 (43.1)
>500	216 (47.5)
Carga viral**	
<400	313 (74.5)
400-5000	45 (10.7)
5000-10000	13 (3.1)
>10000	49 (11.7)
Tratamiento actual	413 (86.2)
HAART †	354 (85.7)

No HAART	59 (14.3)
Tiempo tratamiento (meses)	
<60	139 (33.7)
60-120	139 (33.7)
>120	135 (32.7)
Enfermedades definitivas de SIDA	93 (19.4)
Enfermedades relacionadas al SIDA	99 (20.7)
Mediana recuento CD4 ±	480 (RIC:331-702)
Mediana tiempo de tratamiento (meses) ±	90 (RIC:43-132)
Mediana recuento CV ±	50 (RIC:40-584)
Mediana tiempo infección HIV (meses) ±	119 (RIC: 59-191)

* recuento en cel/mm³** recuento en copias/mL

† Se consideró HAART a la combinación de 3 o más antirretrovirales

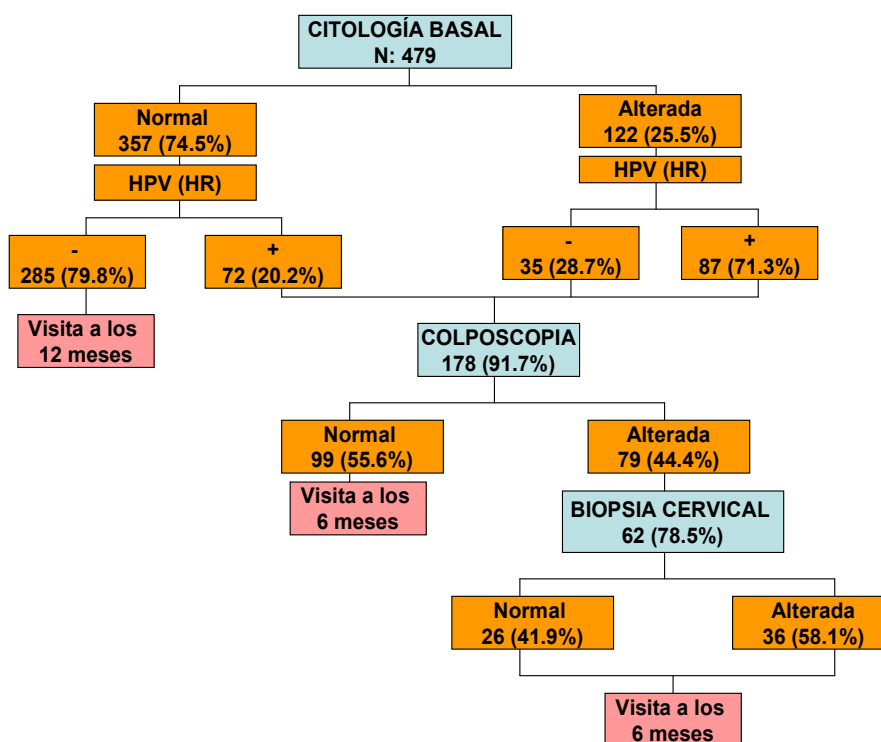
± mediana y rango intercuartilico (RIC)

8.1.5 Características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas

La *Figura 1* resume el circuito asistencial completo de la 1ª visita de las pacientes con el ginecólogo participante en el estudio. Podemos apreciar que la totalidad de las mujeres participantes en el estudio tuvieron resultados de citología y de HC2. Un total de 285 (59.5%) mujeres HIV positivas tuvieron un resultado de *citología normal y fueron HPV (HR) negativo* por lo tanto se les programó la segunda visita a los 12 meses.

Un total de 194 (40.5%) mujeres HIV positivas presentaron *citología alterada y/o fueron HPV (HR) positivo* por lo tanto se les programó la segunda visita a los 6 meses. El total de colposcopias realizadas en el grupo de mujeres con *citología alterada y/o HPV (HR) positivo* fue de 178 (91.7%) y de éstas un total de 79 (44.4%) presentaron resultados alterados. El total de biopsias realizadas en el grupo de mujeres con *colposcopias alteradas* fue de 62 (78.5%) y de éstas 36 (58.1%) tuvieron resultados alterados.

Figura 1. Esquema del circuito asistencial de la primera visita al ginecólogo de las pacientes participantes en el estudio



La *Tabla 5* resume las características de la *historia de cribado* y los resultados de las pruebas diagnósticas de la totalidad de las mujeres HIV positivas participantes en el estudio.

Con respecto a la **historia de cribado**, según el **autorreporte**, el 36.7% de las mujeres se realizó más de 11 PAP a lo largo de la vida y un 75% inició su cribado antes de los 25 años. La frecuencia de los PAP en su mayoría fue de una vez al año (50.6%) o cada 2 o 3 años (25.3%). Cuando miramos la **registro médico**, el 60.0% se realizó la última citología hace menos de 2 años y el 73.0% en los últimos 3 años. El 26.9% de las mujeres tuvo antecedentes de colposcopia previa y de éstas el 39.3% presentó resultados alterados. El 20.5% tuvo antecedentes de biopsia previa y de estas el 66.2% presentó resultados alterados.

Referente a los **resultados de las pruebas diagnósticas**, los cuales fueron obtenidos a partir de las muestras biológicas recogidas en la 1ª visita de las pacientes al ginecólogo del estudio, un 25.5% presentó resultados de citología alterados (la prevalencia de lesiones se detallará más adelante). A un 37.2% de las mujeres se les realizó una colposcopia y de éstas, un 44.4% tuvo resultados anormales. Del 12.9% de mujeres con biopsia cervical, más del 50% de ellas presentaron algún tipo de

alteración. Con respecto a la patología del tracto genital inferior, del 2.7% de mujeres con biopsia vaginal, aproximadamente el 70 % presentó VAIN, de las cuales 30.8 % fueron VAIN II. Del 4% de mujeres que se realizaron biopsia vulvar, aproximadamente un 37% presentaron VIN, de las cuales 15.8% fueron VIN III.

Tabla 5. Características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas de la población de mujeres HIV positivas participantes en el estudio.

Características de la historia de cribado *	n (%)
Autorreporte	
<i>PAP a lo largo de la vida</i>	
0	24 (5.2)
1	22 (4.8)
2-5	137 (29.7)
6-10	109 (23.6)
+11	169 (36.7)
<i>Edad primer PAP</i>	
<25	297 (75.0)
25-35	75 (18.9)
>35	24 (6.1)
<i>PAP con ultimo resultado normal (años)</i>	
< 2	263 (65.1)
2-3	70 (17.3)
>3	71 (17.6)
<i>Frecuencia PAP (años)</i>	
1 al año	210 (50.6)
Cada 2-3	105 (25.3)
Cada 4-5	39 (9.4)
Cada 6-10	34 (8.2)
<1 cada 10 años	27 (6.5)
Registro médico	
<i>Antecedentes de citología previa</i>	
Si	414 (89.0)
No	51 (11.0)
<i>Resultado última citología</i>	
Normal	332 (86.9)
ASCUS	12 (3.1)
L-SIL	33 (8.6)
H-SIL	5 (1.3)
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>	
Nunca	51 (11.0)
< 2	276 (60.0)
2-3	60 (13.0)
>3	75 (16.0)
<i>Antecedentes de colposcopia previa</i>	
Si	108 (26.9)
No	293 (73.1)
<i>Resultado última colposcopia</i>	
Normal	54 (60.7)
Anormal	35 (39.3)
<i>Antecedentes de biopsia previa</i>	
Si	87 (20.5)
No	337 (79.5)
<i>Resultado última biopsia</i>	
Negativa	24 (33.8)

CIN I	24 (33.8)
CIN II	16 (22.5)
CIN III	7 (9.9)
<i>Tiempo desde la última biopsia</i>	
< 2	32 (39.5)
2-3	10 (12.3)
>3	39 (48.1)
<i>Tratamiento previo</i>	
Si	67 (15.4)
No	367 (84.6)
<i>Tipo de tratamiento previo</i>	
Crioterapia	5 (1.2)
Nansa térmica	15 (3.5)
Conización	29 (6.7)
Láser	8 (1.8)
Histerectomía	9 (1.9)
Resultados de las pruebas diagnósticas**	
Resultado citología	
Negativa	357 (74.5)
ASCUS	38 (7.9)
LSIL	66 (13.8)
HSIL	18 (3.8)
Presencia de infecciones	
Si	115 (24.0)
No	364 (76.0)
Infecciones destacadas	
Cándida	35 (7.3)
Tricomonas	15 (3.1)
Gardnerella	42 (8.8)
Colposcopia	
Si	178 (37.2)
no	301(62.8)
Resultado Colposcopia	
Normal	99 (55.6)
Anormal	79 (44.4)
Biopsia cervical	
Si	62 (12.9)
no	417 (87.1)
Resultado biopsia cervical	
Negativa	26 (41.9)
CIN I	18 (29.0)
CIN II	10 (16.1)
CIN III	8 (12.9)
Tratamiento	
Si	71 (14.8)
no	408 (85.2)
Vaginoscopia	
Si	136 (28.4)
No	343 (71.6)
Resultado vaginoscopia	
Normal	115 (85.2)
Anormal	20 (14.8)
biopsia vaginal	
si	13 (2.7)
no	466 (97.3)
Resultado biopsia vaginal	
Negativa	4 (30.8)

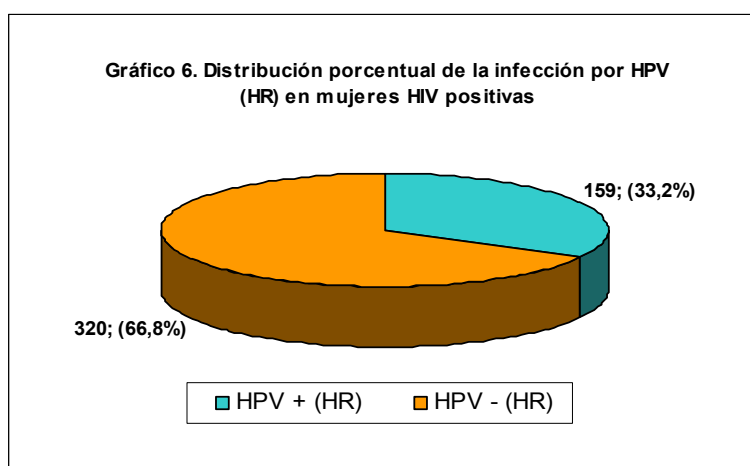
VAIN I	5 (38.5)
VAIN II	4 (30.8)
Vulvoscopia	
Si	135 (28.2)
no	344 (71.8)
Resultado vulvoscopia	
Normal	107 (79.3)
Anormal	28 (20.7)
biopsia vulvar	
si	19 (4.0)
no	460 (96.0)
Resultado biopsia vulvar	
Negativa	12 (63.2)
VIN I	2 (10.5)
VIN II	2 (10.5)
VIN III	3 (15.8)

*Datos obtenidos a partir del cuestionario clínico-epidemiológico basal * *Resultados de pruebas diagnósticas realizadas en la 1ª visita de las pacientes al ginecólogo del estudio.

8.2 INFECCION POR HPV DE ALTO RIESGO ONCOGENICO, LESIONES CERVICALES Y GENOTIPOS DE ALTO RIESGO ONCOGÉNICO EN MUJERES HIV POSITIVAS (Objetivos generales 1,2 y 3)

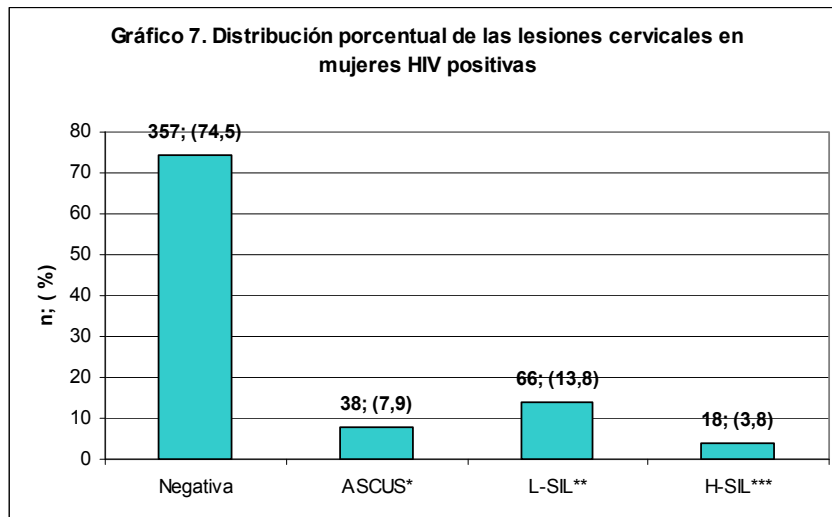
8.2.1 Infección por HPV de alto riesgo oncogénico (HR)

Con respecto a la prevalencia de infección por HPV (HR), sobre un total de 479 mujeres HIV positivas, 159 resultaron positivas para el HPV (HR) al momento de la inclusión en el estudio según el resultado de HC2, lo cual corresponde a una prevalencia de un 33.2%. (Gráfico 6)



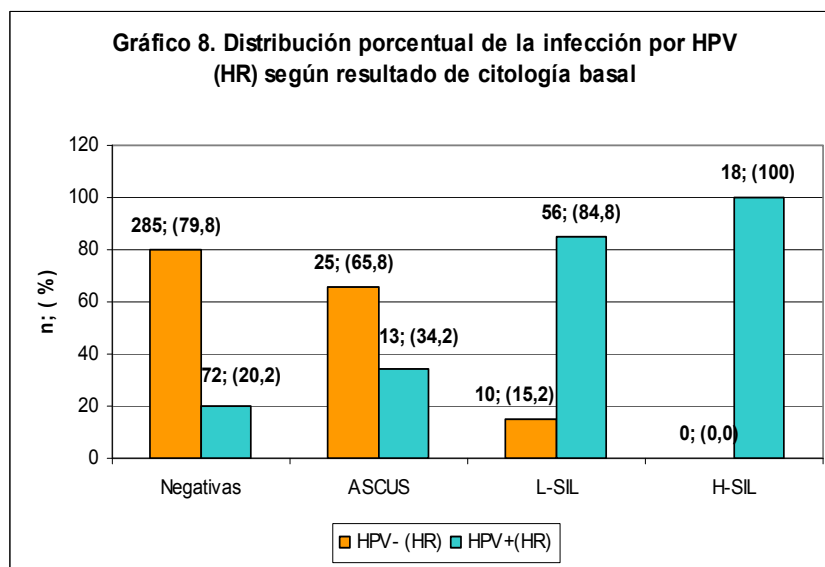
8.2.2 Lesiones cervicales

El Gráfico 7 muestra la distribución de las lesiones cervicales según el resultado de la citología realizada a las mujeres HIV positivas en la 1ª revisión ginecológica del estudio. Un 7.9 % de las mujeres presentó ASCUS, un 13.8% lesiones de bajo grado (LSIL) y un 3.8% lesiones de alto grado (HSIL).



* Atypical squamous cells of undetermined significance ** Low-grade squamous intraepithelial lesion *** High-grade squamous intraepithelial lesion

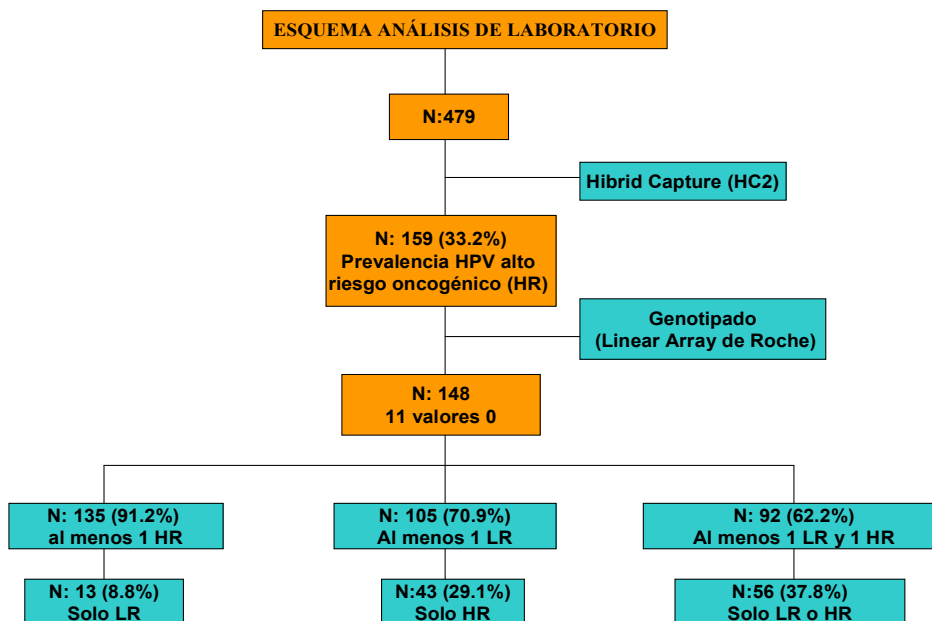
La distribución de la infección por HPV (HR) según los resultados de la citología basal se muestra en el *Gráfico 8*. El 20.2% de las mujeres que tuvieron resultados de citología negativa y el 34.2% de las que presentaron ASCUS eran HPV (HR) positivas, este porcentaje aumenta significativamente en las LSIL y HSIL en donde se detectó una prevalencia de infección por HPV (HR) del 84.8% y 100% respectivamente.



8.2.3 Genotipos

El genotipado se realizó a todas las pacientes que habían sido HPV (HR) positivas en la prueba de HC2 (n: 159) al momento de la inclusión en el estudio. Se obtuvo resultado de genotipado de 148 (93.0%) pacientes, las 11 (7%) restantes fueron valores 0. El valor 0 correspondió a ADN vírico diferente a los 37 tipos de alto y bajo riesgo que puede identificar la técnica de genotipado Linear Array (LA) de Roche. (Figura 2)

Figura 2. Esquema representativo del análisis de laboratorio y sus resultados



La *Tabla 6* resume la prevalencia de infecciones múltiples por HPV de bajo riesgo, alto riesgo y/o probable alto riesgo oncogénico (Clasificación de Muñoz *et al.*, 2003).

El 21.6% de las mujeres con resultado de genotipado (n: 148) tuvieron un tipo de HPV, el 78.4% restante tuvieron infecciones múltiples, de éstas la mayoría tuvo entre 2 y 4 tipos diferentes de HPV. El *Gráfico 9* muestra que la mayor proporción de mujeres estaba infectada por 3 tipos diferentes de HPV (25.0%).

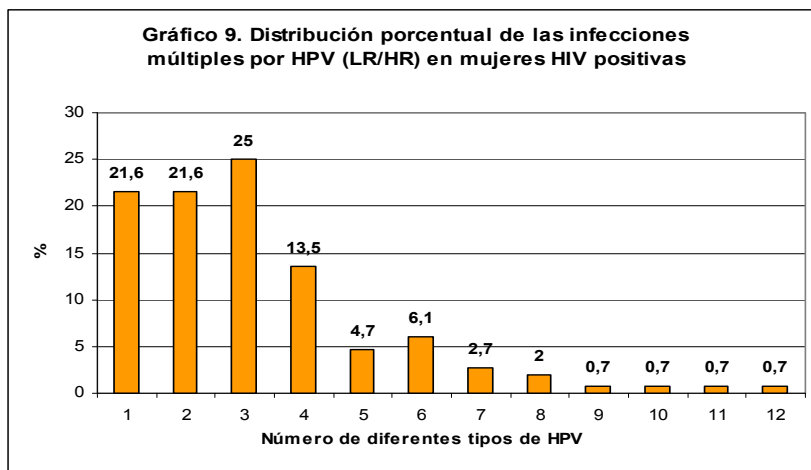


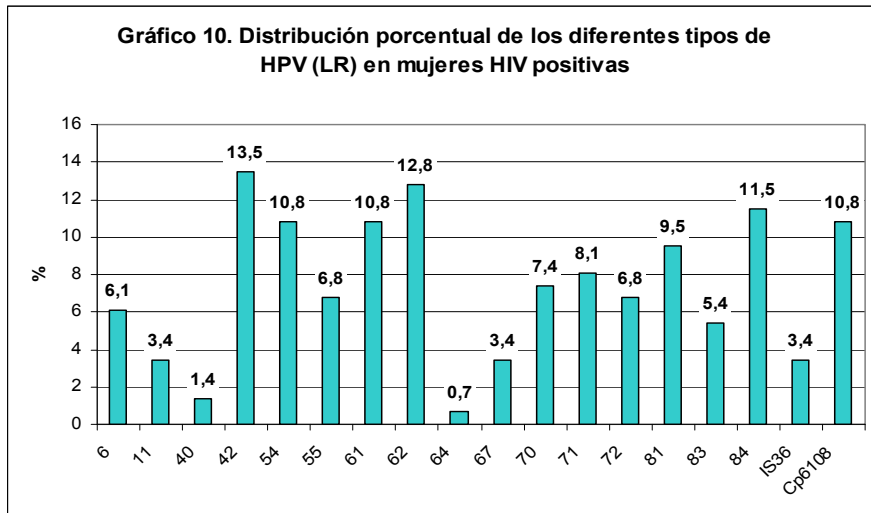
Tabla 6. Distribución porcentual de las infecciones múltiples causadas por HPV (LR), HPV (HR) y/o probable (HR).

Números de tipos diferentes	n (%)*
1	32 (21.6)
2	32 (21.6)
3	37 (25.0)
4	20 (13.5)
5	7 (4.7)
6	9 (6.1)
7	4 (2.7)
8	3 (2.0)
9	1 (0.7)
10	1 (0.7)
11	1 (0.7)
12	1 (0.7)
Total	148 (100)

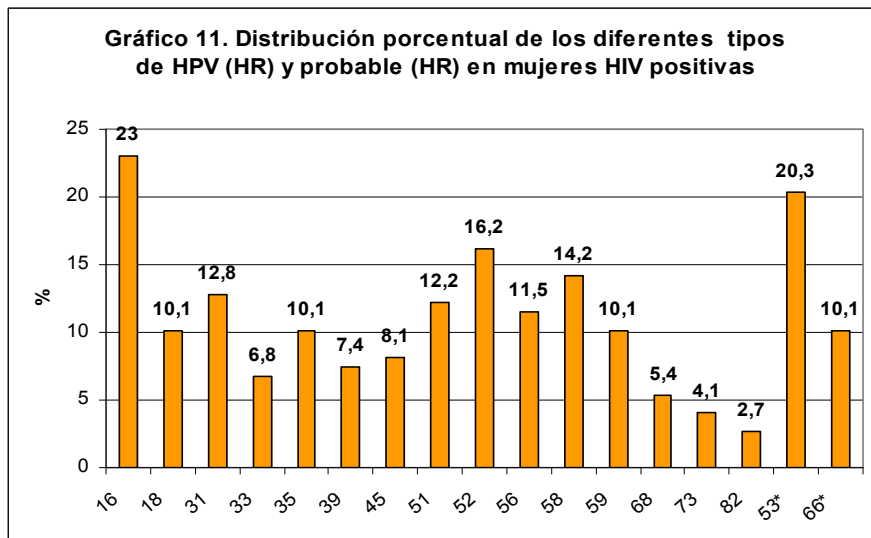
* % en relación al total de mujeres con resultados de genotipado

La *Tabla 7* resume la distribución porcentual de los diferentes tipos de HPV de bajo riesgo, alto riesgo y probable alto riesgo oncogénico encontrados en este estudio (Clasificación de Muñoz *et al.*, 2003).

Los tipos de HPV (LR) más prevalentes fueron el HPV 42 con un 13.5%, seguido del HPV 62 y 84 con un 12.8% y un 11.5% respectivamente. Los tipos de HPV 6 y 11 clasificados dentro del *grupo 3* por la IARC como “no carcinogénicos en humanos” presentaron prevalencias bajas, de 6.1% y 3.4% respectivamente. Los tipos de HPV 67 y 70 clasificados dentro del *grupo 2B* por la IARC como “posiblemente carcinogénicos en humanos” presentaron prevalencias de 3.4% y 7.4% respectivamente (*Gráfico 10*)



Los tipos de HPV (HR) y probable (HR) más prevalentes fueron el HPV 16, 53 y 52 con un 23%, 20.3% y un 16.2% respectivamente. El HPV 16 y 52 están clasificados en el *grupo 1* de la IARC: “suficiente evidencia para cáncer cervical”. El HPV 53, cuya prevalencia fue la segunda más alta en este estudio, está clasificado dentro del *grupo 2B* de la IARC como “posiblemente carcinogénicos en humanos” (*Gráfico 11*).



* Probable alto riesgo oncogénico (HR)

Tabla 7. Distribución porcentual de los diferentes tipos de HPV (LR), HPV (HR) y probable (HR).

Tipos de HPV (LR)	
6	9 (6.1)
11	5 (3.4)
40	2 (1.4)
42	20 (13.5)
54	16 (10.8)
55	10 (6.8)
61	16 (10.8)
62	19 (12.8)
64	1 (0.7)
67	5 (3.4)
70	11 (7.4)
71	12 (8.1)
72	10 (6.8)
81	14 (9.5)
83	8 (5.4)
84	17 (11.5)
IS36	5 (3.4)
Cp6108	16 (10.8)
Tipos de HPV (HR)	
16	34 (23.0)
18	15 (10.1)
31	19 (12.8)
33	10 (6.8)
35	15 (10.1)
39	11 (7.4)
45	12 (8.1)
51	18 (12.2)
52	24 (16.2)
56	17 (11.5)
58	21 (14.2)
59	15 (10.1)
68	8 (5.4)
73	6 (4.1)
82	4 (2.7)
Tipos HPV probable (HR)	
53	30 (20.3)
66	15 (10.1)

* % en relación al total de mujeres con resultados de genotipado

IARC CLASSIFICATION
Group 1 HPV Types, Most potent HPV type (16), sufficient evidence for cervical cancer
Group 2A HPV types Probably carcinogenic to humans
Group 2B HPV types Possibly carcinogenic to humans
Group 3 HPV types Not carcinogenicity to humans

La *Tabla 8* muestra la distribución del HPV 16 solo y en las infecciones múltiples, podemos apreciar que hubieron 5 mujeres infectadas sólo por el HPV 16, lo cual correspondió al 3.4 % del total del total de mujeres con resultados de genotipado, en el

resto de pacientes el HPV 16 se encontró acompañado de 1 o más tipos de HPV de bajo, alto y/o probable alto riesgo oncogénico.

Tabla 8. Distribución del HPV 16 solo y en las infecciones múltiples.

Tipos de HPV	n (%)*
Sólo 16	5 (3.4)
16 y 6	2 (1.3)
16 y 11	2 (1.3)
16 y 59	2 (1.3)
16 y 66	1 (0.6)
16 y 70	1 (0.6)
16,42 y 58	1 (0.6)
16,51 y 53	1 (0.6)
16,11 y 39	1 (0.6)
16,55 y 58	1 (0.6)
16,35 y 84	1 (0.6)
16,62 y 66	1 (0.6)
16,39 y Cp6108	1 (0.6)
16,54 y 61	1 (0.6)
16,59 y 81	1 (0.6)
16,18 y 72	1 (0.6)
16,11 y 42	1 (0.6)
16,31,42 y 53	2 (1.3)
16,18,35 y 62	1 (0.6)
16,6,45,51 y 53	1 (0.6)
16,53,59,67 y Cp6108	1 (0.6)
16,53,55,58,64 y 81	1 (0.6)
16,18,67,68,73 y 84	1 (0.6)
16,18,31,33,51,52 y 54	1 (0.6)
16,31,35,59,72,81 y IS39	1 (0.6)
16,6,40,52,56,61,67,73 y Cp6108	1 (0.6)
Total	34 (23.0)

* % en relación al total de mujeres con resultados de genotipado

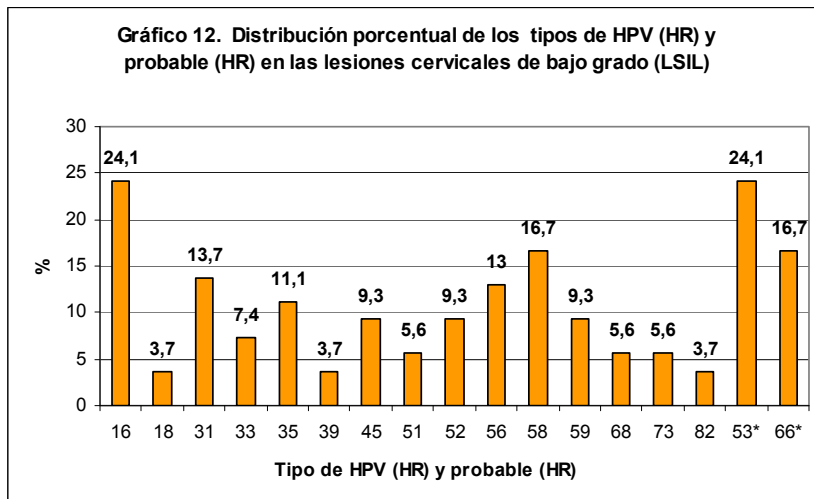
La *Tabla 9* muestra la distribución del HPV 53 solo y en las infecciones múltiples, podemos apreciar que hubieron 2 mujeres infectadas sólo por el HPV 53, lo cual correspondió al 1.3 % del total del total de mujeres con resultados de genotipado, en el resto de pacientes, el HPV 53 se encontró acompañado de 1 o más tipos de HPV de bajo, alto y/o probable alto riesgo oncogénico.

Tabla 9. Distribución del HPV 53 solo y en las infecciones múltiples.

Tipos de HPV	n (%)*
Solo 53	2 (1.3)
53 y 51	1 (0.6)
53 y 52	1 (0.6)
53 y 56	1 (0.6)
53,67 y 71	1 (0.6)
53,45 y 51	1 (0.6)
53,66 y 73	1 (0.6)
53,66 y Cp6108	1 (0.6)
53,54 y 84	1 (0.6)
53,16 y 51	1 (0.6)
53,61,62 y 71	1 (0.6)
53,52,62 y 71	1 (0.6)
53,45,52 y 58	1 (0.6)
53,16,31 y 42	2 (1.3)
53,6,31,52 y 61	1 (0.6)
53,6,16,45 y 51	1 (0.6)
53,16,59,67 y Cp6108	1 (0.6)
53,56,58,59,62 y 70	1 (0.6)
53,35,54,56,66 y 70	1 (0.6)
53,33,35,54,59 y 68	1 (0.6)
53,6,51,56,84 y Cp6108	1 (0.6)
53,42,45,51,58 y 70	1 (0.6)
53,16,55,58,64 y 81	1 (0.6)
53,18,35,42,54,61,62 y 83	1 (0.6)
53,18,33,45,51,73,81 y 84	1 (0.6)
53,18,45,52,58,62,66 y 84	1 (0.6)
53,51,52,55,56,58,59,62,66 y 81	1 (0.6)
53,33,35,42,55,56,58,61,70,81, IS39 y Cp6108	1 (0.6)
Total	30 (20.3)

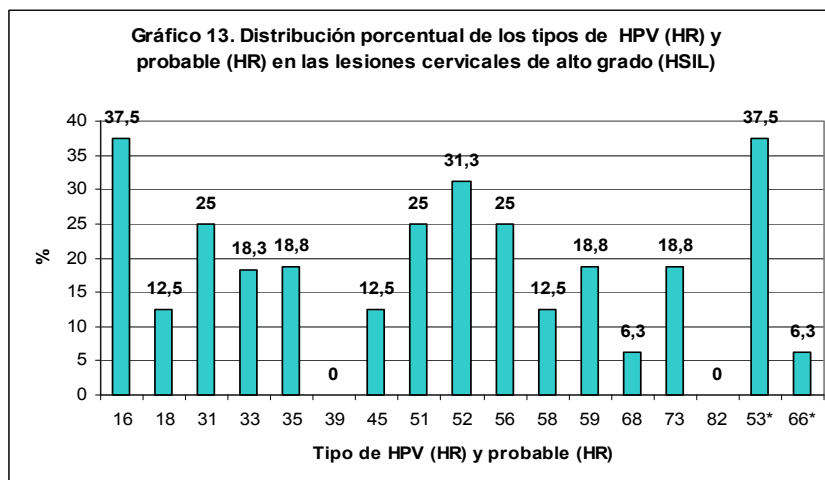
* % en relación al total de mujeres con resultados de genotipado

Los *Gráficos 12 y 13* muestran la distribución porcentual de los tipos de HPV (HR) y probable (HR) en las lesiones cervicales de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL) respectivamente. En el *Gráfico 12* se puede apreciar que los tipos de HPV (HR) y probable (HR) más prevalentes en las LSIL fueron los HPV 16 y 53 con un 24,1% cada uno y el 66 y 58 con un 16,7% cada uno.



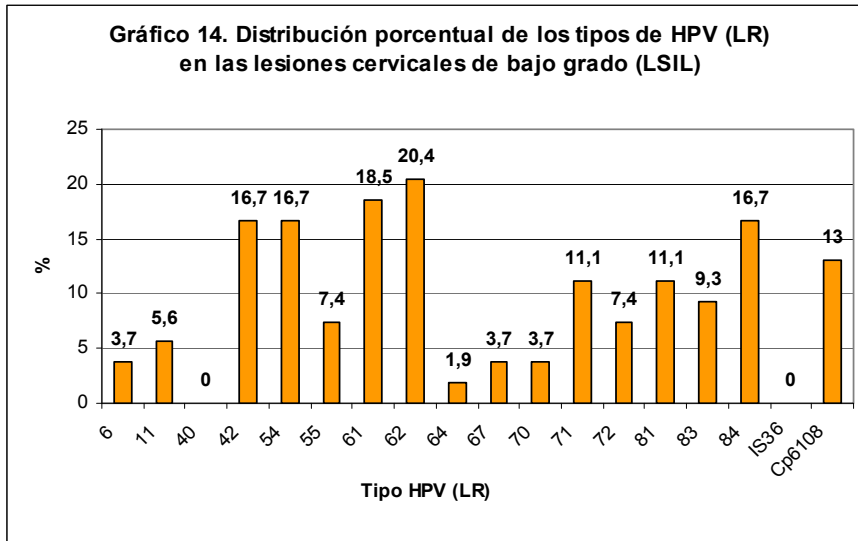
* Probable alto riesgo oncogénico (HR)

En el *Gráfico 13* se puede apreciar que los HPV (HR) y probable (HR) más prevalentes en las HSIL fueron el HPV 16 y 53 con un 37,5% cada uno y el 52 con un 31,3%. Como podemos apreciar la mayoría de los tipos de HPV tanto de HR como probable HR detectados en el genotipado tuvieron prevalencias elevadas, destacan los HPV 31, 51 y 56 con un 25% cada uno, y los HPV 33, 35, 59 y 73 con prevalencias superiores al 18% en las lesiones de alto grado.

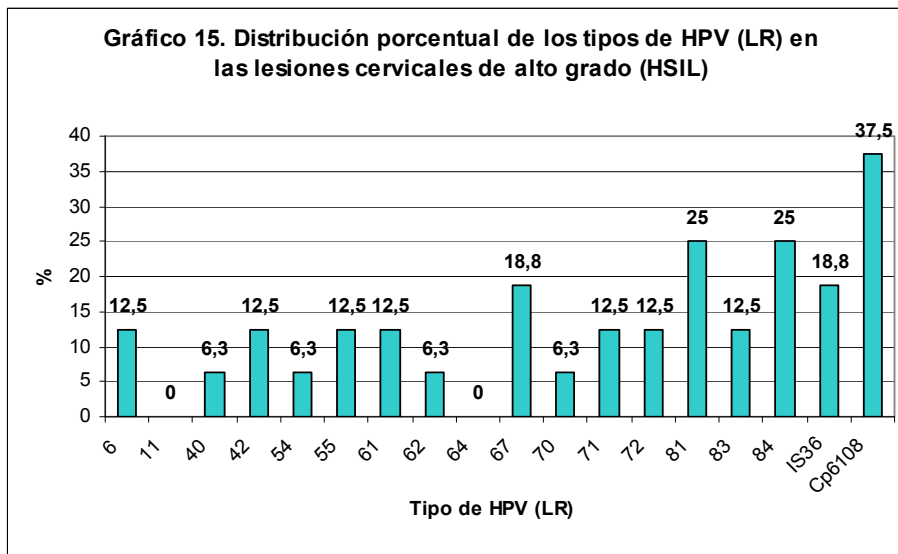


* Probable alto riesgo oncogénico (HR)

Los *Gráficos 14* y *15* muestran la distribución porcentual de los tipos de HPV (LR) en las LSIL y las HSIL. Los tipos de HPV (LR) más prevalentes en LSIL fueron el HPV 62 (20.4%), el HPV 61 (18.5%) y los HPV 42,54 y 84 con un 16.7% cada uno.



Los tipos de HPV (LR) más prevalentes en las HSIL fueron el HPV Cp6108 (37.5%), los HPV 84 y 81 con un 25% cada uno y los HPV IS36 y 67 con un 18.8% cada uno.



La *Tabla 10* muestra la distribución del HPV 16 solo o en infecciones múltiples en las HSIL y LSIL. Del total de mujeres con HSIL el 37.5% presentaron DNA del HPV 16 y del total de mujeres con LSIL el 24.1% presentaron DNA del HPV 16. La mayoría de las infecciones se presentaron en forma de infecciones múltiples.

Tabla 10. Distribución del HPV 16 solo o en infecciones múltiples en las HSIL y LSIL

Tipo de HPV	HSIL (n,%)*
Sólo 16	1 (6.25)
16,31,42 y 53	1 (6.25)
16,53,59,67 y Cp6108	1 (6.25)
16,18,67,68,73 y 84	1 (6.25)
16,31,35,59,72,81 y IS39	1 (6.25)
16,6,40,52,56,61,67,73 y Cp6108	1 (6.25)
Total	6 (37.5)
LSIL (n,%)*	
Sólo 16	1 (1.85)
16 y59	2 (3.7)
16 y 70	1 (1.85)
16,42 y 58	1 (1.85)
16,11 y 42	1 (1.85)
16,55 y 58	1 (1.85)
16,35 y 84	1 (1.85)
16,62 y 66	1 (1.85)
16,39 y Cp6108	1 (1.85)
16,18 y 72	1 (1.85)
16,31,42 y 53	1 (1.85)
16,53,55,58,64 y 81	1 (1.85)
Total	13 (24.1)

*% en relación al total de las HSIL y LSIL en las mujeres con resultado de genotipado

La *Tabla 11* muestra la distribución del HPV 53 solo o en infecciones múltiples en las HSIL y LSIL. Podemos apreciar que del total de mujeres HSIL el 37.5% presentaron DNA del HPV 53 y del total de mujeres con LSIL el 24.1% presentaron DNA del HPV 53. Tanto en las HSIL como en las LSIL el HPV 53 sólo se presentó en forma de infección múltiple.

Tabla 11. Distribución del HPV 53 solo o en infecciones múltiples en las HSIL y LSIL

Tipo de HPV	HSIL (n,%)*
53,16,31 y 42	1 (6.25)
53,16,59,67 y Cp6108	1 (6.25)
53,6,51,56,84 y Cp6108	1 (6.25)
53,18,33,45,51,73,81 y 84	1 (6.25)
53,51,52,55,56,58,59,62,66 y 81	1 (6.25)
53,51,52,55,56,58,59,62,66 y 81	1 (6.25)
Total	6 (37.5)
LSIL (n,%)*	
53,67 y 71	1 (1.85)
53,66 y 73	1 (1.85)
53,66 y Cp6108	1 (1.85)
53,54 y 84	1 (1.85)
53,61,62 y 71	1 (1.85)
53,52,62 y 71	1 (1.85)
53,45,52 y 58	1 (1.85)
53,16,31 y 42	1 (1.85)
53,35,54,56,66 y 70	1 (1.85)
53,33,35,54,59 y 68	1 (1.85)
16,53,55,58,64 y 81	1 (1.85)

53,18,35,42,54,61,62 y 83	1 (1.85)
53,18,45,52,58,62,66 y 84	1 (1.85)
Total	13 (24.1)

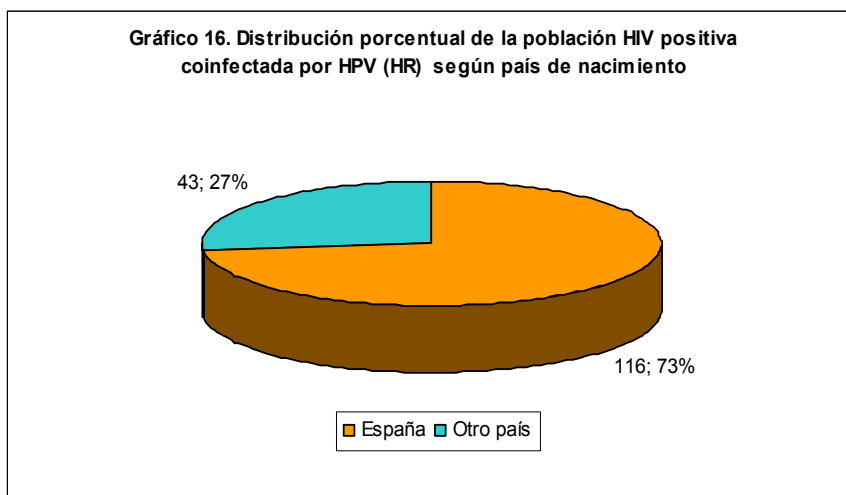
*% en relación al total de las HSIL y LSIL en las mujeres con resultado de genotipado.

8.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION HIV POSITIVA COINFECTADA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO ONCOGÉNICO (Objetivos generales 4 y 5)

8.3.1 Características Sociodemográficas

La *Tabla 12* resume las características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR).

La mayoría de las mujeres HPV (HR) positivas eran mayores de 40 años (50.3%). El porcentaje de extranjeras fue de 27% (*Gráfico 16*) y la mayor parte no tenía una pareja estable (58.9%).



El 50% de las mujeres HPV (HR) positivas tenían un nivel de estudios que no superaba el nivel primario y con respecto al tipo de trabajo, el 48.4% declaró no trabajar en el momento en que se realizó el estudio.

Tabla 12. Características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR).

Características sociodemográficas	Total n(%)	HPV+ (HR) n(%)
<i>Edad (años)</i>		
<30	37 (7.7)	22 (13.8)
30-40	164 (34.2)	57 (35.8)
>40	278 (58.0)	80 (50.3)
<i>Lugar de nacimiento</i>		
España	348 (72.7)	116 (73.0)
Otro país	131 (27.3)	43 (27.0)

<i>Tipo de pareja</i>		
Sin pareja estable	256 (53.8)	93 (58.9)
Con pareja estable	220 (46.2)	65 (41.1)
<i>Nivel de estudios</i>		
Sin estudios	32 (6.7)	9 (5.7)
primarios	206 (43.2)	70 (44.3)
secundarios	113 (23.7)	30 (19.0)
profesional	71 (14.9)	29 (18.4)
universitarios	55 (11.5)	20 (12.7)
<i>Tipo de trabajo</i>		
No trabaja	206 (43.0)	77 (48.4)
Empresaria	22 (4.6)	6 (3.8)
Profesional liberal	36 (7.5)	7 (4.4)
Asalariado	215 (44.9)	69 (43.4)

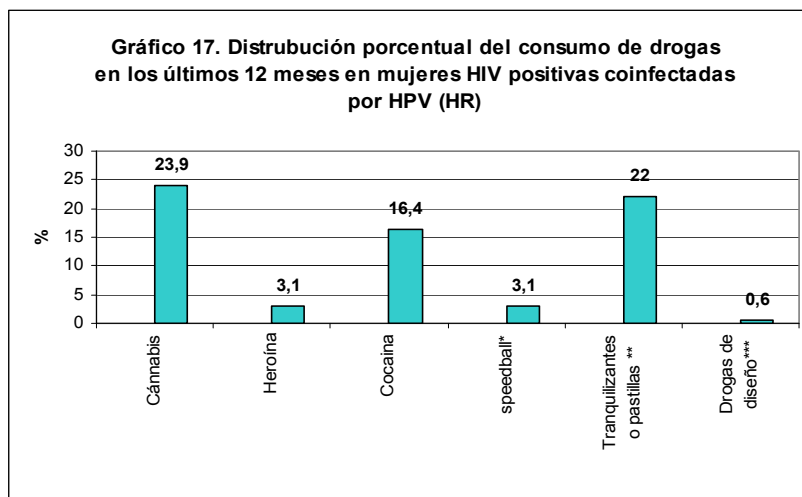
8.3.2 Características conductuales

La *Tabla 13* resume las características conductuales de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR). La principal vía de transmisión del HIV fue la heterosexual con un 77.3%. El 82.3% de las mujeres HPV (HR) positivas inició sus relaciones sexuales antes o a los 18 años. La mayoría tuvo sólo un compañero sexual durante los últimos 6 meses (63.6%).

La frecuencia de utilización del preservativo en los últimos seis meses, tanto con el compañero estable como con el esporádico fueron similares, el 60% aproximadamente utilizó siempre el preservativo. Un porcentaje importante de mujeres no utilizó nunca el preservativo en los últimos 6 meses con el compañero esporádico (23.8%).

Referente al consumo de alcohol y tabaco, el 34.8% declaró beber regularmente alcohol y el 57.6% era fumadora actual, de estas, la mayor declaró fumar hace más de 10 años (87.9%). Un 32.2% fuma o fumaba más de 20 cigarrillos diarios.

La mayoría consumió drogas ilegales a lo largo de la vida (52.2%) y el primer consumo se produjo antes de los 18 años en el 65.8%. Dentro de las drogas ilegales más consumidas en los últimos 12 meses se encontraron el cánnabis (23.9%), los tranquilizantes y pastillas para dormir utilizadas sin prescripción médica (22.0%) y la cocaína (16.4%) (*Gráfico 17*). Referente a las drogas vía parenteral, el 40.2% de las mujeres consumió alguna vez en la vida drogas inyectadas, y un 67.7% de éstas utilizó jeringuillas usadas.



* Heroína + cocaína **utilizadas sin prescripción médica ***éxtasis, eva.

Tabla 13. Características conductuales de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR).

Características conductuales	Total n(%)	HPV+ (HR) n(%)
Grupo de transmisión		
UDVP	97 (21.5)	26 (17.3)
Heterosexual	340 (75.2)	116 (77.3)
Otros	15 (3.3)	8 (5.3)
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>		
≤18	379 (79.5)	130 (82.3)
>18	98 (20.5)	28 (17.7)
<i>Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida</i>		
1	46 (9.7)	9 (5.8)
2-3	121 (25.6)	39 (25.2)
4-5	89 (18.8)	34 (21.9)
6-10	76 (16.1)	27 (17.4)
11-20	74 (15.6)	22 (14.2)
+ de 20	67 (14.2)	24 (15.5)
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>		
Ninguno	127 (27.3)	43 (27.9)
1	308 (66.1)	98 (63.6)
2-3	28 (6.0)	11 (7.1)
4-5	2 (0.4)	1 (0.6)
6-10	1 (0.2)	1 (0.6)
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero estable</i>		
Siempre	175 (58.7)	58 (61.1)
Regularmente	30 (10.1)	6 (6.3)
Ocasionalmente	36 (12.1)	11 (11.6)
Nunca	57 (19.1)	20 (21.1)

<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i>		
Siempre	39 (63.9)	13 (61.9)
Regularmente	6 (9.8)	2 (9.5)
Ocasionalmente	4 (6.6)	1 (4.8)
Nunca	12 (19.7)	5 (23.8)
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>		
Si	71 (14.9)	26 (16.5)
No	405 (85.1)	132 (83.5)
<i>Consumo de alcohol</i>		
Si	160 (34.0)	54 (34.8)
No	310 (66.0)	101 (66.2)
<i>Consumo de tabaco</i>		
No	134 (28.0)	42 (26.6)
Exfumadora	85 (17.8)	25 (15.8)
Fumadora actual	259 (54.2)	91 (57.6)
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>		
≤1	2 (0.8)	1 (1.1)
2-5	11 (4.2)	4 (4.4)
6-10	13 (5.0)	6 (6.6)
+ de 10	233 (90.0)	80 (87.9)
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>		
≤1	5 (6.2)	3 (12.5)
2-5	21 (25.9)	7 (29.2)
6-10	15 (18.5)	3 (12.5)
+ de 10	40 (49.4)	11 (45.8)
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>		
1-5	50 (14.7)	17 (14.8)
6-10	61 (18.0)	19 (16.5)
10-20	142 (41.9)	42 (36.5)
+ de 20	86 (25.4)	37 (32.2)
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>		
Si	251 (52.6)	83 (52.2)
No	226 (47.4)	75 (47.8)
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>		
≤18	163 (66.8)	52 (65.8)
>18	81 (33.2)	27 (34.2)
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>		
Cánnabis	109 (22.8)	38 (23.9)
Heroína	13 (2.7)	5 (3.1)
Cocaína	60 (12.5)	26 (16.4)
Heroína+cocaína	11 (2.3)	5 (3.1)
Tranquilizantes o pastillas para dormir*	92 (19.2)	35 (22.0)
Drogas de diseño	12 (2.5)	1 (0.6)

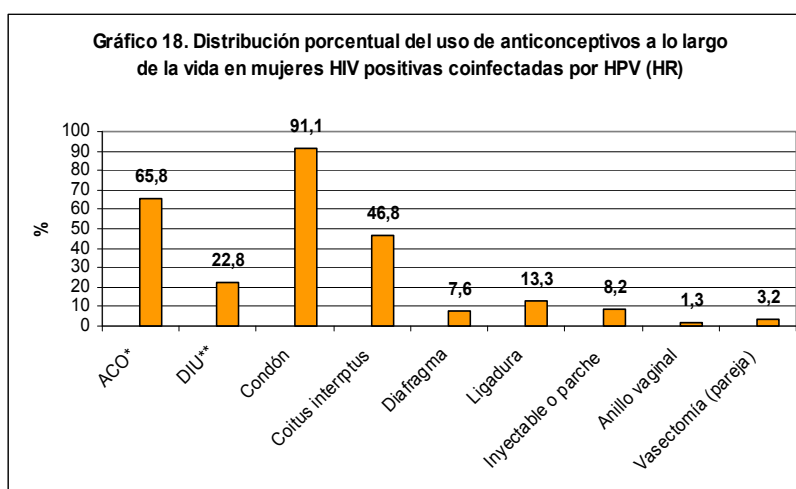
<i>Consumo drogas inyectadas</i>		
Si	124 (49.6)	33 (40.2)
No	126 (50.4)	49 (59.8)
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>		
Si	91 (75.8)	21 (67.7)
No	29 (24.2)	10 (32.3)

*utilizadas sin prescripción médica

8.3.3 Antecedentes gineco - obstétricos

La *Tabla 14* resume los antecedentes gineco-obstétricos. El *Gráfico 18* ilustra la distribución porcentual del uso de anticonceptivos a lo largo de la vida. Como se puede apreciar, los anticonceptivos más utilizados fueron el condón y los anticonceptivos orales (ACO), con un 91.1% y un 65.8% respectivamente.

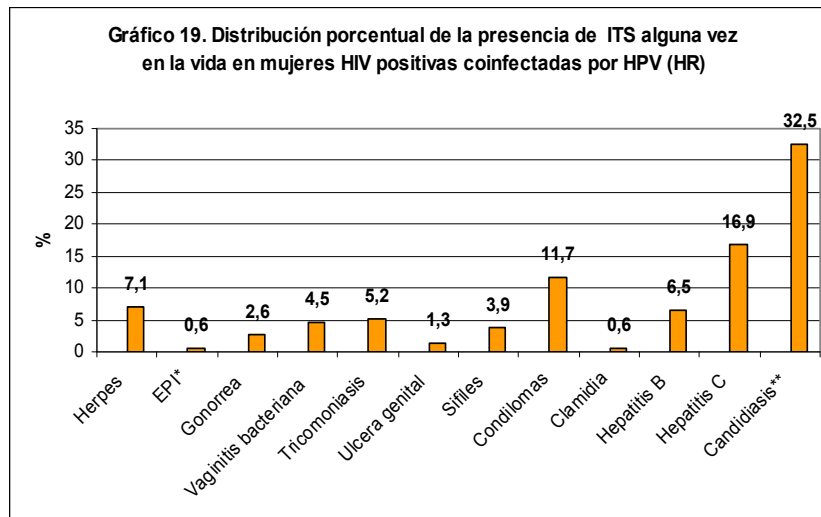
El 51.5% de las mujeres coinfectadas por el HPV (HR) utilizó ACO entre 1 y 5 años, y el 61% consumió por última vez ACO hace más de 10 años.



* Anticonceptivos orales **Dispositivo intrauterino

Referente al número de embarazos, la mayor parte de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR) estuvo embarazada entre 1 y 3 veces (62.0%), de éstas, el 58.3 % tuvo algún aborto voluntario.

En el *Gráfico 19* se muestra el porcentaje de ITS alguna vez en la vida, el 57.8% refirió haber tenido alguna ITS. Las ITS más comunes fueron los condilomas y la hepatitis C, con un 11.7 % y un 16.9 % respectivamente.



*Enfermedad pélvica inflamatoria **vaginitis

Tabla 14. Antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR).

<i>Antecedentes gineco-obstétricos</i>	<i>Total n(%)</i>	<i>HPV+ (HR) n(%)</i>
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>		
ACO	321 (67.4)	104 (65.8)
DIU	107 (22.6)	36 (22.8)
Condón	436 (91.4)	144 (91.1)
CI	221 (46.5)	74 (46.8)
Diafragma	34 (7.2)	12 (7.6)
Ligadura	63 (13.3)	21 (13.3)
Inyectable o parche	32 (6.7)	13 (8.2)
Anillo vaginal	9 (1.9)	2 (1.3)
Vasectomía (pareja)	19 (4.0)	5 (3.2)
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>		
< 1	61 (19.3)	22 (21.4)
1-5	152 (48.1)	53 (51.5)
6-10	63 (19.9)	19 (18.4)
+ de 10	40 (12.7)	9 (8.7)
<i>Tiempo desde ultima vez uso ACO</i>		
< 1	18 (5.8)	10 (10.0)
1-5	32 (10.4)	17 (17.0)
6-10	44 (14.3)	12 (12.0)
+ de 10	214 (69.5)	61 (61.0)
<i>Numero de embarazos</i>		
0	68 (14.3)	30 (19.0)
1-3	301 (63.1)	98 (62.0)
≥4	108 (22.6)	30 (19.0)
<i>Aborto voluntario</i>		
Si	223 (54.8)	74 (58.3)
No	184 (45.2)	53 (41.7)
<i>Autorreporte ITS</i>		
Si	109 (23.5)	89 (57.8)
No	355 (76.5)	65 (42.2)

<i>ITS alguna vez en la vida</i>		
Herpes	25 (5.4)	11 (7.1)
EPI*	3 (0.6)	1 (0.6)
Gonorrea	10 (2.2)	4 (2.6)
Vaginitis bacteriana	17 (3.7)	7 (4.5)
Tricomoniasis	31 (6.7)	8 (5.2)
Úlcera genital	4 (0.9)	2 (1.3)
Sífilis	22 (4.7)	6 (3.9)
Condilomas	55 (11.9)	18 (11.7)
Clamidia	2 (0.4)	1 (0.6)
Hepatitis B	35(7.5)	10 (6.5)
Hepatitis C	71 (15.3)	26 (16.9)
Candidiasis**	152 (32.8)	50 (32.5)

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

8.3.4 Características clínicas relacionadas a la infección por HIV

La *Tabla 15* resume las características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres coinfectadas por HPV (HR). Como dijimos anteriormente, se consideró HAART a las pacientes que estaban en tratamiento con 3 o más fármacos antirretrovirales, del total de mujeres en tratamiento el 90.3% estaban en HAART.

El 45.0% del total de mujeres coinfectadas por el HPV (HR) presentó un recuento de CD4 entre 200-500 cel/mm³. Con respecto al recuento de la CV, el mayor porcentaje de mujeres (64.7%) tuvo un recuento <400 copias/mL, sin embargo, hubo un porcentaje de mujeres cercano al 20% que tuvieron recuento de CV >10000 copias/mL. En relación a los meses de tratamiento, el 48.5% tuvo tratamiento antirretroviral < 60 meses y un 27.6% > 120 meses.

El 23.3% de las mujeres HPV (HR) presentaron en su historial alguna enfermedad definitoria de SIDA. Las más prevalentes fueron la Neumonía por P. Jirovecii (34.2%), la Tuberculosis pulmonar (18.4%) y la Candidiasis esofágica (15.8%).

La mediana de CD4 fue de 409 cel/mm³, la mediana de tratamiento fue de 63 meses, la mediana de CV 50 copias/mL. y la mediana de tiempo de infección por HIV fue de 89 meses.

Tabla 15. Características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres coinfectadas por HPV (HR).

Características clínicas	Total n(%)	HPV+ (HR) n(%)
Recuento de CD4 *		
<200	43 (9.5)	27 (17.9)
200-500	196 (43.1)	68 (45.0)
>500	216 (47.5)	56 (37.1)
Carga viral**		
<400	313 (74.5)	88 (64.7)
400-5000	45 (10.7)	17 (12.5)
5000-10000	13 (3.1)	5 (3.7)
>10000	49 (11.7)	27 (19.9)
Tratamiento actual	413 (86.2)	134 (84.3)
HAART†	354 (85.7)	121 (90.3)
No HAART	59 (14.3)	13 (9.7)
Tiempo tratamiento (meses)		
<60	139 (33.7)	65 (48.5)
60-120	139 (33.7)	32 (23.9)
>120	135 (32.7)	37 (27.6)
Enfermedades definitorias de SIDA	93 (19.4)	38 (23.9)
Enfermedades relacionadas al SIDA	99 (20.7)	39 (24.5)
Mediana de recuento de CD4±	480 (RIC:331-702)	409 (RIC:267-570)
Mediana de tiempo de tratamiento (meses) ±	90 (RIC:43-132)	63 (RIC:24-131)
Mediana de recuento de CV±	50 (RIC:40-584)	50 (RIC:40-4320)
Mediana tiempo infección HIV (meses) ±	119 (RIC: 59-191)	89 (RIC: 34-185)

* recuento en cel/mm³ ** recuento en copias/mL

† Se consideró HAART a la combinación de 3 o más antirretrovirales

± mediana y rango intercuartílico (RIC)

8.3.5 Características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas

En la *Tabla 16* se presenta un resumen de las características de la historia de cribado previa y actual de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR).

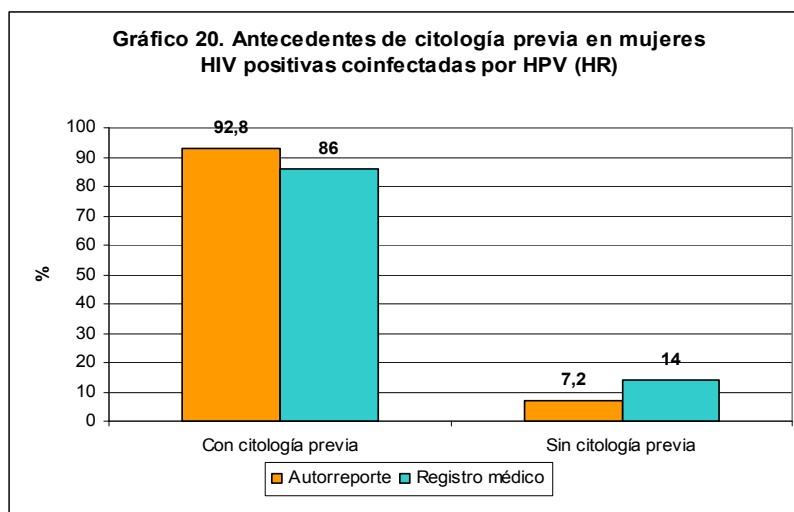
En relación a la **historia de cribado** y según el **autorreporte**, la mayoría de las mujeres HPV (HR) positivas se realizó entre 2 y 5 PAP a lo largo de la vida (43.1%), y el 77.3% se realizó el primer PAP antes de los 25 años. El 45.1% se realizó la citología una vez al año.

Según el **registro médico**, un 86.1% de las mujeres HPV (HR) positivas tuvo antecedentes de citología previa y un 55.1% se realizó una última citología hacía menos de 2 años. El 30.0% de las mujeres tuvo antecedentes de colposcopia previa y

de estas el 56.2% presentó resultados alterados. El 19.6% tuvo antecedentes de biopsia previa y de éstas el 80.0% presentó resultados alterados.

Referente al **resultado de las pruebas diagnósticas** los cuales, como dijimos anteriormente, fueron obtenidos a partir de las muestras biológicas recogidas en la 1ª visita de las pacientes al ginecólogo del estudio, en los resultados de la citología un 8.2% presentó ASCUS, un 35.2% LSIL y un 11.3% HSIL. A un 62.9% de las mujeres se les realizó una colposcopia y de éstas, un 54.0% tuvo resultados alterados. Del 28.9% de mujeres con biopsia cervical, un 69.6% presentó algún tipo de alteración. Con respecto a la patología del tracto genital inferior, del 6.9% de mujeres con biopsia vaginal, más del 70 % presentó VAIN, de las cuales 36.4 % fueron VAIN II. Del 8.2% de mujeres que se realizaron biopsia vulvar, un 46.2% presentó VIN, de las cuales 15.4% fueron VIN III.

El *Gráfico 20* muestra los antecedentes de citología previa en mujeres HPV (HR) positivas según el **autorreporte y registro médico**, en el gráfico podemos apreciar que según el autorreporte un 7.2% de las mujeres HPV (HR) no se había realizado nunca una citología y que según el registro médico este porcentaje aumentaba a un 14.0%.



El *Gráfico 21* muestra el tiempo desde la última citología en mujeres HPV (HR) positivas. Según el **registro médico** se aprecia que un 55.1% se realizó un último PAP dentro de los últimos 2 años y el 65.9% en los últimos 3 años.

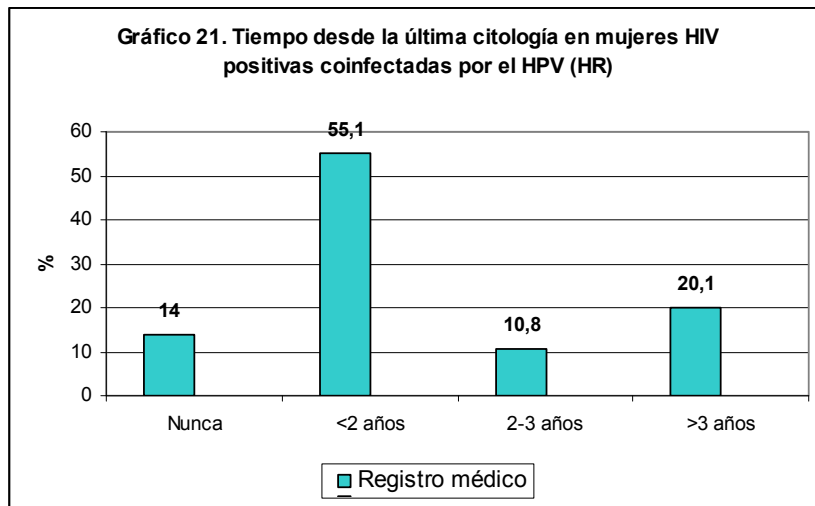


Tabla 16. Características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas en mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR)

Características de la historia de cribado *	Total n(%)	HPV+(HR) n(%)
Autorreporte		
<i>PAP a lo largo de la vida</i>		
0	24 (5.2)	11 (7.2)
1	22 (4.8)	10 (6.5)
2-5	137 (29.7)	66 (43.1)
6-10	109 (23.6)	20 (13.1)
+11	169 (36.7)	46 (30.1)
<i>Edad primer PAP</i>		
<25	297 (75.0)	102 (77.3)
25-35	75 (18.9)	23 (17.4)
>35	24 (6.1)	7 (5.3)
<i>PAP con ultimo resultado normal (años)</i>		
< 2	263 (65.1)	70 (56.9)
2-3	70 (17.3)	23 (18.7)
>3	71 (17.6)	30 (24.4)
<i>Frecuencia PAP (años)</i>		
1 al año	210 (50.6)	60 (45.1)
Cada 2-3	105 (25.3)	30 (24.1)
Cada 4-5	39 (9.4)	16 (12.0)
Cada 6-10	34 (8.2)	14 (10.5)
<1 cada 10 años	27 (6.5)	11 (8.3)
Registro médico		
<i>Antecedentes de citología previa</i>		
Si	414 (89.0)	130 (86.0)
No	51 (11.0)	21 (14.0)
<i>Resultado última citología</i>		
Normal	332 (86.9)	85 (72.0)
ASCUS	12 (3.1)	5 (4.2)
L-SIL	33 (8.6)	23 (19.5)
H-SIL	5 (1.3)	5 (4.2)
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>		

Nunca	51 (11.0)	21 (14.0)
< 2	276 (60.0)	82 (55.1)
2-3	60 (13.0)	16 (10.8)
>3	75 (16.0)	30 (20.1)
<i>Antecedentes de colposcopia previa</i>		
Si	108 (26.9)	39 (30.0)
No	293 (73.1)	91 (70.0)
<i>Resultado última colposcopia</i>		
Normal	54 (60.7)	14 (43.8)
Anormal	35 (39.3)	18 (56.2)
<i>Antecedentes de biopsia previa</i>		
Si	87 (20.5)	27 (19.6)
No	337 (79.5)	111 (80.4)
<i>Resultado última biopsia</i>		
Negativa	24 (33.8)	5 (20.0)
CIN I	24 (33.8)	12 (48.0)
CIN II	16 (22.5)	7 (28.0)
CIN III	7 (9.9)	1 (4.0)
<i>Tiempo desde la última biopsia</i>		
< 2	32 (39.5)	16 (59.3)
2-3	10 (12.3)	2 (7.4)
>3	39 (48.1)	9 (33.3)
<i>Tratamiento previo</i>		
Si	67 (15.4)	19 (13.6)
No	367 (84.6)	121 (86.4)
<i>Tipo de tratamiento previo</i>		
Crioterapia	5 (1.2)	1 (0.7)
Nansa térmica	15 (3.5)	4 (2.9)
Conización	29 (6.7)	8 (5.7)
Láser	8 (1.8)	5 (3.6)
histerectomía	9 (1.9)	2 (1.3)
Resultados de las pruebas diagnósticas **		
<i>Resultados citología</i>		
Negativa	357 (74.5)	72 (45.3)
ASCUS	38 (7.9)	13 (8.2)
L-SIL	66 (13.8)	56 (35.2)
H-SIL	18 (3.8)	18 (11.3)
<i>Colposcopia</i>		
Si	178 (37.2)	100 (62.9)
no	301(62.8)	59 (37.1)
<i>Resultado Colposcopia</i>		
Normal	99 (55.6)	46 (46.0)
Alterado	79 (44.4)	54 (54.0)
<i>Biopsia cervical</i>		
Si	62 (12.9)	46 (28.9)
no	417 (87.1)	113 (71.1)
<i>Resultado biopsia cervical</i>		
Negativa	26 (41.9)	14 (30.4)
CIN I	18 (29.0)	14 (30.4)
CIN II	10 (16.1)	10 (21.7)
CIN III	8 (12.9)	8 (17.4)
<i>Tratamiento</i>		
Si	71 (14.8)	37 (23.3)
no	408 (85.2)	122 (76.7)

Vaginoscopia		
Si	136 (28.4)	73 (45.9)
No	343 (71.6)	86 (54.1)
Resultado vaginoscopia		
Normal	115 (85.2)	58 (79.5)
Alterada	20 (14.8)	15 (20.5)
biopsia vaginal		
si	13 (2.7)	11 (6.9)
no	466 (97.3)	148 (93.1)
Resultado biopsia vaginal		
Negativa	4 (30.8)	3 (27.3)
VAIN I	5 (38.5)	4 (36.4)
VAIN II	4 (30.8)	4 (36.4)
Vulvoscopia		
Si	135 (28.2)	70 (44.0)
no	344 (71.8)	89 (56.0)
Resultado vulvoscopia		
Normal	107 (79.3)	52 (74.3)
Alterada	28 (20.7)	18 (25.7)
biopsia vulvar		
si	19 (4.0)	13 (8.2)
no	460 (96.0)	146 (91.8)
Resultado biopsia vulvar		
Negativa	12 (63.2)	7 (53.8)
VIN I	2 (10.5)	2 (15.4)
VIN II	2 (10.5)	2 (15.4)
VIN III	3 (15.8)	2 (15.4)

*Datos obtenidos partir del cuestionario clínico-epidemiológico basal * *Resultados de pruebas diagnósticas realizadas en la 1ª visita de las pacientes al ginecólogo del estudio.

8.4 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACION HIV POSITIVA CON PRESENCIA DE ALTERACIONES CITOLÓGICAS (Objetivos generales 4 y 5)

8.4.1 Características Sociodemográficas

La *Tabla 17* resume las características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas (ASCUS, LSIL o HSIL) según el resultado de la citología realizada en la 1ª visita de las mujeres al ginecólogo participante en el estudio. La mayoría de las mujeres era mayor de 40 años (54.1%), un 22.1% de las mujeres eran extranjeras, un 68.6% no tenía pareja estable, la mayoría no supero los estudios primarios (47.1%) y un 50.8% no trabajaba actualmente.

Tabla 17. Características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas.

Características sociodemográficas	Total n(%)	Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)
<i>Edad (años)</i>		
<30	37 (7.7)	14 (11.5)
30-40	164 (34.2)	42 (34.4)
>40	278 (58.0)	66 (54.1)
<i>Lugar de nacimiento</i>		
España	348 (72.7)	95 (77.9)
Otro país	131 (27.3)	27 (22.1)
<i>Tipo de pareja</i>		
Sin pareja estable	256 (53.8)	83 (68.6)
Con pareja estable	220 (46.2)	38 (31.4)
<i>Nivel de estudios</i>		
Sin estudios	32 (6.7)	4 (3.3)
primarios	206 (43.2)	53 (43.8)
secundarios	113 (23.7)	23 (19.0)
profesional	71 (14.9)	24 (19.8)
universitarios	55 (11.5)	17 (14.0)
<i>Tipo de trabajo</i>		
No trabaja	206 (43.0)	62 (50.8)
Empresaria	22 (4.6)	4 (3.3)
Profesional liberal	36 (7.5)	10 (8.2)
Asalariado	215 (44.9)	46 (37.7)

8.4.2 Características conductuales

En la *Tabla 18* encontramos las características conductuales de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas. La principal vía de transmisión del HIV fue la heterosexual con un 67.9%, la mayoría de las mujeres empezaron sus relaciones sexuales antes o a los 18 años (86.0%) y la mayoría de ellas tuvieron múltiples parejas sexuales a lo largo de la vida. En los últimos 6 meses el 58.3% de las mujeres con resultado de citología alterado tubo 1 compañero sexual.

En relación al uso de preservativo con el compañero estable y esporádico, gran parte de las mujeres utilizaron siempre el preservativo los últimos 6 meses, 58.2% y 69.6% respectivamente.

El 62.0% eran fumadoras actuales, el 92.0% consumió tabaco por más de 10 años y el 32.3% más de 20 cigarrillos al día.

El 65.8% consumió drogas alguna vez en la vida, el 64.9% comenzó el consumo de drogas antes o a los 18 años y las drogas más consumidas en los últimos 12 meses fueron el cánnabis, los tranquilizantes o pastillas para dormir y la cocaína con un 29.5%, 24.6% y un 17.2% respectivamente.

Tabla 18. Características conductuales de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas.

Características conductuales	Total n(%)	Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)
Grupo de transmisión		
UDVP	97 (21.5)	28 (25.0)
Heterosexual	340 (75.2)	76 (67.9)
Otros	15 (3.3)	8 (7.1)
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>		
≤18	379 (79.5)	104 (86.0)
>18	98 (20.5)	17 (14.0)
<i>Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida</i>		
1	46 (9.7)	2 (1.7)
2-3	121 (25.6)	24 (20.3)
4-5	89 (18.8)	27 (22.9)
6-10	76 (16.1)	19 (16.1)
11-20	74 (15.6)	23 (19.5)
+ de 20	67 (14.2)	23 (19.5)
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>		
Ninguno	127 (27.3)	33 (28.7)
1	308 (66.1)	67 (58.3)

2-3	28 (6.0)	13 (11.3)
4-5	2 (0.4)	1 (0.9)
6-10	1 (0.2)	1 (0.9)
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero estable</i>		
Siempre	175 (58.7)	39 (58.2)
Regularmente	30 (10.1)	6 (9.0)
Ocasionalmente	36 (12.1)	7 (10.4)
Nunca	57 (19.1)	15 (22.4)
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i>		
Siempre	39 (63.9)	16 (69.6)
Regularmente	6 (9.8)	3 (13.0)
Ocasionalmente	4 (6.6)	0 (0.0)
Nunca	12 (19.7)	4 (17.4)
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>		
Si	71 (14.9)	26 (21.5)
No	405 (85.1)	95 (78.5)
<i>Consumo de alcohol</i>		
Si	160 (34.0)	43 (36.8)
No	310 (66.0)	74 (63.2)
<i>Consumo de tabaco</i>		
No	134 (28.0)	27 (22.3)
Exfumadora	85 (17.8)	19 (15.7)
Fumadora actual	259 (54.2)	75 (62.0)
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>		
≤1	2 (0.8)	0 (0.0)
2-5	11 (4.2)	2 (2.7)
6-10	13 (5.0)	4 (5.3)
+ de 10	233 (90.0)	69 (92.0)
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>		
≤1	5 (6.2)	2 (10.5)
2-5	21 (25.9)	4 (21.1)
6-10	15 (18.5)	4 (21.1)
+ de 10	40 (49.4)	9 (47.4)
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>		
1-5	50 (14.7)	12 (12.9)
6-10	61 (18.0)	11 (11.8)
10-20	142 (41.9)	40 (43.0)
+ de 20	86 (25.4)	30 (32.3)
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>		
Si	251 (52.6)	79 (65.8)
No	226 (47.4)	41 (34.2)
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>		

≤18	163 (66.8)	50 (64.9)
>18	81 (33.2)	27 (35.1)
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>		
Cánnabis	109 (22.8)	36 (29.5)
Heroína	13 (2.7)	6 (4.9)
Cocaína	60 (12.5)	21 (17.2)
Heroína+cocaína	11 (2.3)	2 (1.6)
Tranquilizantes o pastillas para dormir*	92 (19.2)	30 (24.6)
Drogas de diseño	12 (2.5)	3 (2.5)
<i>Consumo drogas inyectadas</i>		
Si	124 (49.6)	7 (6.0)
No	126 (50.4)	109 (94.0)
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>		
Si	91 (75.8)	25 (69.4)
No	29 (24.2)	11 (30.6)

*utilizadas sin prescripción médica

8.4.3 Antecedentes gineco – obstétricos

La *Tabla 19* resume los Antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas. En relación al consumo de anticonceptivos a lo largo de la vida, la mayoría de las mujeres consumió ACO (72.7%) y utilizó el preservativo (94.2%). De las mujeres que consumieron ACO la mayoría lo hizo por menos de 6 años (72.5%) y consumieron por última vez hace más de 10 años (69.8%). En relación al número de embarazos, la mayoría de las mujeres estuvo embarazada alguna vez en la vida y tuvo algún aborto voluntario (80.2% y 59.8% respectivamente). El 68.1% reportó haber tenido una ITS alguna vez en la vida y las más prevalentes fueron la hepatitis C (HCV) con un 26.7% y los condilomas con un 18.1%.

Tabla 19. Antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas.

<i>Antecedentes gineco-obstétricos</i>	<i>Total n(%)</i>	<i>Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)</i>
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>		
ACO	321 (67.4)	88 (72.7)
DIU	107 (22.6)	26 (21.7)
Condón	436 (91.4)	114 (94.2)
CI	221 (46.5)	55 (45.5)
Diafragma	34 (7.2)	9 (7.4)
Ligadura	63 (13.3)	17 (14.0)
Inyectable o parche	32 (6.7)	10 (8.3)
Anillo vaginal	9 (1.9)	2 (1.7)

Vasectomía (pareja)	19 (4.0)	6 (5.0)
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>		
< 1	61 (19.3)	21 (24.1)
1-5	152 (48.1)	42 (48.3)
6-10	63 (19.9)	19 (21.8)
+ de 10	40 (12.7)	5 (5.7)
<i>Tiempo desde ultima vez uso ACO</i>		
< 1	18 (5.8)	8 (9.3)
1-5	32 (10.4)	10 (11.6)
6-10	44 (14.3)	8 (9.3)
+ de 10	214 (69.5)	60 (69.8)
<i>Numero de embarazos</i>		
0	68 (14.3)	24 (19.8)
1-3	301 (63.1)	74 (61.2)
≥4	108 (22.6)	23 (19.0)
<i>Aborto voluntario</i>		
Si	223 (54.8)	58 (59.8)
No	184 (45.2)	39 (40.2)
<i>Autorreporte ITS</i>		
Si	109 (23.5)	79 (68.1)
No	355 (76.5)	37 (31.9)
<i>ITS alguna vez en la vida</i>		
Herpes	25 (5.4)	7 (6.0)
EPI*	3 (0.6)	1 (0.9)
Gonorrea	10 (2.2)	4 (3.4)
Vaginitis bacteriana	17 (3.7)	7 (6.0)
Tricomoniasis	31 (6.7)	5 (4.3)
Ulcera genital	4 (0.9)	1 (0.9)
Sífilis	22 (4.7)	8 (6.9)
Condilomas	55 (11.9)	21 (18.1)
Clamidia	2 (0.4)	2 (1.7)
Hepatitis B	35 (7.5)	10 (8.6)
Hepatitis C	71 (15.3)	31 (26.7)
Candidiasis**	152 (32.8)	47 (40.5)

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

8.4.4 Características clínicas relacionadas a la infección por HIV

La *Tabla 20* resume las características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres con presencia de alteraciones citológicas. La mayoría de las mujeres tuvieron un recuento de CD4 entre 200-500 cel/mm³ (49.1%) y recuento de CV <400 copias/mL (65.1%). La mayoría de las mujeres estaba en tratamiento antirretroviral (88.5%) y de ellas más del 92% en HAART. En relación a los meses de tratamiento el 45.4% tuvo un tratamiento <60 meses y el 33.3% un tratamiento >120 meses.

La mediana de CD4 fue de 368 cel/mm³, la mediana de tiempo de tratamiento fue de 73 meses, la mediana de CV fue de 50 copias/mL y la mediana de tiempo de infección por HIV fue de 126 meses.

Tabla 20. Características clínicas relacionadas a la infección por HIV en las mujeres con presencia de alteraciones citológicas.

Características clínicas	Total n(%)	Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)
Recuento de CD4 *		
<200	43 (9.5)	24 (21.4)
200-500	196 (43.1)	55 (49.1)
>500	216 (47.5)	33 (29.5)
Carga viral**		
<400	313 (74.5)	69 (65.1)
400-5000	45 (10.7)	11 (10.4)
5000-10000	13 (3.1)	3 (2.8)
>10000	49 (11.7)	23 (21.7)
Tratamiento actual	413 (86.2)	108 (88.5)
HAART†	59 (14.3)	100 (92.6)
No HAART	354 (85.7)	8 (7.4)
Tiempo tratamiento (meses)		
<60	139 (33.7)	49 (45.4)
60-120	139 (33.7)	23 (21.3)
>120	135 (32.7)	36 (33.3)
Enfermedades definitivas de SIDA	93 (19.4)	30 (24.6)
Enfermedades relacionadas al SIDA	99 (20.7)	23 (18.9)
Mediana de recuento de CD4±	480 (RIC:331-702)	368 (RIC: 244-543)
Mediana de tiempo de tratamiento (meses) ±	90 (RIC:43-132)	73 (RIC: 24-139)
Mediana de recuento de CV±	50 (RIC:40-584)	50 (RIC: 49-5050)
Mediana tiempo infección HIV (meses) ±	119 (RIC: 59-191)	126 (RIC: 45-227)

* recuento en cel/mm³ ** recuento en copias/mL

† Se consideró HAART a la combinación de 3 o más antirretrovirales

± mediana y rango intercuartilico (RIC)

8.4.5 Características de la historia de cribado

En la *Tabla 21* se presentan las características de la historia de cribado mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas.

En relación a la **historia de cribado** y según el **autorreporte**, la mayoría de las mujeres con alteraciones citológicas se realizaron entre 2-5 o más de 11 PAP a lo largo de la vida, 37.6% y 35.0% respectivamente. El 78.3% se realizó el primer PAP antes de los 25 años y el 50% reportó una frecuencia de PAP anual.

Según el **registro médico**, el 89.5% tuvo una citología previa y el 63.0% tuvo el resultado de su última citología normal. El 71.6% de las mujeres con alteraciones citológicas se realizó una última citología hace menos de 2 años.

Tabla 21. Características de la historia de cribado mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas.

Características de la historia de cribado *	Total n(%)	Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)
Autorreporte		
<i>PAP a lo largo de la vida</i>		
0	24 (5.2)	3 (2.6)
1	22 (4.8)	7 (6.0)
2-5	137 (29.7)	44 (37.6)
6-10	109 (23.6)	22 (18.8)
+11	169 (36.7)	41 (35.0)
<i>Edad primer PAP</i>		
<25	297 (75.0)	83 (78.3)
25-35	75 (18.9)	20 (18.9)
>35	24 (6.1)	3 (2.8)
<i>PAP con ultimo resultado normal (años)</i>		
< 2	263 (65.1)	59 (60.2)
2-3	70 (17.3)	18 (18.4)
>3	71 (17.6)	21 (21.4)
<i>Frecuencia PAP (años)</i>		
1 al año	210 (50.6)	53 (50.0)
Cada 2-3	105 (25.3)	29 (27.4)
Cada 4-5	39 (9.4)	7 (6.6)
Cada 6-10	34 (8.2)	9 (8.5)
<1 cada 10 años	27 (6.5)	8 (7.5)
Registro médico		
<i>Antecedentes de citología previa</i>		
Si	414 (89.0)	102 (89.5)
No	51 (11.0)	12 (10.5)
<i>Resultado última citología</i>		
Normal	332 (86.9)	58 (63.0)
ASCUS	12 (3.1)	6 (6.5)
L-SIL	33 (8.6)	23 (25.0)
H-SIL	5 (1.3)	5 (5.4)
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>		
< 2	276 (67.2)	73 (71.6)
2-3	60 (14.6)	9 (8.8)
>3	75 (18.2)	20 (19.6)
<i>Antecedentes de colposcopia previa</i>		
Si	108 (26.9)	34 (34.7)
No	293 (73.1)	64 (64.3)
<i>Resultado última colposcopia</i>		
Normal	54 (60.7)	14 (48.3)
Anormal	35 (39.3)	15 (51.7)
<i>Antecedentes de biopsia previa</i>		
Si	87 (20.5)	24 (23.1)
No	337 (79.5)	80 (76.9)
<i>Resultado última biopsia</i>		
Negativa	24 (33.8)	3 (15.0)

CIN I	24 (33.8)	10 (50.0)
CIN II	16 (22.5)	5 (25.0)
CIN III	7 (9.9)	2 (10.0)
<i>Tiempo desde la última biopsia</i>		
< 2	32 (39.5)	16 (69.6)
2-3	10 (12.3)	3 (13.0)
>3	39 (48.1)	4 (17.4)
<i>Tratamiento previo</i>		
Si	67 (15.4)	18 (16.8)
No	367 (84.6)	89 (83.2)
<i>Tipo de tratamiento previo</i>		
Crioterapia	5 (1.2)	1 (0.9)
Nansa térmica	15 (3.5)	5 (4.7)
Conización	29 (6.7)	6 (5.6)
Láser	8 (1.8)	4 (3.7)
histerectomía	9 (1.9)	0 (0.0)

*Datos obtenidos partir del cuestionario clínico-epidemiológico basal

8.5 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS MUJERES HIV POSITIVAS SEGÚN RESULTADO DE HC2 Y DE CITOLOGÍA. (Objetivo General 6)

8.5.1 Características sociodemográficas

La *Tabla 22* muestra la comparación de las características sociodemográficas de las mujeres HPV positivas **según resultado HC2**. Se puede apreciar que hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable edad. En el grupo de mujeres HIV positivas <30 años la proporción de mujeres HPV (HR) positivas fue mayor (59.5%) comparado con las mujeres HPV negativas (40.5%), a medida que aumentó la edad la proporción de mujeres HPV (HR) positivas disminuyó. En el grupo de mujeres >40 años tan solo el 28,8% fueron HPV (HR) positivas mientras que el 71.2% fueron HPV (HR) negativas. (*Gráfico 22*)

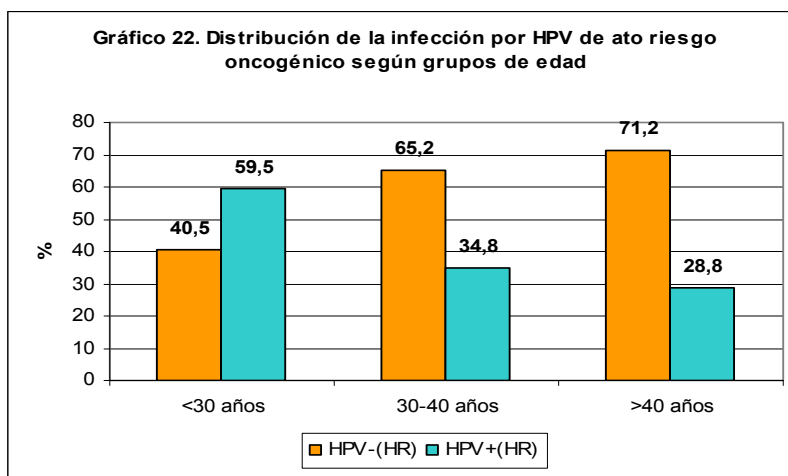


Tabla 22. Comparación de las características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE HC2.

Características sociodemográficas	HPV- (HR) n (%)	HPV+ (HR) n(%)	p-valor*
<i>Edad (años)</i>			
<30	15 (40.5)	22 (59.5)	0.001
30-40	107 (65.2)	57 (34.8)	
>40	198 (71.2)	80 (28.8)	
<i>Lugar de nacimiento</i>			
España	232 (66.7)	116 (33.3)	0.916
Otro país	87 (67.2)	43 (32.8)	
<i>Estado civil</i>			
Sin pareja estable	163 (63.7)	93 (36.3)	0.117
Con pareja estable	155 (70.5)	65 (29.5)	

<i>Nivel de estudios</i>			
Sin estudios	23 (71.9)	9 (28.1)	0.46
primarios	136 (66.0)	70 (34.0)	
secundarios	83 (72.6)	30 (27.4)	
profesional	42 (60.6)	29 (39.4)	
universitarios	35 (63.6)	20 (36.4)	
<i>Tipo de trabajo</i>			
Sin trabajo	129 (62.6)	77 (37.4)	0.16
Empresaria	16 (72.7)	6 (27.3)	
Profesional liberal	29 (80.6)	7 (19.4)	
Asalariado	146 (67.9)	69 (32.1)	

* Prueba de Chi²

La *Tabla 23* muestra la comparación de las características sociodemográficas de las mujeres HPV positivas **según resultado de citología** normal o alterada (ASCUS, LSIL o HSIL). Únicamente se detectaron diferencias significativas (<0.01) en el tipo de pareja. Del total de mujeres que declararon no tener una pareja estable, un 67.6% tuvo una citología normal y un 32.4% tuvo la citología alterada, del total de mujeres que tenían pareja estable solo un 17.3% presentó alteraciones citológicas. (*Gráfico 23*).

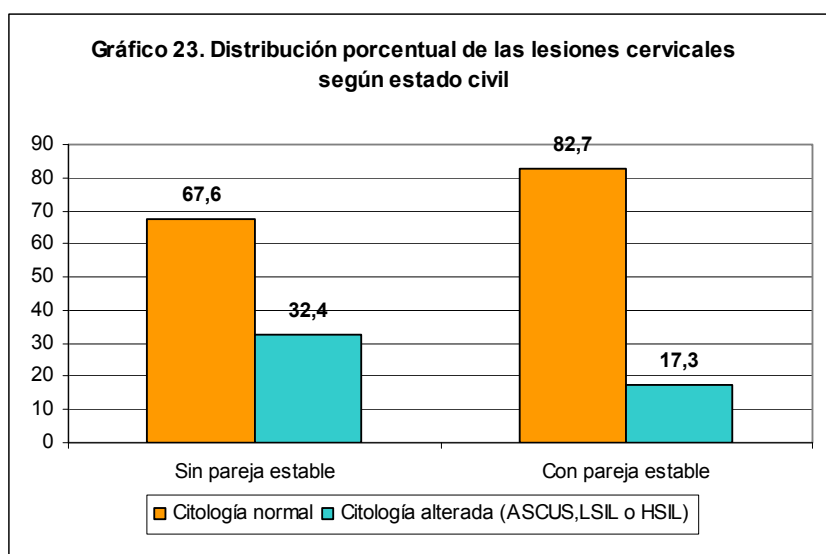


Tabla 23. Comparación de las características sociodemográficas de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA *

Características sociodemográficas	Citología normal n (%)	Citología alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n (%)	p-valor**
<i>Edad (años)</i>			0.18
<30	23 (62.2)	14 (37.8)	
30-40	122 (74.4)	42 (25.6)	
>40	212 (76.3)	66 (23.7)	

<i>Lugar de nacimiento</i>			
España	253 (72.7)	95 (27.3)	0.13
Otro país	104 (79.4)	27 (20.6)	
<i>Estado civil</i>			
Sin pareja estable	173 (67.6)	83 (32.4)	<0.01
Con pareja estable	182 (82.7)	38 (17.3)	
<i>Nivel de estudios</i>			
Sin estudios	28 (87.5)	4 (12.5)	0.09
primarios	153 (74.3)	53 (25.7)	
secundarios	90 (79.6)	23 (20.4)	
profesional	47 (66.2)	24 (33.8)	
universitarios	38 (69.1)	17 (30.9)	
<i>Tipo de trabajo</i>			
Sin trabajo	144 (69.9)	62 (30.1)	0.17
Empresaria	18 (81.8)	4 (18.2)	
Profesional liberal	26 (72.2)	10 (27.8)	
Asalariado	169 (78.6)	46 (21.4)	

* Resultado citología realizada en la 1 visita al ginecólogo del estudio ** Prueba de Chi²

8.5.2 Características conductuales

La *Tabla 24* resume la características conductuales de las mujeres HIV positivas **según resultado de HC2**. No se detectaron diferencias significativas en las características conductuales de las participantes en el estudio.

Tabla 24. Comparación de las características conductuales de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO HC2.

Características conductuales	HPV- (HR) n (%)	HPV+(HR) n(%)	p-valor [†]
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>			0.28
≤18	249 (65.7)	130 (34.3)	
>18	70 (71.4)	28 (28.6)	
<i>Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida</i>			0.82
≤5	174 (68.0)	82 (32.0)	
6-10	49 (64.5)	27 (35.5)	
11-20	52 (70.3)	22 (29.7)	
+ de 20	43 (64.2)	24 (35.8)	
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>			0.50
Ninguno	84 (66.1)	43 (33.9)	
1	210 (68.2)	98 (31.8)	
+ de 1	18 (58.1)	13 (41.9)	
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con</i>			

<i>compañero estable</i> Siempre Alguna vez nunca	117 (66.9) 49 (74.2) 37 (64.9)	58 (33.1) 17 (25.8) 20 (35.1)	0.46
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i> Siempre Alguna vez nunca	26 (66.7) 7 (70.0) 7 (58.3)	13 (33.3) 3 (30.0) 5 (41.7)	0.82
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i> Si No	45 (63.4) 273 (67.4)	26 (36.6) 132 (32.6)	0.50
<i>Consumo de alcohol</i> Si No	106 (66.3) 209 (67.4)	54 (33.8) 101 (32.6)	0.79
<i>Consumo de tabaco</i> No Exfumadora Fumadora actual	92 (68.7) 60 (70.6) 168 (64.9)	42 (31.3) 25 (29.4) 91 (35.1)	0.55
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i> ≤10 >10	15 (57.7) 153 (65.7)	11 (42.3) 80 (34.3)	0.41
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i> ≤10 10	28 (68.3) 29 (72.5)	13 (31.7) 11 (27.5)	0.67
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i> ≤10 10-20 + de 20	75 (67.6) 100 (70.4) 49 (57.0)	36 (32.4) 42 (29.6) 37(43.0)	0.10
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i> Si No	169 (67.3) 151 (66.8)	82 (32.7) 75 (33.2)	0.90
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i> ≤18 >18	111 (68.1) 54 (66.7)	52 (31.9) 27 (33.3)	0.82
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i> Cánnabis Heroína Cocaína Heroína+cocaína Tranquilizantes o pastillas para dormir* Drogas de diseño	71 (65.1) 8 (61.5) 34 (56.7) 6 (54.5) 57 (62.0) 11 (91.7)	38 (34.9) 5 (38.5) 26 (43.3) 5 (45.5) 35 (38.0) 1 (8.3)	0.67 0.68 0.07 0.38 0.27 0.06

<i>Consumo drogas inyectadas</i>			
Si	91 (73.4)	33 (26.6)	0.07
No	228 (64.8)	124 (35.2)	
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>			
Si	70 (76.9)	21 (23.1)	0.22
No	19 (65.5)	10 (34.5)	

□ Prueba de Chi² *utilizadas sin prescripción médica

Tabla 25 muestra la comparación de las caracterizan conductuales de las mujeres HIV positivas **según resultado de citología**.

Podemos ver diferencias estadísticamente significativas en las variables edad primera relación sexual (*p-valor 0.04*), del total de mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales antes o a los 18 años, el 27.4% tuvo una citología alterada; número de compañeros sexuales en los últimos 6 meses (*p-valor 0.004*), del total de las mujeres con mas de 1 compañero sexual en los últimos 6 meses, el 48.4% tuvo alteraciones citológicas y; relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas (*p-valor 0.01*), del total de las mujeres que tuvieron relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas el 36.6% tuvo alteraciones citológicas.

Tabla 25. Comparación de las características conductuales de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA □

Características conductuales	Citología normal n (%)	Citología alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)	p-valor □ □
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>			
≤18	275 (72.6)	104 (27.4)	0.04
>18	81 (82.7)	17 (17.3)	
<i>Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida</i>			
≤5	203 (79.3)	53 (20.7)	0.06
6-10	57 (75.0)	19 (25.0)	
11-20	51 (68.9)	23 (31.1)	
+ de 20	44 (65.7)	23 (34.3)	
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>			
Ninguno	94 (74.0)	33 (26.0)	0.004
1	241 (78.2)	67 (21.8)	
+ de 1	16 (51.6)	15 (48.4)	
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6</i>			

<i>meses con compañero estable</i>			
Siempre	136 (77.7)	39 (22.3)	0.67
Alguna vez	53 (80.3)	13 (19.7)	
nunca	42 (73.7)	15 (26.3)	
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos6 meses con compañero esporádico</i>			
Siempre	23 (59.0)	16 (41.0)	0.76
Alguna vez	7 (70.0)	3 (30.0)	
nunca	8 (66.7)	4 (33.3)	
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>			
Si	45 (63.4)	26 (36.6)	0.01
No	310 (76.5)	95 (23.5)	
<i>Consumo de alcohol</i>			
Si	117 (73.1)	43 (26.9)	0.47
No	236 (76.1)	74 (23.9)	
<i>Consumo de tabaco</i>			
No	107 (79.9)	27 (20.1)	0.12
Exfumadora	66 (77.6)	19 (22.4)	
Fumadora actual	184 (71.0)	75 (29.0)	
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>			
≤10	20 (76.9)	6 (23.1)	0.48
>10	164 (70.4)	69 (29.6)	
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>			
≤10	31 (75.6)	10 (24.4)	0.81
10	31 (77.5)	9 (22.5)	
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>			
≤10	88 (79.3)	23 (20.7)	0.08
10-20	102 (71.8)	40 (28.2)	
+ de 20	56 (65.1)	30 (34.9)	
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>			
Si	172 (68.5)	79 (31.5)	0.06
No	185 (81.9)	41 (18.1)	
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>			
≤18	113 (69.3)	50 (30.7)	0.67
>18	54 (66.7)	27 (33.3)	
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>			
Cánnabis	73 (67.0)	36 (33.0)	0.06
Heroína	7 (53.8)	6 (46.2)	0.08
Cocaína	39 (65.0)	21 (35.0)	0.07
Heroína+cocaína	9 (81.8)	2 (18.2)	-
Tranquilizantes o pastillas para dormir*	62 (67.4)	30 (32.6)	0.08

Drogas de diseño	9 (75.0)	3 (25.0)	-
<i>Consumo drogas inyectadas</i>			
Si	86 (69.4)	38 (30.6)	0.85
No	86 (68.3)	40 (31.7)	
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>			
Si	66 (72.5)	25 (27.5)	0.28
No	18 (62.1)	11 (37.9)	

* Utilizadas sin prescripción médica □ Resultado citología realizada en la 1 visita al ginecólogo del estudio □ □ Prueba de Chi²

8.5.3 Antecedentes gineco-obstétricos

Respecto a la comparación de los antecedentes gineco-obstétricos en las mujeres HIV positivas **según resultado de HC2** (Tabla 26) se observaron diferencias estadísticamente significativas (p -valor < 0.005) en la variable *tiempo desde la última vez de uso de ACO*. Del total de mujeres que consumió ACO durante el último año, el 55.6% fueron HPV (HR) positivas y un 44.4% que fueron HPV (HR) negativas. Se aprecia que a mayor tiempo desde la última vez de consumo de ACO, menor es el porcentaje de mujeres HPV (HR) positivas comparado con las HPV (HR) negativas.

Tabla 26. Comparación de los antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO HC2.

Antecedentes gineco-obstetricos	HPV- (HR) n (%)	HPV+(HR) n(%)	p-valor □
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>			
ACO	217 (67.6)	104 (32.4)	0.59
DIU	71 (66.4)	36 (33.6)	0.93
Condón	292 (67.0)	144 (33.0)	0.88
CI	147 (66.5)	74 (33.5)	0.92
Diafragma	22 (64.7)	12 (35.3)	0.79
Ligadura	42 (66.7)	21 (33.3)	1.00
Inyectable o parche	19 (59.4)	13 (40.6)	0.36
Anillo vaginal	7 (77.8)	2 (22.2)	0.47
Vasectomía (pareja)	14 (73.7)	5 (26.3)	0.50
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>			
< 1	39 (63.9)	22 (36.1)	0.43
1-5	99 (65.1)	53 (34.9)	
6-10	44 (69.8)	19 (30.2)	
+ de 10	31 (77.5)	9 (22.5)	
<i>Tiempo desde ultima vez uso ACO</i>			
< 1	8 (44.4)	10 (55.6)	0.005
1-5	15 (46.9)	17 (53.1)	
6-10	32 (72.7)	12 (27.3)	
+ de 10	153 (71.5)	61 (28.5)	
<i>Número de</i>			

<i>embarazos</i>			
0	38 (55.9)	30 (44.1)	0.10
1-2	153 (69.9)	66 (30.1)	
≥3	128 (67.4)	62 (32.6)	
<i>Aborto voluntario</i>			
Si	149 (66.8)	74 (33.2)	0.34
No	131 (71.2)	53 (28.8)	
<i>Autorreporte ITS</i>			
Si	172 (65.9)	89 (34.1)	0.63
No	138 (68.0)	65 (32.0)	
<i>ITS alguna vez en la vida</i>			
Herpes	14 (56.0)	11 (44.0)	0.23
EPI*	2 (66.7)	1 (33.3)	0.99
Gonorrea	6 (60.0)	4 (40.0)	0.64
Vaginitis bacteriana	10 (58.8)	7 (41.2)	0.47
Tricomoniasis	23 (74.2)	8 (25.8)	0.36
Ulcera genital	2 (50.0)	2 (50.)	0.47
Sífilis	16 (72.7)	6 (27.3)	0.54
Condilomas	37 (67.3)	18 (32.7)	0.93
Clamidia	1 (50.0)	1 (50.0)	0.61
Hepatitis B	25 (71.4)	10 (28.6)	0.54
Hepatitis C	45 (63.4)	26 (36.6)	0.50
Candidiasis**	102 (67.1)	50 (32.9)	0.92

□ Prueba de Chi² * Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

Tabla 27 resume la comparación de los antecedentes gineco-obstétricos **según resultado de citología**, en ella podemos ver diferencias estadísticamente significativas en las variables autorreporte de ITS (*p*-valor 0.003), del total de mujeres que reportaron un ITS el 30.3% tuvo una citología alterada y el 69.7% tuvo una citología normal.

En relación a las ITS alguna vez en la vida, los condilomas (*p*-valor 0.01), hepatitis C (*p*-valor <0.01) presentaron diferencias estadísticamente significativas. Del total de mujeres que tuvieron condilomas el 38.2% presentaron alteraciones citológicas y del total de tuvieron hepatitis C, el 43.7% presentaron alteraciones citológicas

Tabla 27. Comparación de las los antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA □

Antecedentes gineco-obstétricos	Citología normal n (%)	Citología alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)	p-valor □ □
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>			
ACO	233 (72.6)	88 (27.4)	0.15
DIU	81 (75.7)	26 (24.3)	0.78
Condón	322 (73.9)	114 (26.1)	0.20
CI	166 (75.1)	55 (24.9)	0.78
Diafragma	25 (73.5)	9 (26.5)	0.89
Ligadura	46 (73.0)	17 (27.0)	0.77

Inyectable o parche	22 (68.8)	10 (31.3)	0.43
Anillo vaginal	7 (77.8)	2 (22.2)	0.82
Vasectomía (pareja)	13 (68.4)	6 (31.6)	0.54
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>			
< 1	40 (65.6)	21 (34.4)	0.10
1-5	110 (72.4)	42 (27.6)	
6-10	44 (69.8)	19 (30.2)	
+ de 10	35 (87.5)	5 (12.5)	
<i>Tiempo desde última vez uso ACO</i>			
< 1	10 (55.6)	8 (44.4)	0.19
1-5	22 (68.8)	10 (31.3)	
6-10	36 (81.8)	8 (18.2)	
+ de 10	154 (72.0)	60 (28.0)	
<i>Número de embarazos</i>			
0	44 (64.7)	24 (35.3)	0.10
1-2	227 (75.4)	74 (24.6)	
≥3	85 (78.7)	23 (21.3)	
<i>Aborto voluntario</i>			
Si	165 (74.0)	58 (26.0)	0.25
No	145 (78.8)	39 (21.2)	
<i>Autorreporte ITS</i>			
Si	182 (69.7)	79 (30.3)	0.003
No	166 (81.8)	37 (18.2)	
<i>ITS alguna vez en la vida</i>			
Herpes	18 (72.0)	7 (28.0)	0.72
EPI*	2 (66.7)	1 (33.3)	-
Gonorrea	6 (60.0)	4 (40.0)	-
Vaginitis bacteriana	10 (58.8)	7 (41.2)	0.11
Tricomoniasis	26 (83.9)	5 (16.1)	0.23
Úlcera genital	3 (75.0)	1 (25.0)	-
Sífilis	14 (63.6)	8 (36.4)	0.20
Condilomas	34 (61.8)	21 (38.2)	0.01
Clamidia	0 (0.0)	2 (100.0)	-
Hepatitis B	25 (71.4)	10 (28.6)	0.61
Hepatitis C	40 (56.3)	31 (43.7)	<0.01
Candidiasis**	105 (69.1)	47 (30.9)	0.04

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

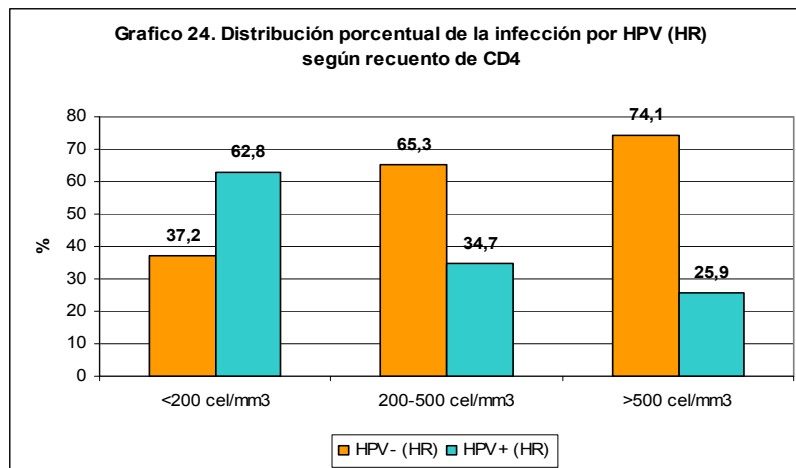
□ Resultado citología realizada en la 1 visita al ginecólogo del estudio □ □ Prueba de Chi²

8.5.4 Características clínicas relacionadas a la infección por HIV

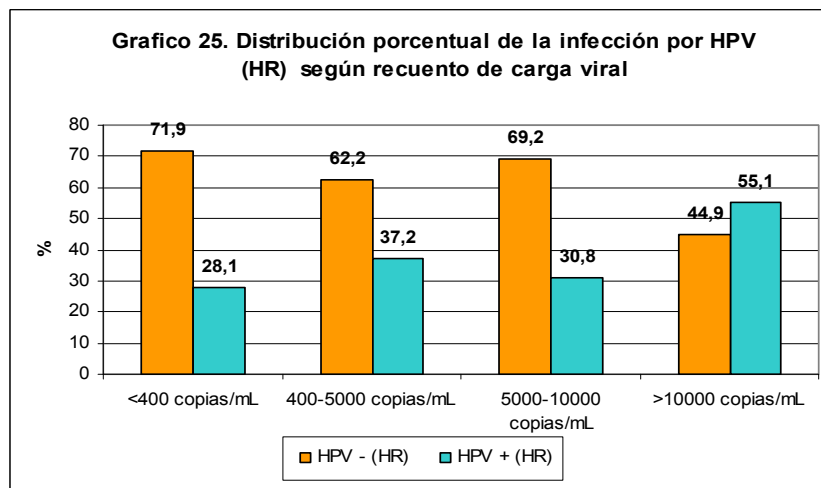
La *Tabla 28* muestra la comparación de las características clínicas entre mujeres HPV (HR) positivas y negativas **según resultado de HC2**. Se puede apreciar que las diferencias entre las variables recuento de CD4, CV y tiempo de tratamiento fueron estadísticamente significativas, *p-valor* <0.01, 0.002 y <0.01 respectivamente.

Del total de mujeres con recuento de CD4 <200 cel/mm³, en su mayoría (62.8%) fueron HPV (HR) positivas. A medida que aumentó el recuento de CD4, menor fue el

porcentaje de mujeres HPV (HR) positivas comparado con las HPV (HR) negativas. (Gráfico 24)



Con respecto a la carga viral, también se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres HPV (HR) negativas y positivas (p -valor 0.002). El Gráfico 25 muestra que del total de mujeres con >10000 copias/mL un 55.1% fueron HPV (HR) positivas y un 44.9% fueron HPV (HR) negativas. A medida que aumentó el recuento de CV mayor fue el porcentaje de mujeres HPV (HR) positivas comparado con las HPV (HR) negativas.



Referente al tiempo de tratamiento, en el Gráfico 26 se puede apreciar que a menor tiempo de tratamiento mayor porcentaje de infección por HPV (HR). Del total de mujeres con <60 meses de tratamiento, un 46.8% fue HPV (HR) positiva comparado con el 53.2% de aquellas que fueron HPV (HR) negativas.

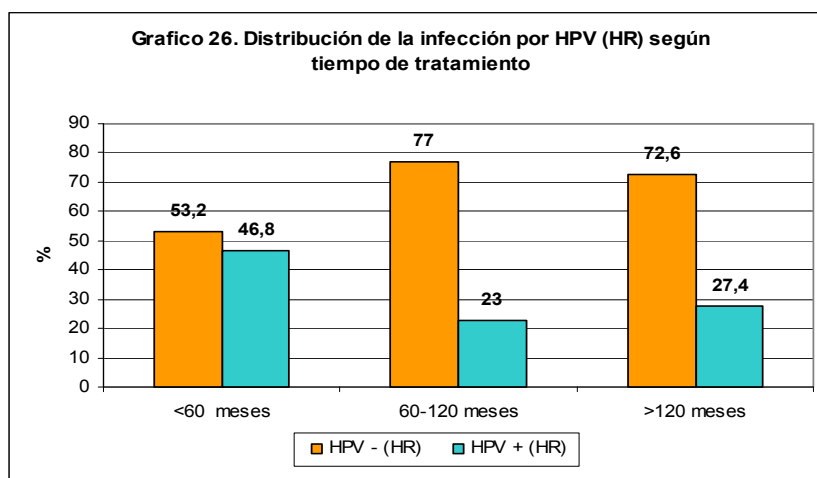


Tabla 28. Comparación de las características clínicas de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO HC2.

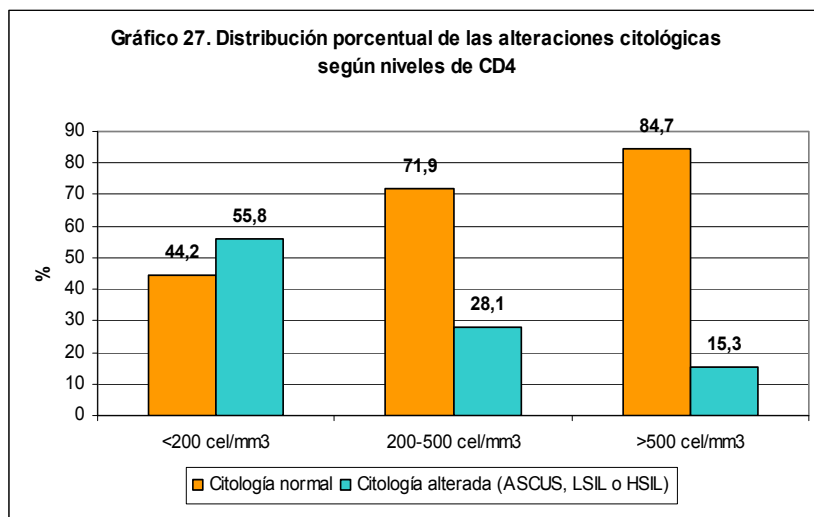
Características clínicas	HPV- (HR) n (%)	HPV+ (HR) n(%)	p-valor*
Recuento CD4**			
<200	16 (37.2)	27 (62.8)	<0.01
200-500	128 (65.3)	68 (34.7)	
>500	160 (74.1)	56 (25.9)	
Recuento CV***			
<400	225 (71.9)	88 (28.1)	0.002
400-5000	28 (62.2)	17 (37.2)	
5000-10000	9 (69.2)	4 (30.8)	
>10000	22 (44.9)	27 (55.1)	
Tratamiento actual	279 (67.6)	134 (32.4)	0.38
Tiempo tratamiento (meses)			
<60	74 (53.2)	65 (46.8)	<0.01
60-120	107 (77.0)	32 (23.0)	
>120	98 (72.6)	37 (27.4)	
Enfermedades definitorias de SIDA	55 (59.1)	38 (40.9)	0.08
Enfermedades relacionadas al SIDA	60 (60.6)	39 (39.4)	0.14

*Prueba de Chi²**Recuento cel/ mm³** *recuento en copias/mL,

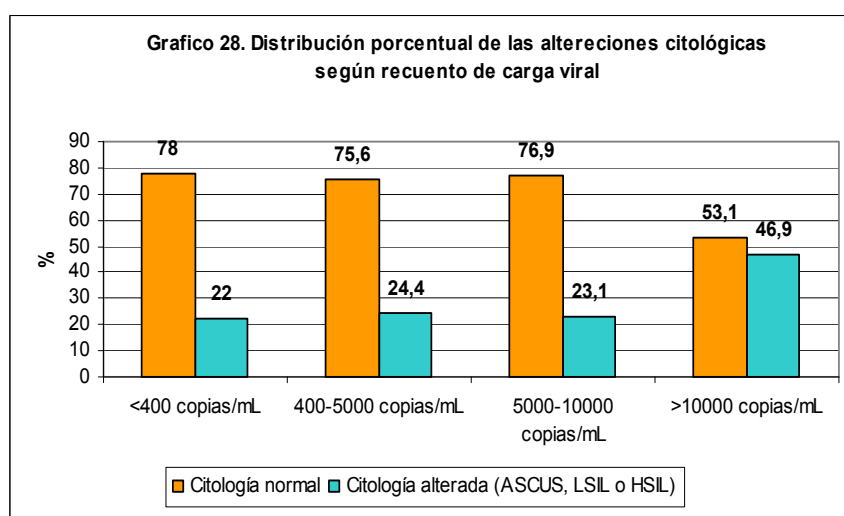
La *Tabla 29* muestra la comparación de las características clínicas de las mujeres **según resultados de citología** normal y alterada (ASCUS, LSIL o HSIL). Se pudieron apreciar diferencias estadísticamente significativas en el recuento de CD4 (*p-valor* <0.01), en la CV (*p-valor* <0.003) y *tratamiento* (*p-valor* <0.002).

Del total de mujeres con recuento de CD4 < 200 cel/mm³ el 55.8% tuvo la citología alterada comparado con el 44.2% que la tuvo normal. El *Gráfico 27* muestra que a

mayor recuento de CD4 menor fue el porcentaje de mujeres con citologías alteradas comparado con el porcentaje de mujeres con citología normal.



El Gráfico 28 muestra la distribución porcentual de las alteraciones citológicas según recuento de carga viral. En esta variable hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellas mujeres con citología normal y alterada (*p*-valor 0.003). Del total de mujeres con <400 copias/mL tan sólo el 22% presentaron alteraciones citológicas comparado con el 78% restante que no presentó alteraciones. A medida que aumentó la CV, mayor fue el porcentaje de mujeres con alteraciones citológicas, así, el 46.9% de las mujeres con >10000 copias/mL presentaron alteraciones citológicas comparado con 53.1% que no presentaron alteraciones.



La variable *tiempo de tratamiento* también presentó diferencias significativas (p -valor 0.002). Del total de mujeres con <60 meses de tratamiento, el 35.3% presentó algún tipo de alteración citológica comparado con el 64.7% que no presentó alteraciones. Las mujeres con más tiempo de tratamiento presentaron porcentajes menores de citologías alteradas y mayores porcentajes de citologías normales (Gráfico 29).

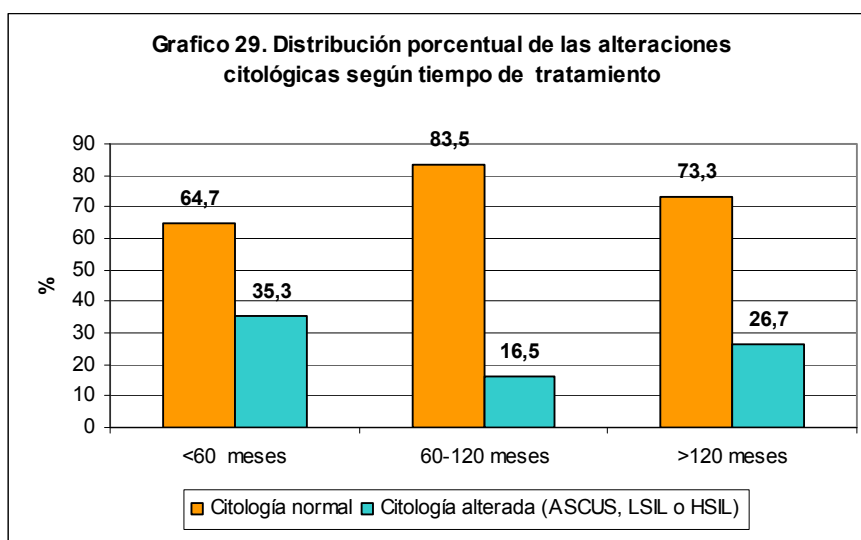


Tabla 29. Comparación de las características clínicas de las mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA □

Características clínicas	Citología normal n(%)	Citología Alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)	p-valor*
Recuento CD4 **			
<200	19 (44.2)	24 (55.8)	<0.01
200-500	141 (71.9)	55(28.1)	
>500	183 (84.7)	33 (15.3)	
Recuento CV***			
<400	244 (78.0)	69 (22.0)	0.003
400-5000	34 (75.6)	11 (24.4)	
5000-10000	10 (76.9)	3 (23.1)	
>10000	26 (53.1)	23 (46.9)	
Tratamiento actual	305 (73.8)	108 (26.2)	0.39
Tiempo tratamiento (meses)			
<60	90 (64.7)	49 (35.3)	0.002
60-120	116 (83.5)	23 (16.5)	
>120	99 (73.3)	36 (26.7)	
Enfermedades definitorias de SIDA	63 (67.7)	30 (32.3)	0.09
Enfermedades relacionadas al SIDA	76 (76.8)	23 (23.2)	0.56

□ Resultado citología realizada en la 1 visita al ginecólogo del estudio * Prueba de Chi²

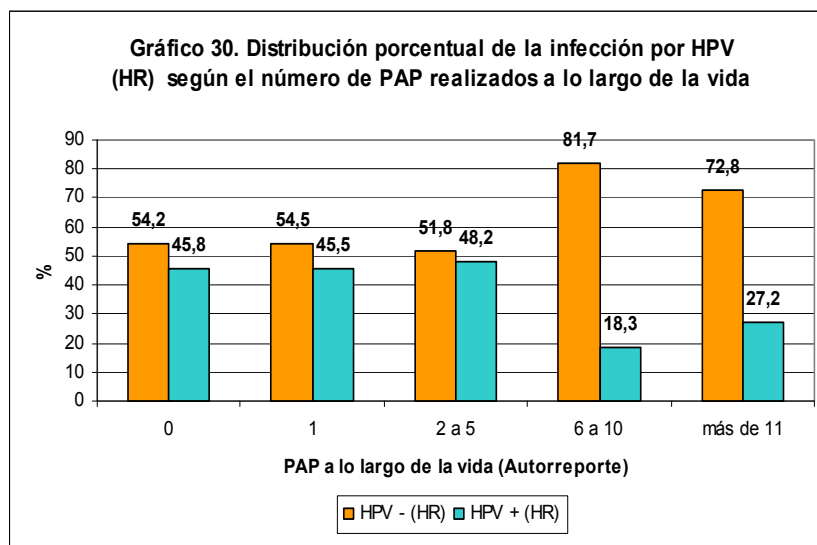
Recuento cel/ mm³ *recuento en copias/mL,

8.5.5 Características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas

La *Tabla 30* resume la comparación de las características de la historia de cribado y los resultados de las pruebas diagnósticas **según resultado de HC2**.

En relación a la **historia de cribado** y según el **autorreporte**, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables número de *PAP* lo largo de la vida (p-valor <0.01) y último *PAP* con resultado normal (p-valor 0.03).

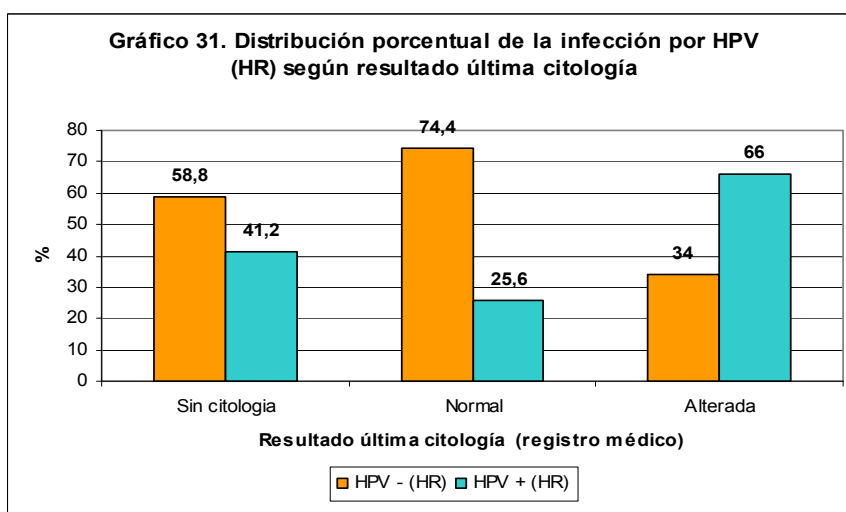
El *Gráfico 30* muestra que a medida que aumentó el número de *PAP* realizados a lo largo de la vida, disminuyó el porcentaje de mujeres HPV (HR) positivas comparado con el porcentaje de mujeres HPV (HR) negativas. En las mujeres que nunca se realizaron un *PAP* a lo largo de la vida, el 45.8% fueron HPV (HR) positivas y el 54.2% fueron HPV (HR) negativas. En las mujeres que les realizaron más de 11 *PAP* a lo largo de la vida el porcentaje de infección por HPV (HR) fue considerablemente menor que el observado en el grupo de mujeres HPV (HR) negativas, 27.2% y 72.8% respectivamente.



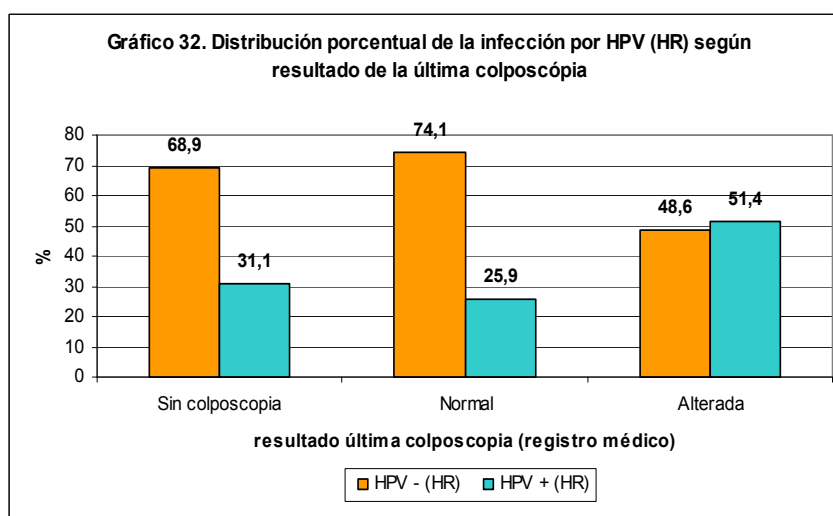
En relación al los años transcurridos desde el *último PAP con resultado normal*, a medida que aumentó el tiempo desde el último *PAP* con resultado normal aumentó el porcentaje de mujeres HPV (HR) positivas. El 26.6% de las mujeres con un último *PAP* normal hace <2 años fueron HPV (HR) positivas y un 73.4% fueron HPV (HR) negativas. En las mujeres con un resultado de *PAP* normal hace >3 años la prevalencia de infección HPV (HR) fue superior (42.3%).

Según el **registro médico**, las diferencias detectadas en las variables *resultado última citología*, *resultado última colposcopia* y *tiempo desde la última biopsia* resultaron estadísticamente significativas con *p-valores* de <0.01 , 0.02 y 0.05 respectivamente.

El *Gráfico 31* muestra la distribución porcentual de la infección por HPV (HR) según el resultado de la última citología, en él podemos apreciar que, en las mujeres que tuvieron una última citología normal, la prevalencia de HPV (HR) fue menor comparado con aquellas mujeres que tuvieron una última citología alterada, 25.6% y 66% respectivamente.

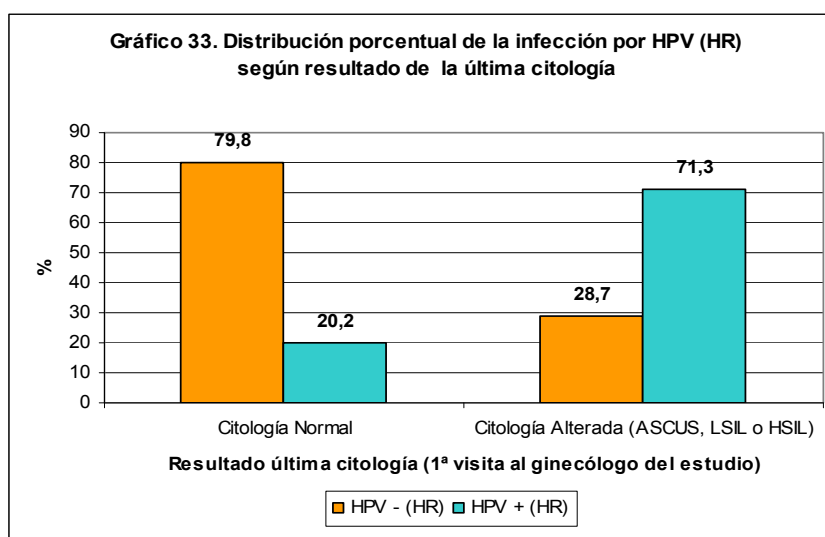


El *Gráfico 32* muestra que, tanto el grupo de mujeres sin colposcopia previa como aquellas con el resultado de la última colposcopia alterada, presentaron mayor prevalencia de infección por HPV (HR), 31.1% y 51.4% respectivamente.



Con respecto al tiempo desde la última biopsia, el 23.1 % de las mujeres que se realizaron una biopsia hace >3 años estaba infectada por el HPV (HR).

En relación al **resultado de las pruebas diagnósticas**, el Gráfico 33 muestra que, del total de mujeres con citología actual normal, un 20.2% fueron HPV (HR) positivas y el 79.8% que fueron HPV (HR) negativas. En el grupo de mujeres que tuvieron la citología alterada, el 71.3% fueron HPV (HR) positivas y el 28.7% fueron HPV (HR) negativas. En esta variable se apreciaron diferencias estadísticamente significativas.



Referente a los resultados de las otras pruebas diagnósticas realizadas en la primera visita el 68.4% de las mujeres con resultado de colposcopia alterada, el 88.9% de las mujeres con resultado de biopsia cervical alterada y el 75.0% de las mujeres con vaginoscopia alterada estaban infectadas por HPV (HR). Todas estas variables fueron estadísticamente significativas.

Tabla 30. Comparación de las características de la historia de cribado y resultados de las pruebas diagnósticas en mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE HC2.

Características de la historia de cribado previa	HPV- (HR) n (%)	HPV+ (HR) n(%)	p-valor*
Autorreporte			
<i>PAP a lo largo de la vida</i>			<0.01
0	13 (54.2)	11 (45.8)	
1	12 (54.5)	10 (45.5)	
2-5	71 (51.8)	66 (48.2)	
6-10	89 (81.7)	20 (18.3)	
+11	123 (72.8)	46 (27.2)	
<i>Edad primer PAP</i>			0.75
<25	195 (65.7)	102 (34.3)	

25-35	52 (69.3)	23 (30.7)	
>35	17 (70.8)	7 (29.2)	
<i>PAP con ultimo resultado normal (años)</i>			
< 2	193 (73.4)	70 (26.6)	0.03
2-3	47 (67.1)	23 (32.9)	
>3	41 (57.7)	30 (42.3)	
<i>Frecuencia PAP (años)</i>			
1 al año	150 (71.4)	60 (28.6)	0.29
Cada 2-3	73 (69.5)	32 (30.5)	
Cada 4-5	23 (59.0)	16 (41.0)	
Cada 6-10	20 (58.8)	14 (41.2)	
<1 cada 10 años	16 (59.3)	11 (40.7)	
Registro médico			
<i>Resultado última citología</i>			
Sin citología	30 (58.8)	21 (41.2)	<0.01
Normal	247 (74.4)	85 (25.6)	
Alterada	17 (34.0)	33 (66.0)	
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>			
< 2	194 (70.3)	82 (29.7)	0.16
2-3	44 (73.3)	16 (26.7)	
>3	45 (60.0)	30 (40.0)	
<i>Resultado última colposcopia</i>			
Sin colposcopia	202 (68.9)	91 (31.1)	0.02
Normal	40 (74.1)	14 (25.9)	
Anormal	17 (48.6)	18 (51.4)	
<i>Resultado última biopsia</i>			
Sin biopsia	226 (67.1)	111 (32.9)	0.17
Negativa	19 (79.2)	5 (20.8)	
Alterada	27 (57.4)	20 (42.6)	
<i>Tiempo desde la última biopsia (años)</i>			
≤3	24 (57.1)	18 (42.9)	0.05
>3	30 (76.9)	9 (23.1)	
<i>Tipo de tratamiento previo</i>			
Crioterapia	4 (80.0)	1 (20.0)	0.55
Nansa térmica	11 (73.3)	4 (26.7)	0.63
Conización	21 (72.4)	8 (27.6)	0.57
Láser	3 (37.5)	5 (62.5)	0.06
Histerectomía	7 (77.8)	2 (22.2)	0.48
Resultados de las pruebas diagnósticas**			
<i>Resultado última citología</i>			
Normal	285 (79.8)	72 (20.2)	<0.01
Alterada	35 (28.7)	87 (71.3)	
<i>Resultado Colposcopia</i>			
Normal	53 (53.5)	46 (46.5)	0.003
Alterada	25 (31.6)	54 (68.4)	
<i>Resultado biopsia cervical</i>			
Normal	12 (46.2)	14 (53.8)	0.02
alterada	4 (11.1)	32 (88.9)	
<i>Resultado vaginoscopia</i>			
Normal	57 (49.6)	58 (50.4)	0.04
Alterado	5 (25.0)	15 (75.0)	
<i>Resultado vulvoscopia</i>			

Normal	55 (51.4)	52 (48.6)	0.139
Alterado	10 (35.7)	18 (64.3)	

* Prueba de Chi²** Según resultado de pruebas diagnósticas realizadas en la 1ª visita al ginecólogo del estudio

La *Tabla 31* muestra la comparación de las características de la historia de cribado **según resultado de citología**. En esta tabla podemos ver diferencias significativas en las variables *resultado de la última citología* (p-valor <0.01) y *resultado última colposcopia* (p-valor 0.02).

Según el **registro médico** un 68.0% de las mujeres con resultado de última citología alterado presentaron el resultado de la citología realizada en la 1ª visita al ginecólogo del estudio alterada y un 32.0% un resultado normal. Un 42.9% de las mujeres con último resultado de colposcopia anormal presentaron el resultado de la citología realizada en la 1ª visita al ginecólogo del estudio alterada y un 57.1% resultados normales.

Tabla 31. Comparación de las características de la historia de cribado en mujeres HIV positivas SEGÚN RESULTADO DE CITOLOGÍA □.

Características de la historia de cribado	Citología normal n (%)	Citología alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) n(%)	p-valor*
Autorreporte			
<i>PAP a lo largo de la vida</i>			0.11
0	21 (87.5)	3 (12.5)	
1	15 (68.2)	7 (31.8)	
2-5	93 (67.9)	44 (32.1)	
6-10	87 (79.8)	22 (20.2)	
+11	128 (75.7)	41 (24.3)	
<i>Edad primer PAP</i>			0.25
<25	214 (72.1)	83 (27.9)	
25-35	55 (73.3)	20 (26.7)	
>35	21 (87.5)	3 (12.5)	
<i>PAP con ultimo resultado normal (años)</i>			0.43
< 2	204 (77.6)	59 (22.4)	
2-3	52 (74.3)	18 (25.7)	
>3	50 (70.4)	21 (29.6)	
<i>Frecuencia PAP (años)</i>			0.79
1 al año	157 (74.8)	53 (25.2)	
Cada 2-3	76 (42.4)	29 (27.6)	
Cada 4-5	32 (82.1)	7 (17.9)	
Cada 6-10	25 (73.5)	9 (26.5)	
<1 cada 10 años	19 (70.4)	8 (29.6)	
Registro médico			
<i>Resultado última citología</i>			<0.01
Sin citología	39 (76.5)	12 (23.5)	
Normal	274 (82.5)	58 (17.5)	
Alterada	16 (32.0)	34 (68.0)	
<i>Tiempo desde la última</i>			

<i>citología (años)</i>			
< 2	203 (73.6)	73 (26.4)	0.16
2-3	51 (85.0)	9 (15.0)	
>3	55 (73.3)	20 (26.7)	
<i>Resultado última colposcopia</i>			
Sin colposcopia	229 (78.2)	64 (21.8)	0.02
Normal	40 (74.1)	14 (25.9)	
Anormal	20 (57.1)	15 (42.9)	
<i>Resultado última biopsia</i>			
Sin biopsia	257 (76.3)	80 (23.7)	0.06
Negativa	21 (87.5)	3 (12.5)	
Alterada	30 (63.8)	17 (36.2)	
<i>Tiempo desde la última biopsia (años)</i>			
≤3	23 (54.8)	19 (45.2)	0.06
>3	35 (89.7)	4 (10.3)	
<i>Tipo de tratamiento previo</i>			
Crioterapia	4 (80.0)	1 (20.0)	-
Nansa térmica	10 (66.7)	5 (33.3)	0.42
Conización	23 (79.3)	6 (20.7)	0.60
Láser	4 (50.0)	4 (50.0)	-
Histerectomía	9 (100.0)	0 (0.0)	-

□ Resultado citología realizada en la 1ª visita al ginecólogo del estudio * Prueba de Chi²

8.6 FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCION POR EL HPV (HR) Y A LA PRESENCIA DE ALTERACIONES CITOLOGICAS EN MUJERES HIV POSITIVAS. (Objetivo General 7)

ANALISIS UNIVARIANTE

8.6.1 Factores sociodemográficos

Cuando miramos el **análisis univariante** de los factores asociados a la **infección por HPV (HR)** (Tabla 32) podemos apreciar que las mujeres < 30 años presentaron una OR de infección por HPV (HR) 3.6 veces mayor comparado con aquellas mujeres > 40 años ($p < 0.01$). Las demás variables sociodemográficas no fueron asociadas a la infección por HPV (HR).

Tabla 32. Factores sociodemográficos asociados a la INFECCIÓN POR HPV (HR) en mujeres HIV positivas.

Características sociodemográficas	Análisis univariante*	
	OR (95% IC)	p-valor
<i>Edad (años)</i>		
<30	3.6 (1.7-7.3)	<0.01
30-40	1.3 (0.8-1.9)	0.19
>40	1	
<i>Lugar de nacimiento</i>		
España	1	
Otro país	0.9 (0.6-1.4)	0.91
<i>Tipo de pareja</i>		
Sin pareja estable	1	
Con pareja estable	0.73 (0.5-1.0)	0.11
<i>Nivel de estudios</i>		
Sin estudios	0.6 (0.2-1.7)	0.43
primarios	0.9 (0.4-1.6)	0.74
secundarios	0.6 (0.3-1.3)	0.23
profesional	1.1 (0.5-2.3)	0.72
universitarios	1	
<i>Tipo de trabajo</i>		
Sin trabajo	1.2 (0.8-1.8)	0.22
Empresaria	0.7 (0.2-2.1)	0.63
Profesional liberal	0.5 (0.2-1.2)	1.34
Asalariado	1	1

* Regresión logística.

Cuando observamos el **análisis univariante** de las variables asociadas a la presencia de **alteraciones citológicas** (Tabla 33) se puede apreciar que el estado civil y el tipo de trabajo se asociaron significativamente, p -valor <0.01 y 0.04 respectivamente. Las

mujeres con pareja estable tuvieron una OR de 0.4 de presencia de alteraciones citológicas comparado con las mujeres sin pareja estable. Las mujeres sin trabajo tuvieron una OR de alteraciones citológicas 1.5 veces mayor comparado con las mujeres con trabajo asalariado.

Tabla 33. Factores sociodemográficos asociados a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS* en mujeres HIV positivas

Características sociodemográficas	Análisis univariante**	
	OR (95% IC)	p-valor
Edad (años)		
<30	1.9 (0.9-4.0)	0.06
30-40	1.1 (0.7-1.7)	0.65
>40	1	
Lugar de nacimiento		
España	1	0.13
Otro país	0.6 (0.4-1.1)	
Estado civil		
Sin pareja estable	1	
Con pareja estable	0.4 (0.2-0.6)	<0.01
Nivel de estudios		
Sin estudios	0.3 (0.09-1.0)	0.06
primarios	0.7 (0.4-1.4)	0.44
secundarios	0.5 (0.2-1.1)	0.13
profesional	1.1 (0.5-2.4)	0.73
universitarios	1	1
Tipo de trabajo		
Sin trabajo	1.5 (1.0-2.4)	0.04
Empresaria	0.8 (0.2-2.5)	0.72
Profesional liberal	1.4 (0.6-3.1)	0.39
Asalariado	1	1

* Citología normal / alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) **regresión logística

8.6.2 Factores conductuales

En el **análisis univariante** de los factores conductuales asociados a la **infección por HPV (HR)** (Tabla 34) podemos apreciar que ninguna de las variables se asoció significativamente a la infección por HPV (HR).

Tabla 34. Factores conductuales asociados a la INFECCIÓN POR HPV (HR) en mujeres HIV positivas.

Características conductuales	Análisis univariante [□]	
	OR (95% IC)	p-valor
Edad primera relación sexual (años)		
≤18	1.3 (0.8-2.1)	0.28
>18	1	
Numero de compañeros		

<i>sexuales a lo largo de la vida</i>		
≤5	1	1
6-10	1.1 (0.6-2.0)	0.56
11-20	0.8 (0.5-1.5)	0.74
+ de 20	1.1(0.6-2.0)	0.53
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos 6 meses</i>		
Ninguno	1	1
1	0.9 (0.5-1.4)	0.64
+ de 1	1.4 (0.6-3.1)	0.43
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero estable</i>		
Siempre	1	1
Alguna vez	0.7 (0.3-1.3)	0.27
nunca	1.0 (0.5-2.0)	0.78
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i>		
Siempre	1	1
Alguna vez	0.8 (0.1-3.8)	0.84
nunca	1.4 (0.3-5.3)	0.59
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>		
Si	1.1 (0.7-2.0)	0.5
<i>Consumo de alcohol</i>		
Si	1.0 (0.7-1.5)	0.79
<i>Consumo de tabaco</i>		
No	1	1
Exfumadora	0.9 (0.5-1.6)	0.76
Fumadora actual	1.1 (0.7-1.8)	0.45
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>		
≤10	1.4 (0.6-3.1)	0.42
>10	1	1
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>		
≤10	1.2 (0.4-.01)	0.67
10	1	1
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>		
≤10	1	1
10-20	0.8 (0.5-1.4)	0.62
+ de 20	1.5 (0.8-2.8)	0.12
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>		
Si	0.9 (0.6-1.43)	0.9
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>		
≤18	0.9 (0.5-1.6)	0.82

>18	1	1
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>		
Cánnabis	1.1 (0.7-1.7)	0.67
Heroína	1.2 (0.4-3.9)	0.68
Cocaína	1.6 (0.9-2.8)	0.07
Heroína+cocaína	1.6 (0.5-5.6)	0.38
Tranquilizantes o pastillas para dormir*	1.3 (0.8-2.0)	0.27
Drogas de diseño	0.1 (0.2-1.3)	0.10
<i>Consumo drogas inyectadas</i>		
Si	0.6 (0.4-1.0)	0.08
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>		
Si	0.5 (0.2-1.4)	0.22

*utilizadas sin prescripción médica □ Regresión logística

La **Tabla 35** muestra el **análisis univariante** de los factores conductuales asociados a las **alteraciones citológicas** (ASCUS, LSIL o HSIL).

En relación a las características conductuales asociadas a la presencia de alteraciones citológicas, haber iniciado las relaciones sexuales antes o a los 18 años tuvo una OR 1.8 veces mayor de presencia de alteraciones citológicas comparado con aquellas mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales >18 años (*p-valor 0.04*), las mujeres que tuvieron más de 20 compañeros sexuales a lo largo de la vida tuvieron una OR de presencia de alteraciones citológicas 2.0 veces mayor que aquellas que tuvieron ≤5 compañeros sexuales a lo largo de la vida, las mujeres que tuvieron más de 1 compañero sexual en los últimos 6 meses también tuvieron una OR mayor de alteraciones citológicas comparado con aquellas mujeres que no tuvieron ningún compañero sexual los últimos 6 meses (OR: 2.6).

Tabla 35. Factores conductuales asociados a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS* en mujeres HIV positivas.

Características conductuales	Análisis univariante □	
	OR (95% IC)	p-valor
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>		
≤18	1.8 (1.0-3.1)	0.04
>18	1	1
<i>Numero de compañeros sexuales a lo largo de la vida</i>		
≤5	1	1
6-10	1.2 (0.7-2.3)	0.42
11-20	1.7 (0.9-3.0)	0.06
+ de 20	2.0 (1.1-3.6)	0.02
<i>Numero de compañeros sexuales en los últimos</i>		

6 meses		
Ninguno	1	1
1	0.7 (0.4-1.2)	0.34
+ de 1	2.6 (1.1-5.9)	0.01
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero estable</i>		
Siempre	1	1
Alguna vez	0.8 (0.2-1.7)	0.66
nunca	1.2 (0.6-2.4)	0.53
<i>Frecuencia utilización preservativo últimos 6 meses con compañero esporádico</i>		
Siempre	1	1
Alguna vez	0.6 (0.1-2.7)	0.52
nunca	0.7 (0.1-2.7)	0.63
<i>Relaciones sexuales a cambio de dinero o drogas</i>		
Si	1.8 (1.1-3.2)	0.06
<i>Consumo de alcohol</i>		
Si	1.1 (0.7-1.8)	0.47
<i>Consumo de tabaco</i>		
No	1	1
Exfumadora	1.1 (0.5-2.2)	0.69
Fumadora actual	1.6 (0.9-2.6)	0.06
<i>Tiempo consumo de tabaco fumadoras (años)</i>		
≤10	0.7 (0.2-1.8)	0.48
>10	1	1
<i>Tiempo consumo de tabaco exfumadoras (años)</i>		
≤10	1.1 (0.3-3.1)	0.84
10	1	1
<i>Cantidad de cigarrillos al día</i>		
≤10	1	1
10-20	1.5 (0.8-2.6)	0.17
+ de 20	2.0 (1.0-3.8)	0.02
<i>Consumo de drogas a lo largo de la vida</i>		
Si	2.0 (1.3-3.1)	0.07
<i>Edad primer consumo de drogas (años)</i>		
≤18	0.8 (0.5-1.5)	0.67
>18	1	1
<i>Consumo de drogas los últimos 12 meses</i>		
Cánnabis	1.6 (1.0-2.5)	0.07
Heroína	2.5 (0.8-7.8)	0.09
Cocaina	1.6 (0.9-3.0)	0.07
Heroína+cocaina	0.6 (0.1-3.0)	0.57

Tranquilizantes o pastillas para dormir**	1.5 (0.9-2.5)	0.08
Drogas de diseño	0.9 (0.2-3.6)	0.97
<i>Consumo drogas inyectadas</i>		
Si	0.9 (0.5-1.6)	0.85
<i>Utilización de jeringuillas usadas</i>		
Si	0.6 (0.2-1.4)	0.28

* Citología normal / alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) **utilizadas sin prescripción médica

□ regresión logística

8.6.3 Antecedentes gineco-obstétricos

En el **análisis univariante** de los antecedentes gineco-obstétricos asociados a la **infección por HPV (HR)** (Tabla 36) podemos apreciar que la variable *tiempo desde la última vez de uso de ACO* resultó estadísticamente significativa tanto para las mujeres que consumieron ACO hace 6-10 años como para las que consumieron por más de 10 años con *p-valores* de 0.03 y 0.02 respectivamente. Las mujeres que consumieron ACO por última vez hace 6-10 y más de 10 años tuvieron una OR de 0.3 de presencia de infección por HPV (HR) comparado con aquellas mujeres que consumieron ACO por última vez hace <1 año.

Tabla 36. Antecedentes gineco-obstétricos asociados a la INFECCIÓN POR HPV (HR) en mujeres HIV positivas.

Antecedentes gineco-obstétricos	Análisis univariante □	
	OR (95% IC)	p-valor
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>		
ACO	1.1 (0.7-1.6)	0.59
DIU	0.9 (0.6-1.5)	0.93
Condón	1.0 (0.5-2.0)	0.88
CI	0.9 (0.6-1.4)	0.92
Diafragma	0.9 (0.4-1.8)	0.79
Ligadura	1.0 (0.5-1.7)	1.00
Inyectable o parche	0.7 (0.3-1.4)	0.36
Anillo vaginal	1.7 (0.3-8.5)	0.43
Vasectomía (pareja)	1.4 (0.5-4.0)	0.51
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>		
< 1	1	1
1-5	0.9 (0.5-1.7)	0.86
6-10	0.7 (0.3-1.6)	0.48
+ de 10	0.5 (0.2-1.2)	0.15

<i>Tiempo desde última vez uso ACO</i>		
< 1	1	1
1-5	0.9 (0.2-2.8)	0.81
6-10	0.3 (0.09-0.9)	0.03
+ de 10	0.3 (0.1-0.8)	0.02
<i>Numero de embarazos</i>		
0	1	1
1-2	0.5 (0.5-1.0)	0.06
≥3	0.6 (0.3-1.0)	0.09
<i>Aborto voluntario</i>		
Si	1.2 (0.8-1.8)	0.34
<i>Autorreporte ITS</i>		
Si	1.0 (0.7-1.6)	0.63
<i>ITS alguna vez en la vida</i>		
Herpes	1.6 (0.7-3.6)	0.24
EPI*	1.0 (0.09-11.1)	0.99
Gonorrrea	1.3 (0.3-4.8)	0.64
Vaginitis bacteriana	1.4 (0.5-3.8)	0.47
Tricomoniasis	0.6 (0.2-1.5)	0.36
Úlcera genital	2.0 (0.2-14.5)	0.48
Sífilis	0.7 (0.2-1.9)	0.54
Condilomas	0.9 (0.5-1.7)	0.93
Clamidia	2.0 (0.1-32.5)	0.62
Hepatitis B	0.7 (0.3-1.6)	0.54
Hepatitis C	1.1 (0.7-2.0)	0.50
Candidiasis**	0.9 (0.6-1.4)	0.92

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis □ Regresión logística

En relación a los antecedentes **gineco-obstétricos** asociados a la presencia de **alteraciones citológicas** (Tabla 37), las variables asociadas fueron el tiempo desde la última vez de uso de ACO y el número de embarazos. Las mujeres que consumieron ACO hace 6-10 años tuvieron una OR de alteraciones citológicas de 0.2 comparado con las mujeres que consumieron por última vez ACO hace <1 año. Las mujeres con 1-2 embarazos previos tuvieron una OR de alteraciones citológicas de 2.0 comparado con aquellas mujeres que no habían estado nunca embarazadas.

Tabla 37. Antecedentes gineco-obstétricos asociados a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS □ □ en mujeres HIV positivas

	Análisis univariante □	
Antecedentes gineco-obstétricos		
<i>Uso de AC a lo largo de la vida</i>		
ACO	0.7 (0.4-1.1)	0.15
DIU	1.0 (0.6-1.7)	0.78
Condón	0.5 (0.2-1.3)	0.20
CI	1.0 (0.7-1.6)	0.78
Diafragma	0.9 (0.4-2.0)	0.89
Ligadura	0.9 (0.5-1.6)	0.77
Inyectable o parche	0.7 (0.3-1.6)	0.43

Anillo vaginal	1.2 (0.2-5.8)	0.82
Vasectomía (pareja)	0.7 (0.2-1.9)	0.54
<i>Tiempo total uso ACO (años)</i>		
< 1	1	
1-5	0.7 (0.3-1.3)	0.3
6-10	0.8 (0.3-1.7)	0.6
+ de 10	0.2 (0.09-1.0)	0.1
<i>Tiempo desde última vez uso ACO</i>		
< 1	1	
1-5	0.5 (0.1-1.8)	0.35
6-10	0.2 (0.08-0.9)	0.03
+ de 10	0.4 (0.1-1.2)	0.14
<i>Numero de embarazos</i>		
0	1	1
1-2	2.0 (1.0-3.9)	0.04
≥3	1.2 (0.7-2.0)	0.49
<i>Aborto voluntario</i>		
Si	1.3 (0.8-2.0)	0.25
<i>Autorreporte ITS</i>		
Si	1.9 (1.2-3.0)	0.07
<i>ITS alguna vez en la vida</i>		
Herpes	1.1 (0.4-2.8)	0.72
EPI*	1.5 (0.1-16.7)	0.74
Gonorrea	2.0 (0.5-7.3)	0.27
Vaginitis bacteriana	2.1 (0.8-5.8)	0.12
Tricomoniasis	0.5 (0.2-1.4)	0.24
Úlcera genital	1.0 (0.7-4.3)	1.00
Sífilis	1.7 (0.7-4.3)	0.21
Condilomas	2.0 (1.1-3.6)	0.07
Clamidia	-	-
Hepatitis B	1.2 (0.5-2.6)	0.61
Hepatitis C	2.8 (1.6-4.7)	0.06
Candidiasis**	1.5 (1.0-2.4)	0.09

* Enfermedad Pélvica Inflamatoria ** vaginosis

□ Regresión logística □ Citología normal / alterada (ASCUS, LSIL o HSIL)

8.6.4 Factores clínicos relacionados a la infección por HIV

Cuando observamos el **análisis univariante** de los factores clínicos asociados a la **infección por HPV (HR)** (Tabla 38) podemos ver que las variables asociadas fueron el recuento de CD4 <200 cel/mm³ con una OR 4.8 y recuento de CD4 entre 200-500 cel/mm³ con una OR de 1.5 comparado con aquellas mujeres con recuento de CD4 >500 cel/mm³, mujeres con CV >10000 copias/mL con una OR de 3.1 comparado con aquellas mujeres con CV <400 copias/mL y las mujeres con un tratamiento <60 meses, con una OR de infección por HPV (HR) de 2.3 comparado con aquellas mujeres con tratamiento superior a 120 meses.

Tabla 38. Factores clínicos asociados a la infección por HPV (HR) en mujeres HIV positivas.

Características clínicas	Análisis univariante*	
	OR (95% IC)	p-valor
Recuento CD4**		
<200	4.8 (2.4-9.6)	<0.01
200-500	1.5 (0.9-2.3)	0.05
>500	1	1
Recuento CV***		
<400	1	1
400-5000	1.5 (0.8-2.9)	0.18
5000-10000	1.1 (0.3-3.7)	0.83
>10000	3.1 (1.6-5.8)	<0.01
Tratamiento actual	1.2 (0.7-2.1)	0.38
Tiempo tratamiento (meses)		
<60	2.3 (1.4-3.8)	0.001
60-120	0.7 (0.4-1.3)	0.40
>120	1	1
Enfermedades definitivas de SIDA	0.6 (0.4-1.0)	0.08
Enfermedades relacionadas de SIDA	0.7 (0.4-1.1)	0.14

* Regresión logística **Recuento cel/ mm³ ***recuento en copias/mL,

La *Tabla 39* muestra el **análisis univariante** de los factores clínicos asociados a la presencia de **alteraciones citológicas**. Aquellas mujeres con recuento de CD4 <200 cél/mm³ y aquellas con recuento de CD4 entre 200 y 500 cel/mm³ tuvieron una OR de 7.0 y 2.1 respectivamente de infección por HPV (HR) comparado con aquellas mujeres con >500 cel/mm³. Con respecto a la carga viral se apreciaron diferencias significativas para la categoría >10000 copias/mL, con una OR de 3.1 veces mayor de infección por HPV (HR) comparado con aquellas mujeres con recuento de CV <400 copias/mL.

En el tiempo de tratamiento se apreció una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de mujeres que estuvieron en tratamiento entre 60 -120 meses con una OR de 0.5 y un p-valor de 0.04 comparado con aquellas mujeres con >120 meses de tratamiento.

Tabla 39. Factores clínicos asociados a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS* en mujeres HIV positivas.

Características clínicas	Análisis univariante**	
	OR (95% IC)	p-valor
Recuento de CD4		
<200	7.0 (3.4-14.2)	<0.01
200-500	2.1 (1.3-3.5)	0.002
>500	1	1
Carga viral		
<400	1	1
400-5000	1.1 (0.5-2.3)	0.71
5000-10000	1.0 (0.2-3.9)	0.93
>10000	3.1 (1.6-5.8)	<0.01
En tratamiento actual	0.7 (0.4-1.4)	0.39
Tiempo tratamiento (meses)		
<60	1.4 (0.8-2.5)	0.12
60-120	0.5 (0.3-0.9)	0.04
>120	1	1
Enfermedades definitorias de SIDA	0.6 (0.4-1.0)	0.09
Enfermedades relacionadas al SIDA	1.1 (0.6-1.9)	0.56

* Normal/alterada (ASCUS, LSIL O HSIL) ** Regresión logística

8.6.5 Historia de cribado

La *Tabla 40* muestra las características de la **historia de cribado** asociadas a la **infección por HPV (HR)**. Según el **autorreporte** la variable **PAP a lo largo de la vida** se asoció significativamente a la infección por HPV (HR), las mujeres con 2-5 PAP a lo largo de la vida tuvieron con una OR de infección por HPV (HR) 2.4 veces superior con respecto a las que tuvieron mas de 11 PAP. Haber tenido un último PAP con resultado normal hace más de 3 años también se asoció significativamente a la infección por HPV (HR), con una OR 2.0 veces mayor de infección comparado con las mujeres que tenían un ultimo PAP normal hace <2 años.

Según el **registro médico**, las mujeres que tuvieron una última citología alterada presentaron una OR de infección 2.7 veces superior comparado con aquellas mujeres sin citología previa, y las mujeres con una última citología normal presentaron una OR de infección por HPV (HR) de 0.4 comparado con aquellas mujeres sin citología previa. Las mujeres con una última colposcopia anormal tuvieron una OR de infección de 2.3 comparado con aquellas mujeres sin colposcopia previa, esta asociación fue estadísticamente significativa (*p-valor 0.01*).

40. Características de la historia de cribado asociadas a la infección por HPV (HR) en mujeres HIV positivas.

Características de la historia de cribado	Análisis univariante	
	OR (95% IC)	p-valor
Autorreporte		
<i>PAP a lo largo de la vida</i>		
0	2.2 (0.9-5.4)	0.06
1	2.2 (0.9-5.5)	0.08
2-5	2.4 (1.5-4.0)	<0.01
6-10	0.6 (0.3-1.0)	0.09
+11	1	1
<i>Edad primer PAP</i>		
<25	1	1
25-35	0.8 (0.4-1.4)	0.54
>35	0.7 (0.3-1.9)	0.60
<i>PAP con último resultado normal (años)</i>		
< 2	1	1
2-3	1.3 (0.7-2.3)	0.3
>3	2.0 (1.1-3.4)	0.01
<i>Frecuencia PAP (años)</i>		
1 al año	1	1
Cada 2-3	1.0 (0.6-1.8)	0.72
Cada 4-5	1.7 (0.8-3.5)	0.12
Cada 6-10	1.7 (0.8-3.6)	0.14
<1 cada 10 años	1.7 (0.7-3.9)	0.19
Registro médico		
<i>Resultado última citología</i>		
Sin citología	1	1
Normal	0.4 (0.2-0.9)	0.02
Alterada	2.7 (1.2-6.2)	0.01
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>		
< 2	1	1
2-3	0.8 (0.4-1.6)	0.6
>3	1.5 (0.9-2.6)	0.09
<i>Resultado última colposcopia</i>		
Sin colposcopia	1	1
Normal	0.7 (0.4-1.4)	0.45
Anormal	2.3 (1.1-4.7)	0.01
<i>Resultado última biopsia</i>		
Sin biopsia	1	1
Negativa	0.5 (0.1-1.4)	0.22
Alterada	1.5 (0.8-2.8)	0.19
<i>Tiempo desde la última biopsia (años)</i>		
≤3	1	1
>3	0.4 (0.15-1.0)	0.06
<i>Tipo de tratamiento previo</i>		
Crioterapia		
Nansa térmica	0.5 (0.05-4.7)	0.56
Conización	0.7 (0.2-2.4)	0.63
Láser	0.7 (0.3-1.8)	0.57
Histerectomía	3.5 (0.8-15.2)	0.08
	0.5 (0.1-2.7)	0.48

El **análisis univariante** de las características de la **historia de cribado** asociadas a la presencia de **alteraciones citológicas** (ASCUS, LSIL o HSIL) se muestra en la **Tabla 41**. Según el **registro médico**, las variables asociadas a la presencia de alteraciones citológicas fueron el resultado de *la última citología* y *el resultado de la última colposcopia*. Las mujeres con una última citología alterada presentaron una OR 6.9 veces mayor de alguna alteración citológica actual comparado con las mujeres sin citología previa. Las mujeres con resultado de última colposcopia alterado presentaron una OR 2.6 veces mayor de alteración citológica comparado con aquellas mujeres sin colposcopia previa.

Tabla 41. Características de la historia de cribado asociadas a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS* en mujeres HIV positivas.

Características de la historia de cribado	Análisis univariante**	
	OR (95% IC)	p-valor
Autorreporte		
<i>PAP a lo largo de la vida</i>		
0	0.4 (0.1-1.5)	0.20
1	1.4 (0.5-3.8)	0.44
2-5	1.4 (0.8-2.4)	0.12
6-10	0.7 (0.4-1.4)	0.42
+11	1	1
<i>Edad primer PAP</i>		
<25	1	1
25-35	0.9 (0.5-1.6)	0.82
>35	0.3 (0.1-1.2)	0.11
<i>PAP con último resultado normal (años)</i>		
< 2	1	1
2-3	1.1 (0.6-2.2)	0.56
>3	1.4 (0.8-2.6)	0.21
<i>Frecuencia PAP (años)</i>		
1 al año	1	1
Cada 2-3	1.1 (0.6-1.9)	0.65
Cada 4-5	0.6 (0.2-1.5)	0.33
Cada 6-10	1.0 (0.4-2.4)	0.87
<1 cada 10 años	1.2 (0.5-3.0)	0.62
Registro médico		
<i>Resultado última citología</i>		
Sin citología	1	1
Normal	0.6 (0.3-1.3)	0.2
Alterada	6.9 (2.8-16.6)	<0.01
<i>Tiempo desde la última citología (años)</i>		
< 2	1	1
2-3	0.4 (0.2-1.0)	0.06
>3	1.0 (0.5-1.8)	0.97

<i>Resultado última colposcopia**</i>		
Sin colposcopia	1	1
Normal	1.2 (0.6-2.4)	0.51
Anormal	2.6 (1.3-5.5)	0.008
<i>Resultado última biopsia</i>		
Sin biopsia	1	1
Negativa	0.4 (0.1-1.5)	0.21
Alterada	1.8 (0.9-3.4)	0.06
<i>Tiempo desde la última biopsia (años)</i>		
≤3	1	1
>3	0.1 (0.04-0.4)	0.51
<i>Tipo de tratamiento previo</i>		
Crioterapia	0.7 (0.08-6.8)	0.80
Nansa térmica	1.5 (0.5-4.6)	0.43
Conización	0.7 (0.3-1.9)	0.60
Láser	3.1 (0.7-12.7)	0.11

* Citología normal/alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) **regresión logística

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para realizar el **análisis multivariante de los factores asociados a la infección por HPV (HR) y a las alteraciones citológicas** se incluyeron en el modelo de regresión logística todas aquellas variables que en los diferentes análisis univariantes fueron asociadas a la infección por HPV (HR) o a las alteraciones citológicas y que por lo tanto fueron estadísticamente significativas (p-valor <0.05). También se incluyeron en el modelo las variables cuyo p-valor era inferior a 0.10 y aquellas que fueron consideradas importantes a nivel clínico- epidemiológico.

La *Tabla 42* resume el **análisis multivariante** de las variables que se fueron asociadas a la **infección por HPV (HR)**. Como se puede apreciar, la *edad* (como variable continua) se asoció significativamente a la infección por HPV (HR), a mayor edad la OR de infección por HPV disminuye.

En relación al *resultado de la última citología* (según registro médico), el tener una última citología alterada se asoció significativamente a la infección por HPV (HR) con una OR de 8.2 y un p-valor <0.01.

La *cantidad de PAP a lo largo de la vida* (según autorreporte) es otra variable que se asoció significativamente a la infección por HPV (HR). Aquellas mujeres que tenían solo 1 PAP a lo largo de la vida presentaron una OR 2.0 veces mayor de infección por

HPV (HR) comparado con aquellas mujeres que tenían más de 11 PAP a lo largo de la vida, esta asociación fue estadísticamente significativa (p-valor 0.01).

La variable *tiempo desde la última citología* (según registro médico) si bien no se asoció significativamente a la infección por HPV (HR) (p-valor 0.08) presentó una tendencia coherente a nivel estadístico y fue considerada importante a nivel clínico-epidemiológico. Las mujeres que se realizaron una última citología hace más de 3 años tuvieron una OR de infección por HPV (HR) 1.8 veces mayor que aquellas mujeres que se realizaron una última citología dentro de los últimos 2 años.

Tabla 42. Análisis multivariante de las características asociadas a la INFECCIÓN POR HPV (HR)

Características	Análisis multivariante	
	OR (95% IC)	p-valor
edad*	0.9 (0.94-0.99)	0.03
Resultado última citología <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> Normal	1	1
<input type="checkbox"/> Alterada	8.2 (4.0-16.9)	<0.01
PAP a lo largo de la vida <input type="checkbox"/>		
0	1.8 (0.6-5.1)	0.26
1	2.0 (1.1-3.8)	0.01
2-5	0.5 (0.2-1.0)	0.06
+11	1	1
Tiempo desde la última citología (años) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
< 2	1	1
2-3	1.3 (0.6-2.7)	0.38
>3	1.8 (0.9-3.5)	0.08

* Variable continua Según autorreporte de la historia de cribado Según registro médico de la historia de cribado

La Tabla 43 resume el **análisis multivariante** de las variables asociadas a las **alteraciones citológicas**. Aquellas mujeres que comenzaron sus *relaciones sexuales* ≤18 años tuvieron una OR 2.3 veces mayor de presencia de alteraciones citológicas comparado con aquellas mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales después de los 18 años.

En relación al resultado de la *última citología* (según registro médico), las mujeres que tuvieron el resultado de la última citología alterada presentaron una OR 10.3 mayor de presencia de una alteración citológica actual comparado con aquellas mujeres que tuvieron una última citología normal.

Las variables clínicas asociadas a las alteraciones citológicas fueron el *recuento de CD4* y *de CV*. Las mujeres de CD4 <200 cel/mm³ presentaron una OR 2.7 veces mayor de alteración citológica comparado con aquellas mujeres con recuento de CD4

>500 cel/mm³ y las mujeres con recuento de CD4 entre 200-500 cel/mm³ presentaron una OR de alteraciones citológicas 1.8 veces mayor comparado con aquellas mujeres que tuvieron recuento de CD4 >500 cel/mm³. En relación a la CV, aquellas mujeres con recuento de CV >10000 copias/mL tuvieron una OR 3.1 veces mayor de alteraciones citológicas comparado con aquellas que tuvieron recuento de CV <400 copias/mL.

Tabla 43. Análisis multivariante total de las características asociadas a las ALTERACIONES CITOLÓGICAS

Características	Análisis multivariante	
	OR (95% IC)	p-valor
<i>Edad primera relación sexual (años)</i>		
≤18	2.3 (1.1-5.0)	0.03
>18	1	1
<i>Resultado última citología <input type="checkbox"/></i>		
<input type="checkbox"/> Normal	1	1
Alterada	10.3 (3.5-30.1)	<0.01
<i>Recuento CD4*</i>		
<200	5.7 (2.2-14.8)	<0.01
200-500	1.8 (1.1-3.4)	0.03
>500	1	1
<i>Recuento CV**</i>		
<400	1	1
400-5000	2.0 (0.8-4.5)	0.09
5000-10000	1.6 (0.3-8.0)	0.55
>10000	3.1 (1.4-6.9)	0.004

Citología normal/alterada (ASCUS, LSIL o HSIL) Según registro médico de la historia de cribado * Recuento en cel/mm³ ** Recuento en copias/mL

9. DISCUSSION

El estudio “Asociación entre la infección por el HIV y el Virus del Papiloma humano: Implicaciones para la prevención del cáncer de cérvix en mujeres HIV positivas” ha sido el primer proyecto multicéntrico que estudió la asociación entre el HIV y el virus del papiloma humano en Cataluña. Participaron 9 hospitales de Cataluña (Hospital Clínic-IDIBAPS, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital General de l’Hospitalet, Hospital de Mataró, Hospital Consorci Sanitari Parc Taulí, Hospital de Palamós, Hospital Comarcal de l’Alt Penedès y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), el Instituto Catalán de Oncología (ICO), como laboratorio de referencia y el Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA de Cataluña (CEEISCAT), que se encargó de la coordinación del mismo. El presente estudio estuvo anidado dentro del Proyecto para la Informatización y el Seguimiento Clínico Epidemiológico de los pacientes con infección por HIV/SIDA (Cohorte PISCIS). Este hecho supuso las ventajas que se exponen a continuación:

- Tener la experiencia previa de estudios clínico-epidemiológicos realizados en la cohorte PISCIS.
- A pesar de que la muestra fue por conveniencia, tener un alto grado de representatividad de las mujeres HIV positivas de Cataluña ya que 8 de los 9 hospitales de Cataluña pertenecientes a la cohorte PISCIS, que concentran el 80% de los pacientes HIV positivos de Cataluña, participaron en el proyecto.
- Disponer de más del 90% de los datos de HIV/SIDA de las 479 mujeres HIV positivas participantes en el estudio, lo cual permitió cruzar éstos datos con los obtenidos en cada visita ginecológica.

En el presente apartado se discutirán los resultados encontrados en este estudio: la prevalencia de infección por HPV (HR), de lesiones cervicales y de genotipos de HPV (HR) en las mujeres HIV positivas participantes, las características clínico - epidemiológicas y de la historia de cribado de esta población, y los factores asociados tanto a la infección por HPV (HR) como a la presencia de alteraciones citológicas.

1. Prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico

En la muestra de 479 mujeres HIV positivas participantes en el presente estudio, se detectó, mediante la técnica de Captura de Híbridos de segunda generación (HC2), una prevalencia de infección por HPV (HR) de 33.2%. Si bien la prevalencia de HPV (HR) encontrada en nuestro estudio es muy superior a la descrita en población general de mujeres españolas, en donde la prevalencia de infección por HPV es tan sólo del 3.0% (De Sanjosé S *et al.*, 2003), es menor comparada con otros estudios realizados en mujeres HIV positivas donde se han encontrado prevalencias superiores de infección por HPV (HR) utilizando la misma técnica de detección. En un estudio realizado por Grinsztejn B *et al.* en Brasil el año 2008 en 634 mujeres HIV positivas con una mediana de edad de 36 años, se detectó una prevalencia de HPV (HR) de 45%. En Barcelona, un estudio realizado por Videla *et al.* el año 2009 en una muestra de 139 mujeres HIV positivas con una mediana de edad de 34 años, detectó una prevalencia de HPV (HR) de 41%.

La prevalencia de infección por HPV varía según las características propias de cada población estudiada, a nivel mundial se estima que la prevalencia de HPV varía en un rango que oscila entre el 2% y 44% (Bosch FX *et al.*, 2003). Se sabe que a medida que avanza la edad la prevalencia de infección por HPV disminuye y que la mayor prevalencia de infección por HPV se encuentra en las mujeres cuyas edades oscilan entre los 20 y los 30 años (Herrero R *et al.*, 2000; Richardson H *et al.*, 2003; Cuschieri KS *et al.*, 2004). En nuestro estudio, la mediana de edad fue muy elevada y alcanzó los 42 años, este hecho puede explicar que la prevalencia de HPV (HR) encontrada haya sido más baja comparada con otros estudios que han utilizado la misma técnica de detección.

Tanto el HIV como el HPV se transmiten a través de las relaciones sexuales, por lo tanto, comparten los factores de riesgo para su adquisición y están altamente relacionados con las conductas sexuales. En el presente estudio, la mayoría de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) reportó el inicio de sus relaciones sexuales antes de los 18 años, tuvo múltiples compañeros sexuales a lo largo de la vida y, un alto porcentaje de las participantes, no utilizó siempre el preservativo en los últimos 6 meses, ni con el compañero estable como tampoco con el esporádico.

Los comportamientos sexuales pueden explicar la elevada prevalencia de infección

por HPV (HR) en las mujeres HIV positivas pero además, la literatura describe mecanismos biológicos que pueden explicar la mayor prevalencia de HPV en esta población y la rápida progresión de las lesiones cervicales en las mujeres HIV positivas, estos mecanismos incluyen la modulación de la respuesta inmune, la inmunidad local y la inestabilidad genética (Palefsky J. 2006):

- A) La modulación de la respuesta inmune al HPV ha sido postulada como uno de los mecanismos más probables a través del cual el HIV potencia la enfermedad asociada al HPV. Es bien conocido que la respuesta inmune sistémica frente al HPV es relativamente débil, presumiblemente porque la infección por HPV se limita a las células epiteliales. Esta respuesta es aún más débil en las mujeres HIV positivas. (Jacobson *et al.*, 2001). A través de su efecto sobre las células CD4 + y la regulación de la respuesta inmune frente a diferentes antígenos, la infección por HIV puede atenuar la respuesta inmune sistémica al HPV. Se especula que si hay un bajo número de células de memoria HPV específicos circulantes, la inmunidad específica contra el HPV puede ser particularmente vulnerable a los efectos del HIV.

- B) La respuesta inmune local a la infección por HPV también está disminuida en las mujeres HIV positivas respecto a las mujeres HIV negativas. Esta disminución se acentúa cuando los niveles de CV del HIV son elevados ya que el número de células de Langerhans a nivel del cuello uterino es menor en mujeres con mayor CV del HIV. (Levi G *et al.*, 2005).

- C) La inestabilidad genética también podría explicar la elevada prevalencia de infección y lesiones cervicales en las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV. Existe evidencia que sugiere que la progresión a cáncer cervical puede reflejar alteraciones genéticas en las lesiones. Se ha demostrado que el ADN del HPV al integrarse dentro del genoma de la célula provoca una sobreexpresión de las oncoproteínas virales E6 y E7 del HPV lo cual aumenta la persistencia de la infección y progresión de las lesiones cervicales. Esto es debido a que se interrumpen los procesos de reparación del ADN, así como, el control del ciclo celular mediante la interacción con los genes supresores tumorales p53 y pRb (Nishimura A *et al.*, 2000; Von Knebel DM *et al.*, 2002).

El comportamiento sexual y los mecanismos biológicos que podrían aumentar el riesgo de adquisición y persistencia de la infección por HPV en las mujeres HIV positivas, hacen esperable una alta prevalencia de infección por HPV en poblaciones con altas prevalencias de HIV.

2. Prevalencia y distribución de las lesiones cervicales (SIL)

En el presente estudio se observó una elevada prevalencia de lesiones cervicales tanto de bajo (LSIL) como de alto grado (HSIL), 13.8% y 3,8% respectivamente. Estos datos concuerdan con diversos estudios que han observado una mayor prevalencia de SIL en poblaciones HIV positiva. Delmas *et al* el año 2000 encontró una prevalencia de un 21% de SIL en mujeres HIV positivas. Un estudio realizado por Wright *et al.* el año 1994 indicó una prevalencia de 13.1% de LSIL y de 7.0% de HSIL en mujeres HIV positivas comparado con el 3.6% y 0.6% respectivamente en la población general de Estados Unidos.

La infección por HPV es causa necesaria para el desarrollo de las lesiones cervicales y del ICC (Zur Hausen H *et al.*, 2002; Muñoz N *et al.*, 2003). En nuestro estudio, cuando analizamos la presencia del HPV (HR) en las lesiones cervicales nos encontramos con una elevada prevalencia de infección en las lesiones, el 84.8% de las mujeres con LSIL y el 100% de las mujeres con HSIL fueron HPV (HR) positivas. Estos resultados son consistentes con los referenciados en la literatura a nivel internacional para la población HIV positiva: Clifford *et al.* en el año 2006 realizó uno de los primeros meta-análisis donde valoraron la prevalencia global y de tipos específicos de HPV en mujeres HIV positivas en los 4 continentes. Los resultados mostraron una elevada prevalencia de infección por HPV en mujeres con alteraciones citológicas, 69.4% en mujeres HIV positivas con ASCUS/LSIL y de 84.1% en mujeres con HSIL fueron HPV positivas.

El HPV es el agente causal de las lesiones cervicales, diversos estudios han demostrado que la persistencia del HPV es mayor en las mujeres HIV positivas y que esta persistencia provoca una rápida progresión de las lesiones cervicales, más aún cuando los que persisten son HPV de alto riesgo oncogénico. Además, hay estudios que sugieren que los HPV (HR) pueden ser más transmisibles que los HPV (LR) y que persisten más en el epitelio cervical (Ahdieh L *et al.*, 2000; Sun XW *et al.*, 1997;

Ellerbrock TV *et al.*, 2000; Minkoff H *et al.*, 1998; Berrébi *et al.*, 2008; Rowhani-Rahbar A *et al.*, 2007; Franco E *et al.*, 1995). Considerando la evidencia descrita, los resultados de nuestro estudio pueden estar influenciados por la persistencia de la infección por HPV (HR), por lo tanto, se puede esperar una elevada prevalencia de lesiones cervicales y un alto porcentaje de infección por HPV (HR) tanto en las LSIL como en las HSIL. Para conocer los factores de riesgo para la progresión de las lesiones en las mujeres HIV positivas participantes en este estudio es necesario un análisis longitudinal.

3. Prevalencia y distribución de tipos de HPV

Como se explicó en el apartado de *Material y Métodos*, se obtuvo una muestra endocervical de todas las pacientes participantes en el estudio (n:479) y se realizó la detección de HPV (HR) mediante la técnica de captura de híbridos (HC2). Todas las muestras que resultaron positivas para ésta técnica (n: 159) se genotiparon utilizando el kit Linear Array de Roche. La técnica de HC2 detecta 13 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico y la técnica del genotipado de Linear Array de Roche detecta 37 tipos de HPV de bajo, probable y alto riesgo oncogénico.

Teniendo en cuenta entonces que únicamente se genotiparon aquellas muestras donde se detectó la presencia de HPV (HR) por HC2, es altamente probable que la prevalencia de los tipos de HPV (LR) y probable (HR) haya estado subestimada.

Según la evidencia de otros estudios realizados en mujeres HIV positivas que han genotipado a la totalidad de la muestra (Videla S. *et al.*, 2009), el porcentaje total de HPV (LR) y probable (HR) no detectado en nuestro estudio podría ser de un 15% a un 20%. A pesar de esto, la prevalencia de los diferentes tipos de HPV (LR) y probable (HR) detectada en nuestro estudio, comparada con otros estudios realizados en población HIV positiva, fue similar o inclusive mayor. Por ejemplo, un estudio realizado por Denny L *et al.* el año 2008, donde se genotipó al total de la muestra (n: 379), encontró una prevalencia de HPV 53 de 15%, en nuestro estudio la prevalencia de HPV 53 fue de un 20.3%. Por otra parte, y según la extensa evidencia científica existente, son los HPV (HR) los que tienen mayor importancia a nivel epidemiológico ya que son ellos los responsables de más del 90% de los ICC tanto en población general como en población HIV positiva.

El 78.4% de las mujeres HIV positivas presentó *infecciones múltiples*, esto quiere decir

que estaban coinfectadas por más de un tipo de HPV de alto, probable y/o bajo riesgo oncogénico. Esto es consistente con diversos estudios que han demostrado que las mujeres HIV positivas no sólo tienen una mayor prevalencia de infección por HPV, sino también, están infectadas por una mayor variedad de tipos de HPV comparado con las mujeres inmunocompetentes (Clifford GM *et al.*, 2006; Sun XW *et al.*, 1995; Temmerman M *et al.*, 1999). La diversidad de genotipos y la elevada prevalencia de infecciones múltiples en las mujeres HIV positivas se puede explicar por los factores de riesgo derivados del comportamiento sexual en esta población y por la reactivación de las infecciones latentes (Broker TR *et al.*, 2001; Strickler HD *et al.*, 2005). Cuando las lesiones desaparecen y no hay alteraciones en las pruebas de detección se puede pensar que la infección está erradicada, pero puede permanecer en estado latente y volver a aparecer ante situaciones que favorezcan la reactivación del virus, como por ejemplo, en los estados de inmunosupresión (Disaia PJ *et al.*, 2002). Las mujeres HIV positivas, como dijimos anteriormente, tienen una respuesta inmune local y sistémica disminuida frente al HPV por lo tanto es más difícil la eliminación del virus.

El HPV 16, según la IARC, es el más potente y carcinogénico de todos los tipos de HPV, se considera que existe suficiente evidencia científica para considerarlo el principal causante de los ICC a nivel mundial, sin embargo, el HPV 53 está considerado como un tipo de HPV que tiene limitada evidencia científica para el desarrollo de ICC. El HPV 53 no es un tipo común en la población general Española, no se detecta ni en las lesiones cervicales ni en el cáncer cervical (WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer; Human Papillomavirus and Related Cancers Spain. Summary report, 2009)

Los *genotipos de HPV (HR) y probable (HR) más prevalentes* encontrados en este estudio fueron los HPV 16, 53 y 52 con 23%, 20.3% y 16.2% respectivamente, estos genotipos concuerdan con lo referenciado en la literatura para las mujeres HIV positivas. El HPV 16 es el genotipo viral más encontrado en diversos estudios en población HIV positiva, además, se han observado elevadas prevalencias de otros tipos de HPV tanto de bajo, probable o alto riesgo oncogénico, como por ejemplo los HPV 33, 51, 52, 53, 58 y 61 (Sirera G *et al.*, 2005; Clifford GM *et al.*, 2006; Denny L *et al.*, 2008; Capiello G *et al.*, 1997; Baay MF *et al.*, 2004). Un estudio reciente realizado por Videla S *et al.* a nivel local encontró una prevalencia de infección por HPV 16 en mujeres HIV positivas de 28% y además, una elevada prevalencia de otros tipos de

HPV como por ejemplo HPV 33 con un 18% y HPV 52 con un 12%.

En relación a la distribución de los tipos de HPV en las lesiones cervicales, la prevalencia del HPV 16 en las HSIL en la población general a nivel mundial es de un 44,1%, a nivel Europeo es de 46,9% y en España es de un 44.4% (WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and cervical cancer). Clifford *et al.* el año 2003 realizó un meta-análisis que tenía como uno de sus objetivos comparar la distribución de los diferentes tipos de HPV en las HSIL en población general, de un total de 4.338 mujeres con HSIL, un 45.0% tenía el tipo 16, siendo este tipo de HPV el más prevalente tanto en África, Europa, Norte América y Centro/Sur América. En este mismo metanálisis, ciertos tipos de HPV (HR) o probable (HR) estaban muy poco representados en las HSIL, como es el caso de los HPV 52: 5.2%, HPV 31: 8.8%, HPV 51: 2.9%, HPV 56: 3.0% y el HPV 53: 2.3%.

En el presente estudio, la *distribución de los tipos de HPV (HR) y probable (HR)* en las HSIL, a pesar de ser el tipo 16 el más prevalente (37.5%), se encontraron otros tipos de HPV que tuvieron igual representación (HPV 53: 37.5%), o similares (HPV 52: 31.3%, HPV 31: 25%, HPV 51: 25%, HPV 56: 25%). Si comparamos nuestros datos con el estudio realizado por Clifford *et al.* el año 2003 podemos apreciar que la prevalencia del HPV 16 en las HSIL de las mujeres HIV positivas participantes en el presente estudio es menor comparado con la población general y la prevalencia de otros tipos de HPV aumenta como por ejemplo, el HPV 53.

A diferencia de la población general, las mujeres HIV positivas presentan una amplia gama de genotipos tanto en las HSIL como en las LSIL, debido probablemente, a las características del comportamiento sexual y a la reactivación de infecciones latentes, lo cual puede favorecer la infección por más y diferentes tipos de HPV.

La elevada prevalencia en las HSIL de genotipos de HPV con menor potencial oncogénico encontrados en este estudio podría deberse a que las mujeres HIV positivas, al tener un sistema inmune más debilitado en comparación con la población general, son más propensas a que éstos tipos de HPV puedan evadir el sistema inmune y persistan en las lesiones preneoplásicas. A pesar de esto, no se ha establecido la contribución de los genotipos de bajo potencial oncogénico en el desarrollo de lesiones cervicales y del cáncer cervical:

- Por una parte, en las mujeres HIV positivas existe una elevada prevalencia de infecciones múltiples por lo tanto, una elevada prevalencia de HPV de bajo potencial oncogénico podría no significar un riesgo para el desarrollo de HSIL si no están acompañados de algún carcinogénico potente como, por ejemplo, el HPV 16. Cuando observamos en el presente estudio la distribución en las HSIL de HPV considerados no carcinogénicos, como por ejemplo el HPV 53, no se observaron infecciones únicas, sólo infecciones múltiples y en éstas infecciones múltiples el HPV 53 siempre estuvo acompañado de algún HPV (HR) por lo tanto, si hubiera que atribuirle la lesión de alto grado a un tipo de HPV, por su importancia a nivel epidemiológico, probablemente sería a uno de alto riesgo oncogénico.
- Por otra parte, el HPV 16 es el principal causante de los ICC a nivel mundial, se han observado prevalencias de HPV 16 en ICC que fluctúan entre el 40% y 50 % en población general (De Vuyst *et al.*, 2008; Clifford *et al.*, 2003). En la población HIV positiva, a pesar de existir una alta prevalencia en las HSIL de tipos de HPV tanto de bajo, probable o alto potencial oncogénico que no se aprecian en la población general, el HPV 16 continúa siendo el principal causante del ICC con prevalencias observadas superiores al 43.0% (De Vuyst *et al.*, 2008). La elevada prevalencia de otros tipos de HPV tanto de bajo, probable y de alto potencial oncogénico observados en las HSIL en mujeres HIV positivas, como por ejemplo los HPV 52, 31, 51 o 53, disminuyen considerablemente su representación o simplemente no se manifiestan en el ICC.

4. Historia del cribado de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR)

La falta de cribado y/o adherencia a los programas ha sido identificado como el factor atribuible más común en el desarrollo de cáncer cervical, tanto en la población de mujeres HIV positivas como en la población general (Fruchter R *et al.*, 1998; IARC 2007).

Con el objetivo de adecuar las actividades preventivas al conocimiento científico sobre el cáncer de cuello uterino, actualizarlas y mejorar la efectividad y cobertura de la actividad preventiva en toda Cataluña el año 2006 se presentó el Protocolo de Cribado para el Cáncer de Cuello de Útero de Cataluña, en cuya elaboración participaron

profesionales de los Equipos de Atención Primaria (EAP), del Programa de Atención en Salud Sexual y Reproductiva (PASSIR), el Instituto Catalán de Oncología (ICO), los servicios de ginecología y obstetricia y citopatólogos de laboratorios de los hospitales de referencia, así como técnicos de Salud Pública del Departamento de Salud. En este protocolo, para las *mujeres de la población general*, se recomendó:

- En las mujeres entre 25 y 65 años iniciar el cribado con 2 citologías de Papanicolau con un intervalo de un año cada una, si estas citologías eran normales, se recomendó un seguimiento cada 3 años.
- En las mujeres entre 40 y 65 años sin citología en los últimos cinco años, un cribado con citología de Papanicolau y una prueba de determinación de HPV (HR). Con HPV (HR) positivo se recomendó repetir la citología al cabo de 6 o 12 meses.
- En las mujeres mayores de 65 años sin citología previa o sin citología en los últimos 5 años, una citología de Papanicolau y una prueba de determinación de HPV (HR). Con ambas pruebas negativas se recomendó que la mujer saliera del protocolo de cribado para cáncer de cérvix.

El Protocolo de Cribado para el Cáncer de Cuello de Útero de Cataluña recomendó para las *mujeres HIV positivas*:

- Realizar inicialmente 2 citologías separadas por un periodo de seis meses o, 1 citología con colposcopia.
- Controles de seguimiento anuales, si no se habían detectado alteraciones en las pruebas iniciales, o, a intervalos más cortos dependiendo de si los niveles de CD4 estaban por debajo de 500 cel/mm³ o de si presentaban alteraciones citológicas.

En nuestro estudio, en relación a la **historia de cribado** y según el **autorreporte**, la frecuencia de cribado anual en las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) fue tan sólo del 45.1%, según este dato, el 54.9% de estas mujeres no se realiza un cribado anual, lo cual indica que las recomendaciones existentes para el cribado de cáncer cervical en esta población no se están llevando a cabo de manera correcta.

En un estudio de base poblacional publicado el año 2008 y cuyos datos fueron

obtenidos a través de una encuesta postal (AFRODITA Study), que estimó la cobertura y los factores asociados al cribado del cáncer cervical en unas 6000 mujeres Españolas de edades comprendidas entre 18 y 65 años, se concluyó que la cobertura de cribado para cáncer cervical dentro de los últimos 3 años en España era del 75,6% y, por lo tanto, la cobertura fue considerada adecuada/alta. El porcentaje de mujeres sin citología previa para el cáncer de cérvix en España era del 14.0%

En el presente estudio, en relación a la **historia de cribado** de las mujeres participantes y, **según el registro médico**, un 14.0% de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) no tenía citología previa.

Si comparamos los dos estudios, vemos que el porcentaje de mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR) sin citología previa fue igual al de las mujeres españolas que no realizaron nunca una citología según el estudio AFRODITA (14.0% en ambos estudios). Sin embargo, fue en estas mujeres que no se habían realizado nunca una citología donde se detectó un elevado porcentaje de infección por el HPV (HR) que fue superior al 41% y una elevada presencia de alteraciones citológicas que fue de un 23.5%. Por otra parte, el 65.9% de las mujeres HIV positivas coinfectadas por HPV (HR) participantes en el presente estudio se habían realizado el cribado para cáncer cervical en los últimos 3 años. Esta cobertura fue más baja que la encontrada en la población general de mujeres españolas en el estudio AFRODITA, (65.9% v/s 75.6%).

Se consideraría una cobertura de cribado adecuada/alta en mujeres HIV positivas cuando más del 70% de esta población se hubiera realizado la última citología dentro del último año ya que las diferentes guías y protocolos para el cribado de cáncer cervical en esta población, recomiendan una citología anual. En nuestro estudio, la formulación de la pregunta *tiempo desde la última citología* en el cuestionario clínico-epidemiológico no incluyó la categoría “último año” pero si la categoría “últimos 2 años” por lo tanto sólo podemos realizar una aproximación a la cobertura en nuestra población de mujeres HIV positivas. Según nuestros datos, tan sólo un 55.1% de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) se realizó una citología dentro de los últimos 2 años, esto nos hace suponer que un porcentaje menor se realizó una citología dentro del último año, consideramos, por tanto, que la cobertura de cribado en esta población es insuficiente/baja.

Si bien es cierto, la cobertura del cribado de cáncer cervical en España con el paso de los años ha mejorado, aunque en las mujeres mayores de 55 años la cobertura dentro de los últimos 3 años continúa siendo insuficiente (66%) (AFRODITA Study), los estudios realizados sobre cribado de cáncer cervical en España evidencian la importancia del profesional de salud en la educación sanitaria y el impacto que esta puede tener en la prevención del cáncer cervical.

Para que las mujeres HIV positivas reciban un cribado adecuado se necesita, en primer lugar, la sensibilización de los profesionales y de las propias mujeres HIV positivas en relación a las consecuencias de un mal cribado, es necesario mejorar la difusión de la información y utilidad de la citología cervical para la prevención del cáncer de cuello uterino. Según puso de manifiesto en el estudio AFRODITA, al 73% de las mujeres españolas entrevistadas, nunca se les habían hablado de cómo prevenir el cáncer de cuello uterino y, a pesar de la frecuencia de la infección por HPV y su estrecha relación con el cáncer de cuello uterino, más del 50% no sabía de la existencia de dicho virus, en este mismo estudio, el conocimiento sobre el cáncer cervical y el HPV se asociaron positivamente al cribado dentro de los últimos 3 años.

Una encuesta poblacional realizada en España por Luengo Matos S *et al.* el año 2004, identificó los principales factores asociados al uso de la prueba del Papanicolau, entre ellos destacaron: la intención de la mujer de realizársela, no dejar de hacérsela por miedo al diagnóstico, la existencia de una citología previa, la recomendación por parte del médico y considerar la citología necesaria. Este trabajo concluyó que el uso de la prueba se relacionaba especialmente con la actitud de la mujer y recomendaba que los profesionales tomaran conciencia de la importancia de su papel en el cribado de cáncer cervical.

En segundo lugar, se necesita una buena coordinación entre los profesionales sanitarios que trabajan en los servicios de medicina interna y ginecología con el fin establecer circuitos de derivación efectivos para las pacientes HIV positivas. Es muy importante la sensibilización por parte de los profesionales y de las mujeres HIV positivas y el establecimiento de circuitos adecuados para lograr la adherencia de la población a los programas de cribado y para optimizar el manejo clínico de la patología asociada a la infección por HPV.

A pesar de que la citología cervical es una excelente técnica diagnóstica, no detecta la presencia del virus del HPV, sólo da cuenta de los cambios citológicos que se observan en las células del epitelio del cuello uterino. En la población general, la sensibilidad y especificidad de la citología cervical es de 65.2% y 84.5% respectivamente. En las mujeres HIV positivas los porcentajes son similares (Baldauf JJ *et al.*, 1995; Maiman M *et al.*, 1998).

Actualmente existen nuevas tecnologías de cribado de cáncer cervical que permiten detectar la presencia de ADN de HPV y ayudan al diagnóstico y tratamiento de la patología asociada, uno de ellos es la técnica de Captura de Híbridos de segunda generación (HC2). Se ha documentado que el cribado mediante HC2 permite detectar, en términos generales, un 23% adicional de CIN II y III y cáncer (Arbyn M *et al.*, 2006). Esta prueba permite detectar la infección asintomática por HPV. Podría, por tanto, utilizarse como técnica de cribado complementaria a la citología cervical en aquellos casos en que la citología tenga un resultado normal (Bory JP *et al.*, 2002), sobretodo en poblaciones de alto riesgo para la infección y desarrollo de lesiones como es la población de mujeres HIV positivas.

Múltiples estudios han evaluado los posibles beneficios de la detección de ADN de HPV para mejorar el cribado en mujeres HIV positivas, los resultados son diversos: Un estudio realizado por Womack SD *et al.* el año 2000 en Zimbawe que evaluó la sensibilidad y especificidad de la prueba de HC2, concluyó que la detección del ADN del HPV podría no traer beneficios en las mujeres HIV positivas debido a que encontró una alta sensibilidad pero una baja especificidad en la población estudiada. Otro estudio realizado por Kirby TO *et al.* el año 2004 concluyó que la utilidad para el cribado de la prueba de detección de HPV debía evaluarse en la población HIV positiva, ya que, a pesar de existir una elevada prevalencia de infección por HPV en la población HIV con ASCUS, los tipos de HPV (HR) representaban una minoría. Por otro lado, un estudio realizado por Sirera G *et al.* el año 2004, cuyo objetivo fue estudiar la precisión de la técnica de detección del ADN del HPV por HC2 respecto a la citología cervical en una muestra de mujeres HIV positivas, concluyó que la técnica de HC2 era un método sensible y específico para detectar la infección por HPV y, que la combinación de citología cervical y HC2 en el cribado de la neoplasia cervical podía ayudar a reducir la incidencia de ICC en las pacientes HIV positivas.

A pesar de existir estudios que no ven claro los beneficios de la detección del HPV en el cribado de mujeres HIV positivas, en las mujeres HIV positivas sin anomalías citológicas la infección por HPV es mayor que en las mujeres HIV negativas. A nivel internacional se han identificado prevalencias de infección por HPV superiores al 36,0% en mujeres HIV positivas sin anomalías citológicas, por el contrario, en la población general de la región Europea la prevalencia de HPV en mujeres con citología normal sólo alcanza el 9.4% (Clifford GM *et al.*, 2006; WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer). Teniendo en cuenta que en nuestro estudio, el 20,2% de las mujeres HIV positivas con resultado de citología normal y el 34,2% de las mujeres ASCUS estaban coinfectadas por el HPV (HR) y, considerando las características de la infección por HPV en esta población, se deberían evaluar los beneficios, para el diagnóstico y tratamiento de la patología asociada a la infección por HPV, de la incorporación de pruebas diagnósticas complementarias en el cribado de cáncer cervical de las mujeres HIV positivas, como por ejemplo, la detección del HPV (HR) mediante técnicas estandarizadas y evaluadas como la captura de híbridos.

El HPV también afecta al tracto genital inferior causando lesiones vulvares (VIN) y vaginales (VAIN). Está demostrado que, al igual que las CIN, las VIN y las VAIN son mucho más comunes en mujeres HIV positivas (Conley LJ *et al.*, 2002; Ferenczy A *et al.*, 2003). Un metanálisis realizado por Frisch M *et al.*, el año 2006 encontró un riesgo de desarrollar carcinoma in situ vulvar/vaginal en las mujeres HIV positivas 3.9 veces mayor que en las mujeres HIV negativas.

En el presente estudio se confirmó una elevada prevalencia de lesiones del tracto genital inferior, el 72.8% y 46.2% de las biopsias vaginales y vulvares realizadas durante el periodo de estudio a las pacientes coinfectadas por el HIV y el HPV (HR), presentaron resultados alterados.

Las patologías del tracto genital inferior, al igual que las lesiones cervicales, son causadas por el HPV. Las mujeres HIV positivas tienen un riesgo mayor de presentar lesiones vulvares y vaginales por lo tanto, es necesario que sean informadas sobre los riesgos para su desarrollo asociados a la infección por el HPV y sobre la importancia de la detección precoz. La visita al ginecólogo de la mujer HIV positiva para realizarse el cribado de cáncer cervical es una excelente instancia para la inspección ginecológica de la zona anogenital y la realización de pruebas diagnósticas en el caso

de sospecha de alguna patología.

5. Factores asociados a la infección por HPV (HR)

Los factores de riesgo asociados a la infección por HPV están claramente asociados al comportamiento sexual. En el presente apartado presentaremos los factores que fueron asociados en el análisis multivariante a la infección por HPV (HR) en mujeres HIV positivas, los cuales, como veremos a continuación, se relacionan con la edad y la historia de cribado.

La infección por HPV comparte vía de transmisión con la infección por HIV y el 75.2% de las mujeres participantes en el presente estudio se infectó de HIV a través de la vía heterosexual, por lo tanto en nuestra población hubieron más factores de exposición sexual, como por ejemplo, ITS previas, no uso de los métodos de barrera, múltiples parejas sexuales, etc., Nos encontramos por tanto delante de una población homogénea en la que fue difícil encontrar diferencias entre las mujeres HPV (HR) positivas y negativas en relación a los factores implicados en el comportamiento sexual.

5.1 Edad

A medida que avanza la edad la prevalencia de infección por HPV disminuye (Bosch FX *et al.*, 2003; Scheurer ME *et al.*, 2005). Generalmente, las mujeres jóvenes tienen vida sexual más activa y, por tanto, presentan una mayor prevalencia de infección por HPV. Se han visto prevalencias de infección por HPV en mujeres jóvenes menores de 25 años que alcanzan el 42% (Cushieri KS *et al.*, 2004). Estudios de caso y control realizados en diferentes partes del mundo muestran un pico de prevalencia de infección por HPV alrededor de los 25 años y luego una disminución de las tasas de prevalencia en mujeres entre 35 y 40 años (Castle PE *et al.*, 2005; Clifford GM *et al.*, 2005).

En el presente estudio la prevalencia de infección por HPV (HR) fue mayor en el grupo de HIV positivas menores de 30 años (59.5%). En el análisis multivariante, la edad, como variable continua, se asoció a la presencia de infección por HPV (HR), a mayor edad la OR de infección por HPV (HR) fue menor, lo cual indicó que la probabilidad de infección disminuye con el aumento de la edad.

El motivo por el cual las mujeres jóvenes tienen mayor prevalencia de infección comparado con las mujeres de edad avanzada se puede explicar, principalmente, por las características del epitelio cervical y por el comportamiento sexual. Por un lado, las mujeres jóvenes tienen el epitelio cervical metaplásico donde la zona de transformación queda expuesta a potenciales agentes infecciosos, por lo tanto, las mujeres jóvenes son más susceptibles a las ITS (Hildesheim R *et al.*, 2001). Por otro lado, el comportamiento sexual a edades tempranas es diferente al comportamiento sexual edades avanzadas. Las mujeres jóvenes suelen tener una vida sexual más activa y, en ocasiones, múltiples parejas sexuales. Están más expuestas, por tanto, a la adquisición de alguna ITS (Shin HR *et al.*, 2003). Según la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales Española del año 2003, el porcentaje de mujeres que tuvo una única pareja sexual descendió del 65.2% en las mujeres de 40 a 49 años al 43.0% en las mujeres de 18 a 29 años, además, estas últimas presentaron mayor cantidad de parejas sexuales a lo largo de la vida comparado con las mujeres de 40 a 49 años.

5.2 País de nacimiento y nivel de estudios

Diversos estudios muestran las diferencias entre las prevalencias de la infección y lesiones entre áreas geográficas; aunque no hay demasiados estudios focalizados en mujeres HIV positivas. Se ha visto en grupos de alto riesgo como las trabajadoras sexuales diferencias significativas según origen geográfico (Del Amo J *et al.*, 2009).

En el presente estudio se encontró una elevada prevalencia de infección por HPV (HR) en mujeres extranjeras (27%) sin embargo esta variable no presentó diferencias significativas en el análisis multivariante.

El nivel de educación bajo y los altos niveles de pobreza han sido asociados con un aumento de la susceptibilidad a la infección por HPV y a la progresión a cáncer cervical (Benard VB *et al.*, 2008). Se ha observado una alta prevalencia de infección por HPV en mujeres que no terminaron su educación secundaria (Núñez-Troconis J *et al.*, 2009). Un estudio realizado por Franceschi S *et al.*, el año 2009 mostró una clara asociación entre el bajo nivel educacional y el riesgo de ICC, contrastando con este hecho, no se encontró una asociación clara entre el nivel educacional y la infección por HPV.

En nuestro estudio la mayoría de las mujeres coinfectadas por el HPV (HR) no superó

el nivel de educación secundaria (69.0%) y esta variable no se asoció a la infección por HPV (HR) en el análisis multivariante.

Probablemente, tanto el país de nacimiento como el nivel de estudios no se asocian a la infección por HPV (HR) debido a que el HIV y el HPV comparten vía de transmisión y la mayoría de las mujeres participantes en este estudio se infectaron de HIV por la vía heterosexual, la mayor exposición a conductas de riesgo asociadas al comportamiento sexual hace que la muestra sea más uniforme y por tanto sea más difícil encontrar diferencias entre las mujeres HPV (HR) positivas y negativas.

5.3 Tipo de pareja

Un estudio realizado por De Sanjosé S *et al.*, el año 2003 mostró que la infección por HPV es significativamente más alta en mujeres con 2 o más compañeros sexuales a lo largo de la vida (OR: 2.6). Las mujeres divorciadas tienen prevalencias 6 o 7 veces más altas de infección por HPV que las casadas (Soto-De Leon SC *et al.*, 2008). Así, el hecho de convivir con una pareja estable ha sido identificado como un factor protector para la infección por HPV.

Nuestro estudio es consistente con estos hallazgos, la mayoría de las mujeres coinfectadas por el HIV y el HPV (HR) no tenía una pareja estable (58.9%).

La monogamia, a diferencia de contar con múltiples compañeros sexuales, contribuye a que las mujeres estén menos expuestas a la infección por HPV (HR) y por lo tanto al desarrollo de lesiones cervicales. Las mujeres participantes en este estudio que no tenían una pareja estable presentaron una mayor prevalencia de infección por HPV (HR), probablemente porque tuvieron una mayor diversidad de parejas sexuales a lo largo de la vida y durante los últimos 6 meses comparado con aquellas mujeres con una pareja estable. Esta variable no se asoció a la infección por HPV (HR) en el análisis multivariante, al igual que el país de nacimiento y el nivel de estudios, debido, probablemente, a la homogeneidad de la muestra estudiada.

5.4 Edad de inicio de la actividad sexual

El inicio de la actividad sexual a edades tempranas se ha postulado como un factor de riesgo para la infección por HPV (Almonte M *et al.*, 2008). Las mujeres que inician su vida sexual a edades tempranas tienen mayor riesgo de infectarse por el HPV, aún así, el cáncer cervical se presenta principalmente en mujeres mayores en las que el virus ha persistido (Schiffman M *et al.*, 2005).

En el presente estudio la mayoría de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) iniciaron sus relaciones sexuales a los 18 años o edades más jóvenes (82.3%).

Como dijimos anteriormente, las mujeres jóvenes tienen un epitelio metaplásico con la consecuente ectopia y exposición de la zona de transformación a agentes infecciosos lo cual, al iniciar su actividad sexual, hace al cuello uterino más vulnerable y susceptible a la acción de carcinógenos. Además del mayor número de parejas sexuales, las mujeres HIV positivas probablemente tienen menor percepción del riesgo y menor capacidad de negociación para el uso del preservativo lo cual hace que estén más expuestas a la infección por HPV.

Nuestros resultados comparados con el estudio AFRODITA, en el cual el 32.6% de las mujeres de la población general española empezaron sus relaciones sexuales a los 18 años o más jóvenes, nos muestran que, las mujeres HIV positivas participantes en este estudio empezaron sus relaciones sexual a edades tempranas comparado con la población general (82.3% versus 32.6%), por lo tanto, tienen mayor tiempo acumulando relaciones sexuales lo cual es un factor de exposición para la adquisición de infecciones como el HPV.

Si bien es cierto que la edad de inicio de la actividad sexual en nuestra población es muy diferente a la población general, esta variable no se asoció significativamente a la infección por HPV (HR) en el análisis multivariante. Al encontrarnos con diversidad de factores de exposición sexual en la población estudiada, es más difícil encontrar diferencias significativas entre las mujeres HPV (HR) positivas y negativas participantes.

5.5 Número de compañeros sexuales a lo largo de la vida y en los últimos 6 meses

Se ha visto que la prevalencia de infección por HPV aumenta a mayor número de parejas sexuales y que es independiente de otros factores como la edad o el consumo de ACO (Shin HR *et al.*, 2003). Asimismo, se ha demostrado que las pacientes monógamas muestran bajos porcentajes de prevalencia de infección por HPV (De Sanjosé S *et al.*, 2003).

En este estudio, la mayoría de las mujeres coinfectadas por el HPV (HR) tuvieron múltiples compañeros sexuales a lo largo de la vida (95% aproximadamente) y más del 8% tuvo múltiples compañeros sexuales en los últimos 6 meses. Tal como se ha comentado en apartados anteriores, estas variables no se asociaron a la infección por HPV (HR) probablemente porque la mayoría de estas mujeres se infectaron de HIV por la vía heterosexual y comparten conductas sexuales de riesgo, esto las uniformiza y por tanto dificulta encontrar diferencias entre ellas. En población general española tan sólo el 31% de las mujeres refiere haber tenido múltiples compañeros sexuales a lo largo de la vida (AFRODITA Study) y el 13% múltiples compañeros sexuales en los últimos 12 meses (Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales Española, 2003). La diferencia entre los datos de la población general y nuestros resultados nos indican que la población HIV positiva participante en este estudio ha estado mucho más expuesta a las ITS a lo largo de la vida y probablemente también en el último año comparado con la población general.

5.6 Uso del preservativo

Algunos estudios apuntan que el uso del preservativo facilita la regresión de las displasias de cuello uterino y la desaparición del HPV, por lo que se debería recomendar su utilización sistemática (Bleeker *et al.*, 2003; Hogewoming *et al.*, 2003).

En nuestro estudio, la mayoría de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) utilizaron en los últimos 6 meses siempre el preservativo tanto con el compañero estable como con el esporádico (más del 61%) y, más del 90% lo utilizó alguna vez en la vida. Esta variable no presentó diferencias significativas en el análisis multivariante.

Se podría pensar que las mujeres HIV positivas utilizan más el preservativo que las mujeres de la población general, ya que es el método preventivo por excelencia para evitar la transmisión del HIV, sin embargo, cuando comparamos la utilización del preservativo en las mujeres HIV positivas participantes en el presente estudio con la utilización en la población general (AFRODITA Study) nos encontramos con que el 69.9% de las mujeres españolas utiliza siempre el preservativo. Según la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales Española del año 2003, el 56.5% de las mujeres españolas utilizó sistemáticamente el preservativo con el compañero esporádico los últimos 12 meses, estos porcentajes son similar a los encontrados en los últimos 6 meses en nuestra población. Sin embargo, a pesar de que la utilización de preservativo no se asoció significativamente a la infección por HPV (HR), se ha de tener en cuenta en nuestro estudio que cerca del 40 % de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) que no utilizaron siempre el preservativo los últimos 6 meses pudieron estar más expuestas, por el riesgo que implican las relaciones sexuales sin protección, no solo a la infección por HPV, sino también a otras ITS.

5.7 Historia de cribado

La adherencia a los programas de cribado en las mujeres HIV positivas es una herramienta eficaz para disminuir el riesgo de progresión de las lesiones cervicales ya que las mujeres pueden recibir un tratamiento oportuno (Fruchter R *et al.*, 1998; IARC 2007).

Como dijimos anteriormente, es bien conocido que las mujeres HIV positivas tienen un mayor riesgo progresión de lesiones cervicales y de desarrollar cáncer cervical que las mujeres inmunocompetentes. Por este motivo, las diferentes guías y protocolos de cribado de cáncer de cérvix recomiendan para esta población un inicio de cribado y un seguimiento diferente al de la población general. Se recomienda que las mujeres HIV positivas que nunca se han cribado, se realicen, inicialmente, 2 citologías separadas por un periodo de seis meses o, 1 citología con colposcopia. Posteriormente, deben realizarse el cribado anualmente o a intervalos más cortos dependiendo si los niveles de CD4 están por debajo de 500 cel/mm³ o si presentan alteraciones citológicas (Protocolo de Cribado para el Cáncer de Cuello de Útero de Cataluña /ICO; FIGO 2007; USPHS/IDSA 1997; IARC 2005).

En el presente estudio, tanto la variable *resultado de la última citología* como la variable *cantidad de PAP a lo largo de la vida* se asociaron significativamente a la infección por HPV (HR). El *tiempo desde la última citología*, si bien no fue una variable significativa en el análisis multivariante, presentó una tendencia coherente a nivel estadístico y nos indicó que a mayor tiempo transcurrido desde la última citología, mayor fue la OR de infección por HPV (HR).

La mayoría de mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) participantes en este estudio presentaron un cribado insuficiente, tanto a nivel de frecuencia como de cobertura, por lo tanto no es extraño que en nuestro estudio las mujeres con sólo 1 PAP a lo largo de la vida presentaran una OR de infección por HPV (HR) 2.0 veces mayor comparado con aquellas mujeres que tenían más de 11 PAP o, que las mujeres que se realizaron un PAP hace más de 3 años tuvieran una OR 1.8 veces mayor de infección por HPV (HR) comparado con aquellas mujeres con un último PAP dentro de los últimos de 2 años.

Las mujeres con una *última citología alterada* presentaron una OR de infección por HPV (HR) 8.2 veces superior comparado con aquellas mujeres con una última citología normal. Si bien es cierto que es esperable esta asociación ya que el tener una citología alterada implica la presencia del HPV, la asociación encontrada también nos da cuenta de la necesidad de un seguimiento adecuado de las pacientes HIV positivas ya que presentan mayores factores de riesgo asociados a la persistencia de la infección por HPV y por lo tanto al desarrollo de lesiones cervicales.

6. Factores asociados a la presencia de alteraciones citológicas

Existen una serie de factores de progresión implicados en la persistencia de la infección por HPV, por lo tanto asociados al desarrollo de lesiones cervicales y de ICC. Estos factores pueden ser exógenos: como la paridad, el consumo de tabaco, la actividad sexual o las ITS; virales: como genotipos de HPV, integración del HPV o carga viral; o del huésped: como los estados de inmunosupresión o factores genéticos. En el siguiente apartado veremos los factores asociados en el análisis multivariante a la presencia de alteraciones citológicas (ASCUS, LSIL o HSIL) en las mujeres HIV positivas, los cuales, como veremos a continuación, se diferencian de los factores encontrados clásicamente en la población general.

Antes de describir estos factores, hemos de recordar que nos encontramos frente a

una población de mujeres HIV positivas, de las cuales el 75.2% se infectaron de HIV a través de la vía heterosexual. El HIV y el HPV comparten vía de transmisión, este hecho hace que las mujeres participantes en este estudio probablemente hayan tenido más indicadores de exposición sexual, lo cual pudo favorecer que los factores clásicos asociados a la presencia de alteraciones citológicas encontrados en población general no hayan sido significativos en este estudio y que la población estudiada haya sido más homogénea y por lo tanto haya sido más difícil encontrar diferencias entre los grupos. Las variables que se asociaron significativamente a la presencia de alteraciones citológicas fueron: La edad de la primera relación sexual, el resultado de la última citología, el recuento de CD4 y el recuento de CV.

En el análisis multivariante se compararon los grupos de mujeres que presentaron alteraciones citológicas y aquellas que no presentaron. Es importante destacar que el 15% de las mujeres que no presentaron alteraciones citológicas en la citología realizada durante el periodo de estudio, según el *historial médico*, se habían sometido anteriormente a un tratamiento previo como crioterapia, nansa diatérmica o láser, lo cual indica que tuvieron alteraciones citológicas alguna vez en la vida y que por lo tanto estuvieron expuestas previamente al virus del HPV y a indicadores de exposición sexual. Concretamente, al 15% de las mujeres que se habían sometido a un tratamiento previo se las trató como negativas ya que el resultado que tuvieron en la citología realizada al inicio del estudio fue negativo. Este hecho pudo hacer aún más homogénea a la población estudiada.

6.1. Consumo de tabaco

Está comprobado que las mujeres fumadoras tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer cervical que las mujeres no fumadoras y que este riesgo aumenta en función del número de cigarrillos que consume al día (IARC 2004; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, 2006). El tabaco ha sido clasificado al como carcinogénico para el cuello uterino (IARC 2004; Cogliano V *et al.*, 2005).

En la población de estudio, el 62,0% de las mujeres con presencia de alteraciones citológicas fumaba en el momento de entrar en el estudio y más del 30% fumaba más de 20 cigarrillos al día. Diversos estudios han sugerido que el tabaco reduce la

respuesta inmunitaria contra las infecciones virales a nivel del cuello uterino (Castellsagué *et al.*, 2003; Muñoz M *et al.*, 2006). Dado que, las mujeres HIV positivas ya presentan un estado de inmunosupresión, si además son fumadoras, la respuesta inmunitaria a nivel del cuello uterino puede ser aún menor y por lo tanto hacerlas más propensas a la adquisición de infecciones.

Esta variable no se asoció a las alteraciones citológicas en el análisis multivariante. Este hecho podría explicarse porque que nos encontramos delante de una población que fuma aproximadamente tres veces más que la población general española en donde la prevalencia de mujeres fumadoras es del 20,6% (Villalví JR *et al.*, 2009). De esta manera, el efecto del tabaco podría quedar diluido y explicaría porque no se encuentran diferencias entre las mujeres con y sin presencia de alteraciones citológicas respecto al hábito tabáquico.

6.2 Uso de Anticonceptivos orales (ACO)

El uso prolongado de ACO ha sido clasificado como un cofactor exógeno relacionado al desarrollo de lesiones cervicales y de ICC. Está documentado que su consumo durante un largo periodo de tiempo aumenta el riesgo de desarrollo de ICC. (Hildesheim R *et al.*, 2001). La IARC ha clasificado los ACO como oncogénicos para el cuello uterino y se ha demostrado que contribuyen tanto en la progresión de las lesiones y como en la persistencia viral (Moreno V *et al.*, 2002; Castellsagué X *et al.*, 2003).

Los ACO influyen en la integración del ADN del HPV en el genoma celular y estimulan la transcripción de las oncoproteínas E6 y E7 del HPV, por consiguiente, estimulan la persistencia viral. Éste es el mecanismo biológico que podría explicar su influencia en la progresión de las lesiones cervicales (Hildesheim R *et al.*, 2001).

En el presente estudio se aprecia un elevado uso de ACO. El 72.7% de las mujeres que presentaron alteraciones citológicas habían consumido anticonceptivos orales a lo largo de su vida.

Sin embargo, el consumo de ACO a lo largo de la vida no se asoció a la presencia de alteraciones citológicas, esto puede deberse a que a tan sólo el 27.5 % de las mujeres con alteraciones citológicas participantes en este estudio había consumido ACO por un tiempo superior a 6 años y el 79.1% había tomado ACO por última vez hacía más de 6 años. Esto es consistente con diversos estudios que muestran que, aunque el

consumo de ACO aumenta el riesgo de ICC, este riesgo disminuye a medida que aumenta el tiempo de abandono del consumo y que las mujeres que consumen ACO por menos de 5 años no tienen un aumento en el riesgo de ICC (Moreno V *et al.*, 2002; Appleby P *et al.*, 200).

La elevada tasa de abandono del consumo de ACO en esta población se ha debido, probablemente, a que, una vez conocido el diagnóstico de la infección por el HIV, se sustituya el uso de ACO y se utilice más el preservativo, ya que éste no sólo actúa como un método anticonceptivo, sino también, previene la transmisión del HIV.

6.3 Número de embarazos o paridad

En la población estudiada se observó un alto número de embarazos, más del 80% de las mujeres que presentaban alteraciones citológicas estuvieron embarazadas por lo menos una vez, casi el 43.0% tuvo entre 1-2 embarazos y el 37.2% tuvo 3 o más embarazos.

En términos generales, las mujeres VIH positivas suelen tener menos hijos que las mujeres de la población general por lo tanto es más difícil encontrar diferencias en relación al número de embarazos y la presencia de alteraciones citológicas en este grupo de mujeres. A pesar de esto, cuando comparamos nuestros datos con la población general, encontramos que la paridad es mayor, el estudio AFRODITA mostró que el 73% de las españolas estuvieron embarazadas alguna vez, y de éstas, el 51.6% tuvo entre 1-2 embarazos y más del 21.0% tuvo 3 o más embarazos. El motivo por el cual en el presente estudio no se encontró una asociación entre la presencia de alteraciones citológicas y el número de embarazos, por lo tanto, se le puede atribuir a la homogeneidad de la muestra estudiada ya que la mayoría de las mujeres con alteraciones citológicas estuvieron embarazadas por lo menos una vez, al igual que el total de mujeres HIV positivas participantes en este estudio (85,7%).

6.4 Infecciones de transmisión sexual (ITS) previas

Las infecciones de transmisión sexual inducen un estado inflamatorio crónico lo cual contribuye a la replicación del HPV, esta condición inflamatoria provoca una disminución de la respuesta inmune celular a nivel del cuello uterino (Smith JS *et al.*, 2002; Castle PE *et al.*, 2003).

En el presente estudio el 68.1% de las mujeres con presencia de alteraciones citológicas tuvo alguna ITS a lo largo de la vida, las ITS más prevalentes fueron la hepatitis C (HCV) con un 26.7% y los condilomas con un 18.1%.

Aunque el virus de la hepatitis C se transmite también por vía sexual, la principal vía de transmisión es la parenteral. Aún así, en nuestro estudio tan sólo el 6% de las mujeres con presencia de alteraciones citológicas autorreportó consumo de drogas por vía parenteral lo cual nos hace suponer que en este grupo de mujeres la mayoría de las infecciones por HCV se adquirieron por vía heterosexual, esto muestra que estas mujeres estuvieron expuestas a más prácticas sexuales de riesgo como por ejemplo: múltiples parejas sexuales, relaciones sexuales sin protección, etc., lo cual se traduce a su vez en un riesgo para la adquisición de otras ITS como por ejemplo el VPH.

El 90% de los condilomas están causados por los HPV 6 y 11 (Lacey CJ *et al.*, 2006; Castellsagué X *et al.*, 2009). Un estudio realizado por Silverberg MJ *et al.* el año 2002 en la cohorte Women's Interagency HIV Study (WIHS), encontró una prevalencia de HPV 6 y 11 en mujeres HIV positivas 5.6 veces mayor que en mujeres HIV negativas (5.0 % versus 0.9%) y la presencia de estos virus fue altamente asociada a la presencia de verrugas genitales en mujeres HIV positivas.

Dada la elevada prevalencia de infección por HPV en el presente estudio, es esperable encontrar una elevada prevalencia de condilomas en esta población. Las mujeres con alteraciones citológicas participantes en este estudio que refieren haber tenido condilomas alguna vez en la vida fueron mujeres que se infectaron anteriormente por tipos de HPV 6 y/o HPV 11, esto hace suponer que pueden haber estado infectadas por otros tipos de HPV tanto de bajo como de alto riesgo oncogénico, sobretodo teniendo en cuenta el elevado porcentaje de infecciones múltiples observado en esta población.

A pesar de existir una elevada prevalencia de ITS, especialmente HCV y condilomas, en las mujeres con alteraciones citológicas, esta variable no presentó diferencias significativas en el análisis multivariante, probablemente, como dijimos anteriormente, porque la mayoría de estas infecciones se adquirieron por vía heterosexual, al igual que la infección HIV y HPV, por lo tanto es más difícil encontrar diferencias entre las

mujeres con y sin presencia alteraciones citológicas. También se ha de considerar que en este estudio las ITS eran autoreportadas por tanto es fácil que estén infravaloradas.

6.5 Edad de inicio de la actividad sexual

El inicio precoz de las relaciones sexuales ha sido asociado a la presencia de LSIL o de lesiones más avanzadas (Girianelli VR *et al.*, 2009)

En el presente estudio el 86.0% de las mujeres HIV positivas con presencia de alteraciones citológicas iniciaron su actividad sexual a los 18 años o antes. En el análisis multivariante, el haber tenido la primera relación sexual a los 18 años o a edades más jóvenes se asoció significativamente a la presencia de alteraciones citológicas (OR: 2.3 IC: 1.1-5.0).

Como hemos dicho con anterioridad, las mujeres jóvenes tienen un epitelio metaplásico con la consecuente ectopia y exposición de la zona de transformación a agentes infecciosos lo cual, al iniciar su actividad sexual, hace al cuello uterino más vulnerable y susceptible a la acción de carcinógenos. Además, el haber iniciado las relaciones sexuales a edades tempranas hace que las mujeres estén expuestas durante más tiempo a los factores de riesgo asociados a la infección por HPV y al desarrollo de lesiones.

6.6 Resultado última citología

En mujeres no infectadas por el HIV, el 80% de las infecciones por HPV se aclaran durante el primer o segundo año, sin embargo, esta cifra disminuye a un 60% cuando las mujeres son HIV positivas (Richardson H *et al.*, 2003). Se sabe que un largo período de persistencia del virus del HPV es un prerequisite para el desarrollo de HSIL y de carcinoma invasor (Richardson H *et al.*, 2003). Un estudio longitudinal realizado en Francia por Berrébi A *et al.*, en el año 2008, indicó una progresión de lesiones cervicales en mujeres HIV positivas mucho mayor que en mujeres HIV negativas (82% v/s 43%).

En este estudio, el haber tenido una citología previa alterada se asoció significativamente a la presencia de alteraciones citológicas en el análisis

multivariante. Las mujeres HIV positivas con el resultado de la última citología alterada presentaron una OR 10.3 veces mayor para la presencia de alteraciones citológicas comparado con las mujeres con el resultado de la última citología normal.

En el caso de tener el resultado de la última citología alterada, las diferentes guías y protocolos recomiendan un cribado a intervalos inferiores a un año. Una frecuencia de cribado estricto y un tratamiento oportuno puede frenar la progresión de las lesiones cervicales, por lo tanto, evitar el desarrollo de ICC.

6.7 Recuento de CD4, CV y tratamiento

La relación entre tratamiento antirretroviral sobre la historia natural de la infección por HPV es controvertida. Mientras algunos estudios no han encontrado una clara relación entre el tratamiento antirretroviral y el aumento o disminución de la prevalencia de las lesiones cervicales y de la infección por HPV (Chin-Hong PV *et al.*, 2002; Chin-Hong PV *et al.*, 2005; De Sanjosé S *et al.*, 2002) indicando que la reconstitución inmune provocada por los tratamientos antirretrovirales no es suficiente para influir en la persistencia de la infección por HPV y en la progresión de las lesiones (Chin-Hong PV *et al.*, 2002; Chin-Hong PV *et al.*, 2005; De Sanjosé S *et al.*, 2002). Otros estudios indican lo contrario y han encontrado una alta regresión de lesiones cervicales en las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral (Heard I *et al.*, 1998; Heard I *et al.*, 2002; Minkoff H *et al.*, 2001).

Recientemente un estudio publicado por Minkoff *et al.*, a principios del año 2010 realizado en la WIHS Cohort (The Women's Interagency HIV Study) demostró que la adherencia a la terapia antirretroviral y la efectividad de ésta, se asociaban significativamente con la reducción de la prevalencia de la infección por HPV y de desarrollo de SIL en mujeres HIV positivas. En este estudio la "adherencia a la terapia" se definió como el uso autorreportado de HAART durante el 95% del tiempo y, la "efectividad de la terapia" se definió como una reducción en el nivel de ARN del HIV mayor al 90%, o hasta niveles indetectables, en mujeres en que el ARN del HIV en plasma era detectable antes de iniciar el tratamiento antirretroviral.

En el presente estudio, las mujeres que presentaron un peor estado inmunitario, recuento de CD4 bajos y CV elevadas, tuvieron una mayor prevalencia de alteraciones citológicas. Se encontró una clara asociación entre el estado inmunitario de las

mujeres HIV positivas y la presencia de alteraciones citológicas. En el análisis multivariante, las mujeres con recuento de CD4 <200 cel/mm³ tuvieron una OR 5.7 veces superior de presencia de alteraciones citológicas comparado con aquellas mujeres con recuento de CD4 > 500 cel/mm³, de igual manera, las mujeres con niveles de CV >10000 copias/mL presentaron una OR 3.1 veces superior de presencia de alteraciones citológicas comparado con aquellas mujeres con niveles de CV <400 copias/mL. Así, nuestros datos son coherentes con la bibliografía existente que señala que las mujeres con mayor grado de inmunosupresión son más propensas al desarrollo de lesiones cervicales.

Sin embargo, por las características de la infección por HPV y de la patología asociada a esta infección, son necesarios estudios longitudinales para conocer si la reconstitución inmune provocada por la terapia antirretroviral tiene efectos en el desarrollo y progresión de lesiones cervicales en este grupo de mujeres. Así como sobre la incidencia y persistencia de la infección por HPV (HR).

Si bien es cierto, en este estudio la mayoría de las mujeres con presencia de alteraciones citológicas estaban en tratamiento (88.5%), la mayoría de éstas en HAART (92.6%) y la mediana de tiempo de tratamiento fue muy elevada (73 meses), las mujeres con menos tiempo de tratamiento presentaron una mayor prevalencia de alteraciones citológicas. Estos datos sugieren que probablemente un tratamiento adecuado puede ser un factor protector para el desarrollo de alteraciones citológicas, no obstante, en las pacientes HIV positivas de esta cohorte es necesario un seguimiento para conocer si la adherencia al tratamiento y la efectividad de la terapia antirretroviral tienen algún efecto en la reducción de la prevalencia de la infección por HPV y de las lesiones cervicales.

El presente trabajo representa el primer estudio multicéntrico realizado en Cataluña que aporta, no sólo importantes datos relacionados con la elevada prevalencia de HPV (HR), lesiones cervicales y genotipos de alto riesgo oncogénico presente en la población HIV positiva en Cataluña, sino también, datos relevantes relacionados a las características del cribado de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR). La población de estudio se caracteriza por presentar una baja cobertura y frecuencia de cribado. Si contrastamos esta información con la situación del SIDA y del ICC en las mujeres HIV positivas de Cataluña, en donde las mujeres HIV positivas tienen un

riesgo de cáncer cervical superior al observado en la población general, concluimos que nos encontramos frente a una situación preocupante. A pesar de existir una clara relación entre el HIV y el aumento de la prevalencia del HPV y de las lesiones cervicales, y existiendo datos a nivel de Cataluña que indican desproporcionadas tasas de incidencia de ICC en las mujeres HIV positivas, el cribado de la población HIV positiva en Cataluña no se realiza correctamente. Está documentado que en las mujeres HIV positivas la persistencia del HPV y la progresión de las lesiones es mayor, pero también se sabe que si estas lesiones se detectan y tratan a tiempo el ICC es absolutamente prevenible.

7. Limitaciones del estudio

La cohorte contempló una inclusión no discriminatoria, según grado de inmunosupresión, evolución de la infección por HIV y tratamiento, esto provocó que la población de mujeres con infecciones recientes por el HIV no estuviera representada. Todas las mujeres incluidas en el estudio eran antiguas en la cohorte PISCIS, tenían un tiempo de infección por HIV prolongado (mediana de tiempo de infección por HIV: 119 meses) y contaban con un tiempo de seguimiento del transcurso de la infección relativamente largo. La incorporación de mujeres recientemente diagnosticadas de HIV hubiera supuesto, en el caso de seguimiento de la cohorte, conocer la historia natural de la infección por HPV y su asociación con el HIV. Sin embargo, la inclusión de pacientes ya antiguas en la cohorte permitió caracterizar a esta población y sus características asociadas tanto a la infección como a la presencia de alteraciones citológicas.

La muestra fue por conveniencia y por lo tanto no fue representativa del total de la población infectada por HIV, sin embargo, cuando contrastamos nuestros datos con los del registro de SIDA de Cataluña las características clínica-epidemiológicas no presentaron diferencias, además, la muestra provino de 8 de los 9 hospitales de Cataluña pertenecientes a la cohorte PISCIS, que concentran el 80% de los pacientes HIV positivos de Cataluña.

Existieron ciertas dificultades en la recuperación y disponibilidad de la historia ginecológica previa en población extranjera, sin embargo, la mayoría de los antecedentes fueron recuperados, se calcula que se recuperó la historia ginecológica previa de aproximadamente el 80% de las mujeres participantes.

Únicamente se realizó el genotipado de las muestras que habían obtenido un

resultado positivo por la prueba de Captura de Híbridos de segunda generación (HC2). La prueba de HC2 reconoce 13 tipos de HPV de alto riesgo, por tanto, solamente se genotiparon aquellas muestras donde se detectó uno o más tipos del HPV (HR). Como consecuencia, la prevalencia de HPV (LR) pudo estar subestimada. Según la evidencia de otros estudios realizados en mujeres HIV positivas que han genotipado a la totalidad de la muestra, el porcentaje total de HPV (LR) y probable (HR) no detectado en nuestro estudio podría ser de un 15% a un 20%, (Videla S. *et al*, 2009). A pesar de esto, la prevalencia de los diferentes tipos de HPV (LR) y probable (HR), comparada con otros estudios realizados en población HIV positiva, fue similar o inclusive mayor (Denny L *et al*, 2008; Clifford *et al*, 2006).

Hubo aproximadamente un 5% de pérdidas de pacientes reclutadas (aquellas pacientes que asistieron a su visita con el internista y firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio) sin embargo, estas pérdidas fueron poco significativas y sin diferencias con respecto a la muestra total. Para evitar las pérdidas, el personal sanitario de los hospitales participantes se comunicó telefónicamente con las pacientes que no asistían a su primera visita con el ginecólogo y las motivaron a asistir y participar en el estudio.

8. Aplicabilidad del estudio

Este proyecto multicéntrico permitió que durante el primer año y medio de trabajo se lograra, en los 9 hospitales participantes, crear puentes de comunicación/colaboración entre las unidades ginecología e infecciosas/hospital de día de HIV y protocolizar el manejo de la infección por HPV en la totalidad de las mujeres HIV positivas que colaboraron en este proyecto, contribuyendo así a la detección precoz y al tratamiento oportuno de la patología asociada a la infección por HPV (HR).

9. Aplicabilidad de los resultados

Creemos que los resultados encontrados en este estudio contribuirán a:

- Generar evidencia científica que permitirá sentar las bases para que se implementen estrategias de educación y sensibilización de los profesionales de salud y de las mujeres HIV positivas sobre los beneficios del cribado y las características de la infección por HPV en esta población y,

- Que las recomendaciones existentes para el cribado en las mujeres HIV positivas, se lleven a cabo de manera correcta y, por lo tanto, se realice el cribado con una periodicidad anual

Los resultados obtenidos en este estudio pusieron en evidencia la necesidad de la realización de un cribado adecuado para el cáncer cervical en esta población, debido a las elevadas prevalencias de infección y lesiones provocadas por el HPV (HR). Un cribado adecuado permitirá optimizar el manejo clínico de la patología asociada a la infección por HPV mediante el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado y a disminuir de esta manera la elevada incidencia de ICC existente en la población de mujeres HIV positiva en Cataluña.

10. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DEL PROCESO:

1. Existió una coordinación efectiva entre los servicios medicina interna y ginecología de los hospitales participantes lo cual permitió que se haya logrado reclutar el 95.8% de la muestra esperada y que la totalidad de estas pacientes llegaran a su primera visita con el ginecólogo participante en el proyecto.
2. Los hospitales que tenían consulta ginecológica en el mismo Hospital de Día de HIV tuvieron menos dificultades para la implementación de los circuitos y para el seguimiento de las pacientes, lo cual contribuyó a que el trabajo se realizara de una manera más expedita.
3. Existió una coordinación efectiva entre los hospitales participantes, el centro coordinador (CEEISCAT) y el laboratorio de referencia (ICO) lo cual permitió, no sólo, que las muestras cervicales fueran recogidas, conservadas y analizadas dentro de los plazos establecidos, sino también, que los resultados de la determinación del HPV (HR) mediante la técnica de HC2 fueran informados rápidamente a los profesionales para que éstos realizaran el diagnóstico y tratamiento oportuno

CONCLUSIONES DE LOS RESULTADOS:

1. Se confirma en nuestro medio la elevada prevalencia de infección por HPV de alto riesgo oncogénico (33.2%) en la población de mujeres HIV positivas, la cual, consistentemente con otros estudios, es superior a la prevalencia encontrada en la población general.
2. La elevada prevalencia de lesiones cervicales de bajo y de alto grado encontrada en este estudio, 13.8% y 3.8%, respectivamente, y el alto porcentaje de infección por HPV (HR) en estas lesiones, sugiere que en las mujeres HIV positivas de nuestro medio puede existir una elevada persistencia de infección por HPV que esté provocando la progresión estas lesiones cervicales.
3. El genotipo de HPV más prevalente en la población de mujeres estudiada, al igual que en la población general, fue el HPV 16. Sin embargo, se encontraron elevadas prevalencias de otros genotipos que no son comunes entre la población general, como los HPV 53 y 52. Nuestros resultados confirman que el HPV 16, si bien es el más prevalente, en población HIV positiva está infrarepresentado en las HSIL y que otros tipos de HPV de menor potencial oncogénico, como el HPV 53, están mucho más representados en las HSIL en comparación con la población general.
4. Nuestros datos reflejan que las recomendaciones vigentes para el cribado de cáncer cervical de la población HIV positiva no se están llevando a cabo de manera adecuada. Se encontró una cobertura y una frecuencia de cribado insuficiente para dicha población. Únicamente el 55.1% de las mujeres HIV positivas coinfectadas por el HPV (HR) se había realizado una citología durante los últimos 2 años y, tan sólo el 45.1% reportó una frecuencia de cribado anual.
5. En nuestro estudio se confirma que un cribado inadecuado se asocia a un mayor riesgo de infección por HPV (HR) en las mujeres HIV positivas y, consecuentemente, al desarrollo de lesiones cervicales. Entre los factores que se asociaron significativamente a la *infección por HPV (HR)* se encontraron: El

haberse realizado un número menor de *PAP* a lo largo de la vida y haber tenido la *última citología alterada*.

6. En nuestro medio, al igual que en multiplicidad de estudios realizados en otras partes del mundo, las *mujeres jóvenes* tienen mayor riesgo de infectarse por el *HPV (HR)* y, el *inicio precoz de las relaciones sexuales* se asocia significativamente a la presencia de *alteraciones citológicas*, lo cual indica que los factores biológicos relacionados con las características del epitelio cervical en las mujeres jóvenes y la exposición por tiempo prolongado a factores de riesgo asociados al comportamiento sexual son decisivos en la adquisición de infecciones como el *HPV (HR)*.

7. En nuestro estudio, consistentemente con lo referenciado en la literatura, el *recuento de CD4 <200 cel/mm³* y el *recuento de CV >10000 copias/mL* se asociaron significativamente a la presencia de *alteraciones citológicas*, lo cual confirma que las mujeres con un peor estado inmunitario y con niveles más elevados de carga viral son más propensas a la presencia de alteraciones citológicas.

11. RECOMENDACIONES

1. El elevado número de mujeres mal cribadas detectado en el presente estudio, así como la elevada prevalencia de infección por HPV (HR) y lesiones cervicales hace imprescindible potenciar el cribado para el cáncer de cuello uterino en las mujeres HIV positivas. Para esto se debe formar y sensibilizar a los profesionales de salud encargados del cribado de esta población a través de material informativo, sesiones educativas, cursos y charlas de expertos.
2. Se debe intervenir activamente para concienciar a las mujeres HIV positivas sobre la importancia de un cribado adecuado, desarrollando material informativo relacionado con la prevención del cáncer cervical y programas específicos de sensibilización para esta población.
3. Con el objetivo de optimizar la atención de las mujeres HIV positivas, mejorar el acceso y la adherencia al cribado y proporcionarles un diagnóstico y tratamiento oportuno, se debe promover una buena comunicación entre los servicios de medicina interna y ginecología y se debe explorar la posibilidad que los hospitales cuenten con un ginecólogo de referencia para esta población.
4. Dada la elevada prevalencia de infección por HPV (HR) y de lesiones cervicales y, teniendo en cuenta que la citología sólo detecta las infecciones cuando ya han generado lesiones, se debería complementar el cribado de las mujeres HIV positivas con técnicas diagnósticas que permitan detectar las infecciones asintomáticas por HPV.
5. Considerando la elevada prevalencia de infección por HPV 16 de la población estudiada, si se demostrara la efectividad, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna anti-HPV en las mujeres HIV positivas debería recomendarse la vacunación en esta población.
6. Es necesario monitorizar la adherencia y la efectividad del tratamiento antirretroviral en la población de mujeres HIV positivas ya que los datos sugieren que un tratamiento adecuado puede ser un factor protector para la infección por HPV (HR) y el desarrollo de lesiones cervicales.

7. Es necesario consolidar la cohorte de mujeres HIV positivas que han participado en este estudio y buscar financiación para su seguimiento, con el objetivo de estudiar la progresión de las lesiones cervicales y, la incidencia y persistencia de la infección por HPV (HR) en esta población.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abercrombie PD, Korn AP. Vulvar intraepithelial neoplasia in women with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 1998 Apr;12(4):251-4. Review.
2. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15; 151(12):1148-57.
3. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García PJ, Pérez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 11:L16-36. Review
4. Antiretroviral therapy and medical management of pediatric HIV infection and 1997 USPHS/IDSA report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics*. 1998 Oct; 102(4 Pt 2):999-1085.
5. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S78-89.
6. Baay MF, Kjetland EF, Ndhlovu PD, Deschoolmeester V, Mduluzza T, Gomo E, Friis H, Midzi N, Gwanzura L, Mason PR, Vermorken JB, Gundersen SG. Human papillomavirus in a rural community in Zimbabwe: the impact of HIV co-infection on HPV genotype distribution. *J Med Virol*. 2004 Jul;73(3):481-5.
7. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995 Jan;58(1):33-9.
8. Ballout A, Goffin E, Yombi JC, Vandercam B. Vaccinations for adult solid organ transplant recipient: current recommendations. *Transplant Proc*. 2005 Jul-Aug;37(6):2826-7.
9. Bangham CR, Phillips RE. What is required of an HIV vaccine? *Lancet*. 1997 Nov 29;350(9091):1617-21. Review.
10. Basañez G, Zimmerberg J. HIV and apoptosis death and the mitochondrion. *J Exp Med*. 2001 Feb 19; 193(4):F11-4. No abstract available.
11. Benard VB, Johnson CJ, Thompson TD, Roland KB, Lai SM, Cokkinides V, Tangka F, Hawkins NA, Lawson H, Weir HK. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2910-8

12. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol.* 2005. 32S:1-6.
13. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-seropositive women *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 May; 36(5):521-4. Epub 2008 May 16. French.
14. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 1994. Ed. Kurman R. 4^o edition. Sprigger-Verlag, New York. Pp: 279-326.
15. Boletín informativo. Incorporación de la vacunación contra el papiloma humano en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Cataluña. Generalitat de Cataluña, Departament de Salut, Direcció General de Salut Pública. Barcelona 27 de junio de 2008.
16. Bosch FX, De Sanjosé S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monograf.* No 31, 2003.
17. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, *et al.* The IBSCC study group. Prevalence of human papilloma virus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cáncer Inst* 1995;87:796-802
18. Bosch FX, Muñoz N. The etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89:183-190.
19. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *Lancet Oncol.* 2009 Apr; 10(4):321-2.
20. Branca M, Costa S, Mariani L, Sesti F, Agarossi A, Di Carlo A, Galati M, Benedetto A, Ciotti M, Giorgi C, Criscuolo A, Valieri M, Favalli C, Paba P, Santini D, Piccione E, Alderisio M, De Nuzzo M, Di Bonito L, Syrjanen K. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIVnegative women. Study design and baseline data of the HPV-PathogensISS study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004. 25:689-698.
21. Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, Jiyamapa D, Krieger J, Corey L, Greenberg PD, Riddell SR. In vivo migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells. *Nat Med.* 1999 Jan; 5(1):34-41.

22. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Dehovitz JA, Landesman SH. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996; 23:333-341.
23. Calleja-Macias IE, Kalantari M, Huh J, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Gonzalezguerrero JF, Williamson A-L, Hagmar B, Wiley DJ, Villarreal L, Bernard H-U, Barrerasaldaña Ha. Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31, and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and Native American variants. *Virology.* 2004 Feb 20;319(2):315-23.
24. Capiello G, Garbuglia AR, Salvi R, Rezza G, Giuliani M, Pezzotti P, Suligoi B, Branca M, Migliore G, Formigoni Pomponi D, D'Ubaldo C, Ippolito G, Giacomini G, Benedetto A. HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Int J Cancer.* 1997 Sep 17;72(6):982-6.
25. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-90.
26. Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO, Salinas J, San Martín M, Breitschdel L, Rémy V. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health.* 2009 Jan; 19(1):106-10. Epub 2008 Dec 26.
27. Castellsagué 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
28. Castle PE, Giuliano AR. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:29-34.
29. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacoste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005. 191:1808-1816.
30. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther.* 2005 Jan-Feb;18(1):67-76. Review
31. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002 Nov 1;35(9):1127-34. Epub 2002 Oct 14.

32. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders Pj, Vaccarella S, Anh PT, Ferreccio C, Hieu NT, Matos E, Molano M, Rajkumar R, Ronco G, De Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas Jo, Tunsakul S, Meijer Cj, Franceschi S. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005. 366:991-998.
33. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006 Nov 28;20(18):2337-44.
34. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D, Franceschi S; Swiss HIV Cohort. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32.
35. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):101-5.
36. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British J Cancer*, 2003; 88:63-73.
37. Cloyd MW, Chen JJ, Adeqboyega P, Wang L. How does HIV cause depletion of CD4 lymphocytes? A mechanism involving virus signaling through its cellular receptors. *Curr Mol Med*. 2001 Nov;1(5):545-50. Review.
38. Coglianò V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined estrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:553-3.
39. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002 Jan 12; 359(9301):108-13.
40. Cruz MR, Cerqueira Dm, Cruz Wb, Camara GNI, Brígido Mm, Silva EO, Carvalho LGS, Martins CRF. Prevalence of human papillomavirus type 16 variants in the Federal District, Central Brazil. *Men Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2004. 99:281-282.

41. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lorincz A. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol*. 1991. 65:606-612.
42. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AI, Arends MJ, Moore C, Gilkisson G, Mcgoogan E. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol*. 2004. 57(1):68-72.
43. Cuschieri KS, Cubie HA. The role of human papillomavirus testing in cervical screening. *J Clin Virol*. 2005. 32S:34-42.
44. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJ. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K29-41. Review.
45. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/90-7. Epub 2006 Jun 23. Review.
46. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Zanetti R, Vercelli M, Rezza G; Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer*. 2003 Jul 7;89(1):94-100.
47. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet J-L, Le Vail Carval K, Sautière J-L, Carbillet J-P, Kantelip B, Schaal J-P, Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 2003. 106:396-403.
48. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Edición 2001. Editorial Masson.
49. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Dias M, Muñoz N, Catalá I, Meijer C, Snijders P, Herrero R, Bosch X. Cervical human papillomavirus in the female population in Barcelona, Spain. *Sexually transmitted diseases* 2003; 30(10):788-93
50. De Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res*. 2002 Nov;89(2):201-11. Review.
51. De Sanjosé S, Valls I, Paz Canadas M, Lloveras B, Quintana MJ, Shah KV, Bosch FX. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections

- as risk factors for cervix cancer in women prisoners. *Med Clin (Barc)*. 2000. 115:81-84.
52. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27. Review.
 53. del Amo J, González C, Belda J, Fernández E, Martínez R, Gómez I, Torres M, Saiz AG, Ortiz M. J Prevalence and risk factors of high-risk human papillomavirus in female sex workers in Spain: differences by geographical origin. *Womens Health (Larchmt)*. 2009 Dec;18(12):2057-64.
 54. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, Anzén B, van den Hoek A, Meier F, Peña JM, Savonius H, Sperandeo D, Suligoi B, Vernazza P, Brunet JB. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS*. 2000 Aug 18;14(12):1775-84.
 55. Denny L, Boa R, Williamson AL, Allan B, Hardie D, Stan R, Myer L. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1380-7.
 56. Disaia PJ, Creasman WT. *Oncología ginecológica clínica*. 6 ed. Elsevier Science; 2002.
 57. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Virol*. 2005;32S: 7-15.
 58. Duensing S, Münger K. Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1471(2):M81-8.
 59. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC Jr. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000 Feb 23;283(8):1031-7.
 60. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. Stockholm, January 2008.
 61. Feinberg MB, Greene WC. Molecular insights into human immunodeficiency virus type 1 pathogenesis. *Curr Opin Immunol*. 1992 Aug;4(4):466-74. Review.
 62. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:896-903.
 63. Ferenczy A, Coutlée 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 Sep 2;169(5):431-4. Review.

64. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, editors. Globocan 2002: Cáncer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC
65. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C, Baba TW, Ruprecht RM, Kupfer A. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med.* 1995 Feb;1(2):129-34.
66. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, Muñoz N, Vaccarella S. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *BrJ Cancer.* 2009 Sep 1;101(5):865-70. Epub 2009 Aug 4.
67. Franco E, Villa E, Ruiz A, Costa M. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 1995;172:756-763.
68. Frattini MG, Lim HB, Laimins LA. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation-dependent late expression. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1996 ;93:3062-3067.
69. 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 Sep 20;92(18):1500-10.
70. Fruchter RG, Maiman M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ, Holcomb K. Is HIV infection a risk factor for advanced cervical cancer? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Jul 1;18(3):241-5.
71. 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 Aug;171(2):531-7.
72. Furumoto H, Irahara M. Human papilloma virus (HPV) and cervical cancer. *J Med Invest.* 2002;49: 124-133.
73. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, Borràs J, de Sanjosé S, Casabona J. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer.* 2007 Apr;43(6):1085-91. Epub 2007 Mar 8.
74. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer.* 2005 Nov 20;117(4):629-37. Review.
75. Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 8ª edición, 2005.

76. Gil J, Bermejo M, Alcamí J. HIV and apoptosis: a complex interaction between cell death and virus survival *Prog Mol Subcell Biol.* 2004;36:117-49. Review.
77. Girianelli VR, Azevedo E Silva G, Thuler LC. Factors associated with the risk of progression to precursor lesions or cervical cancer in women with negative cytologic findings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Dec;107(3):228-31. Epub 2009 Aug 28.
78. Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck RE, Sapp M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. 2001. *J Virol.*, 75:1565-1570.
79. Giuliano AR, Papenfuss M, De Galaz EM, Feng J, Abrahamsen M, Denman C, De Zapien JG, Navarro Henze JI, Garcia F, Hatch K. Risk factors for squamous intraepithelial lesions (SIL) of the cervix among women residing at the US-Mexico border. *Int J Cancer.* 2004. 109:112-118.
80. Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, Andrade AC, Moreira RI, Russomano F, Pilotto JH, Bastos FI, Palefsky J. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *Int J Infect Dis.* 2009 Jan;13(1):72-80. Epub 2008 Jul 15.
81. Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia 2009 (FIGO)
82. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998 Jan 23;47(RR-1):1-111.
83. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G; GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Nov 13-19;364(9447):1757
84. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 Apr 15;367(9518)
85. 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 Aug 20;12(12):1459-64.

86. Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS*. 2002 Sep 6;16(13):1799-802.
87. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda J, Greenberg MD, Alfaro M, Burk RD, Wacholder S, Plummer M, Schiffman M. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*. 2000. 92:464-474.
88. Hildesheim R, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodríguez AC, Helgesen K, Alfaro M, Hutchinson M, Balmaceda I, Greenberg M, Schiffman M. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001;84:1219-1226.
89. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. *Nature*. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
90. Ho GY, Bierman R, Beardsley I, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-428.
91. Howley PM, Münger K, Romanczuk H, Scheffner M, Huibregtse. Cellular targets of the oncoproteins encoded by the cancer associated human papillomaviruses. *Princess Takamatsu Symp*. 1991;22:239-48. Review
92. Hubbard RA. Human Papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab med*. 2003. 127:940-945.
93. Hubbert NI, Sedman SA, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 E6 increases the degradation rate of p53 in human keratinocytes. *J. Virol*. 1992; 66:6237-6241.
94. Human Papillomavirus and Related Cancers. HPV Centre information. Summary Report Update. October 9, 2009. Spain
95. IARC. *Handbooks of cancer prevention. cervix cancer screening*. Vol 10. Lyon: International agency for research on cancer press. 2005.
96. IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 90. Human papillomaviruses. Lyon: international agency for research on cancer. 2007
97. IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 67. Lyon: International agency for research for research on cancer. 1996.

98. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Vol. 64. Lyon: International agency for research of cancer. 1995.
99. IARC. Technical reports N°3. Tobacco smoke and involuntary smoking. Press.2004.
100. Iftner T, Villa LI. Human papillomavirus technologies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003. 31:80- 88.
101. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of cervix and tobacco smoking. Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 33,542 without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer 2006;119:1108-24
102. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.
103. International Collaboration on HIV and cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. J Natl Cancer Inst. 2000 Nov 15;92(22):1823-30
104. Jaén A, Casabona J, Esteve A, Miró JM, Tural C, Ferrer E, Riera M, Segura F, Force L, Sued O, Vilaró J, Masabeu A, García I, Dorca E, Altès J, Navarro G, Podzamczar D, Villalonga C, Clotet B, Gatell JM; Grupo de Estudio PISCIS. Clinical-epidemiological characteristics and antiretroviral treatment trends in a cohort of HIV infected patients. The PISCIS Project Med Clin (Barc). 2005 Apr 16;124(14):525-31.
105. Jaén A, Esteve A, Miró JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, Riera M, Segura F, Force L, Sued O, Vilaró J, Garcia I, Masabeu A, Altès J, Clotet B, Podzamczar D, Murillas J, Navarro G, Gatell JM, Casabona J; PISCIS Study Group. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Feb 1;47(2):212-20.
106. Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A, Jensen A, Nøhr B, Munk C, Kjaer SK. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital

- organs in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer*. 2008 Sep;44(14):2003-17. Epub 2008 Jul 26.
107. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. Chapter 15: HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/132-9.
108. Kenneth G. Castro, M.D. John W. Ward, M.D. Laurence Slutsker, M.D., M.P.H. James W. Buehler, M.D. Harold W. Jaffe, M.D. Ruth L. Berkelman, M.D. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS (CDC)
109. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1072-9.
110. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic Status and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 among Oncogenic Human Papillomavirus DNA-Positive Women with Equivocal or Mildly Abnormal Cytology. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):61-70
111. Kirby TO, Allen ME, Alvarez RD, Hoesley CJ, Huh WK. High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of undetermined significance cytologic results in a population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis*. 2004 Oct;8(4):298-303.
112. Klevens RM, Fleming PL, Mays MA, Frey R. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1996 Aug;88(2):269-73.
113. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/35-41.
114. Laga M, Icenogle JP, Marsella R, et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia -- opportunistic complications of HIV infection. *Int J Cancer* 1992;50:45-8.
115. Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, Lehtinen M. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol*. 2003. 84:2105-2109.

116. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 2005 Oct; 118 Suppl 10A:75S-83S. Review.
117. Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler HD, Alter S, Minkoff H. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Apr;31(2):178-84
118. Levi J, Kleter B, Quint W, Fink M, Canto C, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto J, Van Doorn L. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2002. 40:3341-3345.
119. Li T-T, Zhao L-N, Liu Z-G, Han Y, Fan D-M. Regulation of apoptosis by the papillomavirus E6 oncogene. *World Gastroenterol.*2005; 11:931-937.
120. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, Mastroilli E, Taccagni G, Lazzarin A, Uberti-Foppa C. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2001 Sep 1;184(5):547-51. Epub 2001 Aug 9
121. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2004;68:362-372.
122. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, Rush BB, Gravitt PE, Schussler JE, Schiffman M. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet.* 2002 Jul ;360(9328):228-9.
123. Luengo Matos S, Muñoz van den Eynde A. Use of pap smear for cervical cancer screening and factors related with its use in Spain. *Aten Primaria.* 2004 Mar 31;33(5):229-34.
124. Luque A, Demeter L, Reichman R. 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;179:1405-1409.
125. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol.* 1997 Jan;89(1):76-80.

126. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;38:377-82.
127. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce JG. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 1991 Jul;78(1):84-8.
128. Mayans MV, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis*. 1999 Oct;26(9):500-3.
129. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001 Apr 19;410(6831):974-9. Review.
130. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature*. 2001 Apr 19;410(6831):980-7. Review.
131. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, Mcance DJ. Biology of human papillomaviruses. *Int J Exp Pathol*. 2001. 82:15-33.
132. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
133. Mellors JW, Rinaldo CR JR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996 May 24;272(5265):1167-70. Erratum in: *Science* 1997 Jan 3;275(5296):14.
134. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, Muderspach L, Burk R, Palefsky J. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*. 2001 Nov 9;15(16):2157-64.
135. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *A J Obstet Gynecol*. 1998 May;178(5):982-6.
136. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH, Levine AM, Wright RL, Colie C, D'Souza G, Massad LS, Strickler HD. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. 2010 Mar;201(5):681-90.

137. Minkoff H, Zhong Y, Strickler HD, Watts DH, Palefsky JM, Levine AM, D'Souza G, Howard AA, Plankey M, Massad LS, Burk R. The relationship between cocaine use and human papillomavirus infections in HIV-seropositive and HIV-seronegative women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008;2008:587082.
138. Molano M, Posso H, Weiderpass E, Van Den Brule Aj, Ronderos M, Francheschi S, Meijer CJ, Arslan A, Muñoz N, Hpv Study Group. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer.* 2002. 87:324-333.
139. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I, Rschiller J, Singer A, Wright T, Kinney W, Meijer C, Linder J. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer,* 2004;108:329-333.
140. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 Mar 30;359(9312):1085-92.
141. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis.* 2004;190(1):37-45. Epub 2004 Jun
142. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, Miller SB, Clayton L, Farhat S, Broering J, Darragh TM, Palefsky J. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001; 285:2995-3002.
143. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh Tm, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. 1998. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.,* 132:277-284.
144. Moss SM, Gray A, Legood R, Henstock E. Evaluation of HPV/LBC cervical screening pilot studies: first report to the department of health on evaluation of LCB. Surrey: Institut of cancer research;2003.
145. Mouglin C, Dalstein V, Pretet JI, Gay C, Schaal JP, Reithmuller D. Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge. *Presse Med.* 2001;30:1017-1023.

146. Moyle GJ, Gazzard BG, Cooper DA, Gatell J. Antiretroviral therapy for HIV infection. A knowledge-based approach to drug selection and use. *Drugs* 1998; 55: 383-404.
147. Muñoz M, Castellsagué X, Berrington de Gonzalez A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24S3:S1-S10.
148. Muñoz N, Bosch Xf, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, Snijders P, Meijer C. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*.2003; 348:518-527.
149. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. *Lancet*. 2002;359(9312):1093-101.
150. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJL, Bosch Fx. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002. 359:1093-1101.
151. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810-9.
152. Nishimura A, Ono T, Ishimoto A, Dowhanick JJ, Frizzell MA, Howley PM, Sakai H. Mechanisms of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cervical cancer cell growth inhibition. *J Virol*. 2000 Apr;74(8):3752-60.
153. Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, Whitby D, Munroe DJ. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest Clin*. 2009 Jun;50(2):203-12.
154. Oldstone MBA. HIV versus cytotoxic T lymphocytes – The war being lost. *New Engl J Med* 1997; 337: 1306-8.
155. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and

- 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 ;369(9580):2161-70.
156. Palefsky J. Biology of HPV in HIV infection. *Adv Dent Res*. 2006;19(1):99-105
157. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 Suppl 3:S3/140-6. Epub 2006 Jun 23. Review.
158. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):41-6. Review.
159. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60.
160. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2003 Jul 10;105(5):687-91
161. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108
162. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
163. Perrons CH, Jelley R, Kleter B, Quint W, Brink N. Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF10/LiPA. *J Clin Virol*. 2005. 32:278-285.
164. Perrons Ch, Kleter B, Jelley R, Jalal H, Quint W, Tedder R. Detection and genotyping of papillomavirus DNA by SPF 10 and MY09/11 primers in cervical cells taken from women attending a colposcopy clinic. *J Med Virol*. 2002. 67:246-252.
165. Pett MR, Alazawi Wof, Roberts I, Dowen S, Smith Di, Stanley MA, Coleman N. Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res*. 2004; 64:1359-1368.
166. Piatak M Jr, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, Hahn BH, Shaw GM, Lifson JD. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*. 1993 Mar 19;259(5102):1749-54.

167. Protocolo de las actividades para el cribado del cáncer de cuello uterino en la atención primaria. Plan director de oncología. Instituto catalán de oncología (ICO). Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.2006
168. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, Méndez C, Bosch FX. 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 Apr;12(2):82-9.
169. Puig-Tintoré. Impact in screening practices. International workshop on HPV and Cancer.HPV and genital cancer prevention in the XXI century: Vaccination and screening. Barcelona , November 2007.
170. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, Coultée F, Franco E. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol, Biomark and Prev.* 2003; 12:485-490.
171. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study.*Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):617.e1-7. Epub 2008 Sep 16.
172. Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, Dembele B, Critchlow CW, N'Doye I, Kiviat NB. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis.* 2007 Sep 15;196(6):887-94. Epub 2007 Aug 7.
173. Royce RA, Seña A, Cates W JR, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* 1997 Apr 10;336(15):1072-8. Review. No abstract available. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Sep 11;337(11):799.
174. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. 2002. La infección por el virus papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Pública Mex.* 2002. 44:442-447.
175. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996 Aug 15;125(4):257-64. Erratum in: *Ann Intern Med* 1997 Jan 15;126(2):174.
176. Schafer A, Friedmann W, Mielke M, Schwartlander B, Koch MA. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the

- human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593-9.
177. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:727-746.
178. Schiffman M, Krújer-Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*.2003; 31:14-19.
179. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Mar 18;84(6):394-8. Review.
180. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus: implications for immune-based therapies. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1738-55. Epub 2001 May 16. Review.
181. Shin HR, Lee DH, Herrero R, Smith JS, Vacarella S, Hong SH, Jung KY, Kim HH, Park UD, Cha HS, Park S, Touze A, Muñoz N, Snijders PJ, Meijer CJ, Coursaget P, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. *Int J Cancer*. 2003;103:413-421.
182. Sirera G, Videla S, Castella E et al. Contribution of human papillomavirus second-generation hybrid capture test for the diagnosis of cervical pathology in HIV-infected outpatients. *Med Clin (Barc.)* 2005;125(4):127-31.
183. Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica del SIDA/HIV/ITS en Catalunya (SIVES) : Informe bianual. Barcelona : Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2008
184. Situación de la pandemia del SIDA 2007. ONUSIDA, Organización Mundial de la salud (OMS)
185. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types.23rd International papillomavirus conference and clinical workshop Abstract PL 1-6, Prague, September 1-7 2006.
186. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, Meijer CJ, Van Den Brule AJ, Franceschi S. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer*. 2004;111(3):431-9.

187. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsagué X, Meijer CJM, Van Den Brule AJC, Franceschi S, Ashley R. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1604- 1613.
188. Soto-De Leon SC, Camargo M, Sanchez R, Leon S, Urquiza M, Acosta J, Monsalve D, Rodriguez LE, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Prevalence of infection with high-risk human papillomavirus in women in Colombia. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Jan;15(1):100-2. Epub 2008 Dec 19.
189. Sotrel A, Dal Canto MC. HIV-1 and its causal relationship to immunosuppression and nervous system disease in AIDS. *Hum Pathol.* 2000 Oct;31(10):1274-98. Review.
190. Southern SA, Herrington CS. Disruption of cell cycle control by human papillomavirus with special reference to cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.*2000; 10:263-274.
191. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S106-13. Epub 2006 Jun 23
192. Steenbergen RDM, De Wilde J, Wilting Sm, Brink Aatp, Snijders PJF, Meier CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol.* 2005. S32:25-33.
193. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Hall C, Bacon M, Levine AM, Watts DH, Silverberg MJ, Xue X, Schlecht NF, Melnick S, Palefsky JM. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 20;97(8):577-86.
194. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, Duerr A, Massad LS, Celentano DD, Hall C, Fazzari M, Cu-Uvin S, Bacon M, Schuman P, Levine AM, Durante AJ, Gange S, Melnick S, Burk RD. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jul 16;95(14):1062-71.
195. 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 May;85(5 Pt 1):680-6.
196. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997 Nov 6;337(19):1343-9.

197. Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 May;65(2):171-81.
198. Thierry F, Benotmane MA, Demeret C, Mori M, Teissier S, Desaintes C. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64:895- 903.
199. Tjalma, Van Waes TR, Van Den Eeden Le, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005. 19:469-483.
200. Tornesello MI, Duraturo MI, Salatiello I, Buonaguro L, Losito S, Botti G, Stellato G, Greggi S, Piccoli R, Pilotti S, Stefanon B, De Palo G, Franceschi S, Buonaguro F. Analysis of human papillomavirus type-16 variants in Italian women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *J Med Virol.* 2004. 74:117-126.
201. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med.* 1997 Nov 15;127(10):922-46.
202. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, Llatjos M, Bofill M, Clotet B, Sirera G; HIV-HPV Study Group. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Feb 1;50(2):168-75.
203. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24(27-28)
204. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT,

- Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271-8.
205. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgren K, Krogh G, Lehtinen M, Malm C, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Bryan J, Esser MT, Singhs HL, Saah AJ, Barr E. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1459
206. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-dios XM, Borrás J, Parkin DM. Internacional trenes in incidente of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2000; 86:429-435.
207. Von Knebel DM. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer*. 2002 Nov;38(17):2229-42. Review.
208. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Sha KV, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999;189:12-9
209. Wesness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*.1990; 248:76-79.
210. Williams DR. Missed opportunities in monitoring socioeconomic status. Nov-Dec;112(6): Public Health Rep. 1997; 492-4. Review.
211. Womack SD, Chirenje ZM, Gaffikin L, Blumenthal PD, McGrath JA, Chipato T, Ngwalle S, Munjoma M, Shah KV. HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection. *Int J Cancer*. 2000 Jan 15;85(2):206-10.
212. Worl health organization / Institut Catalan de oncologia. Information Centre on Human Papilloma Virus and cervical cancer.
213. Wright T, Ellerbrock T, Chiasson M et al. Cervical intreaepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolau smears. *Obstet Gynecol* 1994;84:591-597.
214. Zur Hausen A, De Villiers EM. Human papillomaviruses. *Annu Rev Microbiol*. 1994 ; 48:427-447.

215. Zur hausen H. 2002. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2:342-350.
216. Zur Hausen H. Viruses in human cancers. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1167-73. Review

12. ANEXOS

Anexo N° 1:

- **Cuestionario 1: Clínico-epidemiológico basal**
- **Cuestionario 2: 1ª visita**
- **Cuestionario 3: 2ª visita**
- **Cuestionario 4: 3ª visita**
- **Cuestionario en blanco**
- **Hoja adicional cuestionario clínico**
- **Cuestionario mínimo común de datos**

Monitorització de la prevalença de la infecció per HPV i lesions cervicals en dones infectades per HIV

2007

QÜESTIONARI 1: CLÍNIC-EPIDEMIOLÒGIC BASAL

CENTRE

- 1 HOSPITAL CLÍNIC (01)
- 2 HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (02)
- 3 HOSPITAL DE BELLVITGE (03)
- 4 CONSORCI SANITARI PARC TAULÍ (04)
- 5 HOSPITAL DE MATARÓ (05)
- 6 HOSPITAL GENERAL DE L'HOSPITALET (06)
- 7 HOSPITAL DE PALAMÓS (07)
- 8 HOSPITAL DE VILAFRANCA (08)
- 9 HOSPITAL DE SANT PAU (09)

CONSENTIMENT

- 1 SI
- 2 NO

DATA DE L'ENTREVISTA ____ / ____ / ____

NOM DE L'ENQUESTADOR: _____

- CATEGORIA DE L'ENQUESTADOR:
- 1 Ginecòleg
 - 2 Infermer/a
 - 3 Metge resident
 - 4 Altres, especificar: _____

Identificador: Dos primeres lletres dels dos cognoms – data de naixement – Sexe (02= dona)

Identificador: _____ / ____ / _____

Identificador: _____ / _____ / _____

SECCIÓ1. FACTORS SOCIO-DEMOGRÁFICS

- 1 Data de naixement _____ mes _____ any
(si no recorda anotar 99)
- 2 Lloc de naixement
Espanya 1
altre país (especif: _____). 2
no sap / no contesta..... 99
- 3 Si ets estrangera, ¿quin any vas arribar a Catalunya? _____ any
(si no recorda anotar 55)
- 4 ¿Pots dir-me el teu estat civil?
soltera..... 1
casada / en parella..... 2
viuda..... 3
divorciada/ separada..... 4
no sap / no contesta..... 99
- 5 Si tens parella actualment ¿Quina edat té? _____ anys
- 6 ¿Quin és el teu nivell d'estudis?
no sé llegir ni escriure..... 1
sé llegir ni escriure..... 2
estudis primaris / graduat escolar..... 3
estudis secundaris / baxillerat..... 4
formació professional..... 5
estudis universitaris..... 6
altre (especif: _____)..... 7
no sap / no contesta..... 99
- 7 ¿Estàs treballant a l'actualitat?
Sí..... 1
No 2 → **P9**
no sap / no contesta..... 99
- 8 Si sí ¿Pots dir-me en què treballes?
Empresària 1
Prof. liberal..... 2
Treb. per conta aliena 3
no sap / no contesta..... 99

SECCIÓ 2. ACTIVITAT SEXUAL

En aquest part del qüestionari ens agradaria preguntar-te sobre la teva activitat sexual amb el(s) teu(s) company(s). Sabem que aquests aspectes són personals i que algunes vegades pots dubtar abans de contestar. A l'actualitat sabem que els hàbits sexuals poden modificar el nivell de salut. Esperem que les teves respostes siguin el més completes i veraces. Et recordem que mantindrem la confidencialitat i l'anonimat de totes aquestes dades.

- 10 ¿Has tingut alguna relació sexual amb penetració?
- | | | | |
|--|---------------------------|-----|-----|
| | Si..... | 1 | |
| | No | 2 → | P14 |
| | no sap / no contesta..... | 99 | |
-
- 11 Si sí ¿A quina edat vas tenir la teva primera experiència sexual amb penetració?
- | | | | |
|--|---------------------------|----|--|
| | ___ anys | | |
| | no sap / no contesta..... | 99 | |
-
- 12 ¿Amb quants homes has mantingut alguna relació sexual amb penetració al llarg de la teva vida?
- | | | | |
|--|---------------------------|----|--|
| | 1..... | 1 | |
| | 2-3..... | 2 | |
| | 4-5..... | 3 | |
| | 6-10..... | 4 | |
| | 11-20..... | 5 | |
| | + de 20..... | 6 | |
| | no sap / no contesta..... | 99 | |
-
- 13 Si has tingut més d'un company ¿Amb quants homes has mantingut alguna relació sexual amb penetració en els darrers 6 mesos?
- | | | | |
|--|---------------------------|----|--|
| | 1..... | 1 | |
| | 2-3..... | 2 | |
| | 4-5..... | 3 | |
| | 6-10..... | 4 | |
| | 11-20..... | 5 | |
| | + de 20..... | 6 | |
| | no sap / no contesta..... | 99 | |

14 Al llarg de la teva vida ¿Has utilitzat algun dels següents mètodes anticonceptius?

- 14.1 Anticonceptiu oral (la píldora): 1 2 99
- 14.2 DIU: : 1 2 99
- 14.3 Preservatiu o condó: 1 2 99
- 14.4 Ritme/Ogino/Coitus interruptus: 1 2 99
- 14.5 Diafragma-esponja/espermicida: 1 2 99
- 14.6 Lligadura de trompes: 1 2 99 **Edat** _____
- 14.7 Vasectomia últim marit/company : 1 2 99 **Edat (teva)**_____
- 14.8 Inyectable o parche: 1 2 99
- 14.9 Anell vaginal: 1 2 99

1-si 2 no 99-no sabe/no contesta

15 Si utilizes el preservatiu ¿Amb quina freqüència l'has utilitzat en els darrers 6 mesos?

	Sempre	Regularment	Ocasionalment	Mai
Company estable/novio/marít (Relació de més de 6 mesos de duració)	1	1	2	3
Company esporàdic (Relació de menys de 6 mesos de duració)	2	1	2	3

16 Si has pres anticonceptius hormonal ¿Durant quant de temps els has pres en total?

- Com anticonceptiu hormonal s'inclou la píndola, l'anell vaginal, implants, "parches" i injeccions.*
- Mai..... 1 → **P18**
- Menys d'1 any..... 2
- D'1-5 anys..... 3
- De 6-10 anys..... 4
- + de 10 anys..... 5
- no sap/ no contesta..... 99


17 ¿Quant temps ha transcorregut des de la última vegada que vas prendre un anticonceptiu hormonal?

- Mai n'ha pres..... 1
- N'utilitza actualment..... 2
- Menys d'1 any..... 3
- De 1-5 anys..... 4
- De 6-10 anys..... 5
- + de 10 anys..... 6
- no sap/ no contesta..... 99

18 ¿Has mantingut relacions sexuals a canvi de diners, drogues i/o obsequis?

- Si..... 1
- No..... 2
- no sap/ no contesta..... 99

SECCIÓ 3. ESTAT DE SALUT

19	¿Quantes vegades has estat embarassada? (incloure tant els embarassos amb part com els avortaments)	___ embarassos no sap/ no contesta.....	99	
19.1	¿Has tingut alguna vegada algun avortament voluntari?	sí..... no..... no sap/ no contesta.....	1 2 99	
20	¿Has tingut alguna vegada alguna infecció de transmissió sexual (ITS)?	sí..... no..... no sap/ no contesta.....	1 2 99	→ P21
20.1	Si és que sí, ¿Quina/es?	herpes (genital/anal)..... salpingitis/ malaltia pèlvica inflamatòria /infecció de trompes, ovaris..... gonorrea..... vaginitis bacteriana..... tricomoniasis..... candidiasis/ fongs..... ulcera genital..... sífilis..... berrugues genitals/ papil·lomes..... infecció per clamídia..... Hepatitis B..... Hepatitis C..... altres ETS (específ: _____)..... no sap/ no contesta.....	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 99	
	 <i>Es pot marcar més d'una resposta</i>			
21	¿Quants Papanicolau t'han practicat al llarg de la teva vida?			
	<i>El papanicolau també es coneix amb el nom de citologia o Lac. És una prova en la que el ginecòleg/a recull una mostra de cèl·lules del coll de l'úter.</i>	0..... 1..... 2-5..... 6-10..... +11..... no sap/ no contesta.....	1 2 3 4 5 99	→ P27
22	¿A quina edat se't va practicar el primer Pap?	___ anys no sap/ no contesta.....	99	
23	¿A quina edat se't va practicar el darrer Pap?			
	Nom del centre on se't va realitzar el darrer Pap: _____	___ anys no sap/ no contesta.....	99	
24	¿Te'n recordes de com va ser el resultat de l'últim Pap?	Normal..... Amb alguna alteració..... no sap/ no contesta.....	1 2 99	

25 ¿Quan va ser l'últim Pap amb un resultat normal?

Fa menys de 2 anys.....	1
De 2-3 anys.....	2
Més de 3 anys.....	3
no sap/ no contesta.....	99

26 ¿Amb quina freqüència, en promig, t'has realitzat un Pap?

1 a l'any.....	1
1 cada 2-3 anys.....	2
1 cada 4-5 anys.....	3
1 cada 6-10 anys.....	4
Menys d'1 cada 10 anys.....	5
no sap/ no contesta.....	99

27 ¿T'han realitzat alguna Biòpsia del coll de l'úter?

Una biòpsia es una prova en la que s'extreu un tros del teixit de l'úter per a analitzar-lo després en un laboratori.

Sí.....	1
No.....	2
no sap/ no contesta.....	99

Nom del centre on es va realitzar la última biòpsia:

28 Has rebut algun tractament previ en el coll de l'úter?

No.....	1
Crioteràpia.....	2
Nansa diatèrmica.....	3
Conització.....	4
Làser.....	5
Altres.....	6
no sap/ no contesta.....	99

29 ¿T'has vacunat contra el virus del Papil·loma humà?

Sí.....	1
No.....	2
no sap/ no contesta.....	99

Data primera dosi: _____

Data segona dosi: _____

Data tercera dosi: _____

SECCIÓ 2. ÚS DE DROGUES

- 30 ¿Consumeixes alcohol regularment?
Per alcohol entenem cerveses, vi, "chupitos", combinats.
- | | | | | |
|--|-------------------------|---|-----|------------|
| | Sí..... | 1 | | P32 |
| | No..... | | 2 → | |
| | No sap/no contesta..... | | 99 | |
-
- 31 ¿Quant alcohol consumeixes en una setmana normal?
Si no ho sap, preguntar el consum diari i multiplicar pels dies que beu a la setmana
- | | | | | |
|--|-----------------------------|--|----|--|
| | Copes, combinats: _____ | | | |
| | Cerveses: _____ | | | |
| | Vins: _____ | | | |
| | no prenc res d'alcohol..... | | 88 | |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 32 ¿Ets fumadora?
- | | | | | |
|--|--------------------------|-----|-----|------------|
| | No..... | 1 → | | P36 |
| | Exfumadora..... | | 2 → | P34 |
| | Fumadora actual..... | | 3 → | P33 |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 33 Si ets fumadora ¿Quants anys fa que fumes?
- | | | | | |
|--|--------------------------|--|----|--|
| | _____ anys | | | |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 34 Si ets exfumadora ¿Durant quants anys has fumat?
- | | | | | |
|--|--------------------------|--|----|--|
| | _____ anys | | | |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 35 ¿Quantes cigarretes fumes/fumaves al dia?
- | | | | | |
|--|--------------------------|---|----|--|
| | 1-5..... | 1 | | |
| | 6-10..... | | 2 | |
| | 10-20..... | | 3 | |
| | + de 20..... | | 4 | |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 36 ¿Has consumit algun tipus de droga il·legal al llarg de la teva vida?
- | | | | | |
|--|--------------------------|---|-----|------------|
| | sí..... | 1 | | |
| | no..... | | 2 → | P41 |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |
-
- 37 ¿Quants anys (edat) tenies quan vas provar qualsevol tipus de droga per primera vegada?
- | | | | | |
|--|--------------------------|--|----|--|
| | ___ anys | | | |
| | no sap/ no contesta..... | | 99 | |

38 De la següent llista ¿Em podries dir si has consumit en els últims 12 mesos alguna d'aquestes drogues?

	Regularment	Ocasionalment	Mai	No sap/no contesta
Cannabis (porro, marihuana)	1	2	3	99
Heroïna	1	2	3	99
Cocaïna	1	2	3	99
Heroïna + cocaïna (<i>speedball</i>)	1	2	3	99
Tranquil·litzants o pastilles per a dormir	1	2	3	99
Pastilles o drogues de disseny (èxtasis, Eva, ...)	1	2	3	99
Altres drogues (especificar): _____	1	2	3	99

39 ¿Has consumit alguna vegada drogues injectades?

sí..... 1
no..... 2 → P41
no sap/ no contesta..... 99

40 ¿Has utilitzat alguna vegades xeringuilles ja usades?

Sí 1
no 2
no sap/ no contesta..... 99

HISTÒRIA GINECOLÒGICA PRÈVIA

Dades a emplenar pel ginecòleg/a o personal de infermeria a partir de la historia clínica.

41 ¿Hi ha antecedents de citologia prèvia?

Si..... 1
No..... 2
no sap/ no contesta..... 99

42 Resultat última citologia

Nom del centre on es va realitzar:

Normal..... 1
ASCUS..... 2
SIL-L..... 3
SIL-H..... 4
AGNUS..... 5
Adenocarcinoma..... 6
Carcinoma Epidermoide..... 7
no sap/ no contesta..... 99

43 Temps des de la última citologia

Menys de 2 anys..... 1
De 2-3 anys..... 2

	Més de 3 anys.....	3	
	no sap/ no contesta.....	99	
44	¿Hi ha antecedents de colposcòpia prèvia?		
	Si.....	1	
	No.....	2 →	P46
	no sap/ no contesta.....	99	
45	Resultat última colposcòpia		
	Normal.....	1	
	Anormal.....	2	
	Patologia:		
	Nom del centre on es va realitzar:		

	no sap/ no contesta.....	99	
46	¿Hi ha antecedents de biòpsia cervical prèvia?		
	Si.....	1	
	No.....	2 →	P49
	no sap/ no contesta.....	99	
47	Resultat de la última biòpsia		
	Negativa.....	1	
	CIN I.....	2	
	CIN II.....	3	
	CIN III.....	4	
	Càncer.....	5	
	no sap/ no contesta.....	99	
	Nom del centre on es va realitzar:		

48	Temps des de la última biòpsia		
	Menys de 2 anys.....	1	
	De 2-3 anys.....	2	
	Més de 3 anys.....	3	
	no sap/ no contesta.....	99	
49	Ha rebut algun tractament previ		
	No.....	1	
	Crioteràpia.....	2	
	Nansa diatèrmica.....	3	
	Conització.....	4	
	Làser.....	5	
	Altres.....	6	
	no sap/ no contesta.....	99	

MOLTESS GRÀCIES PER LA TEVA COL·LABORACIÓ

NOTES I COMENTARIS DE L'ENTREVISTADOR/A

Monitorització de la prevalença de la infecció per HPV i lesions cervicals en dones infectades per HIV

2007

QÜESTIONARI 2: 1ª VISITA

CENTRE

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1 | HOSPITAL CLÍNIC (01) |
| 2 | HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL (02) |
| 3 | HOSPITAL DE BELLVITGE (03) |
| 4 | CONSORCI SANITARI PARC TAULÍ (04) |
| 5 | HOSPITAL DE MATARÓ (05) |
| 6 | HOSPITAL GENERAL DE L'HOSPITALET (06) |
| 7 | HOSPITAL DE PALAMÓS (07) |
| 8 | HOSPITAL DE VILAFRANCA (08) |
| 9 | HOSPITAL DE SANT PAU (09) |

CONSENTIMENT

- | | |
|---|----|
| 1 | SI |
| 2 | NO |

DATA DE L'ENTREVISTA: ____ / ____ / ____

NOM DE L'ENQUESTADOR: _____

CATEGORIA DE L'ENQUESTADOR:

1	Ginecòleg
5	Infermer/a
6	Metge resident
7	Altres, especificar: _____

Identificador: Dos primeres lletres dels dos cognoms – data de naixement – Sexe (02= dona)

Identificador: _____ / ____ / _____

Identificador: _____ / _____ / _____

PRIMERA VISITA

- 1 DATA: _____ / _____ / _____
- 2 Resultats Citologia 1a Visita:
Data Recollida Mostra: _____
- | | |
|--------------------------|----|
| Negativa..... | 1 |
| ASCUS..... | 2 |
| L-SIL..... | 3 |
| H-SIL..... | 4 |
| Carcinoma escamós..... | 5 |
| No sabe/no contesta..... | 99 |
- 3 Infeccions destacades a la mostra citològica
- | | |
|-------------------|---|
| Càndida..... | 1 |
| Tricomones..... | 2 |
| Gardenerella..... | 3 |
| Herpes virus..... | 4 |
| Altres: _____ | 5 |
| Cap..... | 6 |
- 4 ¿S'ha realitzat una colposcòpia?
- | | |
|---------|---|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
- 5 Si si, resultat colposcòpia 1a Visita:
Data: _____
- | | |
|--------------------------|----|
| Normal..... | 1 |
| Anormal..... | 2 |
| Patològica: | |
| _____ | |
| _____ | |
| _____ | |
| _____ | |
| No sabe/no contesta..... | 99 |
- 6 ¿S'ha realitzat una biòpsia cervical?
- | | |
|---------|---|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
- 7 Resultat de la biòpsia 1a Visita:
Data: _____
- | | |
|--------------------------|----|
| Negativa..... | 1 |
| CIN I..... | 2 |
| CIN II..... | 3 |
| CIN III..... | 4 |
| Càncer..... | 5 |
| No sabe/no contesta..... | 99 |

8 ¿S'ha recomanat algun tractament?

Si..... 1

No..... 2

Identificador: _____ / _____ / _____

2ª VISITA SEGUIMENT

- 1 DATA: _____ / _____ / _____
- 2 Des de la darrera visita, ha tingut un nou company sexual?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 3 Amb aquest nou company, amb quina freqüència ha utilitzat el preservatiu?
- | | |
|-------------------------|----|
| Sempre..... | 1 |
| Regularment..... | 2 |
| Ocasionalment..... | 3 |
| Mai..... | 4 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 4 Des de la darrera visita, ha modificat el seu consum de anticonceptius hormonal?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 5 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|----------------------------------|----|
| Ha començat a fer-ne servir..... | 1 |
| Ha deixat de fer-ne servir..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 6 Des de la darrera visita, ha modificat el seu hàbit tabàquic?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 7 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|-------------------------|----|
| Ha tornat a fumar..... | 1 |
| Ha deixat de fumar..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 8 Des de la darrera visita, se li ha fet algun tractament al coll uterí?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si, especificar: _____ | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 9 Resultats Citologia 2ª Visita:
- | | |
|--------------------------|----|
| Negativa..... | 1 |
| ASCUS..... | 2 |
| L-SIL..... | 3 |
| H-SIL..... | 4 |
| Carcinoma escamós..... | 5 |
| No sabe/no contesta..... | 99 |
- Data Recollida Mostra: _____

10	Infeccions destacades a la mostra citològica	Càndida..... 1 Tricomones..... 2 Gardenerella..... 3 Herpes virus..... 4 Altres: _____ 5 Cap..... 6
11	¿S'ha realitzat una colposcòpia?	Si..... 1 No..... 2
12	Si si, resultat colposcòpia 2 ^a Visita: Data: _____	Normal..... 1 Anormal..... 2 Patologia: _____ _____ _____ _____ No sabe/no contesta..... 99
13	¿S'ha realitzat una biòpsia cervical?	Si..... 1 No..... 2
14	Resultat de la biòpsia 2 ^a Visita: Data: _____	Negativa..... 1 CIN I..... 2 CIN II..... 3 CIN III..... 4 Càncer..... 5 No sabe/no contesta..... 99
15	¿S'ha recomanat algun tractament?	Si..... 1 _____ _____ _____ _____ No..... 2

Identificador: _____ / _____ / _____

3ª VISITA SEGUIMENT

- 1 DATA: _____ / _____ / _____
- 2 Des de la darrera visita, ha tingut un nou company sexual?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 3 Amb aquest nou company, amb quina freqüència ha utilitzat el preservatiu?
- | | |
|-------------------------|----|
| Sempre..... | 1 |
| Regularment..... | 2 |
| Ocasionalment..... | 3 |
| Mai..... | 4 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 4 Des de la darrera visita, ha modificat el seu consum de anticonceptius hormonal?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 5 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|----------------------------------|----|
| Ha començat a fer-ne servir..... | 1 |
| Ha deixat de fer-ne servir..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 6 Des de la darrera visita, ha modificat el seu hàbit tabàquic?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 7 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|-------------------------|----|
| Ha tornat a fumar..... | 1 |
| Ha deixat de fumar..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 8 Des de la darrera visita, se li ha fet algun tractament al coll uterí?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si, especificar: _____ | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 9 Resultats Citologia 3ª Visita:
- | | |
|--------------------------|----|
| Negativa..... | 1 |
| ASCUS..... | 2 |
| L-SIL..... | 3 |
| H-SIL..... | 4 |
| Carcinoma escamós..... | 5 |
| No sabe/no contesta..... | 99 |
- Data Recollida Mostra: _____

10	Infeccions destacades a la mostra citològica	Càndida..... 1 Tricomones..... 2 Gardenerella..... 3 Herpes virus..... 4 Altres: _____ 5 Cap..... 6
11	¿S'ha realitzat una colposcòpia?	Si..... 1 No..... 2
12	Si si, resultat colposcòpia 3 ^a Visita: Data: _____	Normal..... 1 Anormal..... 2 Patologia: _____ _____ _____ _____ No sabe/no contesta..... 99
13	¿S'ha realitzat una biòpsia cervical?	Si..... 1 No..... 2
14	Resultat de la biòpsia 3 ^a Visita: Data: _____	Negativa..... 1 CIN I..... 2 CIN II..... 3 CIN III..... 4 Càncer..... 5 No sabe/no contesta..... 99
15	¿S'ha recomanat algun tractament?	Si..... 1 _____ _____ _____ _____ No..... 2

Identificador: _____ / _____ / _____

VISITA SEGUIMENT _____

- 1 DATA: _____ / _____ / _____
- 2 Des de la darrera visita, ha tingut un nou company sexual?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 3 Amb aquest nou company, amb quina freqüència ha utilitzat el preservatiu?
- | | |
|-------------------------|----|
| Sempre..... | 1 |
| Regularment..... | 2 |
| Ocasionalment..... | 3 |
| Mai..... | 4 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 4 Des de la darrera visita, ha modificat el seu consum de anticonceptius hormonal?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 5 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|----------------------------------|----|
| Ha començat a fer-ne servir..... | 1 |
| Ha deixat de fer-ne servir..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 6 Des de la darrera visita, ha modificat el seu hàbit tabàquic?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si..... | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 7 Si si, com l'ha modificat?
- | | |
|-------------------------|----|
| Ha tornat a fumar..... | 1 |
| Ha deixat de fumar..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 8 Des de la darrera visita, se li ha fet algun tractament al coll uterí?
- | | |
|-------------------------|----|
| Si, especificar: _____ | 1 |
| No..... | 2 |
| No sap/no contesta..... | 99 |
- 9 Resultats Citologia _____ Visita: _____
- | | |
|--------------------------|----|
| Negativa..... | 1 |
| ASCUS..... | 2 |
| L-SIL..... | 3 |
| H-SIL..... | 4 |
| Carcinoma escamós..... | 5 |
| No sabe/no contesta..... | 99 |
- Data Recollida Mostra: _____

10	Infeccions destacades a la mostra citològica	Càndida..... 1 Tricomones..... 2 Gardenerella..... 3 Herpes virus..... 4 Altres: _____ 5 Cap..... 6
11	¿S'ha realitzat una colposcòpia?	Si..... 1 No..... 2
12	Si si, resultat colposcòpia _____ Visita: Data: _____	Normal..... 1 Anormal..... 2 Patologia: _____ _____ _____ _____ No sabe/no contesta..... 99
13	¿S'ha realitzat una biòpsia cervical?	Si..... 1 No..... 2
14	Resultat de la biòpsia _____ Visita: Data: _____	Negativa..... 1 CIN I..... 2 CIN II..... 3 CIN III..... 4 Càncer..... 5 No sabe/no contesta..... 99
15	¿S'ha recomanat algun tractament?	Si..... 1 _____ _____ _____ _____ No..... 2

Full adicional questionari clínic

1	S'ha realitzat vaginoscòpia?	Si..... 1 No..... 2
2	Si, si resultat vaginoscòpia	Normal..... 1 Anormal..... 2 Patològica: _____ _____ _____ No sap/no contesta..... 99
3	S'ha realitzat biòpsia vaginal?	Si..... 1 No..... 2
4	Resultats biòpsia vaginal: Data Recollida Mostra: _____	Negativa..... 1 VAIN1..... 2 VAIN2..... 3 VAIN3..... 4 Càncer vaginal..... 5 No sap/no contesta..... 99
5	S'ha realitzat vulvoscòpia?	Si..... 1 No..... 2
6	Si, si resultat vulvoscòpia 1 ^a visita	Normal..... 1 Anormal..... 2 Patològica: _____ _____ _____ No sap/no contesta..... 99
7	S'ha realitzat biòpsia vulvar?	Si..... 1 No..... 2

8	Resultats biòpsia vulvar:		
	Data Recollida Mostra: _____	Negativa.....	1
		VIN1.....	2
		VIN2.....	3
		VIN3.....	4
		Càncer vulvar.....	5
		No sap/no contesta.....	99
1	S'ha realitzat vaginoscòpia?		
		Si.....	1
		No.....	2
2	Si, si resultat vaginoscòpia		
		Normal.....	1
		Anormal.....	2
		Patològica:	

		No sap/no contesta.....	99
3	S'ha realitzat biòpsia vaginal?		
		Si.....	1
		No.....	2
4	Resultats biòpsia vaginal:		
	Data Recollida Mostra: _____	Negativa.....	1
		VAIN1.....	2
		VAIN2.....	3
		VAIN3.....	4
		Càncer vaginal.....	5
		No sap/no contesta.....	99
5	S'ha realitzat vulvoscòpia?		
		Si.....	1
		No.....	2
6	Si, si resultat vulvoscòpia 1 ^a visita		
		Normal.....	1
		Anormal.....	2
		Patològica:	

		No sap/no contesta.....	99
7	S'ha realitzat biòpsia vulvar?		
		Si.....	1
		No.....	2

8 Resultats biòpsia vulvar:

Data Recollida Mostra: _____

Negativa.....	1
VIN1.....	2
VIN2.....	3
VIN3.....	4
Càncer vulvar.....	5
No sap/no contesta.....	99

Monitorització de la prevalença de la infecció per HPV i lesions cervicals en dones infectades pel HIV

2007

QÜESTIONARI MÍNIM COMÚ DE DADES PER A PACIENTS QUE NO VULGUIN PARTICIPAR EN L'ESTUDI

CENTRE

- 01 HOSPITAL CLÍNIC
- 02 HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL
- 03 HOSPITAL DE BELLVITGE
- 04 CONSORCI SANITARI PARC TAULÍ
- 05 HOSPITAL DE MATARÓ
- 06 HOSPITAL GENERAL DE L'HOSPITALET
- 07 HOSPITAL DE PALAMÓS
- 08 HOSPITAL DE VILAFRANCA
- 09 HOSPITAL DE SANT PAU (09)

CONSENTIMENT

2 **NO**

DATA DE L'ENTREVISTA ____ / ____ / ____

NOM ENQUESTADOR: _____

Identificador: Dos primeres lletres dels dos cognoms – data de naixement – Sexe (02=
dona)

Identificador: ____ ____ ____ / ____ / ____ ____

Identificador: _____ / _____ / _____

SECCIÓ 1. FACTORS SOCIO-DEMOGRÀFICS

- 1 Data de naixement _____ mes _____ any
(si no recorda anotar 99)
- 2 Lloc de naixement
Espanya 1
altre país específ: _____). 2
no sap / no contesta..... 99
- 3 Si ets estrangera, ¿Quin any vas arribar a Catalunya? _____ any
(si no recorda anotar 99)
- 4 ¿Pots dir-me el teu estat civil?
soltera..... 1
casada / en parella..... 2
viuda..... 3
divorciada/ separada..... 4
no sap/ no contesta..... 99
- 6 ¿Quin és el teu nivell d'estudis?
no sé llegir ni escriure..... 1
sé llegir i escriure..... 2
estudis primaris / graduat escolar..... 3
estudis secundaris / batxillerat..... 4
formació professional..... 5
estudis universitaris..... 6
altres (específ: _____)..... 7
no sap / no contesta..... 99
- 7 ¿Estàs treballant a la actualitat?
Sí..... 1
No 2
no sap / no contesta..... 99
- 8 Si sí ¿Pots dir-me en què treballes?
Empresària 1
Prof. liberal..... 2
Treb. Por compte aliè 3
No sap/no contesta 99

MOLTES GRÀCIES PER LA TEVA COLABORACIÓ

NOTES I COMENTARIS DE L'ENTREVISTADOR

Anexo N° 2:

- **Hoja de recogida de muestra**

Citologia líquida projecte HPV-PISCIS

Data de recollida: _____

Centre: _____

Nom de la persona que ha recollit la mostra:

Codi Etiqueta: _____

Anexo N° 3:

- **Hoja de información al paciente y consentimiento informado (Castellano y Catalán)**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PROYECTO HIV-HPV

Le invitamos a participar en un estudio titulado: **"Asociación entre la infección por el HIV y el virus del papiloma humano: Implicaciones para la prevención del cáncer de cervix en mujeres HIV positivas"**

. El estudio se lleva a cabo en el centro:

Por el Dr.:

Tendrá la oportunidad de hablar con su médico para aclarar todas sus dudas, y en el caso que decidiera no participar en el estudio esto no afectaría de ningún modo en la calidad de sus cuidados médicos futuros.

Antecedentes y objetivos del estudio:

Las lesiones precursoras premalignas y el cáncer de cervix continúan siendo un problema de salud pública aún no resuelto en las mujeres infectadas por el HIV. El virus del papiloma humano (HPV) está considerado como causa necesaria de lesiones premalignas y cáncer de cervix. El DNA del HPV ha sido detectado en más del 99% de todos los casos de cáncer de cervix¹ y está considerado un cáncer de origen viral que cumple los postulados de Koch. El HPV es una infección de transmisión sexual (ITS), y se ha asociado a factores de riesgo similares a otras ITS. En la actualidad se han identificado más de 100 genotipos de HPV de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar el tracto ano genital.

Realización del estudio

Este proyecto, que se anida dentro del proyecto PISCIS, se lleva a cabo en 9 hospitales catalanes. Durante su desarrollo **no** se le pedirá que acuda a su centro con más asiduidad que la de su seguimiento habitual. Simplemente algunos datos derivados de este seguimiento clínico serán almacenados y analizados conjuntamente con los del resto de pacientes incluidos en la cohorte. En ningún caso se recogerán el nombre y apellidos. Tampoco se le someterá a la realización de pruebas fuera de las habituales.

Posibles beneficios

Como beneficio usted conocerá su estado de salud y si se diera el caso de que estuviera infectada con el virus del papiloma humano y/o tuviera una lesión cervical, se le harían las pruebas pertinentes y el posterior tratamiento si fuera necesario. Además, los datos de su seguimiento, junto con los del resto de las participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que revertirá en un mejor conocimiento de la enfermedad, con la consiguiente mejora del cuidado, tanto suyo, como del resto de la comunidad de pacientes.

Participación voluntaria

Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega

encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. El abandono del estudio no condicionara en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

Confidencialidad:

Los resultados de las investigaciones y análisis de la información que ceda están afectados por las normativas de confidencialidad. Los datos obtenidos no tienen ninguna repercusión en su seguimiento clínico ni tratamiento. La información se incluirá en la historia clínica de su centro y los resultados serán analizados a través de un identificador propio del estudio por grupos de investigadores y expertos.

Si usted autoriza el almacenamiento de la muestra, ésta será enviada a un laboratorio dónde no será posible vincularla con su identidad ya que no constará ningún dato de identificación personal.

Eventualmente se podrá utilizar el su nombre y sus apellidos para este estudio, su uso se limitará únicamente al centro coordinador del estudio (Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i la SIDA de Catalunya) y el hospital donde se visita.

No dude en recabar más información o en hablar con su médico para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio

" Asociación entre la infección por el HIV y el virus del papiloma humano: Implicaciones para la prevención del cáncer de cervix en mujeres HIV positivas"

YO,

[Nombre y apellidos]

Declaro que:

- 1.- He leído la Hoja de Información que se adjunta este consentimiento.
- 2.- He podido hacer preguntas sobre la obtención de la muestra y su almacenamiento.
- 3.- He hablado y he aclarado las dudas con el Dr.

[Nombre y apellidos]

4.- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercute en mis cuidados médicos futuros.

5.- Comprendo que mi participación es voluntaria.

Fecha : _____

Firma del participante:

FULL D'INFORMACIÓ AL PACIENT PROJECTE HIV-HPV

L'invitem a participar en un estudi titulat: "**Asociació entre la infecció pel HIV i el virus del papil·loma humà: Implicacions para la prevenció del càncer de cèrvix en dones HIV positives**".

L'estudi es porta a terme en el centre:

Pel Dr.:

Tindrà l'oportunitat de parlar amb el seu metge per aclarir tots els seus dubtes, i en el cas que decidís no participar en l'estudi això no afectaria de cap manera a la qualitat de la seva atenció mèdica futura.

Antecedents i objectius de l'estudi:

Les lesions precursors premalignes i el càncer de cèrvix continuen estant un problema de salut pública encara no resolt en les dones infectades pel HIV. El virus del papil·loma humà (HPV) està considerat el causant de lesions premalignes i càncer de cèrvix. El DNA del HPV ha estat detectat en més del 99% de tots els casos de càncer de cèrvix i està considerat un càncer d'origen viral que compleix els postulats de Koch. El HPV és una infecció de transmissió sexual (ITS), i s'ha associat a factors de risc similars a altres ITS. Ara com ara s'han identificat més de 100 genotips de HPV dels quals aproximadament 40 poden infectar el tracte anus genital.

Realització de l'estudi

Aquest projecte, que s'inclou dins del projecte PISCIS, es porta a terme en 9 hospitals catalans. Durant el seu desenvolupament **no** se li demanarà que acudeixi al seu centre amb més assiduitat que la del seu seguiment habitual. Simplement algunes dades derivades d'aquest seguiment clínic seran emmagatzemades i analitzades de forma conjunta amb els de la resta de pacients inclosos en la cohort. En cap cas es recolliran el nom i cognoms. Tampoc se la sotmetrà a la realització de proves fora de les habituals.

Possibles beneficis

Com a benefici vostè coneixerà el seu estat de salut i, si es donés el cas que estigués infectada amb el virus del papil·loma humà i/o tingués una lesió cervical, se li farien les proves pertinents i el posterior tractament si fos necessari. A més a més, les dades del seu seguiment, juntament amb els de la resta de les participants, suposaran una important i valuosa font d'informació que revertirà en un millor coneixement de la malaltia, amb la consegüent millora de l'atenció, tant seva, com de la resta de la comunitat de pacients.

Participació voluntària

Recordi que pot retirar-se de l'estudi en qualsevol moment sense haver d'oferir cap explicació sobre les seves raons per fer-ho, encara que es prega encareidament que exposi qualsevol problema que sorgeixi al llarg de l'estudi. L'abandonament de l'estudi no condicionaria en absolut l'atenció mèdica que precisi en el futur.

Confidencialitat:

Els resultats de les investigacions i anàlisi de la informació que cedeixi estan afectats per les normatives de confidencialitat. Les dades obtingudes no tenen cap repercussió en el seu seguiment clínic ni tractament. La informació s'inclourà en la història clínica del seu centre i els resultats seran analitzats mitjançant un identificador propi de l'estudi per grups d'investigadors i experts.

Si vostè autoritza l'emmagatzematge de la mostra, aquesta serà enviada a un laboratori on no serà possible vincular-la amb la seva identitat ja que no constarà cap dada d'identificació personal.

Eventualment es podrà fer servir el seu nom i cognoms per aquest estudi, el seu ús es limitarà únicament al centre coordinador de l'estudi (Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i la SIDA de Catalunya) i l'hospital on es visita.

No dubti en reclamar més informació o a parlar amb el seu metge per aclarir qualsevol dubte, tant a l'inici de l'estudi com en qualsevol moment al llarg del mateix.

CONSENTIMENT PER ESCRIT

Títol de l'estudi:

"Asociació entre la infecció pel HIV i el virus del papil·loma humà: Implicacions para la prevenció del càncer de cèrvix en dones HIV positives".

JO,

[Nom i cognoms]

Declaro que:

- 1.- He llegit el Full d'Informació que s'adjunta a aquest consentiment.
- 2.- He pogut fer preguntes sobre l'obtenció de la mostra i el seu emmagatzematge.
- 3.- He parlat i he aclarit els dubtes amb el Dr.

[Nom i cognoms]

- 4.- Compréc que puc retirar-me de l'estudi quan vulgui, sense haver d'oferir explicacions i sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica futura.
- 5.- Compréc que la meva participació és voluntària.

Data : _____

Signatura del participant:

*Hay un único lugar en donde el ayer y el hoy se encuentran y se reconocen y se abrazan: ese lugar es
mañana.*

(Eduardo Galeano)